



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

**MEDICIÓN DEL METABOLISMO GLUCOLÍTICO CEREBRAL
PEDIÁTRICO MEDIANTE EL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE
IMÁGENES [¹⁸F]FDG-PET: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

ALVARO DANIEL CRUZ CORTES

TUTOR PRINCIPAL:

DR. ARTURO AVENDAÑO ESTRADA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DRA. MARÍA BARRERA ESPARZA
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

DR. JUAN CARLOS NÚÑEZ ENRÍQUEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mis padres, Álvaro y Maximina.
A mi hermana Adriana.*

*“Me gustaría poner tus manos en mi frente
para desatar las moléculas de mi cerebro.”*

*Francis Picabia,
1915.*

Agradecimientos institucionales

Al Laboratorio de Investigación Preclínica microPET de la Facultad de Medicina de la UNAM por permitirme utilizar sus instalaciones para el desarrollo de este trabajo.

Al área de adquisición de imágenes de la Unidad PET/CT de la Facultad de Medicina de la UNAM: Luis Osorio Cardiel, Laura Cristina Monroy, Antonio Ramírez, Pamela Leal, Luis Antonio Sánchez, Raisa Alejandra Rodríguez, Sara Gorostieta, Iván López y Paola Moreno, por facilitarme el acceso a los estudios que fueron analizados para este trabajo.

De igual manera, al personal de la Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón de la UNAM por la producción y control de calidad del radiofármaco: Fernando Trejo, Gabriela Contreras, Héctor Gama, Armando Flores, Adolfo Zárate, Juan C. Manríquez, Rubén Tecuapetla, Ulises Rabadan y Efraín Zamora.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

Al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) de la UNAM y la Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón de Facultad de Medicina de la UNAM por el apoyo otorgado para asistir al *30th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, BRAIN & BRAIN PET*; Glasgow, Escocia del 29 de mayo al 1 junio del 2022.

A la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI) por la beca otorgada para el desarrollo del proyecto con número de convenio SECTEI/226/2021.

Al Posgrado en Ciencias Físicas, por la oportunidad y los recursos para estudiar la maestría, así como a su personal de trabajo en la gestión de trámites durante mis estudios.

Agradecimientos personales

Al Dr. Arturo Avendaño Estrada, por ser mi asesor de tesis, por su paciencia, sus enseñanzas, motivación y el tiempo dedicado a lo largo de la elaboración de este trabajo. Agradezco su confianza y apoyo incondicional a lo largo de esta etapa.

A los miembros de mi comité tutor: Dr. Sarael Alcauter, Dra. María Barrera y Dr. Juan Carlos Núñez, por compartir su tiempo en nuestras reuniones virtuales, sus preguntas, consejos, apoyo e interés en la elaboración de este trabajo. Sin duda, sus aportaciones fueron parte importante en el proyecto.

A mis sinodales: Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez, Dra. María Ester Brandan Siqués, M. en C. Eurídice Rioja Guerrero, Dra. Sarahí Rosas González y Dr. Arturo Avendaño Estrada, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo. Desde luego, sus observaciones y recomendaciones enriquecieron la presentación y contenido de este trabajo.

Al Dr. Miguel Ángel Ávila y al *Journal Club* del grupo de Radiofarmacia-Ciclotrón de la Facultad de Medicina UNAM, por sus comentarios y aportaciones en los seminarios realizados durante mis estudios de maestría.

A todos mis amigos que conformamos la generación 2020 de la maestría: Dulce, Abril, Ana, Arnau, Emmanuel, Diego, Isaac, Luis, Esteban, Ricardo, Anahí y Mayra. Sin duda, me llevo inolvidables momentos juntos. Por su motivación y apoyo incondicional tanto académico como personal. Por nuestras incalculables horas de estudio y trabajo virtuales, por los gratos momentos durante la residencia hospitalaria y por su interés en este proyecto.

A todos los profesores de la Maestría en Ciencias (Física Médica), por sus conocimientos y su gran dedicación en formar nuevos físicos médicos.

Por último, pero no menos importante, a mi familia nuclear: mis padres y mi hermana, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado en mis proyectos y metas que me he trazado en la vida. Por compartirme sus enseñanzas y los medios suficientes para poder desarrollarme académica y moralmente. De igual manera, a toda mi familia y amigos por su cariño, motivación e interés en mi carrera profesional.

Resumen

Antecedentes: La cuantificación del metabolismo glucolítico cerebral pediátrico mediante la técnica [^{18}F]FDG-PET es necesaria tanto en la investigación de la neurociencia como en el campo clínico. Describir los patrones de distribución normal durante el crecimiento pediátrico proporciona información funcional para poder identificar posibles enfermedades neurológicas o anormalidades metabólicas. Existen pocos datos de referencia sobre el metabolismo glucolítico cerebral pediátrico debido a que los cambios son rápidos. Además, no se ha evaluado suficientemente el efecto de la edad y el sexo en esta etapa.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar de forma semicuantitativa los cambios metabólicos glucolíticos cerebrales durante la infancia, niñez y adolescencia mediante la técnica [^{18}F]FDG-PET.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 795 estudios [^{18}F]FDG-PET de cuerpo entero en pacientes pediátricos (0-17 años) sin antecedentes, presencia o sospecha de enfermedades relacionadas al sistema nervioso central y considerando los siguientes puntos de exclusión a nivel cerebral: malignidad, metástasis, infección, cirugía, biopsia, condiciones que interfirieran el metabolismo glucolítico y tratamiento con quimioterapia o radioterapia intratecal. Se excluyeron estudios sin datos/imagen del paciente, con artefactos en la imagen o que no cubrieran el encéfalo completo, estudios subsecuentes al primero, tiempo de biodistribución mayor a 80 minutos. Se normalizó el cerebro a un espacio estándar usando una plantilla de referencia, posteriormente se realizó una segmentación del cerebro a un atlas y se obtuvieron los valores de captación estandarizado promedio (SUV_{prom}) en cada sujeto. Se evaluó la significancia sobre la edad, el sexo y el subgrupo de pacientes con linfoma de Hodking en la captación regional cerebral mediante análisis de varianza. En distintas regiones cerebrales se obtuvieron curvas del SUV_{prom} y SUV relativo a diferentes pseudo-referencias como función de la edad. Mediante un análisis de clusters asociativo y jerárquico, se clasificaron grupos de estructuras cerebrales interrelacionadas al valor SUV conforme a la edad.

Resultados: El lóbulo occipital ($0.27 \pm 0.04/\text{año}$) tuvo la tasa metabólica más alta de las demás regiones, mientras que el lóbulo parietal ($0.17 \pm 0.02/\text{año}$) y tronco encefálico ($0.17 \pm 0.02/\text{año}$) tuvieron la menor tasa metabólica. En función de la edad, aproximaciones cuadráticas y cúbicas fueron óptimas para modelar el metabolismo cere-

bral regional. En la mayoría de las regiones no se encontraron diferencias significativas entre los 13-17 años y en edades próximas entre sí ($p < 0.0001$ para cerebro total). Conforme a la edad, hay una dependencia del sexo en el SUV_{prom} ($p = 0.0264$ para cerebro total), en particular, en la adolescencia y sobre el lóbulo parietal ($p < 0.0001$). La normalización del SUV_{prom} con las pseudo-referencias tales como cerebro total y cerebelo muestran una independencia con la edad en las regiones evaluadas. Se encontraron asimetrías en la captación del fármaco en regiones temporales y centrales en la infancia (< 6 años). Conforme a la edad, se encontró una disminución grupos de estructuras cerebrales interrelacionadas al metabolismo glucolítico.

Conclusiones: El metabolismo glucolítico cerebral del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, medido con el SUV_{prom} cambia hasta la adolescencia temprana (< 13 años) con diferentes tasas metabólicas regionales en función de la edad. La edad, sexo y estructura son factores dependientes del metabolismo glucolítico. Hay una asimetría en la captación sobre algunas regiones temporales y centrales en la niñez. Existe una homogeneización del metabolismo cerebral como función de la edad, donde se observa que regiones de funciones de complejidad mayor maduran después respecto a regiones de menor complejidad. Hay una mayor integración del metabolismo glucolítico en las estructuras cerebrales a lo largo del desarrollo pediátrico. En este trabajo se analizó por primera vez una muestra con muchos estudios $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET para obtener valores SUV que podrían ser usados como referencia basal para evaluar enfermedades neurológicas.

Abstract

Background: The quantification of pediatric brain glycolytic metabolism using [^{18}F]FDG-PET is necessary both in neuroscience research and in the clinical field. To understand normal patterns of neuropediatric development provides functional information, that could be useful to identify neurological diseases or metabolic abnormalities. The availability of this kind of data is limited since in the pediatric stage there are drastic changes in the brain glycolytic metabolism that can be estimated with a considerable sample of neurologically healthy patients. Similarly, the effect of age and sex on glycolytic brain metabolism at this stage is little studied.

Aim: The aim of this work was to assess semi-quantitatively brain glycolytic metabolic changes during infancy, childhood and adolescence using [^{18}F]FDG-PET technique.

Methods: 795 [^{18}F]FDG-PET studies were analysed retrospectively of pediatric patients (0-17 years of age) without central nervous system diseases. The following exclusion criteria were chosen: malignancy, metastasis, infection, surgery, biopsy, conditions interfering with glycolytic metabolism, and treatment with chemotherapy or intrathecal radiotherapy in the brain. Also, studies were excluded when had artefacts or not covered the whole brain, follow-up studies, the biodistribution time were greater than 80 minutes. Each brain image was normalised to a standard space, subsequently, a segmentation of the brain was performed with an atlas. The standardized uptake value SUV_{mean} of each image was obtained for different brain areas. At each area, plots of SUV_{mean} and SUV relative to different pseudo-references were recorded as a function of age. Using associative and hierarchical cluster analysis, groups of interrelated brain structures were classified at SUV_{mean} according to age.

Results: The occipital lobe ($0.27 \pm 0.04/\text{yr}$) had the highest metabolic rate, while the parietal lobe ($0.17 \pm 0.02/\text{yr}$) and brainstem ($0.17 \pm 0.02/\text{yr}$) had the lowest metabolic rate. As a function of age, the optimal regional brain metabolism models were quadratic and cubic approaches. For most regions, no significant differences were found between 13-17 years and similar ages ($p < 0.0001$ for whole brain). There is a sex dependence in the SUV_{mean} ($p = 0.0264$ for whole brain), in particular in adolescence and over the parietal lobe ($p < 0.0001$). Normalisation of SUV_{mean} with pseudoreferences such as whole brain and cerebellum show independence with age in the regions assessed. Asymmetries in [^{18}F]FDG uptake were found in temporal and central regions in infancy (< 6 years).

According to the age, there is a decrease in clusters of brain structures related to glycolytic metabolism.

Conclusion: Brain glycolytic metabolism of [^{18}F]FDG, measured with the SUV_{mean} , changes until early adolescence (<13 years) with different regional metabolic rates. Age, sex and structure are dependent factors in glycolytic metabolism. There is also an asymmetry in the uptake over some temporal and central regions in childhood. There is an homogenization and organized integration of cerebral structures [^{18}F]FDG uptake according to age. This work analyzed for first time a big cohort of pediatric [^{18}F]FDG-PET images obtaining SUV values at each age that could be useful as reference to evaluate neurological diseases.

Índice general

1. Antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.2. Tomografía por emisión de positrones (PET)	2
1.2.1. Radionúclidos utilizados en PET	3
1.2.2. Producción de radionúclidos	4
1.2.3. Sistema de detección en equipos PET	7
1.2.4. Reconstrucción de imágenes PET	11
1.2.5. Cuantificación de imágenes ^{18}F FDG-PET	12
1.3. Fundamentos básicos del cerebro humano	16
1.4. Desarrollo cerebral pediátrico	19
1.5. Metabolismo cerebral pediátrico	23
1.6. Justificación	25
1.7. Hipótesis	25
1.8. Objetivos	26
2. Materiales y Métodos	27
2.1. Estudios PET/CT	27
2.2. Selección de pacientes para el estudio	28
2.2.1. Criterios de inclusión	28
2.2.2. Criterios de exclusión	29
2.2.3. Criterios de eliminación	29
2.3. Características demográficas	30
2.4. Cálculo de la muestra	31
2.5. Procesamiento de las imágenes	33
2.6. Análisis estadístico	37
3. Resultados y discusión	44
3.1. Variaciones interregionales en la captación de la ^{18}F FDG	44
3.2. Cambios del metabolismo cerebral regional con la edad	45
3.2.1. Modelado del efecto de la edad en el metabolismo cerebral	50
3.3. Efecto del sexo en el metabolismo cerebral de la ^{18}F FDG	53
3.4. Comparación con subgrupo de validación: Linfoma de Hodgkin	55

3.5. Cambios relativos del SUV_{prom} con la edad respecto a diferentes pseudo-referencias.	56
3.6. Evaluación de lateralidad del SUV_{prom} en estructuras cerebrales pareadas	58
3.7. Correlaciones cerebrales en el metabolismo cerebral de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	60
3.8. Identificación de grupos de estructuras cerebrales interrelacionadas a la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	62
4. Conclusiones	68
4.0.1. Limitaciones	70
4.0.2. Trabajo futuro	70
Apéndices	71
A. Valores SUV_{prom} a nivel estructural del cerebro pediátrico en desarrollo con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	71
 Bibliografía	 82

Antecedentes

1.1. Introducción

En los últimos años, se ha comenzado a analizar grandes cantidades de datos provenientes de distintos métodos de imagen médica, que permiten obtener cantidades cuantitativas para evaluar de manera objetiva distintos procesos fisiológicos. En particular, hay un interés considerable de los datos pediátricos en la clínica e investigación, sin embargo, son poco frecuentes.

