




ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

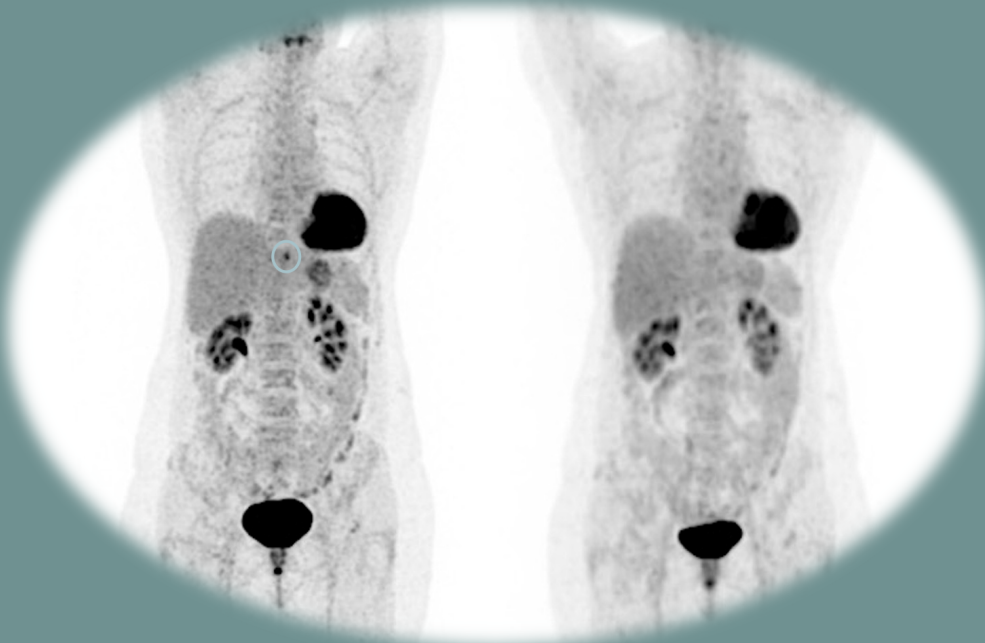
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DIGITAL RESPECTO A LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA ANALÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y NO ONCOLÓGICOS

DIEGO ALFONSO LÓPEZ MORA

Directores: Dra. M^a del Valle Camacho Martí y Dr. Alejandro Fernández León



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE
POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DIGITAL RESPECTO
A LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA ANALÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y NO
ONCOLÓGICOS**

Doctorando:

Diego Alfonso López Mora

Directores:

M^a del Valle Camacho Martí y Alejandro Fernández León

Tutor:

Ignasi Carrió Gasset

Barcelona, 2024

A Deniz y a mis hijos Emma y Lucas,
por ser mi inspiración, impulso y motor de vida.

A mis padres, hermanas, sobrinos y cuñados
por su apoyo incondicional a pesar de la distancia.

AGRADECIMIENTOS

En el culmen de este arduo viaje académico que ha sido mi tesis doctoral, quiero expresar mi profunda gratitud a todas las personas e instituciones que han contribuido de manera significativa a este logro. Sus apoyos, estímulos y consejos han sido esenciales para mi éxito.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, la Dra. Valle Camacho y el Dr. Alejandro Fernández, su guía experta, infinita paciencia y compromiso inquebrantable han sido esenciales para dar forma a esta investigación. Valle y Alex, les aseguro que este logro habría sido inalcanzable sin su invaluable asesoramiento y dedicación.

También quiero agradecer a mi tutor de tesis, el Dr. Ignasi Carrió. No solo por sus valiosas contribuciones, críticas constructivas y sugerencias que han enriquecido enormemente este trabajo, sino también por haber creído en mí desde el inicio de mi residencia y haberme impulsado en mi carrera investigativa.

Además, quiero expresar mi gratitud a la Dra. Montserrat Estorch por haberme orientado durante mi formación como médico nuclear. Montse, sus consejos han sido siempre muy valiosos para mi desarrollo profesional.

Al Dr. Joan Duch, le agradezco su apoyo en lo académico y sus palabras de aliento, comprensión y apoyo emocional en los momentos desafiantes. Joan, sus enseñanzas durante todos estos años han dejado una marca indeleble.

En el transcurso de mi investigación doctoral, quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Albert Flotats, cuyo papel desempeñado en las etapas iniciales de mi estudio resultó fundamental para moldear mis ideas y objetivos. La experiencia, conocimientos y consejos de Albert establecieron los cimientos esenciales de este trabajo.

A mis primeros residentes, Francisco Fuentes, Marina Sizova y Safae Abouzian, por contribuir de forma activa e incondicional en estos proyectos.

No puedo dejar de agradecer a todos los integrantes (médicos adjuntos, médicos residentes, enfermeros, técnicos, físicos, radiofarmacéuticos, administrativos y auxiliares) del servicio de Medicina Nuclear del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, quienes a lo largo de los años han sido testigos de mi crecimiento y maduración profesional. En particular, deseo destacar la invaluable contribución del físico Agustí Ruiz durante esta fase final de mi investigación, ya que sus aportes fueron fundamentales para perfeccionar y consolidar mis conocimientos en el campo de la física nuclear.

Gracias, a mi familia y amigos, quienes han estado a mi lado en cada aventura de mi vida. Su apoyo constante y su ejemplo de perseverancia continúan siendo una fuente inagotable de inspiración y han sido fundamentales para alcanzar mis metas.

También quiero expresar mi gratitud a todos los participantes de mi estudio, cuya colaboración fue esencial para la recopilación de datos y el desarrollo de mi investigación.

Por último, pero no menos importante, agradezco a todos mis compañeros del Hospital Parc Taulí por su apoyo en la fase final de este viaje académico.

Mi profundo agradecimiento se extiende a cada uno de ustedes. ¡Gracias!

LISTA DE ABREVIATURAS

[¹⁸F]F-Colina	Fluorocolina
[¹⁸F]F-DOPA	Fluorodopa
[¹⁸F]F-FAZA	Fluoroazomicina arabinósido
[¹⁸F]F-FES	Fluoroestradiol
[¹⁸F]F-FET	Fluorotirosina
[¹⁸F]F-FLT	Fluorotimidina
[¹⁸F]F-galacto-RGD	Fluoro-galacto-arginina-glicina-ácido aspártico
[¹⁸F]F-MISO	Fluoromisonidazol
[¹⁸F]FDG	Fluorodesoxiglucosa
[¹⁸F]NaF	Fluoruro de sodio
[^{99m}Tc]Tc-MIBI	Tecnecio Sestamibi
¹¹C	Carbono-11
¹²⁴I	Yodo-124
¹³³Xe	Xenon-133
¹³N	Nitrogeno-13
¹⁵O	Oxígeno-15
¹⁷⁶Lu	Lutecio-176
¹⁸F	Fluor-18
⁶⁴Cu	Cobre-64
[⁶⁸Ga]Ga-FAPI	Inhibidores de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) marcados con ⁶⁸ Ga
[⁶⁸Ga]Ga-SSA	Análogos de somatostatina marcado con ⁶⁸ Ga como el [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-TOC, el [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-NOC y el [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-TATE.

⁶⁸Ga	Galio-68
⁶⁸Ge	Germanio-68
⁷⁵As	Arsénico-75
⁷⁹Kr	Kriptón-79
⁸²Rb	Rubidio-82
⁸⁵Kr	Kriptón-85
⁸⁹Zr	Zirconio-89
ADC	Convertidor analógico a digital
APD	Fotodiodos de avalancha
BaF²	Fluoruro de bario
BGO; Bi⁴Ge³O¹²	Bismuto Germanato
BPL	Bayesian penalized likelihood (Verosimilitud penalizada bayesiana)
CsF	Fluoruro de cesio
EARL	European Association of Nuclear Medicine Research Ltd.
FBP	Retroproyección filtrada
FOV	Field of view (campo de vision)
FWHM	Full Width at Half Maximum
GSO; Gd²SiO⁵:Ce	Oxiocetosilicato de gadolinio dopado con cerio
GLUT	Glucose transporter (Transportador de glucosa)
IA	Inteligencia Artificial
LOR	Líneas de respuesta
LSO; Lu²SiO⁵:Ce	Oxiocetosilicato de lutecio dopado con cerio
LYSO; Lu²YSiO⁵:Ce	Oxiocetosilicato de lutecio-itrio dopado con cerio
MLEM	Maximum-Likelihood Expectation Maximization
MTV	Volumen metabólico tumoral
Nal[Tl]	Yoduro de sodio activado con talio

NECR	Noise Equivalent Count Rate (Tasa de Conteo Equivalente al Ruido)
NEMA	National Electrical Manufacturers Association (Asociación Americana de Fabricantes de Equipos Eléctricos)
NETs	Tumores neuroendocrinos
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization
PET	Tomografía por emisión de positrones
PMT	Fotomultiplicador de tubo de vacío
PSF	Point-Spread-Function (Función de dispersión de punto)
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen (Antígeno Prostático Específico de Membrana)
RAMLA	Row-Action Maximization-Likelihood
SiPM	Fotomultiplicador de silicio
SNR	Relación señal-ruido
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SUV	Standard Uptake Value (valor de captación estandarizado)
SUV_{máx}	Maximum Standard Uptake Value (valor de captación máximo estandarizado)
TAP	Producto tiempo-actividad
TC	Tomografía computarizada
TK1	Timidina quinasa 1
TLG	Glucólisis tumoral total
TOF	Time of Flight (Tiempo de vuelo)
TPH	Tejido paratiroideo hiperfuncionante

RESUMEN	19
ABSTRACT	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. Historia y evolución de la imagen molecular hacia la PET/TC digital.....	29
1.2. Descripción de la técnica PET/TC.....	33
1.2.1. Preparación del paciente	35
1.3. Bases físicas	36
1.3.2. Proceso de aniquilación	36
1.3.3. Punto de aniquilación	37
1.3.4. Limitaciones físicas de la resolución inherentes al PET.	38
1.4. Instrumentación	39
1.4.1. Detectores	39
1.4.1.1. Fotomultiplicador de tubo de vacío.....	40
1.4.1.2. Fotomultiplicadores de silicio	41
1.4.2. Materiales de los cristales de centelleo	43
1.4.3. Adquisición de datos en dos y tres dimensiones	45
1.5. Parámetros de evaluación de rendimiento de los sistemas PET.	46
1.5.1. Resolución Espacial.....	47
1.5.2. Sensibilidad.....	47
1.5.3. Tasa de conteo ruido-equivalente.....	48
1.6. Tiempo de vuelo	48
1.7. Reconstrucción de la imagen: Retroproyección filtrada vs. Algoritmos iterativos	50
1.8. Valoración cualitativa y semicuantitativa de las imágenes PET ...	52
1.9. Radiotrazadores PET.....	53
1.9.1. Fluorodesoxiglucosa	53
1.9.2. Otros trazadores PET.....	55

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	59
3. HIPÓTESIS	63
4. OBJETIVOS	67
4.1. Objetivo general	69
4.2. Objetivos específicos	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS	71
5.1. Datos clínicos	73
5.1.1. Pacientes oncológicos	73
5.1.2. Pacientes no oncológicos	75
5.2. Parámetros de adquisición de las imágenes	75
5.3. Análisis de las imágenes	76
5.3.1. Pacientes oncológicos	76
5.3.2. Pacientes no oncológicos	77
5.4. Análisis estadístico	78
5.4.1. Pacientes oncológicos	78
5.4.2. Pacientes no oncológicos	79
6. RESULTADOS	81
6.1. Calidad de imagen	83
6.2. Capacidad de detección	83
6.2.1. Pacientes oncológicos	84
6.2.2. Pacientes no oncológicos	86
6.3. Valor de captación máximo estandarizado	88
6.3.1. Pacientes oncológicos	88
6.3.2. Pacientes no oncológicos	92
7. DISCUSIÓN	93
7.1. Conceptos y avances técnicos	95
7.2. Calidad de imagen	99
7.3. Capacidad de detección	101
7.4. Valor de captación máximo estandarizado	110

8. CONCLUSIONES	115
9. LÍNEAS DE FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN.....	119
10. BIBLIOGRAFÍA	123
11. ANEXOS	135
11.1. Publicación 1.....	137
<i>Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT.</i>	<i>137</i>
11.2. Publicación 2.....	145
<i>Digital vs. analog PET/CT: intra-subject comparison of the SUVmax in target lesions and reference regions.</i>	<i>145</i>
11.3. Publicación 3.....	151
<i>Superior performance of [¹⁸F]F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas</i>	<i>151</i>
11.4. Publicación 4.....	158
<i>Digital PET vs Analog PET: Clinical Implications?.</i>	<i>158</i>



RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

En las últimas décadas, la PET/TC se ha convertido en una herramienta de diagnóstico no invasiva que mejora significativamente la utilidad clínica de la imagen híbrida. La introducción de la PET/TC digital como la PET/TC analógica representa un hito debido a su potencial para mejorar el impacto clínico y el rendimiento diagnóstico en enfermedades oncológicas y no oncológicas.

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue llevar a cabo un análisis integral del impacto clínico de la PET/TC digital en la práctica rutinaria. Para ello, se realizó una investigación comparativa de la calidad de imagen entre los sistemas PET/TC digital y analógica en pacientes oncológicos. Se evaluó la capacidad de detección en cohortes de pacientes tanto oncológicos como no oncológicos, y se examinó la variación en los valores de SUV_{máx} entre estos dos sistemas.

Se llevaron a cabo tres estudios prospectivos con un total de 133 pacientes (70 hombres, 63 mujeres), dos de ellos incluyeron pacientes oncológicos (n=100; pacientes diversos tipos de cáncer) y un tercer estudio incluyó pacientes no oncológicos (n=33; pacientes con patrón bioquímico de hiperparatiroidismo primario). Los estudios compartieron objetivos comunes y procedimientos metodológicos en la comparación de ambos sistemas. Todos los pacientes se sometieron de manera consecutiva a un protocolo de imágenes dual de un solo día tras la administración endovenosa de una única dosis de radiotrazador ($[^{18}\text{F}]$ FDG o $[^{18}\text{F}]$ F-Colina). Los parámetros de adquisición y reconstrucción aplicados se ajustaron de acuerdo con los estándares clínicos en ambos sistemas.

Los resultados resaltan el rendimiento superior de la PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica en diversos parámetros. Es importante destacar que el sistema digital proporcionó una calidad de imagen mejorada en el 54% de los pacientes oncológicos ($p=0,005$, IC del 95%, 44,2-63,5). La tasa de concordancia entre los evaluadores, que evaluaron la capacidad de

detección en pacientes tanto oncológicos como no oncológicos, alcanzó el 97%, con un coeficiente de acuerdo de $k=0,901$ ($p<0,0001$). Dentro del grupo de pacientes oncológicos, aunque el recuento total de lesiones detectadas no mostró una diferencia significativa entre los dos sistemas (digital: $5,03 \pm 10,6$ vs. analógica: $4,53 \pm 10,29$; $p = 0,75$), el sistema digital identificó más lesiones en el 26.5% de los pacientes ($p=0,05$, IC del 95%, 17,9 - 36,7), y todas las lesiones exclusivamente detectadas por el sistema digital eran de un tamaño menor a un centímetro. En el grupo de pacientes no oncológicos, el sistema digital demostró un rendimiento superior con una tasa de detección del 91% en comparación con el 67% para el sistema analógico, siendo estadísticamente significativo ($p<0.01$). También es importante destacar que todas las lesiones detectadas exclusivamente por el sistema digital eran más pequeñas de un centímetro, con una medida de $7,5 \pm 1,3$ mm.

En lo que respecta a los valores de SUV_{máx}, se observó una diferencia notable, con un aumento significativo en la PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica en ambos grupos de pacientes, oncológicos y no oncológicos. En el grupo de pacientes oncológicos, independientemente del orden de adquisición de las imágenes, la PET/TC digital mostró consistentemente valores de SUV_{máx} significativamente más altos en las lesiones objetivo ($9,97 \pm 6,14$ vs. $8,14 \pm 6,39$; $p = 0,000$) y en el *pool* sanguíneo mediastínico ($2,54 \pm 0,74$ vs. $2,30 \pm 0,67$; $p = 0,000$) en comparación con el sistema analógico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de SUV_{máx} hepático entre ambos sistemas (digital $4,46 \pm 3,18$ vs. analógica $4,39 \pm 2,59$; $p = 0,477$). En el grupo de pacientes no oncológicos, los valores de SUV_{máx} de las lesiones paratiroideas sospechosas fueron significativamente más altos en la PET/TC digital que en la PET/TC analógica ($5,2 \pm 2$ vs. $3,8 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Además, los valores de SUV_{máx} de los ganglios linfáticos regionales también mostraron una tendencia al aumento en la PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En conclusión, los resultados demuestran de manera concluyente la superioridad de la PET/TC digital en cuanto a calidad de imagen y capacidad de detección de lesiones en pacientes oncológicos y no oncológicos, particularmente en casos de lesiones más pequeñas de un centímetro. Además, la PET/TC digital aumenta significativamente los valores de SUV_{máx} en comparación con la PET/TC analógica. Estas diferencias deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados clínicos y al considerar el uso intercambiable de ambos sistemas en estudios de seguimiento de pacientes oncológicos y no oncológicos.

ABSTRACT

In recent decades, PET/CT has become a non-invasive diagnostic tool that significantly enhances the clinical utility of hybrid imaging. The introduction of digital PET/CT as an alternative to analog PET/CT systems, represents a milestone due to its potential to improvement in clinical impact and diagnostic performance for oncological and non-oncological diseases.

The main objective of this doctoral thesis was to conduct a comprehensive analysis of the clinical impact of digital PET/CT in routine clinical practice. This was achieved through a comparative investigation of image quality between digital and analog PET/CT systems in oncological patients. Detection capabilities were assessed in both oncological and non-oncological patient cohorts, while the variation in SUVmax values between these two systems was rigorously examined.

Three prospective studies were conducted, involving a total of 133 participants (70 males, 63 females). Two of these studies focused on oncological patients (n=100, representing various cancer types), while the third study included non-oncological patients (n=33, individuals with a biochemical profile indicative of primary hyperparathyroidism). These studies shared a common set of objectives and methodological procedures designed to compare digital and analog PET/CT systems. All participants consecutively underwent a one-day dual-image protocol, with the intravenous administration of a single dose of radiotracer (^{18}F]FDG or ^{18}F]F-Choline), utilizing both digital and analog PET/CT systems. Acquisition and reconstruction parameters applied were adjusted according to clinical standards for both systems.

The results highlight the superior performance of digital PET/CT in comparison to analog PET/CT across various parameters. Notably, the digital system delivered enhanced image quality for 54% of oncological patients ($p=0.005$,

95% CI, 44.2-63.5). The concordance rate between evaluators, assessing detection capabilities in both oncological and non-oncological patients, reached 97%, with a coefficient of agreement of $k=0.901$ ($p<0.0001$). Within the oncological patient cohort, while the total count of detected lesions exhibited no significant difference between the two systems (digital: 5.03 ± 10.6 vs. analog: 4.53 ± 10.29 ; $p = 0.75$), the digital system detected more lesions in 26.5% of patients ($p=0.05$, 95% CI, 17.9 - 36.7), and all lesions exclusively identified by the digital system were smaller than one centimeter. In the non-oncological patient group, the digital system demonstrated outstanding performance with a detection rate of 91% compared to 67% for the analog system, indicating a statistically significant difference ($p<0.01$). It is also noteworthy that all lesions exclusively detected by the digital system were smaller than one centimeter, measuring at 7.5 ± 1.3 mm.

Regarding SUVmax values, a marked difference was observed, indicating a significant increase in digital PET/CT compared to analog PET/CT for both oncological and non-oncological patient groups. Within the oncological patient cohort, irrespective of the order of image acquisition, digital PET/CT consistently demonstrated significantly higher SUVmax values in target lesions (9.97 ± 6.14 vs. 8.14 ± 6.39 ; $p = 0.000$) and in the mediastinal blood *pool* (2.54 ± 0.74 vs. 2.30 ± 0.67 ; $p = 0.000$) when compared to the analog system. No statistically significant differences were noted in hepatic SUVmax values between the two systems (digital 4.46 ± 3.18 vs. analog 4.39 ± 2.59 ; $p = 0.477$). In the non-oncological patient group, the SUVmax values of suspicious parathyroid lesions were significantly higher in digital PET/CT than in analog PET/CT (5.2 ± 2 vs. 3.8 ± 1.5 ; $p < 0.05$). Furthermore, the SUVmax of regional lymph nodes displayed an upward trend in digital PET/CT compared to analog PET/CT, although this difference did not reach statistical significance.

In conclusion, the findings unequivocally demonstrate the superiority of digital PET/CT over analog PET/CT in terms of image quality and lesion detection capabilities, encompassing both oncological and non-oncological patient

cohorts, with a notable advantage observed for lesions smaller than one centimeter. Furthermore, digital PET/CT significantly enhances SUVmax values when compared to analog PET/CT. These disparities are of utmost relevance when interpreting clinical data and making informed decisions about the interchangeable utilization of both systems in the follow-up assessments of oncological and non-oncological patients.



1.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia y evolución de la imagen molecular hacia la PET/TC digital

Comprender la etiología de las enfermedades sigue siendo el objetivo principal de la investigación actual. El conocimiento más profundo de la patogénesis conlleva a la identificación de una serie de biomarcadores esenciales para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de las diversas patologías. Las técnicas de imagen molecular nos han permitido adentrarnos en la fisiopatología de las enfermedades mediante la visualización, caracterización y cuantificación de los procesos biológicos celulares. En las últimas décadas, la medicina nuclear ha logrado avances no solo en el ámbito de la investigación, sino también en su aplicación clínica, todo ello gracias al desarrollo simultáneo de nuevas tecnologías, parámetros de adquisición y reconstrucción así como métodos cuantitativos avanzados para medir la concentración absoluta de radiotrazadores relacionados con estos procesos.

La imagen híbrida, con especial interés la tomografía por emisión de positrones (PET), abrió horizontes para una imagen molecular multimodal, más precisa, aportando información funcional, molecular y morfológica simultánea de un sistema vivo. En las diferentes enfermedades los cambios funcionales suelen preceder a los cambios morfológicos, incluso cuando los hallazgos estructurales pueden ser inexistentes. Para que el estudio PET llegara a ser una realidad y convertirse en una poderosa herramienta científica y clínica tuvo que pasar por un largo periodo de tiempo en donde diferentes disciplinas (físicos, matemáticos, químicos, médicos y biólogos) han jugado un papel importante.

La historia de los equipos PET se remonta a los años 50 del siglo anterior, pero fue en 1927 cuando el físico británico Paul Adrien Maurice Dirac, postuló la existencia de positrones en las ecuaciones de la mecánica cuántica y en la teoría de la relatividad de A. Einstein (1,2), corroborada experimentalmente por el físico estadounidense Carl David Anderson en 1932. El positrón es una partícula elemental que posee la misma cantidad de masa que el electrón ($9,10938215 \times 10^{-28} \text{g}$), aunque con carga positiva, siendo llamado también antielectrón o antipartícula del electrón. Por tanto, posee una característica fundamental de la antimateria, aniquilándose con un electrón al encontrarse. La reacción electrón-positrón (o materia-antimateria) transforma toda la masa en energía (1,022 MeV) desintegrándose en dos fotones gamma con energía de 511 KeV cada uno de ellos y viajando en sentidos opuestos, pero en igual dirección.