Durante la edad pediátrica, el sujeto va especializando gradualmente diferentes zonas del cerebro debido a un aumento en la eficacia de transmisión de señales y a la mielinización de los axones. Por consiguiente, el desarrollo de sistemas, conexiones cerebrales y sus funciones gradualmente adquieren una localización relativa en el cerebro, dando así una especialización y laterización creciente [1].

Se han desarrollado distintos métodos de imagen para evaluar de manera cuantitativa estos cambios. Una de estas técnicas es la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), que es una técnica de imagen funcional. Esta modalidad se caracteriza por obtener información de los procesos fisiológicos y bioquímicos en una zona de interés [2]. Una imagen PET cerebral adquirida con [^{18}F]-flouordesoxiglucosa ([^{18}F]FDG) permite inferir la tasa metabólica de glucosa [3].

Por otro lado, no es posible estudiar directamente el metabolismo cerebral glucolítico en sujetos pediátricos neurológicamente sanos mediante esta técnica de imagen [4, 5], ya que no se pueden exponer a niños a la radiación ionizante sin un beneficio. Debido a ello, se ha estudiado retrospectivamente en pacientes sin enfermedades neurológicas pero con pocos sujetos [2, 4, 6, 7, 8]. Con este tipo de estudios, se han generado bases de referencia que son de importancia para diagnóstico médico [9].

1.2. Tomografía por emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones es una modalidad de imagen para el diagnóstico médico, donde se obtienen imágenes de la concentración de actividad de un radiofármaco específico dentro de los distintos tejidos o blancos moleculares de un sujeto. Los estudios PET permiten visualizar *in vivo* el proceso fisiológico y biológico por la distribución del radiofármaco [10, 11]. Este estudio utiliza radiofármacos cuya componente radioactiva es un radionúclido emisor del positrón (antipartícula del electrón). La detección en coincidencia, en una ventana espacio-temporal y energética, de los fotones producidos de las aniquilaciones positrón-electrón hace posible generar una imagen de la distribución del radiofármaco.

Una imagen PET permite obtener información de la intensidad de vóxel, que es proporcional a la concentración de actividad y se correlaciona con los procesos moleculares que ocurren desde que el radiofármaco ingresa al sujeto hasta que se llega a un equilibrio farmacológico.

En las siguientes subsecciones se describen brevemente los aspectos físicos de los elementos que participan en el proceso para llegar a la imagen PET. En la Figura 1.1 se resumen estos pasos.

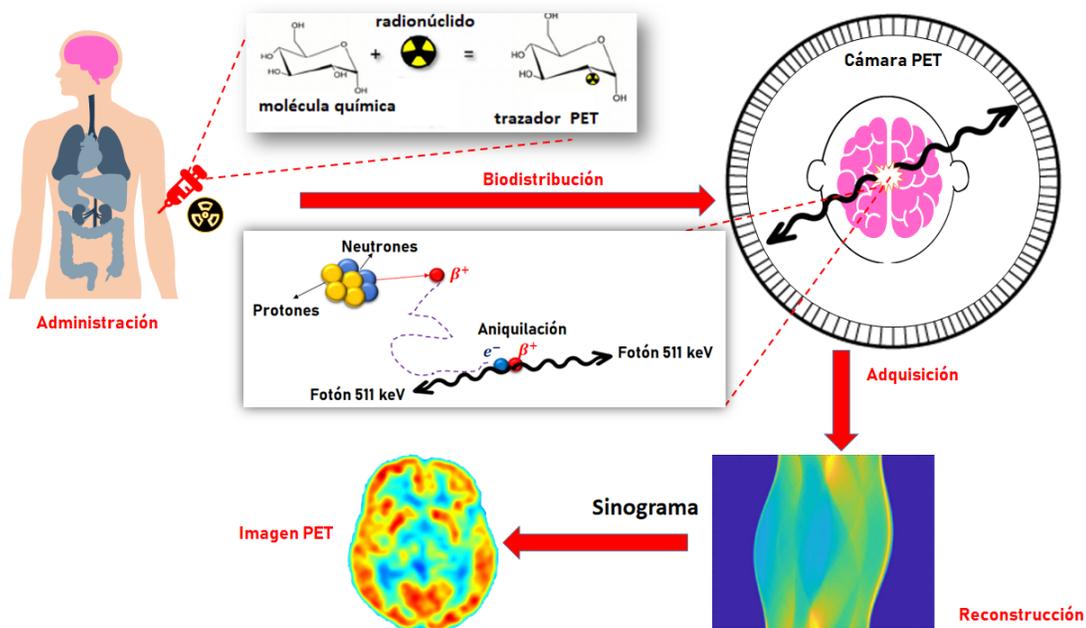
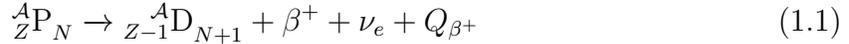


Figura 1.1: Diagrama que muestra los principios y procedimientos básicos en la imagen PET.

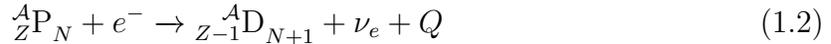
1.2.1. Radionúclidos utilizados en PET

Los radionúclidos emisores de positrones se caracterizan por tener un exceso de protones (o bien un déficit de neutrones) en su núcleo. Un proceso nuclear posible es el decaimiento β^+ , que consiste en transformar un protón en un neutrón y emitir un positrón (β^+) resultante junto con un neutrino electrónico (ν_e), en adición a una energía de decaimiento Q_{β^+} . La ecuación de este tipo de decaimiento, β^+ a partir del núcleo padre P es la siguiente:



La energía liberada en la transformación nuclear se reparte en múltiples maneras entre el positrón, neutrino electrónico y el núcleo hija D . Por lo tanto, existe un espectro continuo de energía cinética del positrón iniciando desde cero hasta una energía máxima E_{max} [12]. En una aproximación, la energía promedio del positrón es $E_{max}/3$ del espectro [13].

La transformación nuclear que compite con el decaimiento β^+ es la captura electrónica. En este caso, el núcleo captura un electrón orbital de alguna de sus capas (90 % y 10 % de probabilidad para la capa K y L, respectivamente [14]) para transformar un protón a un neutrón, emitiendo únicamente un neutrino electrónico (ν_e) como se muestra en la siguiente ecuación:



Como consecuencia, este tipo de decaimiento genera vacancias electrónicas en las capas orbitales, produciendo rayos X característicos o electrones Auger. Su probabilidad de ocurrencia aumenta con el número atómico (Z) [13].

Por otro lado, debido a que el positrón es una partícula cargada, interactúa con la materia mediante colisiones radiativas y elásticas con los núcleos y colisiones elásticas con los electrones orbitales (más frecuente) mediante interacciones coulombianas, teniendo un alcance determinado que dependerá de la energía cinética inicial y el material que atraviesa.

Es posible que el positrón sea atraído a un electrón atómico en un estado libre y en reposo, formando un sistema denominado positronio, cuya energía cinética y momento lineal inicial del sistema son nulos, con energía total de $2m_e c^2 = 1.022$ MeV. Como resultado de la aniquilación positrón-electrón se produce un par de fotones de 511 keV de energía cada uno en direcciones opuestas (180°). Sin embargo, puede ser que la aniquilación sea en vuelo, donde el momento lineal inicial del positrón es distinto de cero y, por lo tanto, los fotones no se emitan a 180° . Este efecto se le denomina no colinealidad, donde se le asocia al ángulo de emisión un error de 0.25° [10, 15].

Con menor probabilidad, pueden producirse 3 fotones de un ortopositronio, o bien, un fotón con energía de reposo del positronio y la energía cinética cuando el electrón está fuertemente unido al núcleo y se transfiere momento de la aniquilación [13].

Hoy en día, los radionúclidos más utilizados en PET son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Estos son denominados radionúclidos convencionales¹ ya que constituyen gran parte de las biomoléculas del organismo y pueden asimilar su funcionalidad al marcarlas con algún trazador biológico sin alterar sus propiedades químicas. Sus vidas medias $t_{1/2}$ son relativamente cortas, desde minutos a horas, con el fin de detectar la biodistribución en el organismo sin ocasionar una sobre-irradiación.

Las características físicas (vida media, % de emisión de positrones, alcance del positrón), químicas (pureza, eficiencia) y biológicas (afinidad y toxicidad), así como su producción y costo, son elementos indispensables para la selección del radionúclido. En la Tabla 1.1 se muestran características físicas de algunos radionúclidos utilizados en PET.

Tabla 1.1: Características físicas de algunos radionúclidos usados en PET [3, 16]

Radionúclido	$t_{1/2}$	Energía del positrón (MeV)		Alcance en agua (mm)		Fracción de partículas β^+
		Promedio	Máxima	Promedio	Máxima	
^{18}F	110 min	0.25	0.64	0.64	2.3	97 %
^{11}C	20.4 min	0.39	0.96	1.03	3.9	99 %
^{13}N	9.96 min	0.49	1.19	1.32	5.1	100 %
^{15}O	123 s	0.74	1.72	2.01	8.0	100 %
^{68}Ga	68.3 min	0.84	1.9	2.24	8.9	88 %
^{64}Cu	12.7 h	0.28	0.65	2.50	9.8	17.6 %

1.2.2. Producción de radionúclidos

La producción de los radionúclidos se realiza mediante reacciones nucleares al bombardear núcleos atómicos con partículas cargadas. En particular, los radionúclidos convencionales,² como el ^{18}F , se producen con un acelerador de partículas llamado ciclotrón.

Un ciclotrón acelera un haz de partículas cargadas en presencia de un campo eléctrico alterno en radiofrecuencia (con placas metálicas en forma de D 's) y un campo magnético que confinan la trayectoria del haz en forma circular debido a la fuerza de Lorentz. La energía que adquieren las partículas es proporcional al radio de curvatura del ciclotrón, el campo magnético y la carga de la partícula. Una vez que las partículas son aceleradas, se dirigen al blanco en donde se lleva a cabo la transformación nuclear.

¹Existen radionúclidos no convencionales, caracterizados por ser más pesados y no poseer una sustitución isotópica, es decir, necesita agentes quelantes para unir en dos extremos el compuesto y el radionúclido. Por ejemplo, el ^{64}Cu y el ^{68}Ga [15].

²Algunos radionúclidos no convencionales como el ^{68}Ga o ^{82}Rb se producen en reactores nucleares y generadores.

La Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón de la Facultad de Medicina UNAM cuenta con un ciclotrón biomédico compacto *Eclipse HP(CTI-Siemens)* que acelera iones negativos. Usa un campo magnético 1.9 T, una corriente de 60 μA con energía de 11 MeV (permite que los protones alcancen una velocidad de 0.15c) con un radio de extracción de 40 cm.

Este equipo funciona en alto vacío (10^{-6} Torr) logrado por cuatro bombas de difusión. La fuente de iones es alimentada por gas H_2 , que es sometido a una diferencia de potencial de 3 kV para producir iones H^- . Posteriormente, los iones son llevados a la zona de aceleración, el cual se conforma por un campo eléctrico constante (*bias*) de 14-16 kV. El campo magnético es producido por un par de magnetos (superior e inferior) con un arreglo de bobinas, y un campo eléctrico producido por 4 D's, en forma de secciones circulares, con corriente alterna a una frecuencia de 72 MHz, cercana para tener una condición de resonancia y acelerar los iones de manera continua [17].

Una vez que es acelerado el haz, pasa por el sistema de extracción a través de una laminilla de carbono de 1-5 μm (*stripper foil* en inglés) que remueve los dos electrones del H^- , produciendo un haz de protones. Debido al cambio de carga, la trayectoria se invierte de dirección, sacando el haz hacia un puerto de extracción para colisionar con el blanco. Estas láminas de carbono se encuentran colocadas sobre dos de los carruseles [17]. Por ahora el carrusel cuenta con 4 blancos (^{18}F , ^{13}N , ^{11}C y una cámara de Faraday³).

Dado que en el bombardeo se producen neutrones, el equipo cuenta con un blindaje de 70 cm de cemento con carburo de boro y polietileno, que modera los neutrones rápidos a térmicos, mientras que el boro absorbe los neutrones térmicos para minimizar la radiación secundaria producida por los neutrones. También cuenta con un blindaje de 30 cm de mezcla de plomo, resina y carburo de boro efectivo para neutrones rápidos y radiación gamma [18].

Producción de ^{18}F

Para producir el ^{18}F , una solución de agua enriquecida isotópicamente al 97% de ^{18}O (blanco líquido) a presión es bombardeada por el haz de protones (11 MeV) bajo la siguiente reacción:



El contenedor del blanco está constituido por una ventana, un sistema al vacío, una rejilla (*grid*, en inglés) para el soporte y un sistema de enfriamiento por agua fría [17, 18]. En la Figura 1.2 se muestran todas las partes mencionadas.

³Mide la corriente generada por el haz saliente.

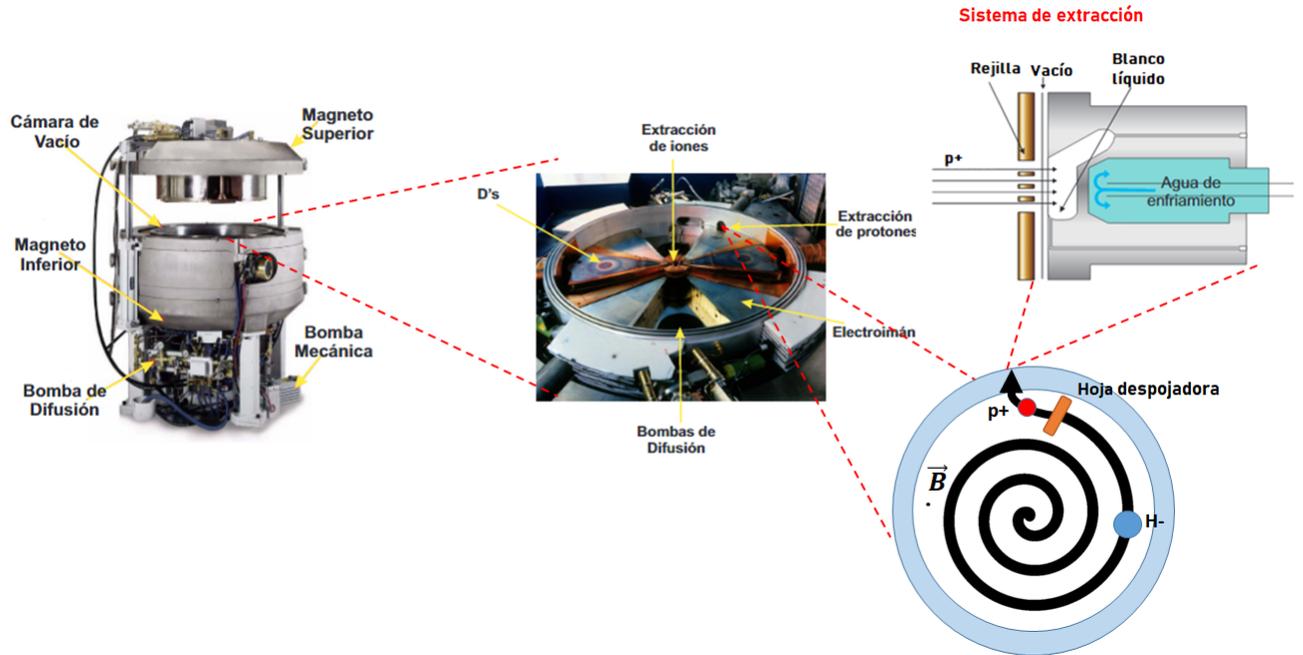


Figura 1.2: Partes externas e internas de un ciclotrón. Tomada y adaptada de [17].

El ^{18}F es un radionúclido de vida media física de 109.77 minutos y vida media biológica de 6 horas aproximadamente. Decae en β^+ (97 %) o directamente por captura electrónica (3 %) a ^{18}O . Tiene una abundancia de desintegración gamma de 194 % ($2 \times 97 \%$) debido a que se producen dos fotones por cada positrón emitido [16]. Su constante gamma específica es de 6.0 R/hr/mCi a 1 cm; además, su capa hemirreductora (CHR) para los fotones de 511 keV es de 4.1 mm de plomo. En la Figura 1.3 se muestra el esquema del decaimiento del radionúclido ^{18}F .

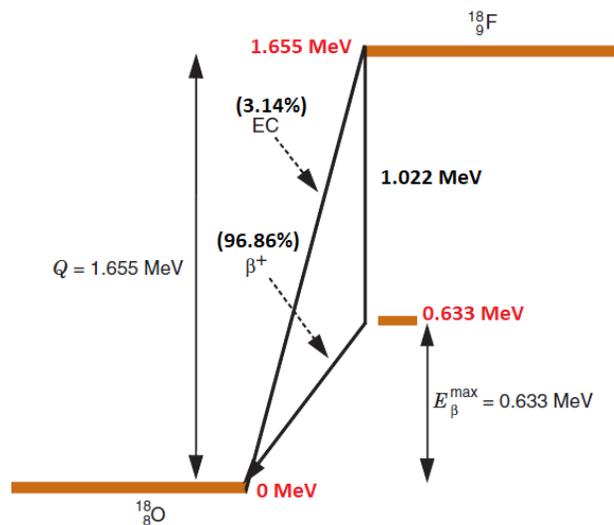


Figura 1.3: Esquema de decaimiento del ^{18}F . Tomada y adaptada de [10].

Producción del radiofármaco [^{18}F]FDG

Un radiofármaco es un producto que consta de una molécula específica unida a uno o más radionúclidos y puede ser administrado en pacientes con fines de diagnóstico y/o terapéuticos. La molécula específica determina la ruta metabólica y el elemento radiactivo permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo [19].

El radiofármaco más utilizado es la 2-Deoxi-2- ^{18}F fluoroglucosa (^{18}F FDG o coloquialmente FDG), un análogo a la glucosa, que se utiliza para obtener imágenes del metabolismo glucolítico e identificar regiones de captación inusual del radiofármaco, útil en enfermedades como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, infecciosas y de inflamación [20], así como para medir procesos cognitivos. A nivel mundial, más del 90 % de los estudios PET se realizan con ^{18}F FDG [21].

Para producir este radiofármaco, una vez irradiado el blanco líquido de agua enriquecida con ^{18}O , se forman productos químicos como iones de flúor suspendidos en agua y diflúor. Se usa el triflato de manosa como precursor químico para producir glucosa. Luego, pasa por un proceso de fluoración (desplazando al carbono 2), hidrólisis (removiendo los grupos protectores a OH) y de purificación (removiendo impurezas no deseadas con columnas) [19].

Posteriormente de la producción y síntesis, pasa al control de calidad y aseguramiento de control de calidad con las siguientes pruebas:

- *Físicas*: apariencia, vida media y espectroscopia gamma.
- *Químicas*: pH (5-7), pureza radioquímica (al menos del 90 %), cromatografía (de capa fina o HPLC⁴).
- *Biológicas*: prueba de pirógenos y esterilidad por filtración para retención de bacterias y endotoxinas.

1.2.3. Sistema de detección en equipos PET

Un equipo PET debe estar diseñado para detectar en coincidencia el par de fotones de 511 keV producidos en la aniquilación. La mayoría de los equipos PET tienen un sistema de detección indirecta⁵ por un arreglo de cristales centelladores y tubos fotomultiplicadores.

⁴Cromatografía líquida de alta eficacia, por sus siglas en inglés.

⁵También existen sistemas de detección directa, en las cuales no hay un elemento intermediario para detectar los eventos, tales como los detectores de estado sólido con Z grande para producir el efecto fotoeléctrico, sin embargo, son caros, lentos en detección y de tamaños pequeños [16].

Los centelladores, en particular inorgánicos, poseen impurezas activadoras en su red cristalina que incrementan la eficiencia de producción de fluorescencia en el espectro de luz visible y ultravioleta. La interacción de fotones de energías de 511 keV con el cristal favorecen el efecto fotoeléctrico y/o Compton, de esta manera, los electrones producidos generan pares de electrón-hoyo que pueden desexcitarse en estados de energía menor [10].

Adicionalmente, es deseable que el centellador tenga las siguientes características: alta densidad para mejorar la eficiencia de detección, Z_{eff} ⁶ grande para aumentar la producción fotoeléctrica, intensidad de luz producida (número de fotones de luz) proporcional a la energía total depositada en el cristal, tiempo de respuesta rápido (tiempo de decaimiento) para minimizar la ventana temporal, alta luminosidad para aumentar la resolución en energía y mayor exactitud en la determinación de la posición, así como ser transparente y con índice de refracción similar al fotodetector, longitud de onda de emisión óptima para su absorción al fotodetector, no hidróscópico y barato. En la Tabla 1.2 se muestran propiedades físicas de algunos centelladores usados para equipos PET.

Tabla 1.2: Propiedades físicas de algunos centelladores inorgánicos usados en PET. Datos tomados de [3, 10, 15, 16].

Propiedad/Centellador	Yoduro de sodio NaI(Tl)	Germanato de bismuto BGO	Oxiorosilicato de lutecio LSO
Densidad (g/cm^3)	3.67	7.13	7.4
Z efectiva	51	59	66
$\mu_{(511\text{keV})}$ ($1/\text{cm}$)	0.34	0.92	0.87
Tiempo de decaimiento (ns)	230	300	40
Luminosidad (en relación al NaI)	100 %	15 %	75 %
λ_{max} emisión (nm)	410	480	420
Índice de refracción	1.85	1.85	1.82
Producción de luz (N° fotones/ 511 keV)	19400	4200	13000

No obstante, la señal producida por la luz es muy pequeña, por lo que debe ser amplificada. El uso de tubos fotomultiplicadores (PMT, por sus siglas en inglés) es indispensable para este caso. Su proceso de amplificación de la señal ocurre en primera instancia con la interacción del fotón de luz saliente del centellador con la ventana de entrada (fotocátodo), en el cual se produce un fotoelectrón. Un conjunto de electrodos conectados en serie (dínodos) que tienen diferencias de potencial crecientes conforme se acercan al ánodo, de esta manera al interactuar el fotoelectrón con los dínodos se produce una avalancha de electrones secundarios que gradualmente adquieren mayor energía cinética hasta el ánodo.

⁶La Z efectiva (Z_{eff}) es el número atómico promedio de un compuesto o mezcla de materiales [22].

Su ganancia neta es del orden de 10^6 [10] y la corriente producida es convertida a una señal digital con datos de posición y energía. Entre el centellador y el PMT se coloca un material óptico para reducir el efecto de la reflexión [15].

El conjunto de un cristal centellador segmentado en pequeñas porciones⁷ en conjunto de 4 PMT individuales conforman un bloque. Es posible calcular la posición de cada fotón detectado en el bloque bajo un algoritmo que utiliza la suma ponderada de la señal individual en cada PMT. Un agrupamiento de detectores de bloque forman una matriz en forma de anillo, y varios anillos componen una cámara PET [10], véase Figura 1.4.

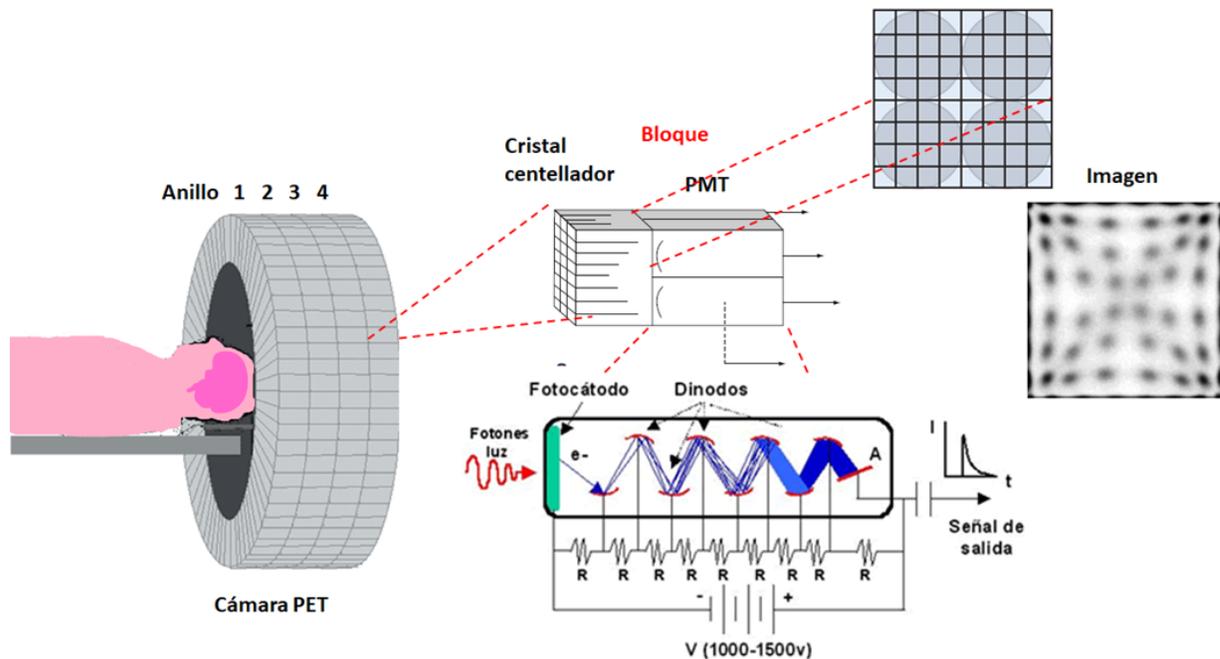


Figura 1.4: Constitución del sistema de detección indirecta de un equipo PET. Tomada y adaptada de [10, 23].