La cuantificación no invasiva de radiotrazadores en el cuerpo ha sido practicada desde los inicios de la medicina nuclear en la década de los 40. En un principio, se empleaban contadores manuales Geiger-Müller para evaluar la acumulación de yodo radiactivo en la glándula tiroidea, con el propósito de discernir la naturaleza benigna o maligna de los nódulos. Sin embargo, fue en 1950 cuando el físico Benedict Cassen revolucionó esta técnica al automatizar el desplazamiento del detector sobre la región tiroidea, mediante el desarrollo de un nuevo detector equipado con cristales de yoduro de sodio activados con talio. Esto dió origen a lo que conocemos hoy en día como un escáner (3). Este avance supuso una mejora significativa respecto al contador Geiger-Muller y permitió obtener imágenes gammagráficas de otros órganos, como el hígado, el bazo y los pulmones, marcando así un hito en el surgimiento de las técnicas de imagen moleculares *in vivo* (2).

En el año 1948, se llevó a cabo la primera aplicación del óxido nitroso como trazador no radiactivo para la medición del flujo sanguíneo cerebral, empleando el principio de Fick, basado en el principio de conservación de la masa (4). Posteriormente, tras la experimentación con diferentes

trazadores, como el ^{79}Kr y ^{85}Kr , el ^{133}Xe reemplazó al óxido nitroso en 1961 para la cuantificación del flujo sanguíneo cerebral regional en seres humanos, mediante la utilización de detectores de radiación equipados con múltiples cristales simples de pequeño tamaño (5). Este desarrollo significativo permitió obtener mediciones más precisas y detalladas del flujo sanguíneo cerebral, abriendo nuevas perspectivas en la investigación y diagnóstico de trastornos cerebrales relacionados con la perfusión cerebral. De forma paralela, en 1953 se describió un sistema multidetector con radionúclidos emisores de positrones (^{64}Cu y ^{75}As) para localizar tumores cerebrales (6). No obstante, fue en 1966 cuando Yamamoto et al. en el Brookhaven National Laboratory construyeron un dispositivo para medir el flujo sanguíneo cerebral regional con radiotrazadores emisores de positrones. Después de estudios preliminares el dispositivo fue mejorado en el Instituto Neurológico de Montreal (*Montreal Neurological Institute*) en donde los detectores fueron distribuidos en un solo plano rodeando la cabeza del paciente (2). Estos desarrollos lograron incrementar la sensibilidad y la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales, pero con imágenes de baja resolución debido a que los métodos de reconstrucción no eran los óptimos. A principios de 1967 se empezaron a desarrollar técnicas matemáticas para estudiar los métodos de reconstrucción de las imágenes tomográficas. En 1968 se desarrolló un dispositivo para construir imágenes basadas en el concepto de reconstrucción por superposición de múltiples secciones transversales en imágenes nucleares convencionales (7). No obstante, el desarrollo de la PET avanzó lentamente hasta que surgieron técnicas de reconstrucción de imágenes más avanzadas, siendo los algoritmos matemáticos de reconstrucción desarrollados para la tomografía computarizada los aplicados también a la PET (2,8). En 1961, James Robertson y sus colaboradores desarrollaron el primer escáner PET de un solo plano, pero fue hasta 1975, cuando Michel Ter-Pogossian, Michael E. Phelps y Edward J. Hoffman entre otros colaboradores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington desarrollaron un escáner que empleó el método de reconstrucción de retroproyección filtrada, contribuyendo así al desarrollo de la tecnología PET (9,10). Posteriormente, en 1979 Godfrey Hounsfield y

Alan Cormack fueron galardonados por su contribución en el desarrollo de la tomografía computarizada con el premio nobel de medicina (2).

Los tiempos de adquisición de los primeros estudios PET fueron significativamente superiores (aproximadamente 60 min por estudio) respecto a los de los equipos actuales. Esto fue debido a que en los primeros escáneres las imágenes de transmisión se adquirían utilizando una fuente de radiación externa ^{68}Ge para la corrección de la atenuación, a diferencia de los equipos actuales en los cuales se realiza mediante tomografía computarizada (TC) combinado a la evolución en los cristales detectores del PET, lo que reduce considerablemente el tiempo de adquisición del estudio (aproximadamente 14-21 min por estudio) (8). En 2001, los avances lograron combinar ambas modalidades (11,12). Este desarrollo de la modalidad de la imagen dual (PET/TC) representó una importante evolución en las imágenes moleculares debido a que la combinación realizada en un único conjunto de anillos detectores aportaba información anatómica y funcional.

El surgimiento en las últimas décadas de la PET/TC la ha convertido en una modalidad de imagen funcional no invasiva siendo de elección para el diagnóstico, estadificación, seguimiento y evaluación de la recurrencia de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. El reconocimiento de que las imágenes funcionales como la PET proporcionan un diagnóstico más temprano y preciso que las imágenes anatómicas convencionales ha promovido esta tecnología, facilitando de forma generalizada en el ámbito hospitalario su implementación y utilidad (12). No obstante, el desarrollo de la nueva generación PET/TC digital surge como una poderosa técnica de imagen multimodal con gran impacto en el rendimiento diagnóstico debido a su mayor sensibilidad con tasa de detección superiores en comparación a la PET/TC analógica (13). La mayor capacidad de detección de la PET/TC digital se debe a la diferente tecnología de acoplamiento del cristal de centelleo. Hasta ahora, la PET/TC analógica se basa principalmente en que varios cristales de centelleo se acoplan a un único fotomultiplicador, mientras que en la PET/TC

digital cada cristal de centelleo está acoplado a un solo fotomultiplicador de silicio (SiPM). Este acoplamiento 1:1 de la PET/TC digital da como resultado una mejor resolución espacial (14–17).

1.2. Descripción de la técnica PET/TC

La PET es una técnica de diagnóstico no invasiva en el campo de la medicina nuclear que permite evaluar in vivo diversos procesos bioquímicos a través de la obtención de imágenes tomográficas tridimensionales basadas en la distribución de radiotrazadores emisores de positrones en el organismo. Estos radiotrazadores, administrados por vía intravenosa, se dispersan en el cuerpo siguiendo el flujo sanguíneo, lo que posibilita la evaluación de distintos procesos biológicos, como el metabolismo glucídico, el transporte de aminoácidos y el consumo de oxígeno, entre otros. Dado que se emplea una cantidad ínfima de trazador, este no genera efectos farmacológicos ni perturba los procesos bioquímicos en estudio. Los materiales radioactivos más comúnmente utilizados son moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones, como el ^{18}F o el ^{11}C . Al introducirse en el organismo, el radiotrazador se desintegra de manera radiactiva y emite positrones.

Los positrones, partículas cargadas positivamente, interactúan con los electrones presentes en el tejido circundante, dando lugar a la emisión de dos fotones gamma que se desplazan en direcciones opuestas. Dichos fotones gamma son detectados mediante un escáner PET, cuyo sistema de anillos de detectores permite medir con gran precisión tanto la ubicación como la intensidad de las emisiones gamma. Mediante la detección y el registro de estos fotones gamma, el escáner PET es capaz de generar una imagen tridimensional que refleja la distribución del radiofármaco en el cuerpo humano.

Por otro lado, la tomografía computarizada hace uso de los rayos X para crear imágenes detalladas de las estructuras internas del organismo. Durante un escaneo de TC, un estrecho haz de rayos X se dirige hacia el cuerpo y los rayos

X resultantes de la atenuación por las diferentes densidades de un objeto son captados por un detector en rotación. La información recolectada por el detector es procesada por un sistema computarizado, lo cual da lugar a la generación de imágenes anatómicas minuciosas y precisas de las estructuras internas del cuerpo.

La combinación de las técnicas PET y TC en lo que se conoce como PET/TC permite obtener información tanto funcional como anatómica del cuerpo humano. Las imágenes obtenidas mediante PET revelan datos sobre la distribución del radiofármaco y, en consecuencia, brindan información valiosa acerca de la actividad metabólica de los tejidos analizados. Por su parte, las imágenes de TC ofrecen una visión pormenorizada de las estructuras anatómicas, lo cual permite localizar con exactitud las áreas que presentan alteraciones metabólicas. Con este diseño, se logra prácticamente la eliminación de disparidades en el posicionamiento del paciente, al tiempo que se reduce significativamente la desalineación originada por movimientos involuntarios e internos propios del paciente. Esta técnica constituye una herramienta de valor incalculable en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades y condiciones médicas. Al integrar la información funcional y anatómica, la PET/TC facilita la identificación temprana de alteraciones metabólicas en la monitorización de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la progresión de las enfermedades, incluso antes de los hallazgos morfológicos con otras técnicas de imagen. Además, incorporar un TC a un sistema PET da como ventajas una corrección de atenuación rápida con disminución del nivel de ruido en los datos de emisión del PET. Por otro lado, el co-registro de ambas modalidades con una alta resolución permite discernir con precisión entre captación fisiológica y las captaciones derivadas de neoplasias malignas, contribuyendo así a la detección temprana de lesiones tumorales que podrían pasar inadvertidos en un escáner TC. Por otro lado, otro beneficio es del ahorro derivado en realizar una única adquisición que engloba ambas modalidades de imagen, en contraposición con la necesidad de llevar a cabo dos adquisiciones por separado, generando incluso en el paciente una mayor comodidad al permitir la realización de un estudio combinado

en una sola visita hospitalaria. Las posibles desventajas incluyen la inversión económica, la necesidad de un espacio físico más amplio y la complejidad inherente al dispositivo dual. Sin embargo, estas cuestiones son superadas por los beneficios derivados de la integración, lo que ha impulsado que los escáneres PET se adquieran conjuntamente con una TC (18).

1.2.1. Preparación del paciente

El objetivo principal es reducir la actividad fisiológica del trazador en los tejidos sanos, como el corazón y los músculos, al tiempo que se asegura una captación en los tejidos patológicos, por lo tanto, se recomienda:

- Ayuno de 4-6 horas previo a la realización de la prueba, incluso evitando la administración intravenosa de medicamentos con contenido glucídico y la alimentación parenteral. Además, se recomienda evitar realizar actividad física durante las 24 horas previas al examen, para disminuir la captación muscular. Se aconseja buena hidratación oral, por lo que será necesario que el paciente beba de $\frac{3}{4}$ a 1 litro de agua 1 hora y media antes de la administración del radiofármaco para disminuir la dosis de radiación sobre el sistema urinario, facilitar su eliminación fisiológica y motivar principal a disminuir la concentración de radiofármaco en la vejiga, para que la imagen no se vea excesivamente artefactada.
- Previo a la inyección del trazador, es esencial medir la glucemia, ya que niveles de glucemia altos pueden disminuir la sensibilidad de la técnica al aumentar la captación de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en el tejido muscular y cardíaco. En otros trazador como la $[^{18}\text{F}]\text{F-Colina}$ no es necesario medir los niveles de glucemia ya que su mecanismo de acción está basado en el metabolismo de ácidos grasos (síntesis de membrana).
- Administración endovenosa del radiofármaco. Se recomienda una dosis $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ entre 2 y 10 MBq/kg y una dosis de 4 MBq/Kg para la $[^{18}\text{F}]\text{F-Colina}$.

- Fase de incorporación: Se recomienda una fase de incorporación de la [^{18}F]FDG entre 60-90 minutos y de la [^{18}F]F-Colina de 60 minutos previo a la adquisición de las imágenes. El paciente se posiciona en el escáner en decúbito supino con los brazos arriba (excepto en exploraciones de cabeza y cuello) y debe permanecer inmobilizado y cómodo durante toda la exploración. Además, para las imágenes cerebrales, los pacientes deben, permanecer en reposo sensoriomotor y con ojos cerrados en los minutos antes y durante la fase de incorporación del trazador (19).

1.3. Bases físicas

La PET se basa en los siguientes fenómenos descritos por la física nuclear: la desintegración radiactiva de emisores de positrones y la aniquilación de dichos positrones con los electrones del medio en el que se ha producido la desintegración.

1.3.2. Proceso de aniquilación

Los positrones son partículas cargadas positivamente y son emitidos mediante la desintegración de ciertos radionúclidos utilizados en la PET. Cuando se emite un positrón, interactúa rápidamente con un electrón en el tejido circundante. Durante esta interacción, ambas partículas se aniquilan, generando dos fotones de 511 keV. Estos fotones se desplazan en sentidos opuestos, en la misma dirección, y se denominan fotones de aniquilación (Figura 1). La figura 1 ilustra el proceso de aniquilación. Esta figura ha sido adaptada de la figura de la referencia (20).

En la imagen PET, se utilizan detectores para detectar los fotones de aniquilación. Los detectores suelen estar dispuestos en forma de anillo o cilindro alrededor del paciente. Cada detección individual de un fotón de aniquilación se denomina

“evento único” y la tasa a la cual ocurren estos eventos se denomina “tasa de eventos únicos” (21,22).

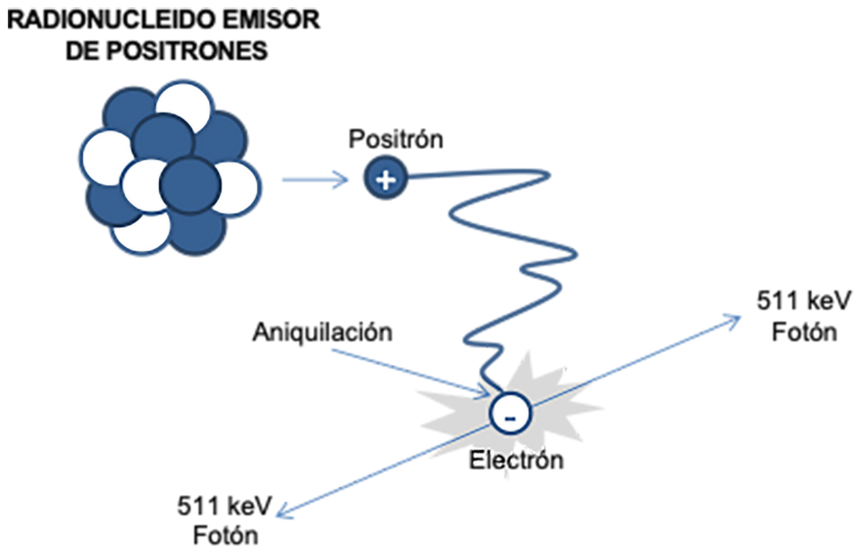


Figura 1. Ilustra el proceso de aniquilación de un positrón y un electrón con la desintegración de dos fotones opuestos de 511 keV

1.3.3. Punto de aniquilación

El principio clave en la PET es la detección de eventos de coincidencia. Cuando ambos fotones de una aniquilación se detectan simultáneamente (dentro de una ventana de tiempo corta), indica que provienen del mismo evento de aniquilación. Esto activa el circuito de coincidencia y se genera un “evento de coincidencia verdadera”. La línea que conecta los dos detectores que detectaron los fotones de aniquilación se llama “línea de respuesta” (LOR).

1.3.4. Limitaciones físicas de la resolución inherentes al PET

La imagen PET enfrenta desafíos asociados con la detección de coincidencias de aniquilación como las detecciones aleatorias, dispersión y coincidencias espurias. En las coincidencias aleatorias el circuito de coincidencia no es instantáneo y las dos aniquilaciones detectadas dentro de una pequeña ventana de tiempo (aprox. 8-12 nanosegundos) son consideradas como un solo evento, aunque puedan haberse originado en dos aniquilaciones de positrones separadas. La coincidencia por dispersión ("Scatter") ocurre cuando se produce una única aniquilación de positrón-electrón, pero uno de los fotones resultantes de la aniquilación de 511 keV experimenta una dispersión de Compton a un ángulo pequeño dentro de los tejidos del paciente. A pesar de la dispersión, este fotón disperso aún retiene suficiente energía para ser detectado dentro de la ventana de energía de 511 keV del detector. Como resultado, se registra como un evento de coincidencia, pero debido a la dispersión, la posición del evento se malinterpreta y se coloca incorrectamente en la imagen. Por otro lado, la coincidencia espuria son eventos que ocurren específicamente en radionúclidos que emiten tanto positrones como fotones de cascada de alta energía. Los fotones de cascada son fotones de alta energía que se emiten junto con los positrones durante el proceso de desintegración del radionúclido. Una coincidencia espuria se produce cuando un fotón de cascada ya sea que haya experimentado dispersión o no, pero que aún tiene suficiente energía para caer dentro de la ventana de energía de 511 keV del detector, es detectado inapropiadamente junto con un rayo gamma proveniente de una coincidencia verdadera o aleatoria. Estas coincidencias espurias pueden generar características de imagen falsas en la PET y deben ser consideradas cuidadosamente al interpretar las imágenes de radionúclidos que emiten fotones de cascada.

Para mejorar la calidad de imagen y la precisión de la PET, se emplean diversas técnicas de corrección para tener en cuenta estos eventos no deseados. Estas técnicas involucran modelado estadístico y algoritmos de reconstrucción de imágenes.

1.4. Instrumentación

1.4.1. Detectores

Los detectores de centelleo son dispositivos que constan de un material cristalino (centellador) que tiene la capacidad de emitir luz visible (centelleo) cuando interacciona con fotones de radiación ionizante. Cuando estas partículas o fotones inciden en el centellador, excitan los átomos del cristal, y como resultado, se generan pulsos de luz. Esta luz se convierte en una señal eléctrica, que posteriormente es amplificada por un fotodetector, como un fotomultiplicador de tubo de vacío (PMT) o un fotomultiplicador de silicio (SiPM) (22).

En los detectores de centelleo, la cantidad de luz generada en el centellador y la carga eléctrica producida en el fotodetector se encuentran directamente vinculadas a la energía de la radiación que ha sido absorbida por el cristal. Un punto crucial radica en que la luz se emita de manera homogénea en todas las direcciones desde el cristal. Con el fin de optimizar la recolección de esta luz, se aplica un revestimiento reflectante en la superficie interna del recinto hermético del cristal. De esta manera, la luz emitida hacia los costados y hacia la parte frontal del cristal es redirigida de manera eficiente hacia el fotodetector, maximizando así la eficiencia de detección (22).

Esta mejora en la recolección de luz aumenta la sensibilidad general del detector. Además, garantiza que la cantidad de luz detectada esté directamente relacionada con la energía de los rayos X o gamma absorbidos por el centellador. La combinación de estos procesos asegura un rendimiento óptimo del detector.

Los detectores de centelleo destacan por varias características esenciales (16,21,23). En primer lugar, su alta densidad y número atómico efectivo juegan un papel crucial al maximizar el poder de frenado del cristal, permitiendo así una detección más eficiente de las radiaciones. Además, un cristal con alto número atómico ofrece la ventaja de una mayor proporción de efecto fotoeléctrico sobre interacciones Compton, lo que facilita la discriminación de energía de los

fotones dispersos. Otra característica clave es la alta producción de luz, la cual desempeña un papel significativo al reducir el ruido en el centelleo y facilitar la electrónica asociada, mejorando así la resolución de energía en las mediciones. Por último, un cristal de centelleo rápido, con un corto período de decaimiento del centelleo, ofrece la ventaja de utilizar ventanas de coincidencia angostas, lo que ayuda a reducir la tasa de conteo aleatorio y, por ende, a mejorar la precisión y eficacia del detector.

1.4.1.1. *Fotomultiplicador de tubo de vacío*

El PMT es un dispositivo electrónico fotosensible que desempeña un papel fundamental en la detección y amplificación de la luz que alcanza su superficie. Este dispositivo está compuesto por un tubo de vidrio en un estado de vacío que va acoplado al material centellador, albergando diversos elementos internos. Entre estos componentes se encuentra un fotocátodo (material encargado de convertir los fotones de luz en electrones), así como una serie de electrodos denominados dinodos, cuya función es acelerar y multiplicar estos electrones en una cascada de reacciones. Asimismo, se encuentra un ánodo, que recoge la corriente generada por los electrones amplificados y suministra la corriente de electrones a un circuito externo (Figura 2). La figura 3 ilustra el esquema de funcionamiento de un fotomultiplicador de tubo de vacío. Esta figura ha sido adaptada de la figura de la referencia (24).

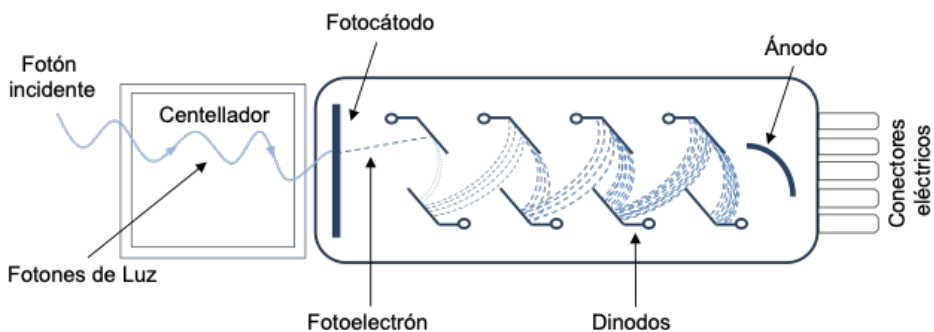


Figura 2. Esquema de funcionamiento de un fotomultiplicador de tubo de vacío

En el pasado reciente, el tubo fotomultiplicador (PMT) en estado de vacío se destacaba como uno de los dispositivos fotosensores más utilizados en los sistemas PET/TC analógicos en virtud de su versatilidad, respuesta rápida, alta sensibilidad y amplificación eficiente. No obstante, los PMT han sido reemplazados en los sistemas PET/TC de última generación (sistemas digitales) por los SiPM.

1.4.1.2. *Fotomultiplicadores de silicio*

Recientemente, en los sistemas PET de última generación los SiPM (25,26) han desplazado a los PMT (16,27–29). A diferencia de los tubos fotomultiplicadores, que utilizan fotocátodos y dinodos en un tubo de vacío, los fotomultiplicadores de silicio su tecnología está basada en semiconductores. Estos SiPM están compuestos por fotodiodos, que son dispositivos de estado sólido capaces de transformar la luz absorbida en una corriente eléctrica. Fundamentalmente, un fotodiodo es un semiconductor. Un semiconductor es un sistema que se basa en cómo se distribuyen energéticamente los electrones en un sólido. Estos dispositivos están compuestos por una región positiva o banda de valencia (P) y otra negativa o banda de conducción (N) dopadas, separadas por una región no dopada llamada intrínseca o banda prohibida (I). Esta configuración a menudo se conoce como un semiconductor “PIN”, donde la “P” hace referencia a la región positiva, la “I” a la región intrínseca y la “N” a la región negativa (Figura 3). La figura 3 ilustra el esquema de funcionamiento de un fotomultiplicador de silicio. Esta figura ha sido adaptada de la figura de la referencia (22).