Existen diferentes geometrías de cámaras PET tales como anillos completos de detectores con cristales pixelados, anillos hexagonales completos, anillos parciales con módulos giratorios y anillos completos con cristales continuos. Actualmente, para ciertos equipos PET, el anillo de detectores permanece fijo [23] en un modo 3D como en la Figura 1.4, aumentando el tiempo de reconstrucción, sensibilidad y tasas de conteo. Por otro lado, en el modo 2D, los anillos están separados por una septa de tungsteno, de esta manera, la reconstrucción se realiza por planos y el número de eventos dispersados disminuye.

⁷La profundidad de corte en cada ranura es menor en el centro con respecto a las orillas, para que la interacción de luz con uno de sus elementos centrales del cristal se extienda sobre todos los PMT [15].

La detección de los dos fotones de 511 keV en forma antiparalela en dos detectores forman una línea de respuesta (LOR, por sus siglas en inglés) [16]. Cada LOR está asociada a la posición de aniquilación en el par de detectores con una cierta energía y tiempo determinando. No obstante, la LOR puede verse influenciada por los siguientes tipos de eventos de coincidencia [16], véase Figura 1.5:

- Coincidencia verdadera: los fotones detectados en coincidencia provienen de la misma aniquilación.
- Coincidencia dispersa: uno (o ambos) fotones se dispersan en el medio antes de ser detectados.
- Coincidencia aleatoria: los fotones detectados en coincidencia provienen de dos aniquilaciones diferentes. Estos dos últimos reducen el contraste de la imagen
- Coincidencia múltiple: tres o más fotones se detectan en coincidencia. Estos son descartados.

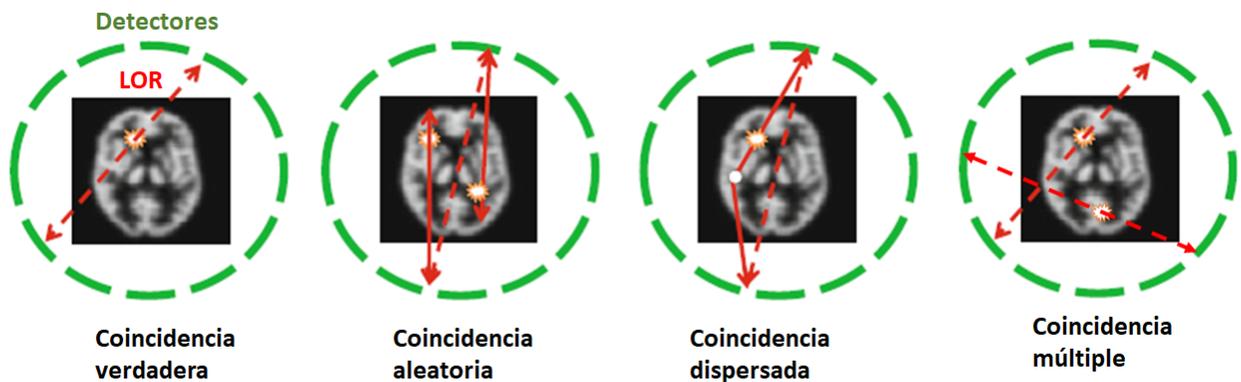


Figura 1.5: Tipos de coincidencia registrados en el equipo PET. Tomada y adaptada de [23].

Hay varios elementos que influyen en la detección en coincidencia de los fotones producidos por la aniquilación, de los que mencionan a continuación son [10]:

1. **Resolución temporal:** para la detección de dos fotones procedentes de un mismo evento, una ventana temporal ayuda a disminuir el número de coincidencias aleatorias. Requiere órdenes de picosegundos, centelladores rápidos y depende de la electrónica de adquisición. Es posible conocer el punto de aniquilación a partir del tiempo de vuelo (TOF, por sus siglas en inglés), el cual si la diferencia de tiempo de detección antiparalela Δt es menor a la resolución temporal δt , entonces la posición x está acotada en $0 \leq x \leq c\delta t$; en caso contrario ($\delta t < \Delta t$), la posición estará dada como $x = (c\Delta t \pm c\delta t)/2$.

2. **Resolución en energía:** ayuda a discriminar fotones de energías diferentes de 511 keV. La distribución de energía tiende a una distribución Gaussiana, debido a diversos factores como la amplitud de la señal de salida del PMT, fotoelectrones liberados de fotocátodo, fotones provenientes del cristal y los tiempos de integración [16]. Este valor se mide del cociente del ancho a media altura (FWHM, por sus siglas en inglés) y la energía central del fotopico.
3. **Resolución espacial:** define la propiedad de la imagen en distinguir dos objetos pequeños cercanos. Para un escáner PET de radio R que posee detectores de cristal con d de ancho y en el cual se encuentra la fuente a una posición radial r que emite positrones de alcance $s(mm)$, la resolución espacial está dada por la siguiente ecuación [16]:

$$FWHM = \underbrace{1.25}_{\text{reconstrucción}} \sqrt{\underbrace{(d/2)^2}_{\text{tamaño detector}} + \underbrace{s^2}_{\text{alcance } \beta^+} + \underbrace{(0.0044R)^2}_{\text{no colinealidad}} + \underbrace{(d/3)^2}_{\text{codificación}} + \underbrace{\frac{(12.5r)^2}{r^2 + R^2}}_{\text{penetración}}} \quad (1.4)$$

1.2.4. Reconstrucción de imágenes PET

Durante la adquisición de imagen, las líneas de respuesta en el estudio PET son registradas en cada par de detectores. Estas se correlacionan con el número de eventos en coincidencia que es proporcional a la actividad integrada a lo largo de la LOR. Los datos por coincidencia de eventos son registrados por las LOR. Ordenar estos datos de manera adecuada puede ser útil para la reconstrucción.

Si colocamos un sistema de referencia (x, y) con origen en el eje central del escáner, podemos parametrizar la línea de respuesta en función a un ángulo de inclinación θ y a una distancia radial r en el FOV (campo de vista, por sus siglas en inglés) desde el origen. De esta forma, los elementos de la matriz (r, θ) con los datos de registro de actividad $\rho(x, y)$ en el objeto con posición (x, y) siguen una parametrización dada por $r = x \cos \theta + y \sin \theta$. El sinograma es una representación de todas las proyecciones sobre todos los ángulos θ de la distribución de actividad del objeto. Debido a la parametrización, un punto fijo (x, y) se convierte en una curva sinusoidal en el espacio (r, θ) .

Todas las LOR de un ángulo fijo θ son organizadas en conjuntos de proyecciones $p_\theta(r, \theta)$ (integrales de línea). El proceso de colocar todas las proyecciones en un arreglo 2D (sinograma) se le denomina Transformada de Radón⁸. Al invertir la transformada se obtiene la distribución de actividad del objeto [16]. Para ello, existen dos métodos para generar la imagen requerida:

⁸Es posible corregir la imagen por el efecto de la atenuación, de esta manera las proyecciones contemplan un factor de corrección de atenuación. Por tanto, la transformada es llamada de Radón atenuada por la siguiente expresión: $p_\theta(r, \theta) = \int \rho(x, y) \exp(\int_l (-\mu(x, y) dl)) dy dx$ [16].

- **Método analítico:** Utiliza la retroproyección filtrada (FBP, por sus siglas en inglés) y el teorema de corte central de Fourier⁹. La retroproyección consiste en esparcir valores (en particular constantes) de $p(r, \theta)$ a lo largo de una LOR con dirección de la proyección original. Sin embargo, genera una borrosidad $1/r$ debido a un sobremuestreo en el centro respecto a las orillas. Por tanto, se aplica un filtro que realce altas frecuencias y suprima bajas frecuencias como el filtro rampa, aunque aumenta el ruido en frecuencias altas. Este filtro es aplicado en convolución de la imagen resultante de la transformada de Fourier del sinograma (dominio de frecuencias) [23].
- **Método iterativo:** Se basa en la aplicación de factores de corrección resultantes de la diferencia de una imagen estimada con respecto a la inicial. Los valores son proyectados y se comparará la proyección estimada y medida. Este proceso se realiza de forma iterativa hasta tener un buen estimado de la imagen [16]. Algunos ejemplos de algoritmos son RAMLA (*Row-action maximun-likelihood-algorithm*) y OSEM (*Ordered-subsets expectation maximization algorithm*). Este último algoritmo divide los datos adquiridos en subconjuntos, donde cada iteración para actualizar la imagen se calculará únicamente para un conjunto de detectores del subconjunto elegido. Su ventaja radica en que los cálculos matemáticos son más rápidos y dependerá del número de subgrupos disponibles [23].

Algo importante por mencionar es que el equipo PET se puede combinar con otro método de imagen como Tomografía Computarizada (CT) y Resonancia Magnética (MRI). Este tipo de sistemas son denominados híbridos. Con mayor frecuencia se utiliza el CT, ya que bajo su mapeo espacial de coeficientes lineales de atenuación, cada vóxel crudo del PET es corregido por la atenuación de los fotones de aniquilación antes de llegar al detector. Más aún, tener esta fusión de imágenes orientan al médico a localizar una zona anatómica de interés [22].

1.2.5. Cuantificación de imágenes [¹⁸F]FDG-PET

La imagen PET resultante al ser reconstruida es una representación volumétrica de la concentración de actividad en el cuerpo del paciente. Para cuantificar la imagen, es necesario entender los procesos fisiológicos detrás de la captación del radiofármaco, en particular, del [¹⁸F]FDG a nivel cerebral representado en un vóxel.

Al ser la [¹⁸F]FDG una molécula análoga a la glucosa, entra a las células por un mecanismo de difusión facilitada y es catalizada por los transportadores específicos de membrana (GLUT, por sus siglas en inglés). Así mismo, la glucosa es fosforilada por acción de la hexoquinasa y se convierte en glucosa-6-fosfato, un sustrato para la glucólisis con el

⁹La transformada unidimensional de Fourier de la imagen $f(x, y)$ obtenida a partir de rayos paralelos entre sí a un ángulo θ con el eje x , es el corte (o muestreo) de la transformada bidimensional de Fourier de la imagen $F(k_x, k_y)$ a lo largo de la línea que forma el ángulo θ con el eje k_x [16]:
 $\mathcal{F}_{1D}(p_\theta(x_r)) = P_\theta(k) = F(k_x, k_y)$

propósito de generar moléculas de adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés). Para salir de la célula debe ser desfosforilada por la glucosa-6-fosfatasa. La $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ sigue el mismo proceso pero, a diferencia de la glucosa-6-fosfato, la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6-fosfato ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -6P) no se metaboliza y queda atrapada dentro de la célula, situación característica por la baja concentración de glucosa-6-fosfatasa en la mayoría de las células, especialmente en las tumorales [24].

La captación de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ es una relación directa de la densidad celular, de la tasa de crecimiento celular, del grado histológico, del potencial metastásico y del número de células tumorales viables (en caso de la presencia de un cáncer) [24]. El modelo compartimental es uno de los modelos matemáticos que intentan mediar el metabolismo de un radiofármaco en específico. Se denomina un compartimento a un elemento bioquímico o fisiológico que transfiere o expulsa el radiofármacos a ciertas tasas.

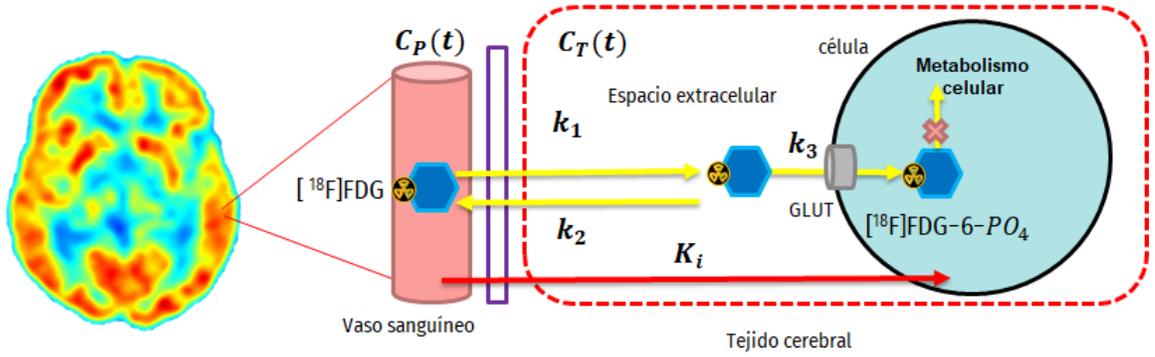
Una vez inyectado el radiofármaco al sujeto, la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ viaja por el torrente sanguíneo a través de los vasos sanguíneos. Por consiguiente, ingresa al espacio extracelular del tejido cerebral a una tasa k_1 , pero de igual manera puede salir a una tasa k_2 (si existe un exceso o no es necesario). Posteriormente, ingresa a una célula por transportadores GLUT con una tasa k_3 , y luego es fosforizada. Sin embargo, la molécula fosforilada no se le permite regresar al espacio extracelular (modelo de cinética irreversible). Ahora bien, dado que la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ es un análogo de la glucosa, no pasa al metabolismo celular (glucógeno, glucólisis) y, por tanto, es atrapada por la célula. Sean C_P y C_T las concentraciones del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en plasma¹⁰ y tejido respectivamente. El objetivo es conocer $C_i(t)$ y k_i , cuya solución se realiza bajo un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden. Favorablemente, una de las soluciones más sencillas fue el modelo lineal gráfico de Patlak:

$$\frac{C_T(t)}{C_P(t)} = \frac{k_1 k_3}{k_1 + k_2} \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} + \lambda \quad (1.5)$$

Esta ecuación indica que la fracción de la concentración del radiofármaco en tejido respecto a plasma es proporcional al cociente de los ritmos de entrada ($k_1 * k_3$) y de salida neta ($k_1 + k_2$) más una constante de integración λ . Este cociente se denomina constante de absorción irreversible o de fosforización K_i de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ y representa la tasa en la cual se está metabolizando la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, es decir, de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -fosfato, véase Figura 1.6.

Despejando la constante de absorción irreversible y suponiendo un tiempo t suficientemente largo (tiempo donde hay una estabilidad farmacológica) posterior a la inyección, entonces la $C_P(t)$ será despreciable contra $C_T(t)$, es decir, no hay concentración de actividad en el plasma y mayor parte del radiofármaco ha sido captado por el tejido.

¹⁰Históricamente se toma del plasma porque en estudios dinámicos era necesario la extracción de muestras de contracción en plasma para obtener curvas de actividad y como encontrar un tiempo estable de captación. Esto suele ser una desventaja, ya que existirá mucha variabilidad de esta técnica al sacar muestras de sangre.


 Figura 1.6: Modelo compartimental cinético irreversible de la $[^{18}\text{F}]$ FDG.

De esta manera obtenemos que:

$$K_i = \frac{k_1 k_3}{k_1 + k_2} = \frac{C_T(t)}{\int_0^t C_P(\tau) d\tau} - \lambda C_P(t) \approx \frac{C_T(t)}{\int_0^t C_P(\tau) d\tau} \quad (1.6)$$

Para llegar a un valor aproximado a K_i , se toman las siguientes suposiciones:

1. La concentración C_T es proporcional a la concentración de actividad en la región evaluada a un tiempo t (donde C_T es constante).
2. Toda la concentración del plasma desde el tiempo cero a un tiempo t es proporcional a la actividad inyectada normalizada por el peso del paciente (g)¹¹, ya que cuanto mayor sea la dosis inyectada mayor será el área bajo la curva actividad-tiempo del plasma y, por otro lado, depende del peso porque, pacientes con mayor peso corporal posee volúmenes plasmáticos y extracelulares mayores, eso quiere decir que el radiofármaco se diluye en un mayor volumen.

Este valor denominado SUV (valor estandarizado de captación, por siglas en inglés) es una aproximación al rigor cuantitativo [25] pero llamado un valor por análisis semi cuantitativo [10] y es proporcional a la constante de absorción irreversible K_i :

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad en ROI (MBq/g)}}{\text{Actividad inyectada (MBq) / Peso del paciente (g)}} \quad (1.7)$$

Este valor es una aproximación de medición sobre metabolismo cerebral, es decir, el conjunto de reacciones químicas (glucosa, hormonas, neurotransmisores, oxígeno, etc) que permiten que el cerebro desarrolle sus funciones normales. En particular, los valores SUV de la imagen PET- $[^{18}\text{F}]$ FDG cerebral dan información sobre el metabolismo cerebral glucolítico o bien el gasto de glucosa a nivel cerebral en un tiempo de estabilidad farmacocinético.

¹¹Existen otros factores de normalización como masa magra corporal, área corporal, etc [23].

El SUV es el parámetro de evaluación de una presencia anómala de la captación de glucosa más usado en la clínica. Se suele reportar el SUV en forma de promedio o el máximo de un conjunto de vóxeles que definen una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés), SUV_{prom} y SUV_{max} respectivamente. Su diferencia radica en que el SUV_{prom} incorpora muchos vóxeles que hacen menos variable su valor debido ruido de la imagen, observador y de la región de interés. Por otro lado, el SUV_{max} solo depende del ruido [25].

En adición, el SUV es útil para identificar zonas tumorales, seguir la estadificación y respuesta terapéutica a partir de algún valor umbral. De igual manera, ayuda a diferenciar entre una lesión maligna y benigna en un tumor [26], así como comprender el metabolismo cerebral humano y discernir la presencia de infecciones o alguna enfermedad neurodegenerativa.

A pesar de que el SUV es dependiente de múltiples factores [27], las razones de su uso continuo y actual radican en no necesitar imágenes dinámicas ni muestras de sangre, además, es de fácil acceso y entendimiento al médico para evaluar la imagen PET [24]. Sin embargo, un parámetro que elimina la variabilidad del SUV debido a la dosis inyectada o peso del paciente es el cociente tejido-tejido de pseudo-referencia o SUV relativo (SUV_{rel}) definido como el cociente del SUV en una i -región y el SUV de una estructura de pseudo-referencia SUV_{ref} :

$$SUV_{rel} = \frac{SUV_i}{SUV_{ref}} \quad (1.8)$$

Se han realizado algunas investigaciones sobre el metabolismo glucolítico cerebral pediátrico en diferentes zonas corticales y subcorticales que han servido como una base de datos de referencia aplicable en un rango de edad pediátrica en clínica. Con la técnica de imagen [^{18}F]FDG, diferentes autores [2, 4, 6, 7, 8] han modelado el cambio en la captación de glucosa a nivel cerebral pediátrico con un parámetro denominado tasa metabólica, que define el cambio del SUV respecto a la edad:

$$Tasa\ metabólica = \frac{\Delta SUV}{\Delta t(\text{años})} \quad (1.9)$$

Es bien conocida que la tasa metabólica de glucosa varía en la región y estructura cerebral [4, 28, 29], así como el intervalo de edad en estudio [30].

En este trabajo se eligieron los parámetros para medir el metabolismo glucolítico en la edad pediátrica fueron: SUV_{prom} , SUV_{rel} y la tasa metabólica a nivel regional y estructural del cerebro.

Para ello, en la siguiente sección se explicarán conceptos anatómicos, funcionales básicos del cerebro humano, la relación del desarrollo y metabolismo cerebral pediátrico, así como resultados reportados en la literatura sobre el metabolismo glucolítico cerebral pediátrico.

1.3. Fundamentos básicos del cerebro humano

El sistema nervioso es un conjunto de redes complejas con estructuras especializadas (encéfalo, médula espinal y nervios) que tienen como función principal controlar y regular la actividad de los diversos órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación del organismo con el medio externo.

De acuerdo a su posición anatómica, el sistema nervioso se divide en [31]:

- Sistema nervioso central (SNC): compuesto por el encéfalo y la médula espinal que recibe, integra y correlaciona distintos tipos de información sensorial.
- Sistema nervioso periférico (SNP): incluyen todos los tejidos nerviosos fuera del SNC que permiten reaccionar a los estímulos de nuestro entorno con cerebro y médula.

El sistema nervioso está conformado por dos clases de células: neuronas y neuroglías. Su diferencia radica es que las primeras son excitables y conducen los impulsos eléctricos, por sinapsis, que hacen posibles todas las funciones del sistema nervioso, mientras que las neuroglías son células sostenidas por un grupo de células no excitables.

El encéfalo es la parte del sistema nervioso central que está contenida en el cráneo y comprende: el cerebro, el cerebelo, el diencéfalo y el tronco encefálico [31]. Al realizar un corte anatómico en el encéfalo (o la médula espinal), se observan regiones de sustancia blanca (constituida por fibras nerviosas mielínicas y por tejido neuroglial) y de sustancia gris (que la conforman neuronas y sus prolongaciones, fibras nerviosas mielínicas y amielínicas y células gliales) [31].

En particular, el cerebro es el órgano de mayor volumen del encéfalo. Este órgano representa el 2 % del peso corporal, recibe el 15 % del gasto cardiaco, consume el 20 % del oxígeno corporal y utiliza el 25 % del total de la glucosa en el cuerpo [32].

Por otra parte, el cerebro consta de la corteza cerebral, sustancia blanca y los núcleos estriados. Sobre la superficie de la corteza cerebral se encuentran pliegues que reciben el nombre de circunvoluciones. Las depresiones más profundas entre esos pliegues se denominan cisuras, y las menos profundas, surcos [33].

En 1909 el neuroanatomista K. Brodmann realizó un mapeo psico-arquitectónico de las estructuras corticales del cerebro de acuerdo a sus funciones características, tal como se observa en la Figura 1.7 y la Tabla 1.3 [31]. Sin embargo, se sabe que cada estructura cortical y subcortical del cerebro no tiene una función específica, pues el cerebro comprende un conjunto de redes funcionales interconectadas [34, 35, 36].

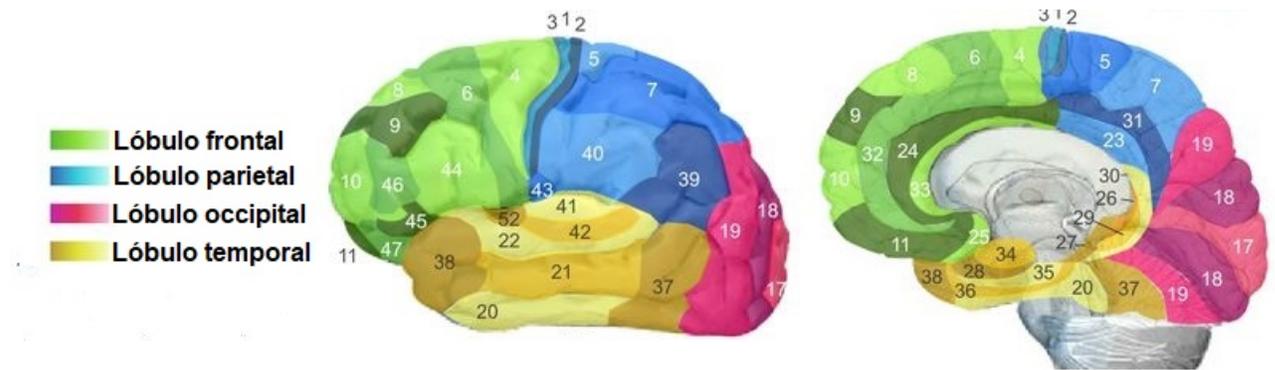


Figura 1.7: Cara lateral del hemisferio cerebral izquierdo (figura izquierda) y visión medial en el hemisferio cerebral derecho (figura derecha). Se observan las áreas de Brodmann correspondientes a cada lóbulo del cerebro. Imagen tomada y adaptada [37].

Tabla 1.3: Áreas funcionales de Brodmann en la corteza cerebral y sus funciones principales. Tomada de [35].

Espacio cortical	Área de Brodmann	Funciones
<i>Corteza Somatosensitiva Primaria</i>	1,2,3	Recibe todas las sensaciones táctiles, articulares y musculares del lado contralateral del cuerpo.
<i>Área Motora Primaria</i>	4	Controla los movimientos voluntarios del lado contralateral.
<i>Área Psicosomestésica (Área Sensitiva Secundaria)</i>	5,7	Controla movimientos voluntarios dirigidos en relación con la integración de estímulos visuales.
<i>Área Premotora y Área Motora Suplementaria</i>	6	Permite la ejecución de movimientos complejos y secuenciales.
<i>Área Prefrontal (Asociación Terciaria)</i>	9,10,11,12,46,47	De planeación, memoria de trabajo, ejecutiva, abstracción
<i>Área Visual Primaria</i>	17	Fusiona la información de los ojos y analizarla respecto a la orientación.
<i>Área Psicovisual o Área Visual Secundaria</i>	18,19	Evoca alucinaciones visuales realistas
<i>Corteza del Lóbulo Temporal</i>	20,21	Analiza aspectos más complejos de la información.
<i>Área Psicoauditiva</i>	22	Relaciona la comprensión del lenguaje oral.
<i>Área Límbica</i>	23,24,29,30,35,28	Control de emociones e instintos.
<i>Corteza Olfatoria</i>	28,34	Interviene en comportamientos de respuesta al reconocimiento de olores.
<i>Área de Wernicke</i>	39,40	Compresión de palabras y del contenido emocional del lenguaje.
<i>Área del Esquema Corporal</i>	39,40	Integra la información sobre la percepción, forma, tamaño, textura de un objeto.
<i>Corteza Auditiva Primaria</i>	41,42	Detecta cambios de frecuencia y localización de fuente sonora.
<i>Área Gustativa</i>	43	Percibe estímulos gustativos.
<i>Área de Broca (Área motora de lenguaje)</i>	44, 45	Controla el movimiento de los músculos para el habla, así como la articulación de sonidos.

Por otro lado, las estructuras subcorticales del cerebro pertenecientes al diencefalo y el tronco encefálico también están relacionadas con funciones conocidas. En la Tabla 1.4 se muestran y describen dichas estructuras, así como sus principales funciones.

En cuanto a su formación, el encéfalo comienza desde el día 18 de gestación y termina con el crecimiento del cerebro hasta alrededor de los 11-14 años de edad. No obstante, el desarrollo y la maduración del cerebro no termina sino hasta los 25 a 30 años de edad [35]. Por otra parte, muchas funciones del cerebro no se desarrollan al mismo tiempo ni en mismos patrones de desarrollo. Los primeros años de vida representan un período particularmente importante para el desarrollo de un cerebro sano, ya que las experiencias tempranas perfilan la arquitectura del cerebro y diseñan el futuro comportamiento.