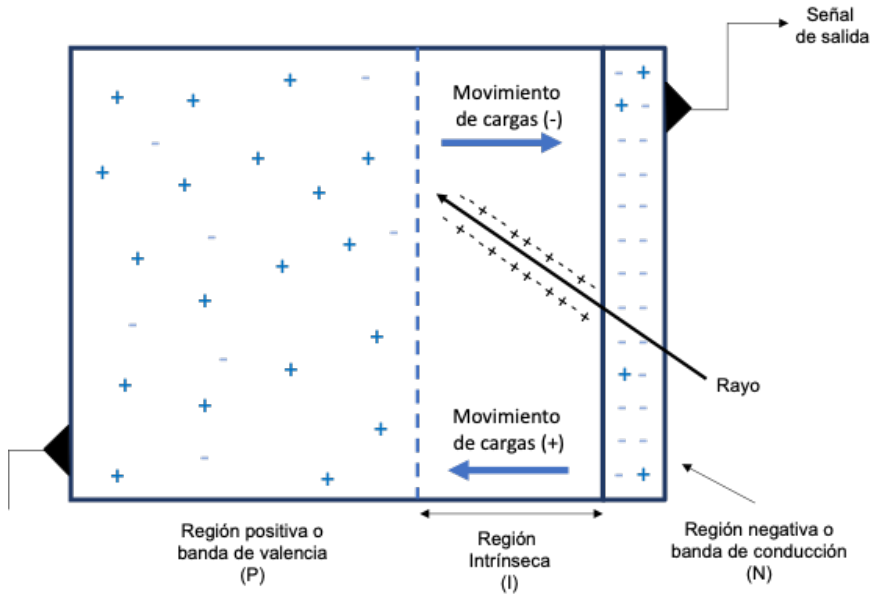


Figura 3. Esquema de funcionamiento de un fotomultiplicador de silicio

Cuando un fotón incide en un fotodiodo de avalancha (ADP), su energía provoca la liberación de un electrón, que cruza una región llamada banda prohibida de alrededor de 2 o 3 electronvoltios (eV). Esto hace que el electrón pase desde una región de menor energía a una de mayor energía dentro de la estructura del fotodiodo. En este proceso se genera un par electrón-hueco en el fotodiodo. Un SiPM se compone de una matriz rectangular que alberga múltiples unidades llamadas microceldas. Estas microceldas son, en esencia, pequeños APD dispuestos sobre un sustrato de silicio (Si). Todas las microceldas se conectan en paralelo y comparten un ánodo y un cátodo común sobre los cuales se aplica una tensión de polarización específica para recolectar la carga generada por la luz incidente. Las dimensiones de una microcelda de SiPM pueden variar significativamente, en un rango que va desde 10 hasta 100 micrómetros, y las densidades de microceldas pueden alcanzar valores de hasta 1000 por milímetro cuadrado. En consecuencia, el número total de microceldas en un SiPM puede oscilar desde varias centenas hasta decenas de miles, y las áreas activas totales de estos dispositivos pueden variar entre 1 y 10 milímetros cuadrados (30).

Los SiPM operan al someter cada APD a un voltaje externo (generalmente inferior a 100 V) que excede su “tensión de ruptura”. Esta diferencia entre el voltaje externo y la tensión de ruptura se conoce como “sobretensión” y es lo que regula la amplificación de la señal en el SiPM. La sobretensión, desencadena un fenómeno similar a una “avalancha” de carga en cada microcelda (31,32) traduciéndose en un rápido aumento de la corriente, que alcanza un nivel constante en miliamperios en cuestión de nanosegundos. Esta avalancha puede generar cargas, similares a las que logran los PMT (aprox. 10^5 a 10^6). A pesar de estar formado por numerosas microceldas, el SiPM no retiene carga, sino que genera señales en tiempo real. A diferencia de los PMT, a pesar de tener una ganancia comparable, los SiPM opera con una tensión significativamente más baja, generalmente inferior a 100 V, y presenta un diseño más compacto (30).

En los detectores SiPM analógicos, se combinan señales de múltiples microceldas para reducir el ruido, lo que conlleva la necesidad de incorporar circuitos electrónicos adicionales (16). En contraste, los SiPM de última generación, conocidos como digitales, procesan la señal de una sola microcelda mediante un convertidor analógico a digital (ADC) y utilizan un contador y temporizador para obtener información digital sobre la energía del fotón y el tiempo de detección. Los SiPM digitales sobresalen por ser más eficientes en términos de consumo de energía y generación de calor en comparación con sus homólogos analógicos.

1.4.2. Materiales de los cristales de centelleo

En los inicios de los sistemas PET, se utilizaban cristales de yoduro de sodio activados con talio (NaI[Tl]) (Tabla 1). No obstante, con el avance tecnológico, surgieron materiales con propiedades mejoradas, como una mayor densidad y número atómico efectivo. Entre estos sobresalen el Bismuto Germanato (BGO, $\text{Bi}^4\text{Ge}^3\text{O}^{12}$), el oxitortosilicato de lutecio dopado con cerio (LSO, $\text{Lu}^2\text{SiO}^5\text{:Ce}$), el oxitortosilicato de gadolinio dopado con cerio (GSO, $\text{Gd}^2\text{SiO}^5\text{:Ce}$) y el oxitortosilicato de lutecio-itrio dopado con cerio (LYSO, $\text{Lu}^2\text{YSiO}^5\text{:Ce}$). Estos últimos se han

convertido en las elecciones preferentes debido a su capacidad de frenar los rayos gamma de 511 keV, generados por la aniquilación de positrones (16,21–23). La capacidad de disminuir la energía de los fotones está determinada por el coeficiente de atenuación lineal, el cual está influenciado por la densidad y el número atómico efectivo del material, así como por el espesor del cristal. La probabilidad de detectar los fotones aumenta a medida que el coeficiente de atenuación lineal es menor o el grosor del cristal son mayores. Los valores del coeficiente de atenuación lineal son 0.95 cm^{-1} para el BGO, 0.88 cm^{-1} para el LSO y 0.70 cm^{-1} para el GSO (18).

Dentro de los materiales mencionados, es relevante destacar que tanto el GSO como el LSO y LYSO exhiben una producción de luz significativamente mayor y también más rápida, casi diez veces superior en comparación con el BGO. Sin embargo, es el LSO y el LYSO los que presentan la mayor capacidad de generación de luz, contribuyendo a una eficiencia del detector superior, lo que los convierte en los preferidos en los escáneres PET actuales. A pesar de esto, los centelladores LSO y LYSO tienen un inconveniente relacionado con la presencia de ^{176}Lu (23). Este isótopo posee una vida media extremadamente larga, alrededor de $4 \cdot 10^{10}$ años, y emite dos rayos gamma de 201 y 306 keV. La suma de sus energías, 507 keV, cae en el rango de las ventanas de energía de 511 keV comúnmente utilizadas en los escáneres PET. Aunque esto podría parecer un problema, su impacto es insignificante en los sistemas PET y, por lo tanto, los centelladores LSO y LYSO siguen siendo los preferidos en los equipos PET de última generación.

Por otro lado, el GSO se destaca por su mejor resolución en la medición de la energía y su mayor capacidad para rechazar eventos de dispersión (scatter), a pesar de tener la peor producción lumínica de todos los centelladores. Estas características hacen que el GSO sea una opción atractiva para aplicaciones específicas en la detección de radiación.

La tabla 1 resume algunas de las características principales de los cristales de centelleo. Esta tabla ha sido adaptada de la tabla de la referencia (22).

Tabla 1.

Propiedades	BGO	GSO	LSO	LYSO	NaI
Número atómico efectivo	75	59	66	66	51
Densidad (g/ml)	7,1	6,7	7,4	7,4	3,7
Tiempo de desvanecimiento del centelleo (ns)	300	60	40	42	230
Fotones/MeV	9,000	8,000	30,000	17,000	41,000
Energía resolución a 511 KeV (%FWHM)	16	12	20	20	8

1.4.3. Adquisición de datos en dos y tres dimensiones

Los PET emplean habitualmente una serie de anillos contiguos que contienen detectores de centelleo discretos que rodean al sujeto. Los primeros PET utilizaron paredes de plomo o tungsteno, llamadas septos, colocadas entre los detectores de los anillos (21,22). En estos modelos, conocidos como PET de 2 dimensiones (PET 2D), los septos anulares entre los anillos definían, plano por plano, las líneas de respuesta y eliminaban muchos fotones de aniquilación que estaban fuera del plano (33).

Al reducir la influencia de eventos aleatorios y la radiación de dispersión fuera del plano, se mejora la calidad de la imagen, especialmente para fuentes de gran volumen, como la PET de cuerpo completo. Sin embargo, la PET 2D también suprime muchos eventos verdaderos, lo que resultaba en una disminución significativa de la sensibilidad. Con el fin de aumentar la sensibilidad, se desarrolló la tecnología PET 3D, utilizada ampliamente en los sistemas PET actuales. Esta técnica implica la eliminación de los septos y la inclusión de eventos de coincidencia en todas las líneas de respuesta (LOR) para todos los detectores. Al eliminar los septos y permitir la detección de coincidencias en todas las direcciones, se maximiza la sensibilidad del sistema PET, lo que permite una mayor detección de las emisiones de positrones y una mayor calidad de imagen tras la aplicación de las debidas correcciones. Este

desarrollo fue fundamental para mejorar el rendimiento y la precisión de los escáneres PET en aplicaciones clínicas y de investigación. No obstante, a pesar de que la sensibilidad aumenta aproximadamente cinco veces en la PET 3D en relación con la PET 2D, se acompaña de un considerable aumento en la tasa de conteo de eventos aleatorios y dispersión (16,33).

En resumen, el PET combina la física atómica y nuclear, y algoritmos avanzados de reconstrucción de imágenes para proporcionar información detallada y cuantitativa sobre la distribución y concentración de radiofármacos emisores de positrones en el cuerpo. Es una herramienta valiosa en el diagnóstico clínico, la investigación y el desarrollo de medicamentos.

La sensibilidad de detección del PET es significativamente mayor que la de la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por sus siglas en inglés) debido al uso de la detección de coincidencias de aniquilación. En la SPECT, se utiliza una colimación absorbente para seleccionar rayos gamma específicos, mientras que en el PET esto no es necesario. Los detectores de la PET pueden detectar directamente los fotones de aniquilación, lo que conduce a una mayor sensibilidad. La sensibilidad de la PET suele ser de dos a tres órdenes de magnitud mayor que la de la SPECT (21,22,33).

1.5. Parámetros de evaluación de rendimiento de los sistemas PET

La estandarización de los procedimientos de evaluación de los equipos PET es esencial para permitir la comparación de escáneres de diferentes fabricantes bajo condiciones consistentes. Esto simplifica considerablemente las labores de control de calidad en entornos clínicos. Por lo tanto, es relevante resaltar que la Asociación Americana de Fabricantes de Equipos Eléctricos (NEMA) ha realizado importantes esfuerzos en esta dirección. Estos criterios representan un conjunto de estándares y pruebas rigurosas que se aplican a los sistemas de

PET/TC, desempeñando un papel crucial en la obtención de imágenes de alta calidad y en la obtención de resultados confiables.

Entre los criterios NEMA más relevantes se incluyen:

1.5.1. Resolución Espacial

La resolución espacial en la PET se refiere a la capacidad que tiene el escáner para mostrar las diferencias en la distribución del radiofármaco en el área examinada. Esto se define como la mínima distancia que puede distinguir entre dos puntos en la imagen. La resolución está limitada por varios factores, incluyendo la naturaleza de la aniquilación de positrones, el alcance de los positrones antes de aniquilarse, la emisión de fotones no colineales, el proceso de detección y la dispersión de punto (PSF) en los detectores. También se ve influenciada por el acoplamiento entre cristales y fotodetectores, así como por el error de paralaje debido a la profundidad de interacción de los fotones en los cristales. Además, en la práctica clínica, los algoritmos de reconstrucción y los filtros aplicados después de la adquisición de datos también influyen en la resolución espacial (18). La resolución espacial es expresada como el FWHM de la función de dispersión lineal.

1.5.2. Sensibilidad

La sensibilidad de un escáner PET es un parámetro crucial que determina su capacidad para convertir la actividad radiactiva inyectada en señal detectada. En esencia, nos dice cuán efectivo es el sistema PET para detectar los fotones emitidos. Un alto nivel de sensibilidad es deseable, ya que reduce el ruido en las imágenes reconstruidas y mejora la detectabilidad. A diferencia de otras técnicas de imagen, como la SPECT, que requieren colimación física para conocer la dirección de los fotones, la PET es actualmente intrínsecamente tridimensional (3D) y utiliza la electrónica para detectar coincidencias. Como se mencionó anteriormente, los PET inicialmente operaban en modo

bidimensional (2D), utilizando separadores de plomo o tungsteno entre los anillos de detectores para limitar la radiación dispersa y aplicar algoritmos de reconstrucción en 2D. Sin embargo, esta metodología no aprovechaba todo el potencial de la radiación emitida por el paciente. Con avances tecnológicos, como los centelladores LSO y BGO, que permitieron reducir la ventana de coincidencia, se logró una transición al modo 3D, lo que significativamente incrementó la sensibilidad. Otra estrategia para mejorar la sensibilidad implica aumentar la cantidad de material centellador en el escáner, lo que resulta en un aumento proporcional en la sensibilidad, siendo un factor crucial para optimizar el rendimiento del sistema PET (18).

1.5.3. Tasa de conteo ruido-equivalente

La Tasa de Conteo Equivalente al Ruido (NECR por sus siglas en inglés [Noise Equivalent Count Rate]) es un parámetro importante para evaluar cómo funciona un equipo de PET en términos de la tasa de conteo en relación con la concentración de actividad. Este parámetro describe la tasa de conteo de coincidencias verdaderas que se necesitaría en un escenario ideal (sin eventos aleatorios y dispersos) para obtener la misma relación señal-ruido (SNR) que en un escenario real para una concentración de actividad determinada (17). En otras palabras, la SNR puede mejorarse al utilizar una actividad inyectada más alta, hasta alcanzar el punto en el que se alcanza la tasa máxima de conteo. El valor máximo de NECR y la concentración de actividad correspondiente son indicadores útiles para determinar la cantidad óptima de actividad radiactiva que debe administrarse a los pacientes en situaciones clínicas específicas.

1.6. Tiempo de vuelo

Los sistemas PET más modernos son escáneres con tiempo de vuelo (TOF; time-of-flight) (34,35). En particular, el TOF se refiere a la medición precisa de la discrepancia temporal entre los tiempos de detección de los dos fotones

emitidos durante el proceso de aniquilación de un positrón, lo que permite una localización espacial del evento de aniquilación en un intervalo dentro de la LOR, con una resolución temporal de coincidencia óptima en el rango de 200-500 ps (34,36). Al registrar el tiempo de vuelo de múltiples fotones emitidos en diversas direcciones desde el punto de aniquilación, el sistema puede determinar con mayor precisión la ubicación tridimensional (3D) de dicho evento de aniquilación.

En los años 80, se desarrollaron los primeros escáneres PET-TOF que emplearon materiales centelladores como el CsF o el BaF² acoplados a PMT, logrando una resolución temporal de 400-600 ps (34). A pesar de su capacidad relativamente rápida para generar luz, la ineficacia en la absorción de los fotones de aniquilación de 511 keV y la cantidad limitada de luz emitida por estos centelladores resultaron en una sensibilidad relativamente baja y un rendimiento generalmente deficiente.

Posteriormente en el año 2000, se diseñó la segunda generación de los PET-TOF con cristales de centelleo basados en lutecio. Estos escáneres de segunda generación mostraron una mejora no sustancial en la resolución temporal (300-500 ps) en comparación con los escáneres TOF de primera generación. No obstante, la mayor densidad de masa y la mayor emisión de luz de estos centelladores ofrecieron una sensibilidad y resolución espacial considerablemente mejoradas.

Más recientemente, el desarrollo de los PET-TOF de última generación basados en SiPM destacan por una mejor resolución temporal, con tiempos de 200 ps y una mejora en la resolución espacial. El tamaño compacto (es decir, las dimensiones) de los SiPM en comparación con los PMTs ha minimizado la multiplexación que degrada la resolución espacial de la señal de luz. Aunque resoluciones temporales del orden de 10-20 ps casi eliminarían la necesidad de realizar una reconstrucción de imagen tradicional, ya que cada evento de aniquilación se localizaría directamente con una precisión de 2-3 mm en tres dimensiones, la tecnología más reciente proporciona resoluciones temporales

que son al menos un orden de magnitud más altas de las necesarias para lograr este objetivo.

Es de mencionar que, aunque el TOF no impacta directamente en la mejora de la resolución espacial, contribuye a reducir la probabilidad de coincidencias aleatorias, potenciando la relación SNR. Este efecto es especialmente relevante en el caso de pacientes con mayor masa corporal (37). Por otro lado, la calidad de la imagen de los PET sin TOF disminuye a medida que aumenta el tamaño del objeto. Esto se debe a una mayor atenuación y dispersión y a una menor cantidad de eventos verdaderos que llegan a los detectores.

En resumen, en los PET-TOF de última generación, se logra una mejor armonización entre el contraste de las lesiones, el nivel de ruido en las imágenes y el tiempo total requerido para adquirirlas. Este equilibrio resulta en una mejora integral que abarca una mayor tasa de detección, reducción en el tiempo de escaneo o en la cantidad de radiotrazador administrado, y una medición más precisa y certera de la captación de las lesiones (34).

1.7. Reconstrucción de la imagen: Retroproyección filtrada vs. Algoritmos iterativos

Los métodos de reconstrucción de imágenes se erigen como un pilar fundamental en la obtención de las imágenes tomográficas. Su principal objetivo es representar con precisión objetos tridimensionales a partir de un conjunto de proyecciones adquiridas desde diferentes ángulos. La calidad de esta reconstrucción está influida por diversas variables que van desde la calidad de la adquisición y el procesamiento inicial de datos hasta las fórmulas matemáticas utilizadas en la reconstrucción y el posterior procesamiento de las imágenes resultantes (38).

En este contexto, existen dos categorías fundamentales de algoritmos. Por un lado, se encuentran los algoritmos basados en principios matemáticos, como

el algoritmo de Retroproyección Filtrada (FBP). Aunque la FBP es conocida por su rapidez y simplicidad, carece de la capacidad para aprovechar la información estadística disponible. Funciona bien en situaciones con una gran cantidad de datos, como en la tomografía de rayos X o la TC, pero su rendimiento disminuye cuando se enfrenta a una cantidad limitada de datos, como en el caso de las imágenes generadas en medicina nuclear.

Por otro lado, los métodos iterativos de reconstrucción de imágenes se han convertido en valiosas alternativas a la FBP (39,40). Estos métodos se basan en la repetición continua de comparar los datos reconstruidos con los datos originales a partir de los cuales se generaron, hasta lograr una coincidencia satisfactoria, denominada convergencia, de acuerdo con un valor predefinido. A pesar de requerir más capacidad de procesamiento, estos métodos producen imágenes con un contraste mejorado y una relación señal-ruido más favorable (40). Un ejemplo de estos métodos es el algoritmo Maximum-Likelihood Expectation Maximization (MLEM), que disminuye la interferencia causada por las fluctuaciones estadísticas, pero requiere numerosas iteraciones y, por lo tanto, tiempos de procesamiento prolongados.

Por otro lado, el algoritmo Ordered-Subset Expectation Maximization (OSEM) es el método de reconstrucción iterativa más ampliamente utilizado en medicina nuclear, ya que organiza los datos de proyección en subconjuntos, lo que permite una convergencia más rápida en comparación con el MLEM. También existen otros algoritmos como el Row-Action Maximization-Likelihood (RAMLA) y el algoritmo 3D-RAMLA.

Además de sus ventajas en términos de calidad de imagen, la reconstrucción iterativa tiene la capacidad de eliminar artefactos en forma de líneas, lo que reduce los errores tanto en la detección de falsos positivos como en la omisión de verdaderos positivos, especialmente cuando las lesiones se encuentran cerca de órganos con una alta actividad metabólica.

1.8. Valoración cualitativa y semicuantitativa de las imágenes PET

La interpretación cualitativa de las imágenes PET involucra un minucioso examen visual. Por otro lado, el análisis semicuantitativo de estas imágenes se basa en el uso de índices que relacionan la actividad de la lesión, corregida por la atenuación, con la dosis inyectada y el peso corporal (19). Algunos de estos índices incluyen el valor de captación estandarizado (SUV), la glucólisis tumoral total (TLG) y el volumen metabólico tumoral (MTV).

Los SUV representan la cantidad de trazador absorbido en una lesión normalizado en relación al volumen de distribución. Es fundamental tener en cuenta que diversos factores pueden influir en la medición del SUV, como los tiempos de incorporación, los algoritmos de reconstrucción, el mapa de atenuación, el tamaño de la lesión, la concentración sanguínea de glucosa y la captación fisiológica. En este contexto, existen diversas fórmulas de SUV, dependiendo de cómo se normaliza (ya sea en función del peso, la masa corporal magra [LBM], o el área de superficie corporal), y cómo se analiza la región de interés (utilizando el SUV máximo [SUV_{máx}], SUV medio, SUV pico, entre otros). Por lo general, se reporta el SUV_{máx}, que representa el SUV normalizado para el peso corporal correspondiente al píxel de [¹⁸F]FDG con mayor actividad en una región de interés (ROI) (41).

Cuando se normaliza el SUV para la masa corporal magra, se le conoce como SUL. La utilización de SUL tiende a reducir la variabilidad en el valor calculado en comparación con el SUV_{máx}. No obstante, el SUV_{máx} se caracteriza por su alta reproducibilidad y facilidad de cálculo, convirtiéndolo en el índice más comúnmente empleado en la práctica clínica habitual (42).

Para calcular el SUV máximo, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{SUV}_{\text{máx}}: \frac{\text{Captación del radiotrazador en la ROI}}{\text{Actividad inyectada / Peso del paciente}}$$

El umbral o valor de corte más ampliamente aceptado para distinguir entre lesiones benignas y malignas suele oscilar entre 2.5 y 3 en tejidos blandos y 2 en lesiones óseas. Adicionalmente, como alternativa a estos índices, se han propuesto otros que relacionan la actividad tumoral con zonas de referencia, como el cociente tumor/fondo (T/F) y el cociente tumor/corte (T/C) en el cerebro. Estas mediciones desempeñan un papel fundamental en la medicina nuclear y la oncología, brindando información valiosa para el diagnóstico y el tratamiento de diversas afecciones médicas (19,43).

1.9. Radiotrazadores PET

1.9.1. Fluorodesoxiglucosa

Dentro de la variedad de radiotrazadores utilizados en la PET/TC, la [^{18}F]FDG es predominantemente empleada tanto en la práctica clínica como en la investigación médica (44–46). Este radiotrazador, que actúa como un indicador del metabolismo celular, se caracteriza por ser absorbido de manera significativa en diversos tipos de tumores, exhibiendo una captación considerablemente mayor en comparación con el tejido sano (44,47,48). Esta capacidad ha llevado a una amplia aplicación de la [^{18}F]FDG en la localización y caracterización de tumores, y su aprobación para su uso en la mayoría de los procesos neoplásicos (49).

El proceso de captación de [^{18}F]FDG en el interior de las células es similar al de la glucosa-D. A nivel químico, ambas sustancias se diferencian en la sustitución formal de un grupo hidroxilo por un átomo de ^{18}F en la posición C-2. Las proteínas transportadoras de glucosa, específicamente GLUT-1 a GLUT-7 y GLUT-10 a GLUT-12, desempeñan un papel crucial en el transporte activo y selectivo de [^{18}F]FDG hacia el interior de las células. Una vez que [^{18}F]FDG ha ingresado a la célula, se fosforila rápidamente gracias a las enzimas hexoquinasa I-IV, generando [^{18}F]FDG-6-fosfato ([^{18}F]FDG-6-P) (50). Entre todas estas proteínas transportadoras y enzimas, GLUT-1 y hexoquinasa II son las más conocidas y comprendidas en el contexto del metabolismo de la glucosa en las células cancerosas (51).

Sin embargo, a diferencia de la glucosa-D, $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ no se somete a un proceso adicional de metabolización catalítica por la fosfoglucosa-isomerasa debido a la presencia de ^{18}F en la posición C-2. Además, $[^{18}\text{F}]\text{FDG-6-P}$ presenta una baja capacidad de atravesar la membrana celular, lo que provoca su acumulación en el interior de la célula a una velocidad que es proporcional a la cantidad de glucosa que se está utilizando. Este fenómeno se conoce como atrapamiento metabólico (52).

No obstante, es importante destacar que la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ también presenta ciertas desventajas y limitaciones. Su actividad glucolítica aumentada se considera un indicador relativamente poco específico y, en ocasiones, impreciso de malignidad, principalmente debido a que también se observa un aumento de captación en procesos inflamatorios/infecciosos, sitios de reparación tisular, así como en casos de hiperactividad muscular o nerviosa. Además, se ha descrito que la FDG-6-P puede ser transformado en 2-deoxi-2-fluoro-D-manosa-6-fosfato en órganos específicos, como el cerebro y el corazón (52). Esto hace que la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ no sea un radiotrazador óptimo para la evaluación de lesiones cerebrales, debido a la elevada de actividad glucolítica en los tejidos cerebrales normales.

Por otro lado, en órganos como el intestino y el hígado, la alta concentración de una la enzima glucosa-6-fosfatasa reduce la absorción de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, lo que dificulta la caracterización de lesiones en estos órganos. También es importante mencionar que algunos tipos de tumores, como el cáncer de próstata, adenocarcinomas pulmonares de bajo grado, carcinomas renales de células claras, neoplasias mucinosas (53) y tumores neuroendocrinos (54), muestran una baja afinidad por la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

1.9.2. Otros trazadores PET

Además del ^{18}F presente en la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, se usan otros isótopos, como el ^{11}C , el ^{13}N y el ^{15}O . También existen otros isótopos que funcionan como marcadores específicos en aplicaciones concretas, como el ^{68}Ga , ^{89}Zr y el ^{82}Rb , entre otros.

El empleo de estos isótopos ha permitido desarrollar otros trazadores PET adicionales como la colina, el Antígeno Prostático Específico de Membrana (PSMA) o los análogos de somatostatina.

En cuanto a otros trazadores disponibles para la PET/TC, se incluye la colina marcada con ^{11}C o ^{18}F , así como el PSMA marcado con ^{18}F o ^{68}Ga para el cáncer de próstata. La colina es un nutriente soluble en agua que se integra en las membranas celulares como fosfatidilcolina. La colina radiomarcada se encuentra en células en crecimiento, como las de cáncer e inflamación, por lo que puede carecer de especificidad y mostrar una sensibilidad moderada [63]. Además, es importante señalar que la colina radiomarcada también se extiende más allá de su aplicación en la neoplasia de próstata, siendo de utilidad en la valoración de tumores cerebrales y en la caracterización de tejido paratiroideo hiperfuncionante (TPH). En contraste, el PSMA es una proteína de membrana que se encuentra en altas concentraciones en las células del cáncer de próstata. Gracias al desarrollo reciente de inhibidores de moléculas pequeñas, como el $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ y los agentes de PSMA marcados con ^{18}F , que se dirigen al sitio de reconocimiento de sustratos activos del PSMA, se ha logrado una sensibilidad superior, incluso en niveles muy bajos de PSA, con una alta relación entre el fondo y el tumor [63]. Los análogos de somatostatina marcados con ^{68}Ga ($^{68}\text{Ga-SSA}$) comprende varios trazadores que tienen una estructura similar, como el $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-TOC}$, el $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-NOC}$ y el $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-TATE}$. Estos trazadores se unen de manera específica a los receptores de somatostatina, los cuales suelen estar sobreexpresados en los tumores neuroendocrinos (NETs) (55). Existen otros radiotrazadores marcados con ^{68}Ga prometedores como el $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI}$. Este radiotrazador tendría especial utilidad en lesiones primarias o metastásicas pequeñas especialmente en el cerebro, hígado, páncreas y tracto gastrointestinal debido a la baja avidéz del $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI}$ en estos órganos (56,57).

También se encuentran en desarrollo otros trazadores marcados con diferentes isótopos, como el ^{124}I . El ^{124}I es un isótopo PET con una vida media de 4.2 días, que parece ofrecer una calidad de imagen superior con una mejor resolución

espacial, posibilitado la detección y exploración de lesiones de cáncer de tiroides con una alta sensibilidad (58,59).

Existen otras molecular PET en fase de investigación capaces de dirigirse a procesos biológicos claves en la oncogénesis, como la hipoxia ($[^{18}\text{F}]\text{F-MISO}$ y $[^{18}\text{F}]\text{F-FAZA}$), la proliferación ($[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$), la angiogénesis ($[^{18}\text{F}]\text{F-galacto-RGD}$), y la apoptosis (^{124}I - o ^{64}Cu -Annexina V). En particular, la $[^{18}\text{F}]\text{F-MISO}$ es un radiotrazador muy estable que se origina a partir de la misonidazol y se ha investigado ampliamente para mapear la hipoxia en regiones específicas. Esta molécula se acumula en regiones con poco oxígeno y la cantidad de acumulación está relacionada con la cantidad de hipoxia en el tumor. Esto puede ayudar a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento personalizado, ya que la hipoxia se ha asociado con un pronóstico desfavorable y resistencia al tratamiento. Además, el mapeo de la hipoxia puede servir para guiar la radioterapia de intensidad modulada (60,61). Actualmente, se están llevando a cabo estudios clínicos adicionales para explorar la viabilidad y la seguridad de la radioterapia adaptada a la hipoxia en un enfoque personalizado.

El análogo de la timidina $[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$, que se deriva del medicamento citostático azidotimidina, se ha propuesto como una herramienta no invasiva para evaluar la proliferación celular. Por lo tanto, podría proporcionar información valiosa para evaluar la respuesta a las terapias contra el cáncer y, posiblemente, ofrecer imágenes más específicas del tumor que el $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. El $[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$ se toma en las células a través de los mismos mecanismos que la timidina nucleósida. Este proceso de transporte es facilitado por transportadores de nucleósidos, especialmente por el transportador humano de nucleósidos 1 (hENT1). Una vez dentro de la célula, el $[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$ es transformado en su forma activa por la enzima timidina quinasa 1 (TK1), lo que resulta en la acumulación del trazador en el interior de la célula. Sin embargo, a pesar de su potencial, la PET con $[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$ ha sido poco utilizada en ensayos clínicos para el seguimiento de la terapia del cáncer, en parte debido a un conocimiento limitado sobre los factores que afectan la captación de $[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$ y los cambios que puede experimentar debido a la terapia (62). Además, se han

empleado aminoácidos marcados en el diagnóstico de tumores cerebrales, como $[^{18}\text{F}]\text{F-FET}$ y $[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$. También se ha utilizado el $[^{18}\text{F}]\text{F-FES}$ para evaluar el estado del receptor de estrógeno en el cáncer de mama (63).

La tabla 2 resumen los procesos bioquímicos, mecanismos de captación y localización de los radiotrazadores PET utilizados más frecuentemente en la práctica clínica y en fase de investigación. Esta tabla ha sido adaptada de López-Mora et al (64).

Tabla 2.

Radiotrazador	Proceso Bioquímico	Mecanismo de captación
Trazadores de PET de radionúclidos emisores de positrones ^{18}F		
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	Metabolismo de glucosa	Facilitar la difusión a través de transportadores de glucosa; El sustrato para la hexoquinasa en el metabolismo de la glucosa es la propia glucosa.
$[^{18}\text{F}]\text{NaF}$	Metabolismo óseo	Incorporación en los cristales de hidroxiapatita del hueso
$[^{18}\text{F}]\text{F-Colina}$	Síntesis de membrana	El sustrato para la colina quinasa en el metabolismo de la colina es la colina misma
$[^{18}\text{F}]\text{F-FLT}$	Síntesis de ADN	Sustrato para la timidina quinasa en la síntesis de ADN; refleja la velocidad de proliferación de las células tumorales
$[^{18}\text{F}]\text{F-MISO}$	Hipoxia	Reducción intracelular y afinidad para acumularse en las células hipóxicas
$[^{18}\text{F}]\text{F-FES}$	Receptor unión	Unión específica a los receptores de estrógeno en el cáncer de mama
$[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$	Transporte de aminoácidos	Precursor para la síntesis de dopamina
$[^{18}\text{F}]\text{F-FET}$	Síntesis de proteínas	El transporte hacia las celular implica una proteína transportadora de aminoácidos
$[^{18}\text{F}]\text{F-galacto-RGD}$	Angiogénesis	Receptores de integrina en las células endoteliales de neovascularización
$[^{18}\text{F}]\text{F-PSMA}$	Antígeno de membrana	Sitios de unión para los ligandos de PSMA

Radiotrazador	Proceso Bioquímico	Mecanismo de captación
Trazadores PET de radionúclidos emisores de positrones no ¹⁸F		
¹⁵ O-Agua	Flujo sanguíneo/ perfusión	Difusión libre a través de las membranas
[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC, [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-NOC, [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE	Unión a receptores	Unión específica a receptores de somatostatina (SSTR-II) Unión específica a receptores de somatostatina (SSTR-II, III, V) Unión específica a receptores de somatostatina (SSTR-II)
¹¹ C-L-metionina	Transporte de aminoácidos y síntesis de proteínas	El transporte a las células implica una proteína transportadora de aminoácidos. La acumulación intracelular implica la síntesis de proteínas o la transmetilación
¹²⁴ I- o ⁶⁴ Cu-Annexina V	Apoptosis	Unión específica a fosfatidilserina en la membrana celular
[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11	Antígeno de membrana	Sitios de unión para ligandos de PSMA
[⁶⁸Ga]Ga-FAPI	Inhibidores específicos	Inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) altamente sobreexpresada en el estroma tumoral



2.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la vanguardia de la investigación médica contemporánea y la comprensión de enfermedades, se encuentra un creciente interés en el potencial de la genética y la naturaleza intrínseca de estas patologías. Este conocimiento ha dado paso a un descubrimiento crucial de biomarcadores, que han revolucionado el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de diversas condiciones clínicas.

La imagen molecular, como herramienta fundamental en esta búsqueda, ha permitido la visualización detallada, la caracterización precisa y la medición de procesos biológicos celulares, lo que ha llevado a un mayor entendimiento de la fisiopatología subyacente.

En este contexto, la medicina nuclear ha experimentado avances significativos, impulsados por la evolución simultánea de tecnologías de vanguardia, métodos de adquisición de datos, parámetros de reconstrucción avanzados y técnicas cuantitativas novedosas, que han permitido una medición más precisa de la concentración absoluta de radiotrazadores asociados a estas enfermedades.

La imagen híbrida, específicamente la PET/TC, ha abierto un nuevo capítulo en la evaluación clínica, ofreciendo una visión holística, desde lo molecular hasta lo morfológico, de sistemas biológicos en tiempo real. A medida que la PET/TC analógica ha demostrado su valía clínica, la llegada de la PET/TC digital ha marcado un punto de inflexión.

Con su tecnología de acoplamiento 1:1 de cristales de centelleo a detectores, la PET/TC digital ha revolucionado la precisión de la detección de lesiones subcentimétricas y la caracterización patológica.

A través de esta tesis doctoral, se plantea la demostración de que la introducción de la PET/TC digital resulta en una mejora significativa en el impacto clínico y

en el rendimiento diagnóstico de diversas enfermedades. En este contexto, se espera que la mayor sensibilidad y calidad de imagen de la PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica conduzca a una mayor tasa de detección, mejorando así la precisión y la confiabilidad en el diagnóstico de enfermedades tanto oncológicas como no oncológicas.

Por tanto, se espera que la rápida implementación clínica de la PET/TC digital abra nuevas perspectivas en la cuantificación y caracterización de estas enfermedades, lo que promete una medicina más personalizada al permitir una optimización más precisa de las dosis de radiotrazadores y los tiempos de adquisición de imágenes.

En síntesis, la PET/TC digital se presenta como una herramienta fundamental e imprescindible en la práctica médica del siglo XXI, promoviendo avances significativos y abriendo nuevas perspectivas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas.



3.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

En las últimas décadas, la PET/TC se ha convertido en una técnica diagnóstica no invasiva que permite evaluar diferentes patologías. La PET/TC analógica abrió una nueva era mejorando el beneficio clínico de la PET, facilitando su implementación generalizada en el ámbito hospitalario, dada su mejor sensibilidad y especificidad.

La hipótesis que se propone es que la introducción de la PET/TC digital supone una mejora en el impacto clínico y en el rendimiento diagnóstico de las enfermedades oncológicas y no oncológicas. En este escenario, se espera que la sensibilidad y la mejor calidad de imagen de la PET/TC digital respecto a la PET/TC analógica resulte en una mayor capacidad de detección y en una mejora de la precisión y la confianza diagnóstica.



4.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

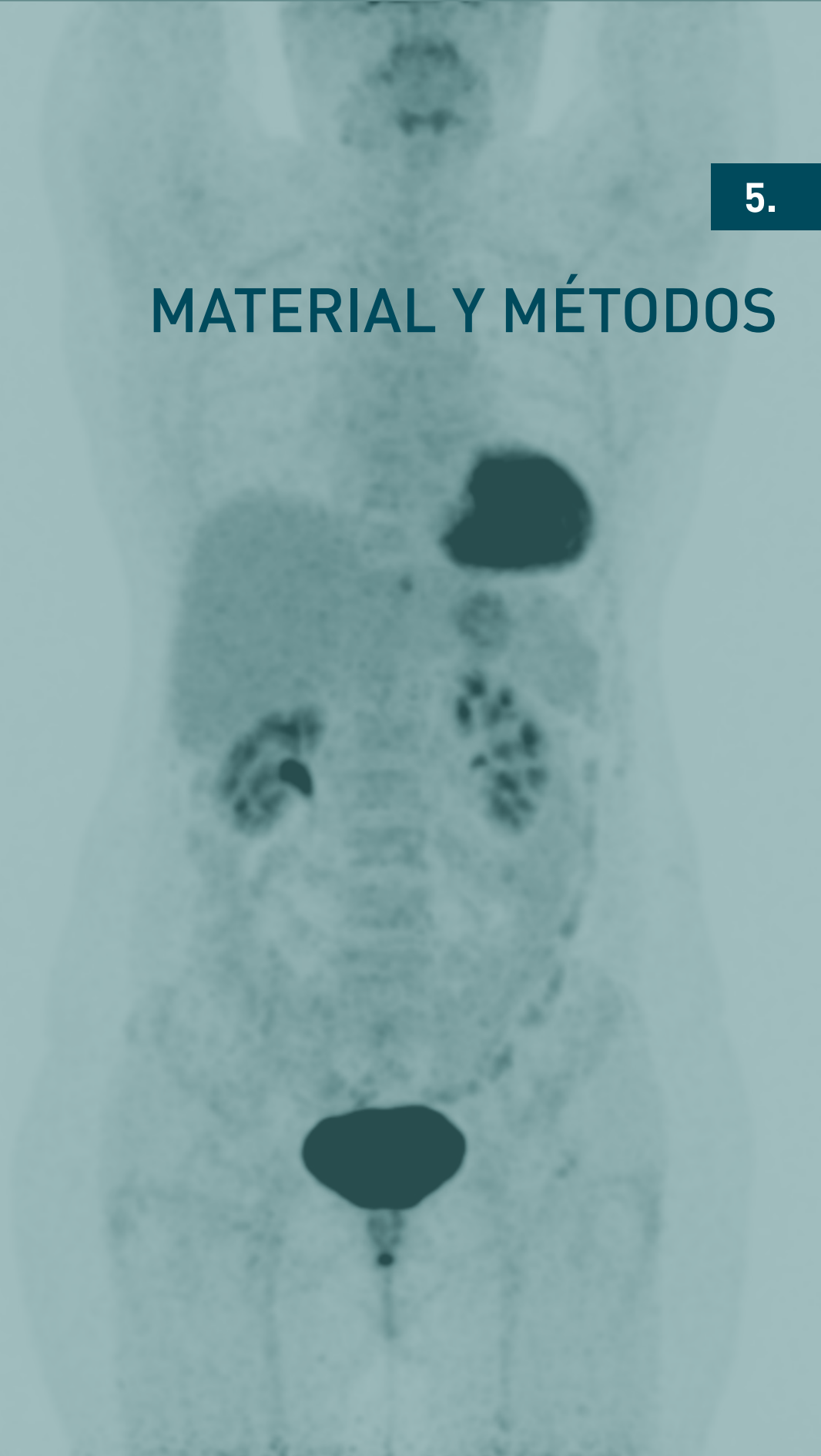
4.1. Objetivo general

El objetivo general de esta tesis doctoral es analizar el impacto de la tecnología de la PET/TC digital, tanto en enfermedades oncológicas como no oncológicas. Y cómo esta novedosa tecnología proporciona información clínica crucial para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. Para resolver a esta pregunta se llevará a cabo una evaluación comparativa de las principales mejoras ofrecidas por el sistema digital en contraposición al sistema analógico, prestando particular atención a la calidad de las imágenes, la capacidad de detección y las posibles variaciones en los valores de SUV_{máx}.

4.2. Objetivos específicos

- Comparar la calidad de la imagen entre la PET/TC digital y la PET/TC analógica.
- Comparar la capacidad de detección entre la PET/TC digital y la PET/TC analógica en pacientes oncológicos y no oncológicos.
- Evaluar la variación de SUV_{máx} entre la PET/TC digital y la PET/TC analógica.

MATERIAL Y MÉTODOS



5. MATERIAL Y MÉTODOS

Dentro del contexto de esta investigación doctoral, se realizaron tres estudios prospectivos: dos de ellos se incluyó pacientes con cáncer, mientras que un tercer estudio se incluyó pacientes no oncológicos. Estos estudios compartieron objetivos similares y siguieron procedimientos metodológicos comunes al evaluar la eficacia de los sistemas de PET/TC en diferentes aplicaciones clínicas. A continuación, se describe el enfoque metodológico general que se empleó en estos estudios.

Los tres estudios prospectivos se llevaron a cabo en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona. En total, se incluyeron 133 pacientes (70 hombres, 63 mujeres), de los cuales 100 presentaban enfermedades neoplásicas y 33 eran pacientes no oncológicos. Todos los pacientes fueron informados verbalmente y firmaron un consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el comité ético institucional.

5.1. Datos clínicos

5.1.1. Pacientes oncológicos

En el marco de esta investigación prospectiva, para comparar tanto la calidad de imagen como la capacidad de detección, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de una muestra compuesta por 100 pacientes oncológicos que accedieron voluntariamente a someterse a la adquisición de imágenes mediante los dos sistemas PET/TC en una misma sesión, tras la administración de una única dosis de radiofármaco ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ o $[^{18}\text{F}]\text{F-Colina}$). De este grupo de pacientes, 62 eran hombres y 38 eran mujeres, con una edad promedio de 65 ± 12 años. Los participantes presentaban distintos tipos de cáncer, entre los que se incluían 31 con

cáncer de pulmón, 17 con cáncer de mama, 12 con síndromes linfoproliferativos, 8 con cáncer colorrectal, 7 con cáncer de origen desconocido, 6 con cáncer de próstata, 4 con melanoma, 3 con osteosarcoma, 2 con cáncer de orofaringe, 2 con cáncer de ovario, 2 con mieloma múltiple, 2 con tumor pleural maligno, 1 con cáncer urotelial, 1 con cáncer de páncreas, 1 con colangiocarcinoma y 1 con carcinoma hepatocelular.

Después de una única inyección intravenosa de radiotrazador, ya sea [¹⁸F]FDG o [¹⁸F]F-Colina (las dosis se calcularon en función del peso corporal, aproximadamente 3,7 MBq por kg), todos los pacientes se sometieron de manera consecutiva a un protocolo de imágenes dual en un solo día con dos sistemas PET/TC (digital y analógico). El protocolo de imágenes dual se adquirió de manera consecutiva en un PET/TC digital VEREOS de Philips y un PET/TC analógico GEMINI TF de Philips.

El radiofármaco [¹⁸F]FDG fue administrado a 94 pacientes, mientras que los otros seis pacientes se les administró [¹⁸F]F-Colina. Todos los pacientes ayunaron durante al menos 6 horas antes de la administración intravenosa de [¹⁸F]FDG. La primera adquisición PET/TC se realizó 60 minutos después de la administración intravenosa del radiofármaco, y la segunda se llevó a cabo posteriormente, con un intervalo de tiempo promedio de 50 ± 14 minutos. La secuencia en la cual se realizó la PET/TC digital o analógica dependió de si los pacientes fueron remitidos para una evaluación inicial o para seguimiento de tratamiento. En los pacientes referidos para una estadificación inicial, se realizó primero la PET/TC digital, mientras que en los pacientes que fueron referidos para el seguimiento del tratamiento, se realizó primero la PET/TC analógica, ya que la exploración previa se había realizado con este sistema. De esta manera, en 58 pacientes se realizó inicialmente la PET/TC analógica, seguido de la PET/TC digital, mientras que en los restantes 42 pacientes se llevó a cabo en el orden inverso.

5.1.2. Pacientes no oncológicos

De igual manera, se llevó a cabo un estudio prospectivo que incluyó 33 pacientes no oncológicos. Estos pacientes fueron referidos para la evaluación de hiperparatiroidismo primario mediante PET/TC con [^{18}F]F-Colina. Todos los pacientes presentaban gammagrafías paratiroideas con [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MIBI que arrojaban resultados negativos ($n = 26$) o inconclusos ($n = 7$), y mantenían un perfil bioquímico que indicaba hiperparatiroidismo primario, con un aumento en los niveles séricos de hormona paratiroidea y calcio (dentro de los valores normales, 1,6 - 6,9 pmol/L y 2,15 - 2,5 mmol/L, respectivamente). De este grupo, 8 eran hombres y 25 eran mujeres, con una edad promedio de 57 ± 15 años.