Tabla 1.4: Funciones principales de estructuras subcorticales del cerebro y del tronco encefálico [31, 34].

Región cerebral	Estructuras	Funciones
<i>Sistema ventricular</i>	1°-4° ventrículo	Producen y se transita en líquido cefalorraquídeo.
<i>Sistema límbico</i>	Amígdala	Procesa y almacena estímulos emocionales.
	Hipocampo	Relaciona los procesos de memoria a largo plazo, orientación y aprendizaje.
	Giro cingulado	Relacionado en procesos de aprendizaje, memoria, conducta.
	Área septal	Participación en comportamientos emocionales, sexuales y agresivos.
<i>Ganglios basales</i>	Núcleo caudado	Realiza funciones de la corteza frontal relacionado con funciones cognitivas.
	Putamen	Realiza función junto con la corteza motora.
	Globo pálido	Regula movimientos motores no conscientes.
	Núcleo subtalámico	Se dedica a funciones motoras de extremidades y del tronco.
	Sustancia negra	Relacionado con la recompensa, adicción y movimiento.
	Ínsula	Procesamiento de información emocional, control motor, empatía, percepción
<i>Diencefalo</i>	Tálamo	Cognición, control de emociones, memoria, control de acciones motoras voluntarias, despertar.
	Hipotálamo	Regula las emociones, comportamiento, ingesta de comida y líquidos, temperatura corporal, ritmos cardiacos, vigilia, sueño, hipófisis.
	Hipófisis	Regula la secreción de hormonas (de crecimiento, estimulante para la tiroides, de las gónadas, para el equilibrio metabólico, lactancia).
	Cuerpo pineal	Segrega melatonina, que influye en el sueño.
	Núcleo accumbens	Influye en el proceso adictivo, placer y recompensa.
<i>Mesencefalo</i>	-	Coordinación de movimientos oculares en respuesta auditiva y visual.
<i>Metencefalo</i>	Cerebelo	Coordina los movimientos, mantiene el equilibrio y postura.
	Protuberancia	Coordina la respiración, movimientos oculares y ritmos de sueño/vigilia.
<i>Mielencefalo</i>	Bulbo raquídeo	Controla funciones involuntarias (vómito, tos, hipo, estornudo, deglución, respiración, cardiacos)

1.4. Desarrollo cerebral pediátrico

El desarrollo cerebral pediátrico se refiere a un proceso complejo caracterizado por el incremento y el perfeccionamiento de las habilidades funcionales como motrices, cognitivas, emocionales y sociales desde el periodo lactante hasta la adolescencia. Dicho proceso está regulado por el control genético y el entorno, de tal forma que influye en la formación de personalidad del sujeto. De acuerdo a Tierney et al. 2009 [38] y Medina et al. 2015 [39] describen 7 etapas tempranas del desarrollo cerebral humano (véase Figura 1.8) de la siguiente manera:

1. **Neurulación:** después de las 2 semanas de concepción, se forma la placa neural y a su vez el tubo neural cuyas células internas formaran el sistema nervioso.
2. **Proliferación:** se da durante la primera mitad de gestación, donde a partir de la zona ventricular del tubo neural proliferan múltiples células, dando origen a un número finito de neuronas iniciales (100 mil millones) con dendritas y axones en la zona marginal.
3. **Migración:** en esta etapa, neuronas piramidales (de gran dimensión que envían señales en diferentes capas de la corteza a otros) y glías se desplazan de adentro hacia afuera de la corteza cerebral, que ocurre en el segundo trimestre de embarazo. En las 25 semanas después de la concepción, se habrán formado 6 capas de corteza.
4. **Diferenciación:** cuando la neurona ha migrado a un destino objetivo, se diferencia en una neurona madura completa con axones y dendritas o puede retraerse mediante apoptosis. También hay una maduración de las dendritas, aumentando en tamaño y el número de ramificaciones que proveen la comunicación axónica de neuronas.
5. **Sinaptogénesis:** las primeras sinapsis se observan alrededor de la semana 23 de gestación hasta un máximo del primer año de vida, donde existe una sobreproducción masiva de sinapsis.
6. **Poda sináptica:** se basa en gran medida por la experiencia, de acuerdo a las capacidades adaptativas de la mente. De este modo, se refuerzan vías sinápticas usuales y se eliminan las de desuso.
7. **Mielinización:** los axones de las neuronas se recubren de mielina para mejorar la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos. Las regiones sensoriales y motoras se mielinizan antes que las regiones prefrontales y cognitivas.

Estos cambios fisiológicos y anatómicos se reflejan en el desarrollo psicomotor, conductual y cognitivo del sujeto. Así mismo, la madurez y el desarrollo de cada estructura del encéfalo varía a diferentes ritmos conforme a la edad [38]. Además, es importante conocer el desarrollo cerebral normal para que el especialista reconozca alguna alteración puede ser un signo de disfunción del sistema nervioso.

En la Tabla 1.5 y 1.6 se muestra la evolución en el desarrollo motriz, lenguaje, psicosocial, comprensión cognitivo de un paciente normal pediátrico hasta adulto.

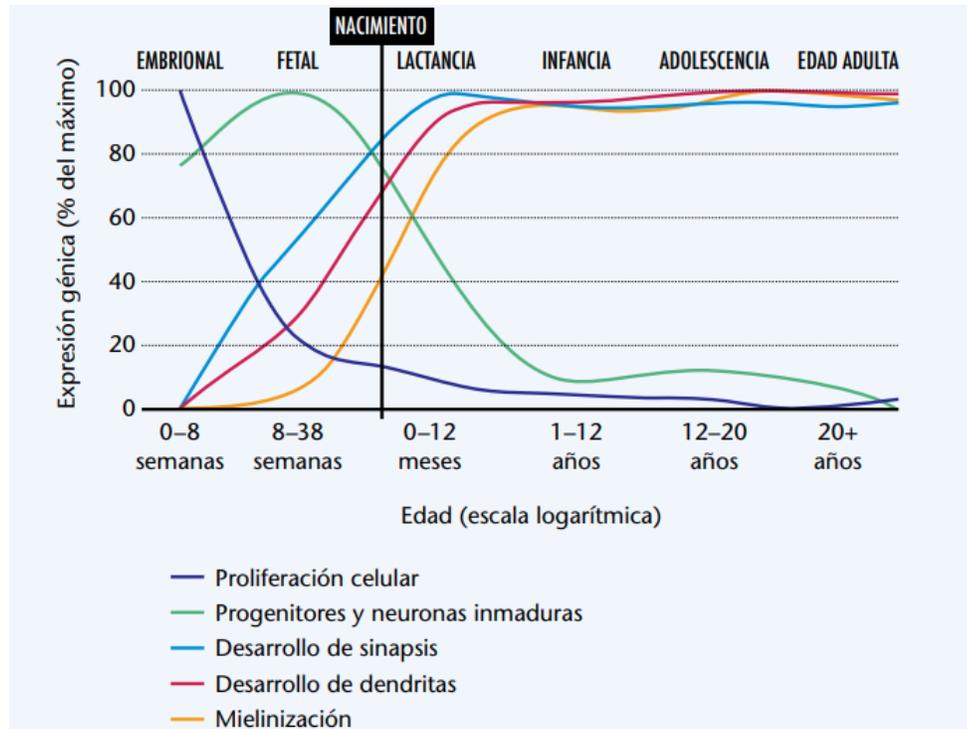


Figura 1.8: Diferencias en la potencia de expresión génica que controlan el desarrollo cerebral desde el periodo prenatal hasta la adolescencia. Tomada de [1].

Investigaciones en la neurociencia han proporcionado información sobre los procesos que participan en el desarrollo temprano del cerebro, su contribución al comportamiento e impacto en la conducta. Las técnicas como el electroencefalograma (EEG, por sus siglas en inglés), los potenciales relacionados con eventos (ERP, por sus siglas en inglés), resonancia magnética se han utilizado en estudios pediátricos y adultos que permiten a los investigadores encontrar una variedad de procesos de desarrollo [38].

Gracias a las técnicas de imagen avanzada, el diagnóstico por imagen se ha convertido en un elemento cada vez más importante en la evaluación clínica de los niños. Los últimos avances en tecnologías de imagen han traído muchos beneficios en la adquisición y el procesamiento de las imágenes. Podemos clasificar las exploraciones de neuroimagen disponibles en dos grandes grupos: las exploraciones estructurales (Tomografía Computarizada y Resonancia magnética) y las exploraciones funcionales: PET, SPECT (Tomografía Computada de Emisión de Fotón Único, por sus siglas en inglés) y fMRI (Resonancia magnética funcional, por sus siglas en inglés). En la sección subsecuente se discutirán hallazgos recientes del neurodesarrollo y metabolismo cerebral pediátrico a partir del análisis cuantitativo con estos métodos de imagen.

Tabla 1.5: Características normales del desarrollo infantil. Datos obtenidos de [1, 39, 40, 41].

Etapa	Edad pediátrica	Edad física	Desarrollo motriz		Lenguaje	Psicosocial y visión.	Desarrollo cognitivo, comprensión y audición.
			Motor grueso	Motor fino.			
Infancia	Lactante	<i>Recien nacido</i>	Gira la cabeza en ambos lados.	Hace movimientos con pulgares y manos para cerrarse.	Llora.	Mira.	
		<i>1-2 meses</i>	Eleva la cabeza. Predominio flexo-abductor.	Abre las manos. Sigue objetos a 90°.	Imita movimientos bucales	Imita movimientos bucales. Mira a su madre cuando le habla. Converge la mirada, sigue objetos.	
		<i>3 meses</i>	Sostén cefálico.	Utiliza el agarre palmar. Se mira las manos. Junta las manos y coge objetos. Sigue objetos a 180°.	Vocaliza 2 o más vocales. Gutureo y gorjeo.	Localiza al adulto con la mirada. Sigue objetos a 180°.	Sonríe. Gira ante un sonido familiar en supino.
		<i>4-5 meses</i>	Pasa de supino a prono. Buen control cefálico.	Extiende el brazo para coger un objeto. Posee una coordinación visuo-motora.		Reconoce juguetes familiares. Sonríe al espejo.	
		<i>6 meses</i>	Se mantiene sentado. Se coge los pies.	Transfiere objetos entre las manos. Coge objetos pequeños.	Balucea monosilábico. Intenta atraer atención con el lenguaje.	Hace ruido para llamar la atención. Intenta imitar. Tiene sentido del tacto. Ve y reconoce al adulto a distancia.	Reconoce voces, distinto tonos amigables y enfadados. Gira la cabeza siguiendo el sonido.
		<i>9 meses</i>	Gatea o reptar. Empieza la bidepestaación.	Pinza índice-pulgar. Explora objetos pequeños.	Balucea, mayor amplitud de vocales y consonantes.	Responde al orden de los padres. Imita con gestos. Llora ante extraños. Mira y busca objetos escondidos.	Detiene la actividad con un 'no'. Reconoce su nombre. Localiza sonidos a mayor distancia.
		<i>12 meses</i>	Camina. Da pasos y se pone de pie con/sin apoyo.	Liberación voluntaria de objetos. Pinza índice-pulgar preciso. Comienza a señalar con el dedo.	Dice no con la cabeza. Lenguaje expresivo. Palabrea.	Ansiedad de separación. Señala objetos. Comienza el pensamiento simbólico. Reconoce fotos de objetos.	Entiende palabras y nombres familiares. Reconoce tonos, trata de unirse a los mismos.
		<i>15 meses</i>	Marcha liberada. Se agacha y se pone de pie sin apoyo.	Garabatea. Coloca 2 cubos en torre.	Realiza bisílabos referenciales.		Entiende ordenes simples en contexto. Señala dibujos en un libro.
		<i>18 meses</i>	Sube las escaleras con apoyo. Patea un balón. Salta con los pies.	Pasa hojas de libro. Coloca 3-4 cubos en una torre.	Pronuncia 10-15 palabras. Parlotea.	Adquiere nombres de objetos y personas. Correlaciona acciones de resolución de problemas. Muestra objetos.	Empieza a jugar propositivamente.
<i>2 años</i>	Sube y baja las escaleras. Corre sin alternar los pies.	Imita líneas horizontales y verticales. Desenrosca tapones. Coloca 5-6 cubos.	Frasea y une palabras.	Empieza a jugar con los demás.			

Tabla 1.6: Características normales del desarrollo en niñez y adolescencia [1, 39, 40, 41].