Después de administrar una sola inyección intravenosa de [^{18}F]F-Colina, calculada en base al peso corporal, todos los pacientes fueron sometidos de manera consecutiva a un protocolo de imágenes dual en un solo día utilizando un sistema PET/TC digital y otro analógico. La asignación de los pacientes a uno de los dos sistemas se realizó de forma aleatoria. El protocolo de imágenes dual se adquirió de manera consecutiva en un PET/TC digital VEREOS de Philips y un PET/TC analógico GEMINI TF de Philips.

El primer PET/TC se llevó a cabo 60 minutos después de la inyección del radiotrazador, seguido del segundo examen (con un intervalo de tiempo promedio de 35 ± 17 minutos). En 13 pacientes se realizó primero la PET/TC digital y en los 20 pacientes restantes se realizó primero la PET/TC analógica.

5.2. Parámetros de adquisición de las imágenes

Los parámetros de adquisición y reconstrucción aplicados se ajustaron de acuerdo con los estándares clínicos en ambos sistemas. La obtención de imágenes de TC precedió a la obtención de las imágenes de PET. Ambos escáneres TC estaban equipados con detectores múltiples helicoidales de 64 cortes, y los parámetros de adquisición de TC eran comparables en ambos

sistemas: se utilizaron 120 kVp, con modulación de la corriente del tubo, un paso de 0,828 y un grosor de corte de 3 mm (con un incremento de corte de 1.5 mm). No se administró contraste intravenoso ni oral en ninguno de los casos. La reconstrucción de las imágenes de TC se realizó de acuerdo con las configuraciones clínicas recomendadas para cada dispositivo, utilizando el enfoque iterativo iDose para el sistema digital y la retroproyección filtrada en el sistema analógico.

Posteriormente, se procedió a la adquisición de los datos PET. El campo de visión activo en el PET fue de 57,6 cm en ambos sistemas. El tamaño de matriz en el sistema digital fue de 288×288 con un tamaño de voxel de 2 mm, mientras que en el sistema analógico fue de 144×144 con un tamaño de voxel de 4 mm. El campo de visión axial fue de 16,4 cm en el sistema digital y de 18 cm en el sistema analógico. Se utilizó un tiempo de adquisición de dos minutos por posición de cama y se empleó el modo TOF en ambos sistemas.

Para la reconstrucción de las imágenes PET, se utilizó el algoritmo 3D-OSEM con dos iteraciones y diez subconjuntos, con recuperación de resolución PSF en el sistema digital. En el sistema PET analógico, se aplicaron tres iteraciones y 33 subconjuntos en el proceso de reconstrucción.

5.3. Análisis de las imágenes

5.3.1. Pacientes Oncológicos

Con el fin de llevar a cabo la comparación entre ambos sistemas en una muestra de pacientes con cáncer, se incorporaron en el análisis todas las lesiones que mostraron un aumento en la captación del radiotrazador en diversas regiones del cuerpo, como tumores primarios, ganglios linfáticos y metástasis a distancia. Cada estudio se evaluó de manera independiente, sin tomar en cuenta el orden en el que se realizó la PET/TC digital o analógica.

La calidad de las imágenes fue evaluada por tres médicos especializados en medicina nuclear, quienes emplearon una escala de puntuación que constaba de cuatro niveles (-1: deficiente, 0: regular, 1: buena, 2: excelente).

Además, para evaluar la capacidad de detección, los tres médicos nucleares llevaron a cabo un recuento del número de lesiones con incremento en la captación del radiotrazador en los conjuntos de datos obtenidos mediante la PET/TC digital y analógica. Esto permitió establecer una comparación entre la capacidad de ambos sistemas para detectar y visualizar las lesiones.

Por último, para comparar los valores del SUV_{máx}, se midió el SUV_{máx} en las regiones de referencia, como el hígado y el *pool* sanguíneo mediastínico, y en la lesión objetivo. En cada paciente, se dibujó una ROI del mismo tamaño en ambos estudios en la lesión metabólicamente más activa. La ROI para el SUV_{máx} en el hígado se delimitó sin incluir lesiones hipermetabólicas o hipometabólicas. La ROI para el SUV_{máx} del *pool* sanguíneo mediastínico se trazó en la aorta torácica descendente, incluyendo la pared del vaso. En los estudios con múltiples posibles lesiones objetivo, solo se consideró aquella con el SUV_{máx} más alto.

Para llevar a cabo la comparación del análisis del SUV_{máx}, considerando el orden de secuencia de adquisición en la exploración PET/TC, se crearon dos grupos: *Grupo 1*, donde se realizó primero la PET/TC analógico, y *Grupo 2*, donde se efectuó primero la PET/TC digital.

5.3.2. Pacientes no oncológicos

Con el objetivo de comparar la capacidad de detección entre la PET/TC digital y analógica en el grupo de pacientes no oncológicos, tres médicos especialistas en medicina nuclear nuevamente evaluaron las lesiones con captación de [¹⁸F] F-Colina sospechosas de tejido paratiroideo hiperfuncionante. Además, se realizó una comparación cuantitativa del SUV_{máx} entre las lesiones sospechosas de tejido paratiroideo hiperfuncionante y los ganglios linfáticos regionales

en cada uno de los sistemas. Finalmente, se correlacionaron los hallazgos obtenidos con los resultados histopatológicos obtenidos tras la cirugía.

5.4. Análisis estadístico

Tanto en el grupo de pacientes oncológicos como no oncológicos, se evaluó la concordancia entre los evaluadores y se llevó a cabo un análisis cuantitativo utilizando el coeficiente kappa de Cohen [κ] y se calcularon los intervalos de confianza (IC) de las proporciones correspondientes. La normalidad de la distribución del número de lesiones detectadas por PET/TC se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como la media acompañada de la desviación estándar (DE).

5.4.1. Pacientes Oncológicos

La comparación de la calidad de la imagen entre la PET/TC digital y la PET/TC analógica se llevó a cabo a través de la prueba de chi-cuadrado, aplicada a variables categóricas. Para comparar el número total de lesiones detectadas por ambos sistemas, se utilizó la prueba t de Student para variables continuas pareadas.

La comparación entre el SUV_{máx} promedio de las lesiones objetivo y las regiones de referencia en ambos grupos se realizó mediante la prueba de Wilcoxon. Además, se efectuó una comparación del SUV_{máx} promedio entre los sistemas analógico y digital dentro de cada grupo (*grupo 1* y *grupo 2*) utilizando la prueba de Wilcoxon.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple para evaluar la correlación entre el retraso en el tiempo de adquisición y el SUV_{máx} en las lesiones objetivo.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de probabilidad (valor p) fue inferior a 0.05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software IBM SPSS Statistics V25.

5.4.2. Pacientes no oncológicos

Para comparar el número total de lesiones sospechosas de tejido paratiroideo hiperfuncionante detectadas por la PET/TC digital y analógica, se utilizó la prueba de Wilcoxon. Asimismo, se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar los valores SUV_{máx} entre ambos sistemas de las lesiones sospechosas de tejido paratiroideo hiperfuncionante y de los ganglios linfáticos.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de probabilidad (valor p) fue inferior a 0,05.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete de software STATA v15.

En resumen, se adoptó tanto en el grupo de pacientes oncológicos como no oncológicos un enfoque combinado de evaluación cualitativa y cuantitativa, teniendo en consideración tanto la calidad de la imagen como el recuento de lesiones, y el cálculo de SUV_{máx} de cada sistema PET/TC.



6.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Calidad de imagen

Se encontraron diferencias significativas en la calidad de las imágenes entre la PET/TC digital y la PET/TC analógica usando un análisis cualitativo basado en una escala de 4 puntos ($\chi^2 [2, N = 200] = 76, p < 0,001$). En un 54% de los pacientes oncológicos, se constató que la PET/TC digital ofrecía una calidad de imagen superior en comparación con la PET/TC analógica ($p = 0,05$, IC del 95%, 44,2 - 63,5). No obstante, en los 46 pacientes oncológicos restantes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la calidad de imagen entre ambos sistemas (Tabla 3) (Figura 4).

La tabla 3 resume los resultados de calidad de imagen de la PET/TC digital en comparación a la PET/TC analógica en el subgrupo de pacientes oncológicos.

Tabla 3.

	Calidad de imagen basada en una escala de 4 puntos				TOTAL
	Deficiente	Regular	Buena	Excelente	
Digital	0	46	53	1	100
Analógico	0	0	0	0	0
TOTAL	0	46	53	1	100

6.2. Capacidad de detección

Tanto en el grupo de pacientes oncológicos como no oncológicos, el porcentaje de concordancia entre evaluadores en la capacidad de detección de lesiones entre los sistemas digital y analógico fue del 97%, con un coeficiente de acuerdo entre evaluadores de $\kappa = 0,901$ ($p < 0,0001$).

6.2.1. Pacientes oncológicos

De los 100 pacientes oncológicos analizados, en 80 de ellos tanto el sistema digital como el analógico detectaron lesiones (PET+). En 61 de los 80 pacientes con resultados PET+, ambos sistemas identificaron la misma cantidad de lesiones. Mientras que, en los 19 pacientes restantes con resultados positivos en la PET, se evidenció que el sistema digital detectó un mayor número de lesiones en comparación con el sistema analógico. Además, se encontró que el sistema digital detectó enfermedad en tres pacientes en los que el sistema analógico no detectó ninguna lesión (PET-). Por lo tanto, se consideró que 20 pacientes que utilizaron el sistema analógico y 17 pacientes que utilizaron el sistema digital fueron PET- (Figura 5).

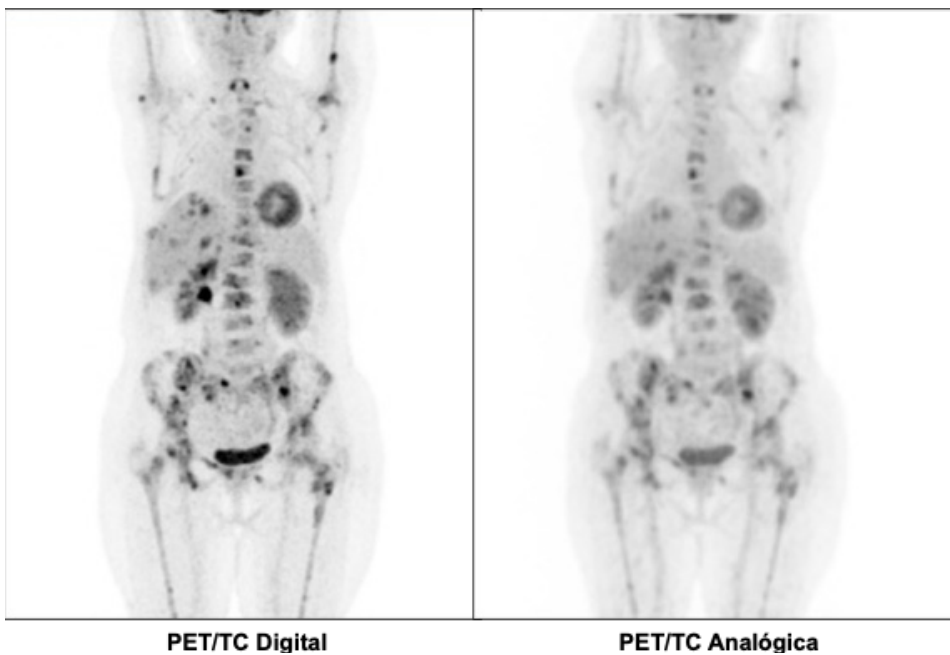


Figura 4. Mujer de 81 años con cáncer de mama metastásico. Se realizó un protocolo de imagen dual de un solo día utilizando un sistema PET/TC digital y otro analógico después de administrar una única dosis de 5,6 mCi de [¹⁸F]FDG. La primera adquisición PET/TC se realizó en el sistema digital a los 60 minutos de la administración endovenosa del radiofármaco, y la segunda se llevó posteriormente en el sistema analógico, con un intervalo de tiempo aproximado de 90 minutos entre ambas adquisiciones. Se utilizaron los parámetros de reconstrucción recomendados para cada escáner. Esta imagen demuestra la mayor calidad de imagen del sistema digital en comparación con el sistema analógico. Además, se observa que la capacidad de detección del sistema digital es superior a la del sistema analógico, especialmente en órganos con una apariencia heterogénea y actividad de fondo, como el hígado y la médula ósea.

No se encontraron diferencias significativas en el número total de lesiones detectadas por cada sistema (digital: $5,03 \pm 10,6$ vs. analógico: $4,53 \pm 10,29$; $p = 0,75$). No obstante, en 22 de los 83 pacientes PET+ (26,5%), la PET/TC digital detectó un mayor número de lesiones en comparación con la PET/TC analógica ($p = 0,05$, IC del 95%, 17,9–36,7). En estos 22 pacientes, todas las lesiones detectadas por la PET/TC digital (y no por la PET/TC analógica) tenían un tamaño menor de 10 mm y mostraban una mejor avidéz por el radiotrazador. Ocho de estas lesiones se ubicaron en el pulmón, 8 en los ganglios linfáticos, 6 en el hígado, 4 en los huesos, 1 en la vesícula seminal, 1 en la mama derecha y 1 en la piel. Además, en 7 de estos 22 pacientes (32%), se modificó el estadio de la enfermedad (Tabla 4).

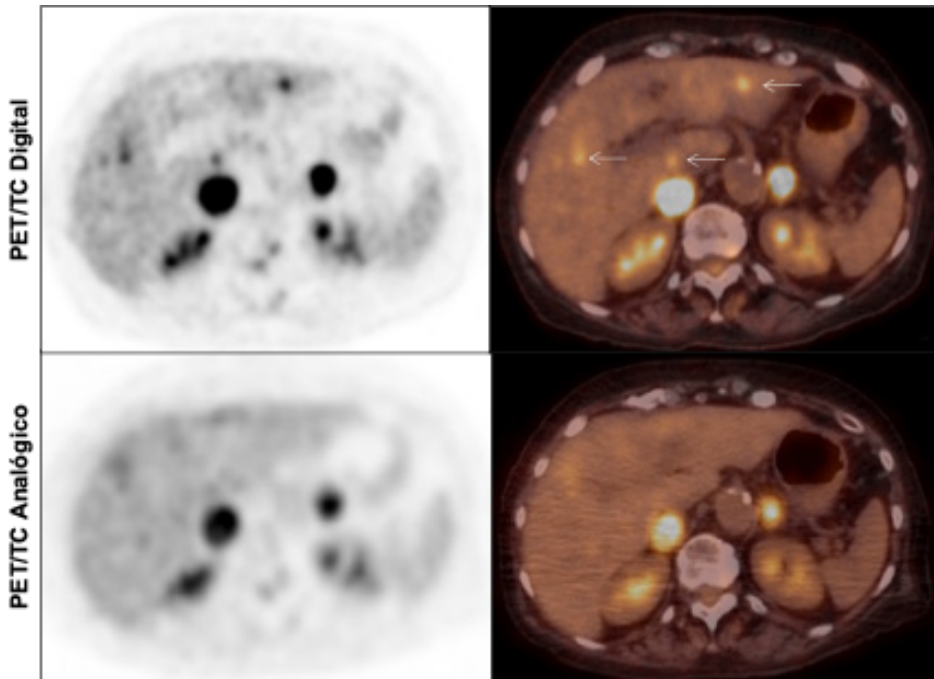


Figura 5. Mujer de 75 años con cáncer de pulmón metastásico. Se realizó un protocolo de imagen dual de un solo día utilizando un sistema PET/TC digital y otro analógico después de administrar una única dosis de 7,2 mCi de $[^{18}\text{F}]$ FDG. La primera adquisición PET/TC se realizó en el sistema analógico a los 60 minutos de la administración endovenosa del radiofármaco, y la segunda se llevó posteriormente en el sistema digital, con un intervalo de tiempo aproximado de 45 minutos entre ambas adquisiciones. Se utilizaron los parámetros de reconstrucción recomendados para cada escáner. Esta imagen demuestra la mayor capacidad de detección del sistema digital en comparación con el sistema analógico, evidenciándose lesiones focales hepáticas, de tamaño inferior a los 10 mm, en los segmentos I, II y V, que no fueron detectadas por el sistema PET/TC analógico.

La tabla 4 resumen los resultados la capacidad de detección de la PET/TC digital en comparación a la PET/TC analógica en el subgrupo de pacientes oncológicos.

Tabla 4.

Capacidad de detección		Analógico			TOTAL
		PET -	PET + con lesiones	PET + con más lesiones	
Digital	PET-	17	0	0	17
	PET + con lesiones	3	61	0	64
	PET + con más lesiones	0	19	0	19
	TOTAL	20	80	0	100

6.2.2. Pacientes no oncológicos

En el subgrupo de pacientes no oncológicos, la PET/TC digital identificó la presencia de TPH en 30 de los 33 pacientes, mientras que el sistema analógico lo detectó en 22 de los 33 pacientes ($p < 0,01$). De estos 33 pacientes, ambos sistemas detectaron una captación focal de [^{18}F]F-Colina indicativa de TPH en 21 de ellos, y en un paciente el sistema digital identificó la presencia de dos focos hipercaptantes del radiotrazador. Se observó que el sistema digital mostró resultados positivos en 8 pacientes en los que el sistema analógico no detectó ninguna anomalía. Por otro lado, el sistema analógico no logró detectar TPH en 11 pacientes, mientras que el sistema digital no lo detectó en 3 pacientes (Figura 6). La figura 6 ha sido adaptada de López-Mora et al (65).

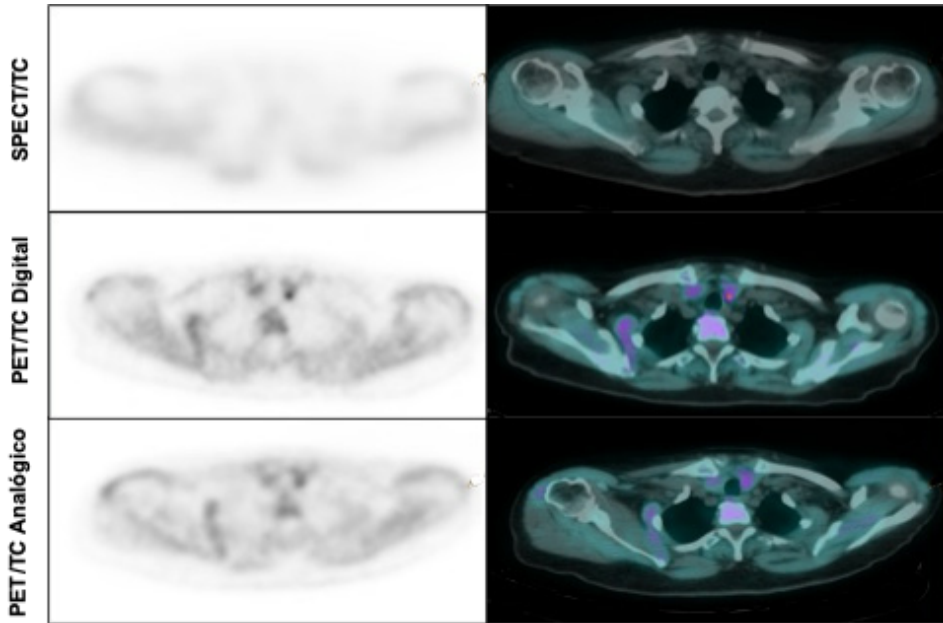


Figura 6. Mujer de 71 años con patrón bioquímico de hiperparatiroidismo primario y con [99mTc]Tc-MIBI SPECT/TC negativo. Se llevó a cabo protocolo de imagen dual de un solo día utilizando un sistema PET/TC digital y otro analógico después de administrar una única dosis de 9.8 mCi de [¹⁸F]F-Colina. La primera adquisición PET/TC se realizó en el sistema digital a los 60 minutos después de la administración endovenosa del radiofármaco, y la segunda se llevó posteriormente en el sistema analógico, con un intervalo de tiempo aproximado de 30 minutos entre ambas adquisiciones. Se utilizaron los parámetros de reconstrucción recomendados para cada escáner. Esta imagen demuestra la mejor calidad de imagen del sistema digital en comparación con el sistema analógico. Además, se observa que el sistema digital detectó una lesión sospechosa de TPH mientras que el sistema analógico no detectó ninguna lesión. La lesión detectada por el sistema digital y no detectada por el sistema analógico tenía un tamaño de aproximadamente 6 mm de diámetro.

La histopatología demostró TPH en 32 pacientes, mientras que en 1 paciente los resultados fueron inconclusos. El sistema digital detectó TPH en 29 de los 32 pacientes, mientras que el sistema analógico lo hizo en 22 de los 32 ($p < 0,01$). La sensibilidad en la detección de TPH fue del 91% para el sistema digital y del 67% para el sistema analógico (Tabla 5).

La tabla 5 resume los resultados de la capacidad de detección de la PET/TC digital en comparación a la PET/TC analógica en el subgrupo de pacientes no oncológicos con sospecha bioquímica de TPH.

Tabla 5.

	Capacidad de detección	Analógico			TOTAL
		PET -	PET + con 1 lesión	PET + con 2 lesiones	
Digital	PET-	3	0	0	3
	PET + con 1 lesión	8	21	0	29
	PET + con 2 lesiones	0	1	0	1
	TOTAL	11	22	0	33

En todos los pacientes con TPH confirmado mediante histopatología, los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea disminuyeron a los 10 minutos posteriores a la paratiroidectomía ($13,6 \pm 10,1$ pmol/L vs. $2,9 \pm 2,5$ pmol/L). Todas las lesiones sospechosas de TPH que fueron extirpadas y detectadas solo por el sistema digital ($n = 8$) tenían un tamaño inferior a 10 mm ($7,5 \pm 1,3$ mm), mientras que las lesiones detectadas por ambos sistemas ($n = 22$) tenían un tamaño mayor de 10 mm ($13 \pm 3,8$ mm). El tamaño de todas las lesiones paratiroides extirpadas, confirmadas mediante patología, fue de ($12,4 \pm 6,1$ mm) x ($9,1 \pm 3,7$ mm) x ($6 \pm 2,7$ mm).

6.3. Valor de captación máximo estandarizado

6.3.1. Pacientes oncológicos

Sin importar el orden de secuencia de adquisición de las imágenes PET/TC, se observó que el SUV_{máx} de las lesiones objetivo y del *pool* sanguíneo mediastínico fue significativamente superior en el sistema digital en comparación con el sistema analógico. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el SUV_{máx} del hígado entre ambos sistemas (Tabla 6).

La tabla 6 resumen los resultados del SUV_{máx} de las lesiones objetivo, hígado y *pool* vascular mediastínico de la de todos los pacientes oncológicos.

Tabla 6.

	Lesión objetivo	SUVmáx	
		Hígado	Pool vascular mediastínico
PET/TC Analógico	8,14 ± 6,39	4,39 ± 2,59	2,30 ± 0,67
PET/TC Digital	9,97 ± 6,14	4,46 ± 3,18	2,54 ± 0,74
Significancia	p = 0,000	p = 0,477	p = 0,000
Diferencia SUVmáx	-1,83 ± 3,41	-0,07 ± 0,92	-0,24 ± 0,45

En el *grupo 1*, en el que se realizó primero la PET/TC analógica y después la PET/TC digital, se observó que el SUVmáx de las lesiones objetivo y del *pool* sanguíneo mediastínico fue significativamente mayor en el sistema digital que en el sistema analógico, mientras que el SUVmáx del hígado no mostró diferencias significativas entre ambos sistemas (Tabla 7).

La tabla 7 resumen los resultados del SUVmáx de las lesiones objetivo, hígado y *pool* vascular mediastínico en el *grupo 1* de pacientes oncológicos en los que se realizó primero la PET/TC analógica y después la PET/TC digital.

Tabla 7.

	Lesión objetivo	SUVmáx	
		Hígado	Pool vascular mediastínico
PET/TC Analógico	6,64 ± 4,71	4,70 ± 2,90	2,33 ± 0,66
PET/TC Digital	9,48 ± 5,6	4,80 ± 3,72	2,45 ± 0,73
Significancia	p = 0,000	p = 0,088	p = 0,041
Diferencia SUVmáx	-2,84 ± 3,64	-0,1 ± 1,15	-0,12 ± 0,41

En el *grupo 2*, en el que se realizó primero la PET/TC digital y después la PET/TC analógica, se observó que el SUVmáx de las lesiones objetivo y del *pool* sanguíneo mediastínico fue significativamente mayor en el sistema digital

que en el sistema analógico, mientras que el SUVmáx del hígado no mostró diferencias significativas entre ambos sistemas (Tabla 8).

La tabla 8 resumen los resultados del SUVmáx de las lesiones objetivo, hígado y *pool* vascular mediastínico del *grupo 2* de pacientes oncológicos en los que se realizó primero la PET/TC digital y después la PET/TC analógico.

Tabla 8.

	SUVmáx		
	Lesión objetivo	Hígado	<i>Pool</i> vascular mediastínico
PET/TC Analógico	10,16 ± 7,76	3,96 ± 2,04	2,27 ± 0,68
PET/TC Digital	10,63 ± 6,88	3,99 ± 2,20	2,66 ± 0,75
Significancia	p = 0,046	p = 0,218	p = 0,000
Diferencia SUVmáx	-0,47, ± 2,55	0,04 ± 0,48	0,40 ± 0,46

No obstante, este estudio proporciona información sobre la significancia estadística en la comparación del SUVmáx cuando se utiliza el sistema analógico en ambos *grupos* (*grupo 1* y *grupo 2*) y el sistema digital en ambos *grupos*. Encontramos que no hubo diferencias significativas entre los *grupos* en general, con la excepción del SUVmáx en las lesiones objetivo al utilizar la PET/TC analógica. En este caso, el *grupo 1* tuvo un valor de 6,64 ± 4,71, mientras que el *grupo 2* obtuvo un valor de 10,16 ± 7,76, con una diferencia significativa con un valor de p = 0,024 (Tabla 9).

La tabla 9 resumen la significancia estadística de la comparación analógica-analógica y digital-digital entre los *grupos 1* y *2*.

Tabla 9.

	Significancia estadística		
	Lesión objetivo	Hígado	Pool vascular mediastínico
PET/TC Analógico-Analógico	p = 0,024	p = 0,179	p = 0,323
PET/TC Digital-Digital	p = 0,531	p = 0,577	p = 0,771

El intervalo de tiempo entre ambas exploraciones en el *grupo 1* fue de 50.38 ± 16.31 minutos, mientras que en el *grupo 2* fue de 43.71 ± 24.37 minutos ($p = 0.184$). Se realizó un análisis de regresión lineal simple (R^2) para evaluar la relación entre el retraso en el tiempo de adquisición y la diferencia en el SUV_{máx} de las lesiones objetivo, lo que resultó en un valor de 0 en el *grupo 1* y 0.29 en el *grupo 2*.

6.3.2. Pacientes no oncológicos

El SUVmáx de las lesiones sospechosas de TPH en la PET/TC digital fue significativamente mayor que en la PET/TC analógica ($5,2 \pm 2$ frente a $3,8 \pm 1,5$; $p < 0,05$).

El SUVmáx de los ganglios linfáticos regionales también fue mayor en la PET/TC digital que en la PET/TC analógica, pero sin alcanzar significancia estadística ($3,4 \pm 1,5$ frente a $2,5 \pm 0,9$; $p > 0,05$).

El SUVmáx de las lesiones sospechosas de TPH fue significativamente superior al SUVmáx de los ganglios linfáticos regionales ($4,5 \pm 1,9$ frente a $2,9 \pm 1,3$), independientemente del sistema PET/TC empleado (digital, $5,2 \pm 2$ frente a $3,4 \pm 1,5$, $p < 0.0001$ y analógico, $3,8 \pm 1,5$ frente a $2,5 \pm 0,9$, $p < 0.0001$).



7.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Conceptos y avances técnicos

El objetivo principal de la investigación biomédica es comprender la regulación de los procesos fisiológicos durante condiciones normales y patológicas. El conocimiento mejorado de dichos procesos proporciona una serie de biomarcadores que son de gran utilidad en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de diversas enfermedades.

La imagen molecular ha desempeñado un papel significativo al proporcionar imágenes detalladas de los procesos moleculares y celulares que ocurren en el organismo humano (66,67). Los avances continuos en medicina nuclear e imagen molecular se basan en el desarrollo simultáneo de nuevas tecnologías, junto con la mejora de los parámetros de adquisición y reconstrucción (9,68–75), así como la aparición de nuevos radiotrazadores y el uso de métodos cuantitativos para medir la concentración absoluta de los radiotrazadores en el organismo. A lo largo de los años, la PET/TC se ha consolidado como una herramienta clínica no invasiva altamente efectiva, capaz de acelerar y simplificar el diagnóstico temprano de enfermedades, así como de guiar terapias dirigidas para personalizar el tratamiento (48).

Desde la década de 1970, cuando se introdujo el primer sistema PET, los PMT acoplados a múltiples cristales de centelleo han sido mayoritariamente utilizados en los sistemas PET/TC analógicos. No obstante, la tecnología PET ha avanzado de manera continua y se han desarrollado los SiPM como una alternativa al PMT estándar en los sistemas PET/TC digitales, con el fin de optimizar el equilibrio entre la capacidad de detección, la emisión de luz y los tiempos de centelleo (14,15,17). Esta novedosa tecnología se ha empleado

en diversos dispositivos PET fabricados por diferentes proveedores, entre ellos Philips Healthcare (Vereos PET/TC), GE Healthcare (Discovery MI PET/TC) y Siemens Healthineers (sistema Biograph Vision PET/TC). La comparativa entre los sistemas PET/TC digitales fabricados por Philips Healthcare, GE Healthcare y Siemens Healthineers revela diferencias significativas en cuanto a su configuración, características y tecnología utilizada (17) (Tabla 10).

El PET/TC Vereos de Philips Healthcare fue el primer sistema digital fabricado. Este sistema digital se compone de 18 módulos detectores dispuestos en una configuración cilíndrica, y cada módulo detector consta de una matriz de cristales de lutecio-ytrio oxioortosilicato de dimensiones 40 x 32 y 4 mm x 4 mm x 19 mm (17). La característica innovadora radica en la incorporación de un contador de fotones digital, conformado por miles de diodos de avalancha de fotón único (o microceldas) acoplados para formar dicho contador. El contador de fotones digital opera intrínsecamente en modo digital, convirtiendo directamente la luz de centelleo en una señal digital, lo que elimina la necesidad de amplificación para producir una señal analógica acumulada y, por consiguiente, reduce el ruido. Dado que cada cristal de centelleo se acopla a un solo SiPM (acoplamiento 1:1), se produce una optimización en la medida del TOF y una reducción del tiempo muerto, además de una mejora en la resolución espacial y temporal (16,17,26,76). Por otro lado, el otro sistema digital fabricado fue el Discovery MI de GE Healthcare (77), que se compone de cuatro anillos de 34 detectores digitales que contienen cuatro módulos detectores. Cada módulo detector está compuesto por una matriz de centelleadores de lutecio de pequeño tamaño, con cristales dispuestos en tres matrices de detectores SiPM de dimensiones 3 x 2. Este sistema incorpora un convertidor analógico-digital externo, encargado de transformar la energía de salida a formato digital, y un convertidor tiempo-digital externo capaz de convertir la señal de sincronización.

El tercer escáner fabricado fue el Biograph Vision PET/TC de Siemens Healthineers. Este sistema consta de ocho anillos, cada uno de ellos con 19 unidades de detección, y cada unidad de detección cuenta con dos módulos detectores. Cada módulo detector está compuesto por una matriz de mini bloques de 4 x 2, y cada mini bloque contiene una matriz de cristales de oxiorosilicato de lutecio de 3,2 x 3,2 x 20 mm, en un arreglo de 5 x 5. En este dispositivo digital, los cristales están acoplados a una matriz de SiPM de 16 x 16 mm y 16 canales de salida (78).

Todos estos avances tecnológicos incorporados a los sistemas PET/TC digitales de última generación han mejorado la localización de los eventos de aniquilación, ofreciendo una mayor sensibilidad, lo que se traduce en una mejor calidad de imagen y, en última instancia, un mejor rendimiento diagnóstico (13,79). Estas características abren nuevas perspectivas en la cuantificación y caracterización de lesiones pequeñas, que en su mayoría son indetectables mediante sistemas PET analógicos, y podrían tener un impacto clínico relevante, pudiéndose traducir en una mayor precisión en la estadificación y la evaluación de la respuesta a los tratamientos.

La tabla 10 resume algunas de las características y parámetros de rendimiento de cada sistema PET de última generación fabricado por las diferentes casas comerciales (22).

Tabla 10

Modelo del fabricante	Philips Healthcare Vereos	GE Healthcare Discovery MI	Siemens Healthineers Biograph Vision
Material del cristal de centelleo	LYSO	LYSO	LSO
Dimensiones del cristal de centelleo (mm ³)	3,86 x 3,86 x 19	3,95 (transverso) x 5,3 (axial) x25	3,2 x 3,2 x 20
Fotodetector	SiPM	SiPM	SiPM
Diámetro del anillo del escáner (cm)	76	70	78
FOV Axial (cm)	16,4	20 (Gantries de tres y cinco detectores con FOVs axiales de 15 y 25 cm, respectivamente)	26
Resolución temporal TOF (ps)	332	382	214
Sensibilidad (cuentas por second, cps/kBq)	5,4	13.7a	16,4
Resolución espacial FWHM (ancho completo a la mitad del máximo) reconstruida (mm)			
1 cm fuera del eje transversal	4,01	4,15	3,55
– axial	3,96	4,48	3,50
20 cm fuera del eje transversal	5,39	6,22	4,65
– axial	5,81	6,10	4,40

7.2. Calidad de imagen

En el contexto de este estudio, es importante resaltar que el estudio involucró la evaluación de un conjunto significativo de 100 pacientes oncológicos. Los resultados destacan diferencias sustanciales en la calidad de imagen cuando comparamos el sistema PET/TC digital con su contraparte la PET/TC analógica. En el 54% de los casos, se observó que el sistema digital superaba en calidad de imagen al sistema analógico. Estos hallazgos respaldan de manera concluyente la existencia de disparidades significativas en cuanto a la calidad de imagen entre ambos sistemas.

Es particularmente relevante señalar que los resultados de nuestro análisis estadístico, basado en el test de Chi-cuadrado, respaldan de manera inequívoca que las diferencias observadas en la calidad de imagen no se deben al azar. Más bien, establecen una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de sistema utilizado, ya sea digital o analógico, y la calidad de imagen resultante.

En efecto, estos resultados sugieren que el sistema PET/TC digital puede proporcionar una calidad de imagen superior en una proporción considerable de pacientes en comparación con el sistema analógico, siendo nuestros resultados consistentes con trabajos previamente publicados (13,16,17,26,76). Esta mejora podría atribuirse al rendimiento optimizado del sistema de detectores de la PET/TC digital. En la PET/TC digital, cada detector incorpora miles de diodos de avalancha de fotones individuales (ADP) acoplados a un contador de fotones digital (DPC). Este incremento en el rendimiento del sistema digital permite detectar fotones centelleantes individuales y generar directamente un conteo binario. Este acoplamiento de conteo 1:1 en los sistemas digitales permite obtener un cálculo del TOF más preciso y un menor tiempo muerto, además de una mejor resolución temporal y espacial en comparación con el sistema analógico. Esta constatación puede tener implicaciones clínicas trascendentales, ya que una mayor calidad de imagen puede facilitar la detección y evaluación precisa de lesiones, influyendo así en la toma de decisiones médicas.

Teniendo en cuenta los hallazgos anteriormente obtenidos, una de las ventajas de la PET/TC digital relacionada con la mejor calidad de imagen podría ser en la planificación de la radioterapia. En un estudio piloto, se comparó la delimitación del volumen tumoral entre la PET digital y la PET analógica empleando un protocolo de imagen dual después de la administración de una única dosis de [^{18}F]FDG. Los autores para medir el volumen tumoral utilizaron umbrales de SUV $_{\text{máx}}$ de las lesiones al 35% y al 50%, así como el gradiente de SUV (que consiste en el valor promedio del SUV más alto en ambos márgenes obtenido trazando una línea a través del centro de la lesión). Se observó que el volumen tumoral de la lesión era menor en la PET digital en comparación con la PET analógica, utilizando ambos umbrales de SUV $_{\text{máx}}$. Además, el gradiente de SUV fue mayor en la PET digital (80). Estos hallazgos sugieren que la PET digital proporciona una delimitación más precisa de los tumores en comparación con la PET analógica. Es posible que la definición de volumen más precisa y la mayor nitidez y visibilidad de las lesiones en el sistema digital conduzcan a una definición de imagen de mayor calidad sin un aumento aparente en la actividad de fondo. Por tanto, estos hallazgos postulan a la PET digital como una herramienta diagnóstica más óptima en la planificación de la radioterapia al mejorar la delimitación de los tumores y reducir la variabilidad entre los observadores, potenciando su impacto en la práctica clínica.

Por otro lado, en el campo de la neuroimagen, la capacidad de obtener imágenes más nítidas y detalladas mediante la PET/TC digital puede permitir una mejor delimitación de las estructuras cerebrales, facilitando la identificación de anomalías y la evaluación de patrones neurodegenerativos. Además, la reducción del ruido relativo puede mejorar la relación señal-ruido, lo que puede aumentar la sensibilidad de detección y mejorar la precisión diagnóstica. Wagastsuma et al. (81) demostraron que la mayor resolución espacial y sensibilidad del sistema digital mejoró el contraste de imagen y la uniformidad en las imágenes cerebrales con [^{18}F]FDG. Además, observaron una mejor calidad y una cuantificación más precisa de las imágenes cerebrales empleado el sistema digital. Siguiendo la misma línea, en otro estudio se demostró también que el

sistema digital ofrece mejoras notables en el ruido y el contraste de la imagen, así como de la resolución espacial (82). Estos estudios piloto son relevantes para el diagnóstico y seguimiento de trastornos neurodegenerativos, ya que el mejor contraste de imagen y la uniformidad obtenida con los sistemas de PET digital podrían proporcionar una cuantificación más precisa para evaluar la disfunción o degeneración de las estructuras cerebrales (especialmente en estructuras pequeñas difíciles de evaluar con sistemas de PET analógica), incluso antes de que ocurran cambios morfológicos. Sin embargo, se requieren estudios más amplios para confirmar estos prometedores resultados preliminares (83).

7.3. Capacidad de detección

Además, a la valoración de la calidad de imagen, dentro del subgrupo de pacientes oncológicos, también se comparó la capacidad de detección de lesiones de los sistemas PET/TC digital y analógico.

La tasa de concordancia entre los evaluadores en la detección de lesiones entre los sistemas PET/TC digital y analógico alcanzó el 97%, lo cual indica un alto grado de acuerdo entre ellos. Además, se obtuvo un índice de concordancia interevaluador (κ) de 0,901, denotando una concordancia sustancial entre los evaluadores. Estos resultados sugieren que tanto el sistema digital como el analógico son efectivos en la detección de lesiones en pacientes oncológicos. La elevada concordancia entre ambos sistemas respalda la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos. Cabe destacar que, aunque ambos sistemas pueden ser igualmente efectivos en la detección de lesiones, la mejor calidad de imagen y mayor sensibilidad del sistema digital influye en la capacidad de detección, lo cual a su vez podría tener implicaciones clínicas relevantes en términos de interpretación y toma de decisiones.

De los 100 pacientes analizados, el 80% mostro resultados positivos en la PET tanto el sistema digital como el analógico detectaron lesiones. En 61 de los 80 pacientes con resultados positivos en la PET, ambos sistemas identificaron la

misma cantidad de lesiones. Mientras que, en los 19 pacientes restantes con resultados positivos en la PET, se evidenció que el sistema digital detectó un mayor número de lesiones en comparación con el sistema analógico. Además, se encontró que el sistema digital detectó enfermedad en tres pacientes en los que el sistema analógico no detectó ninguna lesión.

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el recuento total de lesiones detectadas, es relevante destacar que el sistema digital identificó un mayor número de lesiones en el 26,5% de los pacientes con resultados PET positivos. Estas lesiones detectadas únicamente por el sistema digital, de tamaño menor a 10 mm y ubicadas en varios órganos, influyeron en la reclasificación del estadio de la enfermedad en el 32% de los pacientes. Además, se observó que en el 18% de los pacientes con la prueba de PET/TC dual que comenzaba con el sistema digital se produjo la mayor discrepancia en el recuento de lesiones detectadas entre ambos sistemas. Nuestros hallazgos respaldan y son consistentes con los datos reportados por Nguyen et al., quienes previamente realizaron un estudio en una muestra más pequeña de 21 pacientes oncológicos. Al igual que en nuestro estudio, Nguyen et al. utilizaron un protocolo de imagen dual después de una única inyección de [¹⁸F]F-FDG, con un intervalo de tiempo de 22 ± 12 minutos entre los dos sistemas. Encontraron una mejor calidad de imagen en el sistema digital en comparación con el analógico (la concordancia entre evaluadores para la calidad de imagen general fue moderada, con un coeficiente kappa ponderado de 0,33 y un intervalo de confianza del 95% de 0,1-0,6). Además, observaron una tasa de detección superior en el sistema digital en el 24% de los pacientes, lo que resultó en una reclasificación de la etapa de la enfermedad en un porcentaje significativo de los pacientes (13).

Además de Nguyen et al., otros estudios también han demostrado beneficios de la PET digital en comparación con la PET analógica. Koopman et al. evaluaron a 66 pacientes con cáncer y encontraron un mejor rendimiento de la PET digital utilizando reconstrucciones de alta resolución en comparación con la PET

analógica. Esta mejoría en el rendimiento permitió una re-estadificación de la enfermedad en un subgrupo de pacientes (13%) (84).

Otro estudio relevante es el realizado por Alberts et al., quienes investigaron la detección de lesiones malignas en 88 pacientes con recurrencia bioquímica de cáncer de próstata utilizando PET/TC con [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11. Los autores encontraron una mayor capacidad de detección en la PET digital en comparación con la PET analógica (detección de lesiones para el PET digital del 83% frente al 57% para el PET analógico, $P < 0,001$). No obstante, como dato novedoso nuestros datos respaldan aún más la ventaja de la PET/TC digital en la caracterización de lesiones de tamaño menor al centímetro.

En consecuencia, se postula que la capacidad mejorada de detección del sistema PET/TC digital puede atribuirse a varios factores. En primer lugar, la eliminación más eficiente del radiotrazador a lo largo de la adquisición de imágenes puede contribuir a una mayor precisión en la detección de las lesiones. Además, los coeficientes de recuperación de contraste superiores del sistema digital en comparación con el sistema analógico también pueden desempeñar un papel crucial en esta mejora.

Los resultados en la comparación de los valores SUV_{máx} respaldan estos hallazgos, ya que se evidenció un SUV_{máx} superior en las lesiones objetivo con el uso de la PET/TC digital, sin importar el orden de adquisición de imágenes en ambos sistemas (85,86). Estos resultados indican que el sistema digital presenta una mayor capacidad para detectar y cuantificar la captación del radiotrazador en las lesiones, lo que puede ser clave para una evaluación más precisa de la enfermedad. En línea con nuestros hallazgos, Constantino et al. también reportaron resultados similares en un estudio reciente. Los autores compararon las características de las lesiones extraídas de imágenes PET/TC con [¹⁸F]FDG adquiridas en sistemas analógicos y digitales en una muestra de 55 pacientes oncológicos. Utilizando tanto los protocolos clínicos estándar del fabricante como los protocolos que cumplían con las especificaciones de armonización de EARL, observaron que el sistema digital exhibía un SUV_{máx}

significativamente mayor en las lesiones en comparación con el sistema analógico, con una diferencia de aproximadamente el 20% (87).

Para obtener mediciones reproducibles y aceptadas, el rendimiento físico de los sistemas PET debe evaluarse de acuerdo con los estándares de la NEMA. En este sentido, nuestros resultados relacionados con la calidad de imagen y la capacidad de detección son consistentes con los resultados observados en los ensayos NEMA NU2-2012, que han demostrado que los coeficientes de recuperación de contraste para la PET/TC digital de Philips (que van desde el 54,3% [esfera de 10 mm] hasta el 87% [esfera de 37 mm]) son superiores a los de su contraparte la PET/TC analógica (que van desde el 35% [esfera de 10 mm] hasta el 82% [esfera de 37 mm]) (17,28,75,88). De manera similar, los coeficientes de recuperación de contraste también son superiores para los escáneres digitales fabricados por GE Healthcare (que van desde el 73,2% [esfera de 10 mm] hasta el 91,0% [esfera de 37 mm] en comparación con los valores de su contraparte analógica que van desde el 68,4% al 91,4%) y para los escáneres digitales fabricados por Siemens Healthineers (que van desde el 93,1% [esfera de 10 mm] hasta el 89,4% [esfera de 37 mm] en comparación con los valores de su contraparte analógica que van desde el 28,3% [esfera de 10 mm] hasta el 76,9% [esfera de 37 mm]). Los parámetros mejorados obtenidos mediante estas mediciones coinciden con investigaciones previas que reportan que una mayor resolución espacial se traduce en valores de contraste mejorados y mejora la capacidad para detectar lesiones de menor tamaño (89).