Etapa	Edad pediátrica	Edad	Desarrollo motriz	Lenguaje	Psicosocial y visión.	Desarrollo cognitivo, comprensión y audición.
Infancia	Preescolar	3 años	<p>Camina y corre coordinadamente. Salta con los dos pies.</p> <p>Mantiene el equilibrio en diferentes superficies.</p> <p>Tiene un buen control de los dedos para apilar, encajar y atornillar.</p> <p>Dibuja líneas y círculos.</p>	<p>Expresa frases sencillas con sentido completo.</p> <p>Usa pronombres, como prioridad 'yo'.</p> <p>Recuerda secuencia de cuentos.</p> <p>Hace descripciones de dibujos.</p> <p>Comprende y utiliza frases negativas. Canta canciones cortas.</p>	<p>Controla mejor sus esfínteres.</p> <p>Puede diferenciar entre un niño y una niña.</p> <p>Aparecen los celos y mentiras, se vuelve rebelde y mandón, oponiendo o imitando al adulto.</p> <p>Expresa deseos y sentimientos.</p> <p>Come todo sin dificultad.</p>	<p>Sus dibujos tienen sentido representativo, conoce los colores básicos.</p> <p>Clasifica los objetos según su forma, color y similitudes.</p>
		4 años	<p>Empieza a trepar y rebotar pelotas. Salta la cuerda.</p> <p>Empieza a trepar.</p> <p>Aprende a montar una bicicleta.</p>	<p>Aún puede tener problemas de fonemas o tartamudear.</p>	<p>Tiene curiosidad del 'por qué' de las cosas.</p> <p>Sufre la época de las rabietas.</p>	<p>Presta más atención e interés a sus dibujos.</p>
Niñez	Escolar	5-8 años	<p>Mejora su equilibrio y control del cuerpo, velocidad y capacidad de lanzamiento de objetos.</p> <p>Se desarrolla la dominancia de lateralidad.</p> <p>Maneja el lápiz con seguridad y precisión.</p>	<p>Su vocabulario es de unas 2000 palabras.</p> <p>Empieza a codificar palabras escritas.</p> <p>Puede contar la trama de una película, libro o programa de TV.</p> <p>Utiliza los verbos en pasado, presente y futuro.</p> <p>Hace oraciones causales y consecutivas. Facilidad para aprender otros idiomas.</p>	<p>Establece patrones de intimidación y trato discriminatorio.</p> <p>Juega por competencia.</p> <p>Reconoce el orgullo y vergüenza en él y los demás.</p> <p>Controla más su comportamiento.</p> <p>Muestra más independencia de los padres y familia.</p> <p>Se preocupa más por los demás.</p> <p>Domina mejor las emociones delante los demás, así como sus miedos.</p>	<p>Distingue ambas direcciones contrarias.</p> <p>Distingue entre apariencia, fantasía o realidad.</p> <p>El niño puede contar mentalmente.</p> <p>Es capaz de razonar frente a diversas situaciones.</p> <p>Su pensamiento se va haciendo más lógico.</p> <p>Se facilita el procesamiento de más de una tarea al mismo tiempo. Realizan juegos formales con reglas.</p>
		9-11 años	<p>Se mejora la coordinación de movimientos, equilibrio y su control.</p> <p>Se inicia el "tirón" de crecimiento de la adolescencia.</p> <p>Hay cambios en el organismo y cuerpo debido al crecimiento.</p>	<p>Disminuye el habla privado.</p> <p>Mejora la comprensión y uso de lenguaje.</p> <p>Despierta la actitud reflexiva frente a la lengua y gramática.</p>	<p>Se desarrollan habilidades para la resolución de conflictos.</p> <p>Las amistades se vuelven más íntimas.</p> <p>Tienen un alto nivel afectivo por su espacio.</p> <p>Tiene una evolución moral y forma lazos sociales.</p> <p>Logra acuerdos, expectativas compartidas.</p> <p>Adopta con agrado normas y actitudes. Es capaz de formar sus propias reglas.</p>	<p>Tiene una amplia capacidad de atención e interés experimental.</p> <p>Mejora la capacidad de memorización.</p> <p>Tiene la capacidad de considerar distintas perspectivas. Además, comienza a sintetizar y abstraer.</p> <p>Se interesa por leer novelas, libros, revistas.</p> <p>Colecciona objetos o tiene interés en pasatiempos. Esta aprendiendo a planificar y evaluar lo que hace.</p>
Adolescencia	Adolescente	12-14 años	<p>Tiene un crecimiento físico y otros campos rápidos para la madurez reproductiva.</p>	<p>Su habla comienza a hacer una marca en su desarrollo de identidad.</p>	<p>Aumenta el deseo de la autonomía, la necesidad de la intimidad.</p> <p>Empiezan los conflictos con los padres.</p> <p>Hay una madurez sexual, inicia la búsqueda de identidad personal (crisis), hay una atracción sexual, socialización y actividades en grupo.</p>	<p>Desarrolla la capacidad de pensamiento abstracto, hipotético y un razonamiento científico.</p> <p>Su pensamiento inmaduro persiste en algunas actitudes y conductas.</p> <p>Cuando enfrenta un problema, analiza las posibles soluciones y los analiza para llegar a una solución.</p>
		15-19 años		<p>Entienden alrededor de 80,000 palabras.</p>	<p>Aumenta la independencia de padres, la relación entre hermanos se vuelve equilibrada y menos intensa.</p> <p>Las amistades se vuelven más intensas. La intimidad se transforma en relación romántica.</p>	<p>Aumenta la capacidad para emplear el razonamiento hipotético-deductivo.</p> <p>La base del conocimiento sigue en aumento.</p> <p>Tienen opiniones propias y crítica sobre el amor, estudios, amigos, familia, etc.</p> <p>Toman en cuenta sus propios pensamientos, para orientar su afecto hacia una idea.</p>

1.5. Metabolismo cerebral pediátrico

En clínica, se han planteado estrategias y guías de trabajo para obtener una neuroimagen en el diagnóstico pediátrico [5]. En oncología pediátrica, el PET con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ se usa con frecuencia en el tratamiento de enfermedades, particularmente en la selección de sitios de biopsia, estadificación del tumor, estratificación del riesgo, planificación del tratamiento con radiación, monitoreo de respuesta al tratamiento, y vigilancia de tumores [42].

No obstante, a pesar de que la modalidad PET con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en estudios pediátricos suele ser aplicada en estudios oncológicos, el estudio del metabolismo cerebral normal no se ha estudiado suficientemente [2, 8]. Las principales causas que conllevan este problema son: por razones éticas no se exponen pacientes a la radiación ionizante, por lo que las investigaciones son retrospectivas; debido a la complejidad de medir los cambios metabólicos rápidos en esta etapa del crecimiento, es necesario contar con muchos sujetos en los estudios retrospectivos.

De los primeros estudios del metabolismo glucolítico cerebral normal con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ [8] en recién nacidos encontraron un alto grado metabólico en la corteza sensorial, motora primaria, corteza tardía, tálamo, tallo cerebral, amígdala, corteza cingulada, vermis cerebeloso e hipocampo. Por otro lado, entre 2-3 meses de edad lo encontraron en la región parietal, temporal y la corteza visual, así como ganglios basales y el cerebelo. Entre 6-8 meses la actividad funcional aumenta en la corteza frontal. Después de los 3 años, los hemisferios izquierdo y derecho maduraron a diferentes ritmos.

De acuerdo a sus resultados en la zona frontal, contrastan sus resultados en la zona frontal con el número de sinapsis por volumen que se da en el cerebro, ya que la demanda de energía del cerebro debe estar relacionada con el número de sinapsis. El índice metabólico en la corteza cerebral tiene un aumento entre 0-3 años debido a la proliferación y sobrepoblación neuronal, así como un exceso sináptico y de conectividad, la cual demanda energía. Entre los 3-10 años hay una estabilidad sináptica y posteriormente, hasta los 18 años, existe una caída caracterizada por la poda sináptica [2], [8].

Por otro lado, se investigaron más estructuras del cerebro en pacientes pediátricos mayores. Shan et al. 2013 [28] fueron los primeros en modelar el SUV en 53 estructuras, concluyendo que la tasa metabólica cambia a medida que el cerebro madura en edad. No encontraron diferencias significativas entre ambos hemisferios. Tampoco se encontraron cambios de la tasa metabólica respecto al sexo hasta los 12 años. Las regiones cerebrales con el mayor grado de la tasa metabólica, en formada descendente, fue: el lóbulo frontal, parietal, occipital y temporal. En mayor parte de estructuras, un aumento lineal del SUV. Por otro lado, cuando el SUV se normalizó con respecto al cerebelo, el comportamiento de la tasa metabólica fue una función cuadrática. Sin embargo, los lóbulos frontales y temporales tuvieron la mayor tasa metabólica.

El modelado lineal de la tasa metabólica en diferentes estructuras también ha sido propuesto por Barber et al. 2018 [4]. Sus resultados muestran que el tálamo tuvo la mayor tasa metabólica, seguido de los ganglios basales, lóbulo frontal, ínsula y el lóbulo occipital. Por otra parte, encontraron una asimetría de captación con el SUV_{prom} en mayor parte de las estructuras, excepto el lóbulo occipital y la ínsula. Esto no sucedió al usar el SUV_{max} como parámetro de estudio. Estudios como London et al. 2013 [29] también han propuesto modelos lineales en el metabolismo cerebral pediátrico.

De igual manera, Hua et al 2015 [30] proponen modelos lineales, cuadráticos y tipo *spline* en 63 regiones sobre metabolismo glucolítico cerebral, cuyos parámetros de ajuste dependen de la edad y sexo. No obstante, proponen que el modelo de autonormalización de la captación cerebral total disminuye la variabilidad entre sujetos. Encuentran que 52 regiones son dependientes de la edad, la mayor parte de las estructuras fueron modeladas con una función *spline* ya que se encuentran intervalos de edad donde el índice de captación regional disminuía o era constante a la edad. El lóbulo paracentral y cuneus tuvieron la mayor tasa de captación, mientras que el tronco encefálico e hipocampo tuvieron menor.

En contraste, Turpin et al. 2017 [6] proponen modelos matemáticos cuadráticos, cúbicos, logarítmicos y de potencia sobre el metabolismo de 47 estructuras. No encontraron cambios respecto al sexo del paciente. Además, encuentran que las zonas características de alta actividad cerebral en recién nacidos son áreas motoras, sensoriales primarias, ganglios basales y el tallo cerebeloso. A medida que el niño crece, regiones de orientación espacial, lenguaje tienen un incremento considerable.

Recientemente, se ha estudiado el desarrollo cerebral pediátrico con redes cerebrales metabólicas. A partir de matrices de correlación de la captación metabólica, Huang et al. 2019 [36] construyeron redes cerebrales metabólicas e investigaron su reconfiguración con parámetros topológicos de la teoría de redes. En este estudio concluyeron que la conectividad cerebral y eficiencia global se fortalecen con la edad. Además, entre la niñez y la adolescencia temprana existe un incremento drástico del tamaño de la red cerebral y la reorganización de estructuras modulares. Encuentran que las regiones de orden superior maduran más tarde respecto a funciones básicas; resultado que también se ha encontrado con otras modalidades de imagen [43].

A partir de estudios de resonancia magnética se han encontrado resultados del desarrollo cerebral pediátrico. Gogtay et al. 2004 [44] investigaron la densidad de materia gris sobre el desarrollo la superficie cortical. Encontraron que las cortezas somatosensoriales y visuales maduran antes que las estructuras filogenéticamente nuevas. También se ha investigado los cambios estructurales regionales del cerebro asociados al desarrollo entre la niñez y la adolescencia, donde hay un incremento volumen del cerebro, con la disminución volumen de materia gris y aumento de materia blanca debido al proceso de

mielinización [45]. Gao et al. 2014 [46] muestran un mayor desarrollo en la arquitectura funcional cortical entre los 2 primeros años de vida seguida de una disminución en la conectividad de la red funcional.

La mayoría de los estudios tiene como limitaciones un número relativamente bajo de pacientes que cumplen con sus criterios de inclusión al estudio retrospectivo, y el uso de un atlas de adulto para identificar las estructuras o si hay un efecto en la sedación del paciente. Bajo estos estudios se pretende tener un registro del SUV en cada estructura para discernir la presencia de algún tumor cerebral, enfermedad neurodegenerativa como epilepsia o un retraso del desarrollo neurológico [9].

1.6. Justificación

El estudio de los cambios del metabolismo glucolítico cerebral en pacientes pediátricos es importante para el campo de la salud, neurociencias e investigación, no solo para comprender el desarrollo del cerebro, sino también para poder discernir la presencia de enfermedades neurológicas (motoras, sensoriales, de lenguaje y socioemocionales), tumores, entre otras anomalías mediante la información de imágenes al permitir su comparación semicuantitativa, ya que a menudo se dependen de los datos de adultos normales para evaluar su presencia.

Existen relativamente pocos estudios sobre el cambio metabólico glucolítico cerebral durante el desarrollo infantil con PET, en particular desde la primera infancia hasta la adolescencia; además, el análisis de imágenes cerebrales aún sigue siendo un desafío, con variaciones normales en el metabolismo local que pueden confundirse con cambios patológicos.

En el presente trabajo retrospectivo se propone investigar los cambios metabólicos glucolíticos cerebrales con una base de datos de alrededor de 1593 pacientes pediátricos, entre de 0 y 17 años, con estudios de PET previamente obtenidos entre enero del 2010 a marzo del 2019 en la Unidad PET/CT de la Facultad de Medicina de la UNAM.

1.7. Hipótesis

Si los cambios en el metabolismo glucolítico cerebral durante el desarrollo y consolidación cerebral a lo largo de la infancia, niñez y adolescencia ocurren a tasas metabólicas distintas según la estructura y edad, entonces, dichos cambios pueden ser medidos mediante la técnica PET usando el radiofármaco [^{18}F]FDG.