Como información adicional relevante, se llevó a cabo un estudio reciente (90) en el cual se evaluó la calidad de imagen en tres sistemas PET digitales de diferentes proveedores (GE Healthcare Discovery MI, Philips Vereos y Siemens Vision Biograph) en comparación con dos sistemas PET analógicos (GE Healthcare Discovery 690 y Siemens Biograph mCT), utilizando un fantoma NEMA/IEC NU2. Los resultados revelaron que el sistema PET digital mostró una mejora en la relación señal-ruido (SNR) de fondo en comparación con el sistema analógico. Además, se observó una comparabilidad en los coeficientes de recuperación

entre los conjuntos de datos obtenidos con la PET digital y analógica. Uno de los hallazgos más significativos fue que los sistemas PET digitales proporcionaron una calidad de imagen comparable utilizando un producto tiempo-actividad (TAP) más bajo en comparación con la PET analógica. El TAP representa el producto del tiempo de escaneo por posición de cama y la actividad de masa administrada en $\text{min} \cdot \text{MBq/kg}$ en los conjuntos de datos. Se observó que el TAP era aproximadamente un 40% a un 70% menor en los sistemas digitales en comparación con el PET analógico. Esto tiene implicaciones importantes, ya que una reducción en el TAP permite una disminución significativa en la masa-actividad administrada y/o en el tiempo de escaneo necesario. Estos beneficios directos se podrían traducir en una menor exposición a la dosis para los pacientes y una mayor comodidad durante la adquisición de las imágenes.

Es importante destacar que los avances en la configuración de los detectores van de forma paralela con los desarrollos de los parámetros de reconstrucción de las imágenes, lo cual a su vez influyen en la calidad de imagen y la capacidad de detección y las mediciones del SUV (37,91,92). A modo de ejemplo, la modelización de la función de dispersión de punto (PSF, por sus siglas en inglés point-spread-function) mejora la detección de lesiones debido a una mejor resolución espacial en las zonas de la imagen más lejanas al isocentro del campo de visión y una mayor recuperación de contraste, así como un menor ruido espacial (67). De manera similar, la verosimilitud penalizada bayesiana (BPL, por sus siglas en inglés Bayesian penalized likelihood) se ha utilizado en estudios que emplean diferentes radiotrazadores, como [^{18}F]FDG (68,71,93,94), [^{68}Ga]Ga-PSMA (95), [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC (96), [^{18}F]F-PSMA (97) y [^{18}F]NaF (98), y han demostrado una mejor detección de lesiones debido a una mejor recuperación de contraste sin amplificación de ruido. Sin embargo, el propósito de nuestro estudio no fue evaluar el impacto de estos factores, sino comparar bajo condiciones clínicas estándar los valores proporcionados por el fabricante para ambos sistemas. En este sentido, es relevante señalar que nuestros resultados fueron nuevamente consistentes con los hallazgos reportados posteriormente por Koopman et al. (84,99) independientemente

del hecho de que los autores hayan empleado reconstrucciones de alta resolución en ambos sistemas.

En vista de los resultados previamente obtenidos en un subgrupo de pacientes con cáncer, donde la PET/TC digital demostró una calidad de imagen superior y una mayor capacidad de detección de lesiones, especialmente en lesiones de tamaño subcentimétrico, se llevó a cabo otro estudio en un subgrupo de pacientes no oncológicos. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de detección de TPH entre el sistema digital y analógico con [^{18}F]F-Colina en una muestra de pacientes con patrón bioquímico de hiperparatiroidismo primario, cuyos resultados previos de la gammagrafía-SPECT/TC de paratiroides con [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MIBI arrojaron resultados negativos o no concluyentes. Además, se realizó una evaluación comparativa del SUVmáx entre el TPH y los ganglios linfáticos regionales utilizando ambos sistemas PET/TC, con el propósito de determinar si el SUVmáx podría aportar información relevante para la diferenciación de estas estructuras (65,100).

El sistema PET/TC digital identificó la presencia de TPH en el 91% de los pacientes, mientras que el sistema analógico lo detectó en el 67% de los pacientes. De estos 33 pacientes, ambos sistemas detectaron una captación focal de [^{18}F]F-Colina indicativa de TPH en 21 de ellos, y en un paciente el sistema digital identificó la presencia de dos focos hiperfuncionantes. Se observó que el sistema digital mostró resultados positivos en 8 pacientes en los que el sistema analógico no detectó ninguna anomalía. Por otro lado, el sistema analógico no logró detectar TPH en 11 pacientes, mientras que el sistema digital no lo detectó en 3 pacientes. El porcentaje de concordancia en la detección del TPH entre los sistemas digital y analógico, evaluado por los tres observadores experimentados, fue del 97%, con un coeficiente de acuerdo interobservador (κ) de 0,901 ($p < 0,0001$). Estos resultados indican una alta consistencia en la capacidad de detección del TPH entre ambos sistemas. Los resultados obtenidos representan una contribución significativa en la detección de hiperparatiroidismo primario mediante el uso de sistemas

PET/TC (digital y analógico) previo a la realización de paratiroidectomía mínimamente invasiva guiada por imágenes. Es notable destacar que el sistema PET/TC digital demostró una mayor capacidad de detección al identificar TPH en un mayor número de pacientes en comparación con el sistema analógico, lo cual indica una mayor sensibilidad y precisión en la identificación de adenomas paratiroides. Adicionalmente, el hecho de que el sistema digital haya detectado dos focos hiperfuncionantes en un paciente podría sugerir una ventaja adicional en la capacidad de detección de múltiples lesiones, como por ejemplo en el hiperparatiroidismo terciario. Sin embargo, se requiere una investigación adicional y estudios prospectivos para validar y respaldar plenamente esta suposición.

Es relevante resaltar que la PET/TC digital demostró una capacidad destacada al identificar resultados positivos en pacientes en los cuales el sistema analógico no detectó ninguna anomalía. Esto se evidencia mediante una tasa de verdaderos positivos del 91% y una tasa de falsos negativos del 9% en comparación con el sistema analógico, que obtuvo un 69% y un 31% respectivamente. Estos hallazgos respaldan la mayor capacidad del sistema digital en la detección del TPH, subrayando su relevancia y potencial como herramienta diagnóstica en esta patología. Estos resultados pueden tener implicaciones significativas en la práctica clínica y respaldan la utilidad y efectividad del sistema PET/TC digital en la detección temprana y precisa del TPH previa a la intervención quirúrgica.

La alta concordancia en la detección del TPH entre los sistemas digital y analógico, respaldada por el coeficiente de acuerdo interobservador (κ), evidencia una consistencia significativa en los resultados obtenidos por los evaluadores. Esto refuerza la confiabilidad de los hallazgos y sugiere que ambos sistemas son comparables en términos de detección del TPH, a pesar de la superioridad del sistema digital.

Un metaanálisis realizado previamente (101) indica de manera concluyente que la PET/TC con [¹⁸F]F-Colina tiene un rendimiento diagnóstico excelente para la detección de TPH en pacientes con hiperparatiroidismo. Según este estudio, la

sensibilidad alcanza el 95% (IC del 95%: 92-97%), el valor predictivo positivo es del 97% (IC del 95%: 95-98%) y la tasa de detección llega al 91% (IC del 95%: 87-94%).

La PET/TC analógica con [¹⁸F]F-Colina ha demostrado su eficacia al detectar un alto porcentaje de pacientes con TPH, incluso aquellos con resultados negativos o inconclusos en la gammagrafía-SPECT/TC de paratiroides con ^{99m}Tc-MIBI (102). Estos hallazgos proporcionan una base sólida para comprender y apreciar el valor clínico y la relevancia de la PET/TC con [¹⁸F]F-Colina como herramienta diagnóstica en el abordaje de TPH en pacientes con hiperparatiroidismo. Estos datos, se respaldan y complementan con otro estudio de cohorte retrospectivo (103), el cual también evidencia una excelente tasa de detección superior al 90% empleando el sistema analógico. No obstante, se destaca la dificultad inherente para calcular los verdaderos negativos debido a la limitada inspección intraoperatoria de las glándulas con apariencia normal en la PET/TC con [¹⁸F]F-Colina sin una captación significativa. Es importante destacar que, en nuestro estudio, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la PET/TC analógico alcanzaron el 69% y el 100%, respectivamente. Estas diferencias podrían explicarse debido a que nuestro análisis se realizó en un subgrupo de pacientes con una gammagrafía-SPECT/TC de paratiroides con [^{99m}Tc]Tc-MIBI previamente negativa o inconclusa, a diferencia del estudio de Broos et al. (103), quienes emplearon la PET/TC analógica con [¹⁸F]F-Colina como método de imagen de primera línea.

Se ha sugerido previamente que el tamaño de las lesiones puede no ser determinante en la detectabilidad mediante la PET/TC analógica. Dentro de este contexto, en otro estudio se observó que el tamaño mediano de las lesiones verdaderamente positivas fue de 15 mm (rango: 4-50 mm), mientras que para las falsas negativas fue de 14 mm (rango: 9-24 mm) (104). Estos resultados respaldan la noción de que el tamaño de las lesiones puede tener un impacto en su detección mediante la PET/TC analógica.

En pacientes con adenomas, se encontró un tamaño promedio de $15,9 \pm 7,6$ mm en un estudio, mientras que en otro estudio se reportó un tamaño promedio de 8 mm en lesiones sospechosas de adenoma hiperfuncionante detectadas con PET/TC analógica (102,105). Sin embargo, este último estudio (105) se incluyó un alto número de lesiones ectópicas (49%) y la PET/TC analógica se realizó después de una ecografía y una gammagrafía paratiroidea planar con SPECT/TC adicional si fuera necesario. Estos hallazgos complementan la evidencia existente sobre el tamaño de las lesiones asociadas al TPH y destacan la variabilidad observada en las muestras de pacientes evaluados. En el contexto de nuestro estudio, se destaca la relevancia de la información adicional proporcionada y el rendimiento de los sistemas digitales en esta población de pacientes. Es notable resaltar que la sensibilidad de la PET/TC digital fue del 91%, lo que indica que tiene una excelente capacidad para detectar los verdaderos positivos. Además, la evidencia de que todas las lesiones resecaadas y detectadas exclusivamente por el sistema digital tuvieron un tamaño inferior a 10 mm ($7,5 \pm 1,3$ mm), mientras que aquellas detectadas por ambos sistemas tuvieron un tamaño superior a 10 mm ($13 \pm 3,8$ mm), refuerza la eficacia y precisión de este sistema en la detección de lesiones más pequeñas. Esto es particularmente relevante ya que las lesiones de menor tamaño a menudo presentan desafíos diagnósticos y pueden pasar desapercibidas con métodos de imagen convencionales o incluso con la PET/TC analógica. Además, el hecho de que el sistema digital mantenga su capacidad de detección en lesiones de mayor tamaño, como se observa en las lesiones detectadas por ambos sistemas, subraya su versatilidad y robustez. Esto proporciona una mayor confianza en la utilidad clínica del sistema digital en el abordaje del hiperparatiroidismo, independientemente del tamaño de las lesiones. La concordancia entre los tamaños estimados por PET/TC y los tamaños reales de las lesiones confirmadas mediante anatomía patológica refuerza aún más la validez de los hallazgos y respalda la fiabilidad y precisión del sistema digital en la evaluación de las lesiones paratiroideas.

7.4. Valor de captación máximo estandarizado

Los resultados obtenidos en esta tesis relacionados con el SUV_{máx}, muestran de manera consistente que los valores de SUV_{máx} son superiores en la PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica, tanto en pacientes oncológicos como en aquellos con hiperparatiroidismo primario. En el grupo de pacientes oncológicos, independientemente de cuál sistema fue empleado primero, se detectó diferencias estadísticamente significativas en los valores de SUV_{máx} de las lesiones objetivo y en el *pool* sanguíneo mediastínico entre ambos sistemas, aunque no se identificaron diferencias significativas en el hígado. En este escenario, se sugiere que el incremento del SUV_{máx} en las lesiones objetivo, tras la realización previa de la PET/TC analógica, puede atribuirse a la mayor sensibilidad inherente al sistema digital. Además, este incremento podría estar relacionado con un fenómeno de captación retardada y una retención prolongada de los radiotrazadores, lo que resulta en un mayor acumulo de radiotrazador en las lesiones (85). Por otro lado, cuando se realizó primero la PET/TC digital, las diferencias en los valores de SUV_{máx} y las diferencias porcentuales en general fueron menos pronunciadas. Esto podría deberse, en parte, a que en estas situaciones, el efecto de la captación retardada favoreció al sistema analógico. No obstante, incluso en estos casos, el efecto de la captación retardada no fue suficiente para generar valores de SUV_{máx} superiores a los obtenidos con la PET/TC digital.

Al analizar estos resultados, es de suma importancia destacar un hallazgo significativo: la causa probable de la diferencia notable en los valores de SUV_{máx} en las lesiones objetivo al comparar los *grupos 1 y 2*, particularmente cuando se realiza una comparación entre sistemas analógicos, está relacionada con el efecto de la captación retardada en el sistema analógico. Esto implica que la tecnología de detección empleada ejerce una influencia sustancial en los resultados de SUV_{máx}, y las disparidades observadas no pueden atribuirse únicamente al tiempo que transcurre entre las exploraciones. Las razones de la mayor tasa de recuento máxima en la PET/TC digital, y, en consecuencia, su

mayor sensibilidad, se pueden atribuir a la integración de un contador digital de fotones, acoplamiento 1:1 entre los detectores y los cristales de centelleo, y la adopción de una tecnología TOF más rápida (13,16,106).

Es ampliamente conocido que la captación aumentada retardada de [^{18}F]FDG se manifiesta en tejidos con alta glicólisis, como los tumores que presentan una mayor expresión de transportadores de glucosa y actividad de hexoquinasa, lo que conlleva a una mayor producción de FDG-6-fosfato que queda atrapado en las células. A medida que el [^{18}F]FDG se acumula en el tumor a partir de la actividad intersticial e intravascular, se sintetiza y atrapa más FDG-6-fosfato, aumentando así el SUV $_{\text{máx}}$ (107,108). No obstante, es relevante tener en cuenta que la captación aumentada retardada de [^{18}F]FDG no se manifiesta en todos los tumores. La heterogeneidad tumoral, incluyendo factores como la tasa de proliferación, la hipoxia y el flujo sanguíneo, desempeña un papel clave en la manifestación del efecto de la captación retardada. Los tumores con una captación inicial baja de [^{18}F]FDG suelen mostrar una captación aumentada retardada menos pronunciada. Este fenómeno se ha documentado en tumores de mama, pequeños nódulos pulmonares y algunos cánceres de páncreas (107). Por lo tanto, es plausible argumentar que varios de los resultados obtenidos en este estudio no se pueden atribuir directamente al intervalo de tiempo transcurrido entre las adquisiciones de imágenes, sino que se explican mejor a través de las diferencias intrínsecas entre las tecnologías de detección utilizadas.

La captación aumentada retardada de [^{18}F]F-Colina se ha documentado en pacientes con cáncer de próstata. Oprea-Lager et al. (109), llevaron a cabo un estudio que evaluó la captación en los ganglios linfáticos de 25 pacientes con cáncer de próstata mediante imágenes tempranas y retardadas, y posteriormente correlacionaron los hallazgos con los resultados de histopatología y/o estudios de seguimiento. Descubrieron que todos los ganglios benignos mostraban una disminución en la captación, mientras que el 95% de los ganglios linfáticos evaluados como malignos exhibían un patrón de captación constante o

incrementada. Sugirieron que este patrón podía emplearse como un indicador de malignidad con un valor predictivo positivo del 97%. Resultados similares fueron reportados por Beheshti et al. (110), donde los ganglios linfáticos falsos positivos presentaban una eliminación rápida en las imágenes dinámicas y un SUV_{máx} reducido en las imágenes retardadas, mientras que los ganglios linfáticos verdaderos positivos mostraban un patrón de captación constante o incrementada. Finalmente, Kwee et al. (111), observaron que las áreas malignas en la próstata (confirmadas histológicamente tras la prostatectomía) presentaban un aumento significativo en el valor del SUV_{máx} entre las imágenes tempranas y las retardadas.

Aunque en el grupo de pacientes oncológicos, se incluyó un número limitado de casos con cáncer de próstata que se sometieron a PET/TC con [¹⁸F]F-Colina, esto no permitió realizar un análisis estadístico independiente adecuado. Sin embargo, en este reducido subconjunto de pacientes, se observó una tendencia similar en los resultados obtenidos con [¹⁸F]FDG, lo que sugiere que el aumento del SUV_{máx} que se obtiene con el sistema PET digital no se limita únicamente a la [¹⁸F]FDG. En el mismo sentido, los resultados obtenidos en el grupo de pacientes no oncológicos respaldan nuevamente la superioridad del SUV_{máx} en el sistema digital en comparación con el sistema analógico, y además, muestran que el SUV_{máx} de las lesiones sospechosas TPH fue significativamente mayor que el SUV_{máx} de los ganglios linfáticos. Estos hallazgos podrían atribuirse a un aumento en la vascularización y a la captación temprana y retención de [¹⁸F]F-Colina en los adenomas paratiroides (112).

Un estudio dirigido por Nguyen et al. (13), informó que la diferencia en los valores del SUV_{máx} en las lesiones representativas fue un 36% mayor cuando se utilizó el sistema digital en comparación con el sistema analógico. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de esta tesis, donde también se observaron valores del SUV_{máx} más elevados con el sistema digital. Es relevante destacar que el estudio mencionado no identificó una asociación estadística entre la diferencia en el SUV_{máx} y el tiempo de retraso en la adquisición de imágenes.

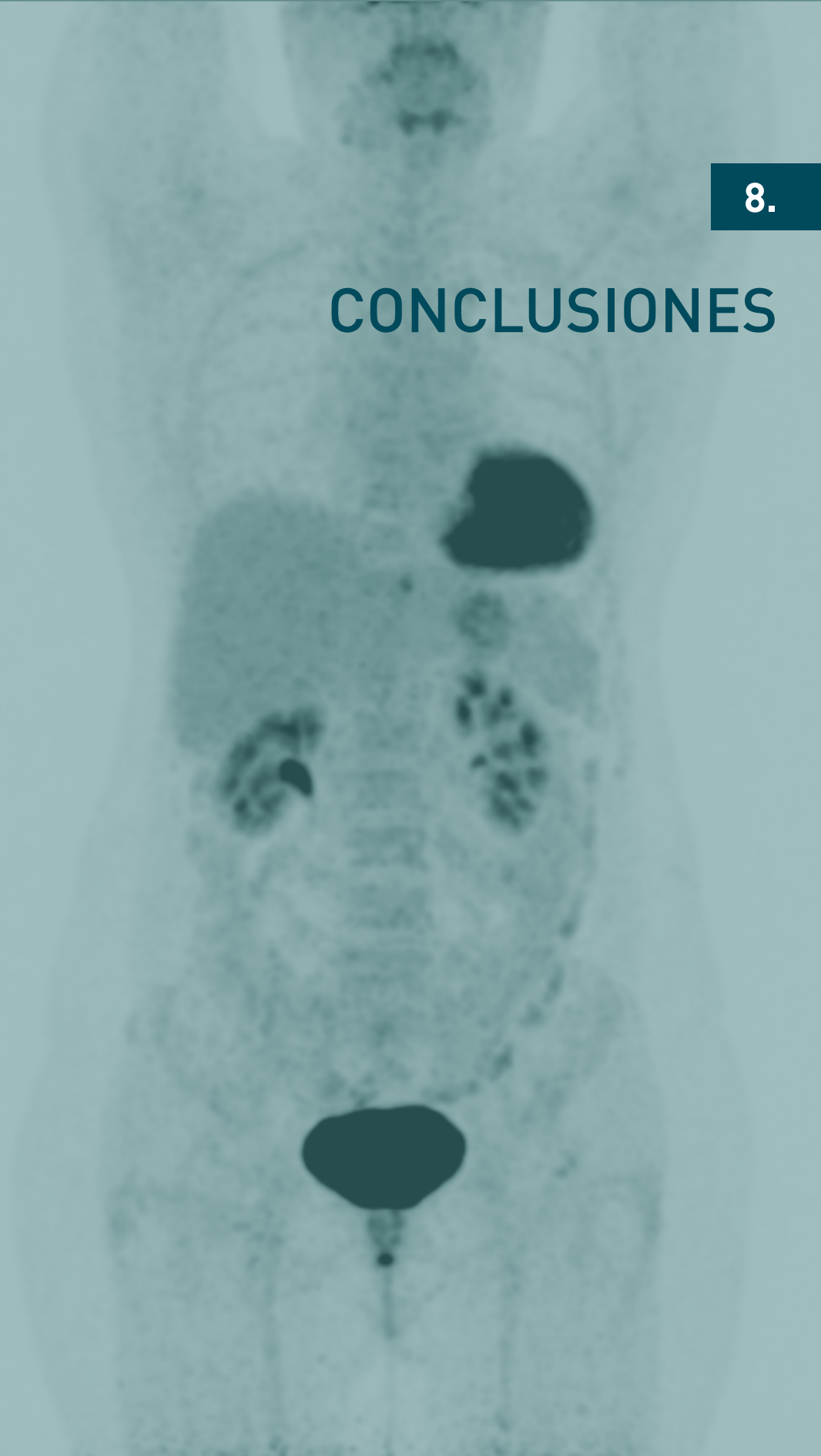
De manera similar, en los resultados de esta tesis, no se detectó una asociación estadística con el tiempo de retraso en la adquisición cuando se realizó primero la PET/TC analógica ($R^2 = 0$). No obstante, cuando se efectuó primero la PET/TC digital, se observó una asociación relativamente pequeña entre el tiempo de retraso en la adquisición y la diferencia en los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ en las lesiones objetivo. Es fundamental resaltar que, hasta el momento, no se han realizado estudios en los que se haya empleado primero la PET/TC digital. Estos hallazgos destacan la importancia de la secuencia de adquisición en el comportamiento del $SUV_{m\acute{a}x}$ y aportan una contribución sustancial a la literatura existente sobre este tema.

En otro estudio Chin et al. (108), investigaron las variaciones en los valores de SUV en imágenes de tejido normal adquiridas a 1 y 3 horas después de la administración de $[^{18}F]FDG$ en un grupo de 99 pacientes. Sus resultados demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la actividad metabólica del hígado y los pulmones a lo largo del tiempo. Los autores sugirieron que esta falta de diferencias significativas podría atribuirse a un proceso de intercambio compartimentalizado con un influjo-efflujo similar. Una hipótesis interesante planteada por los investigadores es que los niveles elevados de glucosa-6-fosfatasa en el hígado podrían dar lugar a una reducción en los niveles de FDG -6-fosfato intracelular. Esta observación también arroja luz sobre los resultados de esta tesis en relación al hígado, donde no se identificaron diferencias significativas entre los sistemas de adquisición ni los tiempos de imagen. Estos hallazgos resaltan la importancia de comprender cómo diferentes factores, como la fisiología tisular y las propiedades bioquímicas, pueden influir en la captación y retención del $[^{18}F]FDG$ en distintos órganos y tejidos.

A pesar de que la diferencia en el $SUV_{m\acute{a}x}$ en el *pool* sanguíneo mediastínico no fue significativamente elevada, nuestros análisis demostraron diferencias relevantes entre ambos sistemas de PET/TC. Aunque se esperaba que la actividad metabólica en los vasos sanguíneos disminuyera con el tiempo debido a la continua eliminación de $[^{18}F]FDG$ por parte de los riñones (107,108,113),

el SUV_{máx} siempre se mantuvo en niveles superiores con el sistema digital, independientemente del orden en que se realizó la adquisición. Este hallazgo podría, en parte, explicarse por la mejor capacidad de la PET digital para obtener imágenes con una mayor resolución y una mayor tasa de recuento de radiación de la pared de los vasos sanguíneos.

CONCLUSIONES



8. CONCLUSIONES

1. La PET/TC digital representa una innovación tecnológica que está transformando el paradigma de la medicina nuclear en enfermedades oncológicas y no oncológicas. La mejora en la calidad de imagen y la capacidad de detección de la PET/TC digital tiene implicaciones clínicas significativas, con un impacto directo en la confianza y el rendimiento diagnóstico, brindando información clínica crucial relevantes para la toma de decisiones médica.
2. La PET/TC digital ofrece una calidad de imagen superior en comparación con la PET/TC analógica. Su rendimiento optimizado permite una localización más precisa de los eventos de aniquilación, lo cual tiene como resultado la obtención de imágenes PET de alta definición.
3. La PET/TC digital en comparación con la PET/TC analógica muestra una mayor capacidad de detección de lesiones, especialmente en aquellas lesiones de tamaño inferior al centímetro tanto en pacientes con cáncer como en pacientes no oncológicos (hiperparatiroidismo primario).
4. La PET/TC digital y el efecto de aumento captación retardada del radiotrazador ejercen un impacto sustancial en los valores de SUV_{máx}. Estos hallazgos subrayan la necesidad de tener en cuenta estos factores al emplear ambos sistemas de manera intercambiable en estudios de seguimiento, tanto en pacientes oncológicos como en aquellos que no presentan enfermedades oncológicas.
5. Se espera una rápida expansión de la PET/TC digitales debido a su mayor sensibilidad para detectar y cuantificar de manera precisa el volumen de enfermedad en enfermedades oncológicas y no oncológicas.

LÍNEAS DE FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN

9. LÍNEAS DE FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN

Considerando la mejor calidad de imagen y la mayor capacidad de detección y sensibilidad de la PET/TC digital, se vislumbran diversas líneas de investigación a futuro:

- 1. Desarrollo de algoritmos de Inteligencia Artificial (IA):** una dirección prometedora de futura investigación sería la creación de algoritmos de IA con la capacidad de analizar las imágenes de PET/TC digital con extrema precisión. Estos algoritmos podrían revelar patrones sutiles que podrían escapar a la detección del ojo humano, lo que potencialmente elevaría la exactitud en el diagnóstico de enfermedades.
- 2. Cuantificación avanzada de la captación de radiotrazadores:** otra área de investigación sería la expansión de los métodos de IA para lograr una cuantificación más precisa de la captación de radiotrazadores en tejidos y órganos. Este enfoque mejoraría la medición del SUV y permitiría un seguimiento más preciso de la respuesta al tratamiento, facilitando así la adaptar los tratamientos de manera más personalizada.
- 3. Segmentación automatizada de órganos y lesiones:** la investigación debería abordar el desarrollo de algoritmos de IA capaces de realizar la segmentación automática de órganos y lesiones en las imágenes de PET/TC digital. Esto no solo simplificaría la labor de los médicos nucleares, sino que también reduciría significativamente los tiempos requeridos para el análisis de imágenes.

Estas áreas de investigación tienen el potencial de llevar las técnicas de imagen a un nivel superior, mejorando la precisión diagnóstica, el seguimiento del tratamiento y la eficiencia clínica. La combinación de la PET/TC digital y la IA promete un futuro emocionante y avanzado en el campo de la atención médica.



10.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Dirac PAM. Theory of electrons and positrons. Nobel Lecture. 1933;(i):1–6. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1933/dirac/lecture/>
2. Wagner HN. A Brief History of Positron Emission Tomography (PET). *Semin Nucl Med.* 1998;28:213-20
3. Cassen B, Curtis L, and Reed CW. United States. 1949. A Sensitive Directional Gamma Ray Detector. Disponible en: <https://www.osti.gov/biblio/4434981>
4. Kety SS, Schmidt CF. The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J Clin Invest.* 1948;27:476–83.
5. Ingvar DH, Lassen NA. Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. *Lancet.* 1961;2:806–7.
6. Brownell GL SW. Localization of brain tumors. *Nucleonics.* 1953;11:40–5.
7. Kuhl DE, Edwards RQ. Reorganizing data from transverse section scans of the brain using digital processing. *Radiology.* 1968;91:975–83.
8. López-Durán FA, Zamora-Romo E, Alonso-Morales JL, Mendoza-Vasquez, G. Tomografía por Emisión de Positrones: Los nuevos paradigmas. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 2007;10:26-35
9. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975;16:210–24.
10. Ter Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman and Mullani EJNA. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology.* 1975;114:89–98.
11. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol.* 2001;11:1968–74.
12. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine.* 2000;41:1369–79.
13. Nguyen NC, Vercher-Conejero JL, Sattar A, Miller MA, Maniawski PJ, Jordan DW, et al. Image Quality and Diagnostic Performance of a Digital PET Prototype in Patients with Oncologic Diseases: Initial Experience and Comparison with Analog PET. *J Nucl Med.* 2015;56:1378–85.

14. Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annu Rev Biomed Eng.* 2015;17:385–414.
15. Lecoq P. Development of new scintillators for medical applications. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 2016;809:130–9
16. Slomka PJ, Pan T, Germano G. Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. *Semin Nucl Med.* 2016;46:5–19.
17. Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T, Carrio I. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *J Nucl Med.* 2019;60:561–7.
18. Torres Espallardo I. PET/CT: underlying physics, instrumentation, and advances. *Radiologia.* 2017;59:431–45.
19. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Positron Emission Tomography/Computed Tomography with 18F-FDG. PET Working Group. Procedures Committee of the Spanish Society of Nuclear Medicine. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28:85–9.
20. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, and Hybrid imaging. *Nuclear Medicine: The requisites.* 4th ed. Philadelphia; Elsevier. 2014. p. 51–65.
21. Zanzonico P. Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems. *Semin Nucl Med.* 2004;34:87–111.
22. Zanzonico P. Instrumentation for positron emission imaging. En: Strauss HW, Giuliano M, Volterrani D, Larson SM, editors. *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications.* 2nd ed. Springer; 2017. p. 217–50.
23. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1574–97.
24. Stanford: Advanced Optical Ceramics Laboratory. Disponible en: <https://web.stanford.edu/group/scintillators/scintillators.html>
25. Otte N. The Silicon Photomultiplier-A new device for High Energy Physics, Astroparticle Physics, Industrial and Medical Applications. SNIC Symposium. California. 2006. *eConf C0604032 (0018).* Disponible en: www.slac.stanford.edu/econf/C0604032/papers/0018.pdf
26. Thomas Frach, Gordian Prescher, Carsten Degenhardt, Rik de Gruyter AS, Ballizany and R. The Digital Silicon Photomultiplier – Principle of Operation and Intrinsic Detector Performance. In *Nuclear Science Symposium Conference Record*; 2009: 1959–1965.

27. Economou Lundeberg J, Oddstig J, Bitzén U, Trägårdh E. Comparison between silicon photomultiplier-based and conventional PET/CT in patients with suspected lung cancer—a pilot study. *EJNMMI Res.* 2019;9:35.
28. Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT Scanner with Special Consideration for Its Time-of-Flight Imaging Capabilities. *J Nucl Med.* 2007;48:471-80.
29. Daube-Witherspoon ME, Cherry SR. Scanner Design Considerations for Long Axial Field-of-View PET Systems. *PET Clin.* 2021;16:25–39.
30. Zanzonico P. Instrumentation for positron emission imaging. En: Strauss HW, Giuliano M, Volterrani D, Larson SM, editors. *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications.* 3rd ed. Springer; 2022. p. 263–80.
31. Gundacker S, Heering A. The silicon photomultiplier: fundamentals and applications of a modern solid-state photon detector. *Phys.Med.Biol.*2020;65:1-30
32. Piatek S. What is an SiPM and how does it work? Hamamatsu Technical Note. 2016. Disponible en: <https://hub.hamamatsu.com/us/en/technical-notes/mppc-sipms/what-is-an-SiPM-and-how-does-it-work.html>
33. Cherry SR, Sorenso JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
34. Surti S, Karp JS. Update on latest advances in time-of-flight PET. *Phys Med.* 2020;80:251–8.
35. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging.* 2017;4:011013.
36. Torres Espallardo I. PET/TAC: bases físicas, instrumentación y avances. *Radio-logia.* 2017;59:431–45.
37. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med.* 2008;49:462–70.
38. Ortuño Fisac JE. Reconstrucción de imágenes de tomografía por emisión de positrones de alta resolución mediante métodos estadísticos. Tesis doctoral. 2008. Disponible en: <http://oa.upm.es/1221/>. DOI: 10.20868/UPM.thesis.1221.
39. Suljic A, Tomse P, Jensterle L, Skrk D. The impact of reconstruction algorithms and time of flight information on PET/CT image quality. *Radiol Oncol.* 2015;49:227–33.
40. Gutman F, Gardin I, Delahaye N, Rakotonirina H, Hitzel A, Manrique A, et al. Optimisation of the OSEM algorithm and comparison with FBP for image reconstruction on a dual-head camera: a phantom and a clinical 18F-FDG study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1510–9.

41. Ulaner GA. FDG PET/CT Performance and Reporting. *Fundamentals of Oncologic PET/CT*. 2019;5–8.
42. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328–54.
43. Ley JA, Borbón GA, Carrillo FJO, Escobar RV, Rojas SH, Estrada G. Valor estandarizado de captación máximo, determinado con Tomografía por Emisión de Positrones y Tomografía Computarizada. “Primera experiencia en México.” *Anales de Radiología, México*. 2007;6:113–9.
44. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Ma Phelps, Ido T, et al. The [18F] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res*. 1979;44:127–37.
45. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*. 1978;19:1154–1161.
46. Alavi A, Dann R, Chawluk J, Alavi J, Kushner M, Reivich M. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. *Semin Nucl Med*. 1986;16:2–34.
47. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*. 2015;56:38–44.
48. Mittra E, Quon A. Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin North Am*. 2009;47:147–60.
49. Vercher-Conejero JL, Gámez Cenzano C. 18F-FDG positron emission tomography in oncology: main indications. *Radiologia*. 2016;58:303–19.
50. Smith TA. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *British Journal of Biomedical Science*. 2000;57:170-8.
51. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, et al. [18F] FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia*. 2005;7:369–79.
52. Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? *Eur J Nucl Med*. 1997;24:691–705.
53. Flavell RR, Naeger DM, Aparici CM, Hawkins RA, Pampaloni MH, Behr SC. Malignancies with Low Fluorodeoxyglucose Uptake at PET/CT: Pitfalls and Prognostic Importance: Resident and Fellow Education Feature. *Radiographics*. 2016;36:293–4.

54. Tang C, Nie D, Tang G, Gao S, Liu S, Wen F, et al. Radiosynthesis and biological evaluation of N-(2-[¹⁸F]fluoropropionyl)-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine as a PET tracer for oncologic imaging. *Nucl Med Biol.* 2017;50:39–46.
55. Bergeret S, Charbit J, Ansquer C, Bera G, Chanson P, Lussey-Lepoutre C. Novel PET tracers: added value for endocrine disorders. *Endocrine.* 2019;64:14-30
56. Mori Y, Dendl K, Cardinale J, Kratochwil C, Giesel FL, Haberkorn U. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease. *Radiology.* 2023;306:e220749.
57. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801–5.
58. Kuker R, Szejnberg M, Gulec S. I-124 Imaging and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26:66–73.
59. Santhanam P, Taieb D, Solnes L, Marashdeh W, Ladenson PW. Utility of I-124 PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2017;86:645–51.
60. Inubushi M, Tatsumi M, Yamamoto Y, Kato K, Tsujikawa T, Nishii R. European research trends in nuclear medicine. *Ann Nucl Med.* 2018;32:579–82.
61. Stieb S, Eleftheriou A, Warnock G, Guckenberger M, Riesterer O. Longitudinal PET imaging of tumor hypoxia during the course of radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2201–17.
62. Schelhaas S, Heinzmann K, Bollineni VR, Kramer GM, Liu Y, Waterton JC, et al. Preclinical Applications of 3'-Deoxy-3'-[¹⁸F]Fluorothymidine in Oncology - A Systematic Review. *Theranostics .* 2017;7:40–50.
63. Dimitrakopoulou-Strauss A. PET-based molecular imaging in personalized oncology: potential of the assessment of therapeutic outcome. *Future Oncol.* 2015;11:1083–91.
64. López-Mora DA, Lagos LA, Estorch M, Carrio I. Future Challenges of Multimodality Imaging. *Recent Results Cancer Res.* 2020;216:905–18.
65. López-Mora DA, Estorch M, Fuentes-Ocampo F, Pérez García JI, Moral A, Carrio I. Digital PET/CT vs. analog PET/CT in a parathyroid gland study with ¹⁸F-Fluorocholine. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2019;38:121-122.
66. Estorch M, Carrio I. Future Challenges of Multimodality Imaging. *Recent Results in Cancer Research.* 2013;187:403-15.

67. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug 8;44:4–16.
68. Howard BA, Morgan R, Thorpe MP, Turkington TG, Oldan J, James OG, et al. Comparison of Bayesian penalized likelihood reconstruction versus OS-EM for characterization of small pulmonary nodules in oncologic PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2017;31:623–8.
69. Jonmarker O, Axelsson R, Nilsson T, Gabrielson S. Comparison of Regularized Reconstruction and Ordered Subset Expectation Maximization Reconstruction in the Diagnostics of Prostate Cancer Using Digital Time-of-Flight 68 Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging. *Diagnostics*. 2021;11:630
70. Koopman D, van Dalen JA, Lagerweij MCM, Arkies H, de Boer J, Oostdijk AHJ, et al. Improving the Detection of Small Lesions Using a State-of-the-Art Time-of-Flight PET/CT System and Small-Voxel Reconstructions. *J Nucl Med Technol*. 2015;43:21–7.
71. Lantos J, Mitra ES, Levin CS, Iagaru A. Standard OSEM vs. regularized PET image reconstruction: qualitative and quantitative comparison using phantom data and various clinical radiopharmaceuticals. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8:110–8.
72. Messerli M, Stolzmann P, Egger-Sigg M, Trinckauf J, D'Aguzzo S, Burger IA, et al. Impact of a Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm on image quality in novel digital PET/CT: clinical implications for the assessment of lung tumors. *EJNMMI*. 2018;5:27
73. Riegler G, Karanikas G, Rausch I, Hirtl A, El-Rabadi K, Marik W, et al. Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. *Eur J Radiol*. 2017;90:20–6.
74. Shkumat NA, Vali R, Shammas A. Clinical evaluation of reconstruction and acquisition time for pediatric 18 F-FDG brain PET using digital PET/CT. *Pediatr Radiol*. 2020;50:966-972
75. Suljic A, Tomse P, Jensterle L, Skrk D. The impact of reconstruction algorithms and time of flight information on PET/CT image quality. *Radiol Oncol*. 2015;49:227–33.
76. Degenhardt C, Prescher G, Frach T, Thon A, De Gruyter R, BSchmitz A, Ballizany R. The digital silicon photomultiplier: a novel sensor for the detection of scintillation light. In *Nuclear Science Symposium Conference Record; 2009: 2383–2386*. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c520/ff4ea-9d1c437f54c191463a0e0154d6c6918.pdf>

77. Chicheportiche A, Marciano R, Orevi M. Comparison of NEMA characterizations for Discovery MI and Discovery MI-DR TOF PET/CT systems at different sites and with other commercial PET/CT systems. *EJNMMI Phys.* 2020;7.
78. van Sluis J, de Jong J, Schaar J, Noordzij W, van Snick P, Dierckx R, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *Journal of Nuclear Medicine.* 2019;60:1031–6.
79. Wright CL, Binzel K, Zhang J, Knopp M V. Advanced Functional Tumor Imaging and Precision Nuclear Medicine Enabled by Digital PET Technologies. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017;2017:1–7.
80. Nguyen N, Vercher-Conejero J, Faulhaber P. Tumor volume delineation: A pilot study comparing a digital positron-emission tomography prototype with an analog positron-emission tomography system. *World J Nucl Med.* 2019;18:45.
81. Wagatsuma K, Sakata M, Ishibashi K, Hirayama A, Kawakami H, Miwa K, et al. Direct comparison of brain [18F]FDG images acquired by SiPM-based and PMT-based PET/CT: phantom and clinical studies. *EJNMMI Phys.* 2020;7:70.
82. Salvadori J, Imbert L, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie PY, et al. Head-to-head comparison of image quality between brain 18F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res.* 2019;9:61.
83. López-Mora DA, Carrió I, Flotats A. Digital PET vs Analog PET: Clinical Implications? *Semin Nucl Med.* 2022;52:302–11.
84. Koopman D, van Dalen Jorna A, Stevens H, Slump CH, Knollema S, Jager PL. Performance of Digital PET Compared with High-Resolution Conventional PET in Patients with Cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2020;61:1448–54.
85. Fuentes-Ocampo F, López-Mora DA, Flotats A, Paillahueque G, Camacho V, Duch J, et al. Digital vs. analog PET/CT: intra-subject comparison of the SU-Vmax in target lesions and reference regions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1745-1750.
86. Fuentes-Ocampo F, López-Mora DA, Flotats A, Carrió I. Reply to the letter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1753.
87. Constantino CS, Oliveira FPM, Silva M, Oliveira C, Castanheira JC, Silva Â, et al. Are lesion features reproducible between 18F-FDG PET/CT images when acquired on analog or digital PET/CT scanners? *European Radiology* 2020;31:3071–9.
88. Miller M, Griesmer J, Jordan D, Laurence T, Muzic R, Narayanan M, et al. Initial characterization of a prototype digital photon counting PET system. *J Nucl Med.* 2014;55(suppl 1).

89. Surti S, Shore AR, Karp JS. Design Study of a Whole-Body PET Scanner With Improved Spatial and Timing Resolution. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2013;60:3220–6.
90. Gnesin S, Kieffer C, Zeimpekis K, Papazyan JC, Guignard R, Orior JO, et al. Phantom-based image quality assessment of clinical 18F-FDG protocols in digital PET/CT and comparison to conventional PMT-based PET/CT. *EJNMMI Phys* 2020; 7:1.
91. Koopman D, Groot Koerkamp M, Jager PL, Arkies H, Knollema S, Slump CH, et al. Digital PET compliance to EARL accreditation specifications. *EJNMMI Phys.* 2017;4:9.
92. Koopman D, van Dalen JA, Arkies H, Oostdijk AHJ, Francken AB, Bart J, et al. Diagnostic implications of a small-voxel reconstruction for loco-regional lymph node characterization in breast cancer patients using FDG-PET/CT. *EJNMMI Res.* 2018;8:3.
93. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, Belcher E, Black E, Moore A, et al. 18F-FDG PET/CT assessment of histopathologically confirmed mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer using a penalised likelihood reconstruction. *Eur Radiol.* 2016;26:4098–106.
94. Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, Teoh EJ, Bradley KM, Gleeson F V. Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases? *Eur J Radiol.* 2015;84:1873–8.
95. Sampaio Vieira T, Borges Faria D, Azevedo Silva F, Barroso S, Fonseca G, Pereira Oliveira J. The impact of a Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm on delayed-time-point Ga-68-PSMA PET for improved recurrent prostate cancer detection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1461–2.
96. Lindström E, Lindsjö L, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M. Evaluation of block-sequential regularized expectation maximization reconstruction of 68 Ga-DOTATOC, 18 F-fluoride, and 11 C-acetate whole-body examinations acquired on a digital time-of-flight PET/CT scanner. *EJNMMI Phys.* 2020;7:40.
97. Witkowska-Patena E, Budzyńska A, Giżewska A, Dziuk M, Wałęcka-Mazur A. Ordered subset expectation maximisation vs Bayesian penalised likelihood reconstruction algorithm in 18F-PSMA-1007 PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2020;34:192–9.
98. Yoshii T, Miwa K, Yamaguchi M, Shimada K, Wagatsuma K, Yamao T, et al. Optimization of a Bayesian penalized likelihood algorithm (Q.Clear) for 18F-NaF bone PET/CT images acquired over shorter durations using a custom-designed phantom. *EJNMMI Phys.* 2020;7:56.
99. López-Mora DA, Flotats A, Fuentes-Ocampo F, Carrio I. Reported differences between digital and analog PET/CT studies. *Journal of Nuclear Medicine.*

2020 Dec 1;61:1851.

100. López-Mora DA, Sizova M, Estorch M, Flotats A, Camacho V, Fernández A, et al. Superior performance of 18F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:572-78.
101. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:751-65.
102. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1762-71.
103. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with 18F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Res*. 2019;9:72.
104. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1772-80.
105. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg*. 2019;43:1232-42.
106. Wright CL, Binzel K, Zhang J, Knopp M V. Advanced Functional Tumor Imaging and Precision Nuclear Medicine Enabled by Digital PET Technologies. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:1-7.
107. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:779-87.
108. Chin BB, Green ED, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE. Increasing uptake time in FDG-PET: standardized uptake values in normal tissues at 1 versus 3 h. *Mol Imaging Biol*. 2009;11:118-22.
109. Oprea-Lager DE, Vincent AD, van Moorselaar RJA, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJM, Eriksson J, et al. Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PLoS One*. 2012;7:e48430.

110. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: A prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254:925–33.
111. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *Journal of Urology*. 2005;173:252–5.
112. Prabhu M, Kumari G, Damle NA, Arora G, Kumar P, Kumar R, et al. Assessment of the role of early dynamic PET/CT with 18F-fluorocholine in detection of parathyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2018;39:1190–6.
113. Cheng G, Alavi A, Lim E, Werner TJ, Del Bello C V., Akers SR. Dynamic changes of FDG uptake and clearance in normal tissues. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:345–52.



11.

ANEXOS

11.1. Publicación 1

Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46:1383-1390.

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

Publicación 1:

doi: 10.1007/s00259-019-4260-z.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-4260-z>

11.2. Publicación 2

Digital vs. analog PET/CT: intra-subject comparison of the SUVmax in target lesions and reference regions.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(8):1745-1750.

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

Publicación 2:

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

Publicación 2:

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

Publicación 2:

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

Publicación 2:

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

Publicación 2:

doi: 10.1007/s00259-018-4256-0.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-018-4256-0>

11.3. Publicación 3

Superior performance of [¹⁸F]F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:572-578.

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

Publicación 3:

doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-04680-7>

11.4. Publicación 4

Digital PET vs Analog PET: Clinical Implications?.

Semin Nucl Med. 2022;52:302-311.

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

[https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?-
via%3Dihub](https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?-via%3Dihub)

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

[https://sciedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?-
via%3Dihub](https://sciedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?-via%3Dihub)

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

[https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?-
via%3Dihub](https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub)

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

Publicación 4:

doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.10.004

<https://scencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001299821000805?via%3Dihub>