1.8. Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar de forma semicuantitativa los cambios metabólicos glucolíticos cerebrales en la infancia, niñez y adolescencia mediante [^{18}F]FDG-PET.

Objetivos particulares:

- Evaluar cambios de captación de [^{18}F]FDG relacionados con la edad y sexo en pacientes pediátricos sin enfermedades neurológicas.
- Cuantificar el metabolismo glucolítico cerebral en diferentes zonas corticales y subcorticales de los pacientes.
- Evaluar correlaciones cerebrales para estimar posibles redes funcionales a lo largo del desarrollo infantil.

Materiales y Métodos

2.1. Estudios PET/CT

De manera retrospectiva, se analizaron imágenes PET/CT obtenidas entre enero del 2010 a mayo del 2019 en la Unidad PET/CT de la Facultad de Medicina de la UNAM. El equipo utilizado fue *Siemens Biograph Truepoint 64* (Siemens Medical Systems, EUA). Posee 624 bloques de detectores, conformados por cristales de Ortosilicato de Lutecio (LSO) con dimensiones de $4 \times 4 \times 20 \text{ mm}^3$, en 39 anillos de 842 mm de diámetro. En la Tabla 2.1 se muestran los parámetros de adquisición y características del equipo.

Tabla 2.1: Características y parámetros de adquisición del equipo Siemens Biograph Truepoint 64. Tomada y adaptada de [27].

Parámetros de adquisición y procesamiento del sistema PET/CT	
Tiempo de posición de cama ^a	2 min
Exploración	Transmisión
Tamaño de matriz	$336 \times 336 \times 109$
Parámetros del CT	35 mAs, 120 kV, 0.3 cm espesor de corte
Reconstrucción	OSEM 2D, 3/4 interacciones, 14 subconjuntos
Filtro	Gaussiano, FWHM: 8/10 mm
FOV axial y transaxial	162 mm y 605 mm
Ventana de coincidencia	4.5 ns
Modo de adquisición	Estática, Dinámica
Fración de dispersión	<36 % a 425 keV
Sensibilidad	4.5 cps/kBq
Corrección por dispersión	Simulación de dispersión simple TrueC
Resolución del sistema PET	
Transaxial	FWHM a 1 cm: 5.9 mm
Axial	FWHM a 1 cm: 5.5 mm

^aSe refiere al tiempo en se adquiere un único campo de visión (FOV, por sus siglas en inglés). Para un escaneo tipo *Step-and-Shoot*, la mesa se detiene ese tiempo seleccionado para una posición de la cama y luego se mueve repentinamente a la siguiente posición de la cama. Las posiciones de la cama se unen para formar una imagen de cuerpo entero [47].

La producción del radiofármaco [^{18}F]FDG se realizó en la Unidad Radiofarmacia/Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM. Por otro parte, el proceso de preparación del paciente y adquisición del estudio se realizó bajo el protocolo de la Unidad PET/CT. A continuación se mencionan las etapas relevantes previo a la adquisición [27]:

- Se solicita al paciente que ayune al menos 6 horas antes de la administración del [^{18}F]FDG.
- Se canaliza al paciente y posteriormente se administra el radiofármaco.
- Después de la administración, los pacientes beben agua. Se administra medio de contraste vía oral, en caso de que el médico lo solicite.
- El paciente permanece alrededor de 60 minutos en reposo total previo al estudio.
- El paciente pasa al equipo PET/CT y es acostado sobre la camilla. Se colocan los brazos hacia arriba para minimizar artefactos en la imagen por endurecimiento del haz del CT. Se administra contraste yodado no iónico vía endovenosa, en caso de que el médico lo solicite.
- Para reducir los artefactos por movilidad de la imagen se utilizan cojines inmovilizadores y el apoyo anestésico, si es el caso. En particular, se utiliza para pacientes pediátricos menores a 9 años.
- Se adquiere el topograma, seguido del estudio CT a cuerpo entero (*WB*, por sus siglas en inglés) desde la base de craneo al tercio proximal del muslo. Dicho estudio es necesario para hacer corrección por atenuación (*AC*, por sus siglas en inglés). Finalmente, se adquiere el estudio PET en un tiempo de 30 minutos en promedio.

2.2. Selección de pacientes para el estudio

A partir de una base de datos que comprendía el periodo de estudio mencionado, se construyó una nueva base de datos. Todos los estudios corresponden a pacientes cuya justificación para realizar el estudio PET/CT tiene fines de diagnóstico o seguimiento de un tratamiento específico.

2.2.1. Criterios de inclusión

En primera instancia, se definieron los puntos de inclusión que definen las imágenes de la población de interés, los cuales fueron:

1. Pacientes pediátricos (desde recién nacidos hasta menores de 18 años).
2. Estudio PET/CT de cuerpo entero con [^{18}F]FDG.
3. Estudios que comprendieran entre enero del 2010 a mayo del 2019.

Bajo este primer filtro, se obtuvo la información de 1593 pacientes pediátricos. Dicha información fue categorizada en:

- Datos personales del paciente: *fecha de nacimiento, edad, sexo y motivo del estudio.*
- Características y parámetros de adquisición del estudio: *fecha del estudio, actividad (MBq), tiempo de biodistribución, contraste y seguimiento del estudio.*
- Informe clínico: *historia clínica, hallazgos por el médico radiólogo o nuclear, tratamiento, existencia de anormalidad cerebral y aplicación o no de anestesia.*

2.2.2. Criterios de exclusión

Por otra parte, la selección preliminar de los pacientes dentro de este estudio se realizó de acuerdo a los siguientes criterios de exclusión [2, 4, 28]:

1. Pacientes con algún antecedente de enfermedad neurológica (epilepsia, retraso de desarrollo, trastornos psicológicos, comportamiento o aprendizaje).
2. Pacientes con antecedentes por tumores o metástasis cerebrales.
3. Pacientes tratados con quimioterapia intratecal¹ o radioterapia intracraneal previa.
4. Pacientes con infecciones en el SNC.
5. Pacientes con cirugía o biopsia en el SNC previa al estudio.
6. Pacientes que padecen vasculitis, diabetes o condiciones médicas que interfirieran el metabolismo glucolítico normal.
7. Pacientes con antecedente de neoplasias que alteren el SNC.

2.2.3. Criterios de eliminación

Finalmente, si alguno de los estudios tenía alguna de las siguientes características, fue eliminado para el análisis de este trabajo:

1. Estudios sin datos del paciente o sin imagen.
2. Estudios cuyas imágenes tuvieran artefactos o que no cubrieran todo el encéfalo.
3. Existencia de anomalías cerebrales halladas en la imagen PET/CT por el médico radiólogo.
4. Estudios cuyo tiempo de biodistribución fuera mayor a 80 minutos [49].

¹Tipo de quimioterapia que cuyo medicamento llega al líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que el sistema nervioso central está comprometido [48].

5. Estudios posteriores al primer estudio del mismo paciente realizados en la Unidad PET/CT.
6. Al obtener el valor SUV_{prom} en cada estructura cerebral de todos los pacientes, se identificaron valores *outliers* de cada grupo de edad mediante un *test* de valores atípicos bajo el método ROUT [50] ($Q=5\%$) del programa GraphPad Prism 8.0.1. Se excluyeron los estudios que poseyeran dichos valores.

2.3. Características demográficas

De acuerdo a estos puntos, se seleccionaron un total de 795 pacientes pediátricos, los cuales 467 pertenecen al sexo masculino y 328 al sexo femenino. La edad de cada sujeto fue truncado al número entero inferior. La media de la población fue 12 años, una mediana de 13 años y moda de 17 años. El médico pediatra revisó los pacientes seleccionados para asegurar que el metabolismo glucolítico cerebral fuera normal. En la Figuras 2.1 y 2.2 se muestran las distribuciones de los pacientes seleccionados por sexo y edad, respectivamente.

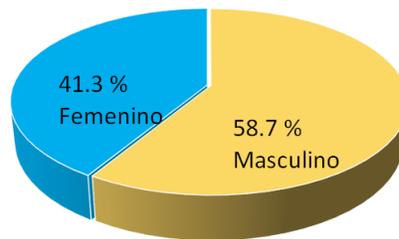


Figura 2.1: Distribución de pacientes por sexo.

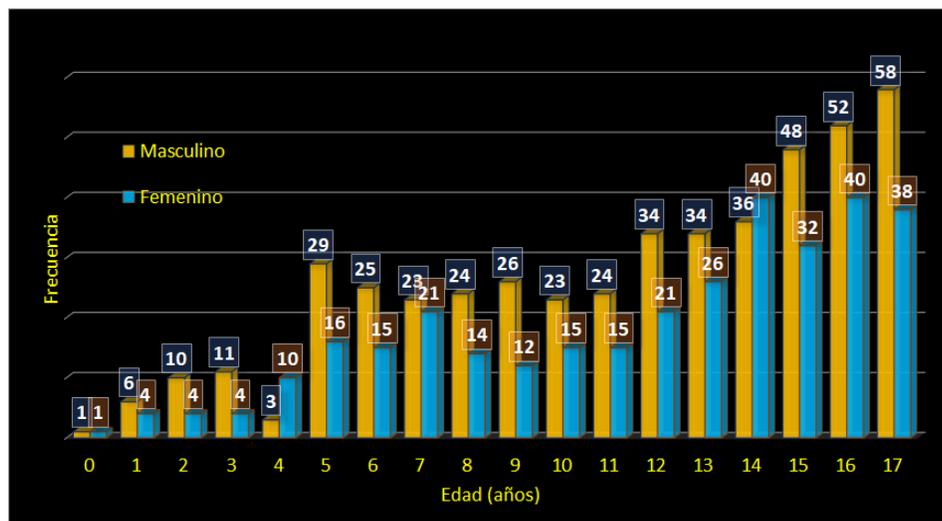


Figura 2.2: Distribución de pacientes por edad.

Como se puede observar, hay un número mayor de sujetos del sexo masculino respecto al sexo femenino en mayoría de los grupos de edad. La frecuencia del número de pacientes aumenta conforme a la edad, siendo poco frecuente encontrar estudios de pacientes lactantes y preescolares.

Adicionalmente, en la Figura 2.3 se muestra la distribución de los pacientes por enfermedad diagnosticada o tratada. Encontramos que las enfermedades que tienen mayor predominio en los pacientes de estudio son linfoma de Hodgkin (43.5%), linfoma no Hodgkin (11.1%), tumores germinales (6.9%), rabdiomiosarcoma (5.3%) y osteosarcoma (4.4%), mientras que el porcentaje restante (28.8%) representan las demás enfermedades. Estudios como Han et al. 2015 [30] y Turpin et al. 2017 [6] muestran que estas enfermedades son representativas de sus muestras de estudio.

En promedio, la dosis de ^{18}F FDG en los estudios seleccionados fue de 6.95 ± 1.87 MBq/kg con un tiempo de biodistribución 71 minutos (en un rango de 60-79 minutos).

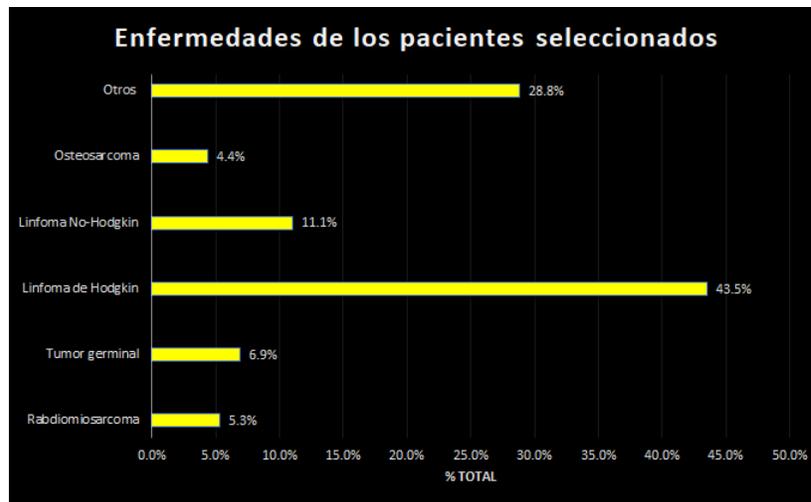


Figura 2.3: Distribución de pacientes por enfermedad.

2.4. Cálculo de la muestra

Varios autores [4, 6, 7, 28, 30] mencionan que una de las principales limitantes en investigaciones de este tipo es el número reducido de estudios para describir el metabolismo cerebral normal pediátrico. Por ello, se calculó el tamaño de la muestra para identificar el número suficiente de estudios en el trabajo. A partir de valores SUV promedio del cerebelo² obtenidos en Shan et al. 2013 [28] se obtuvo el tamaño de la muestra para este

²De acuerdo a algunos autores [4, 6, 7] esta estructura tiene una tasa metabólica constante, por lo que es una muestra considerable entre grupos de edad es necesaria para obtener diferencias significativas del SUV_{prom} .

trabajo. Su estudio reporta su número de pacientes N entre intervalos de 5 años, límite superior (L_s) e inferior (L_i) y promedio del SUV promedio (considerando el 95 % del intervalo de confianza).

La desviación estándar de cada clase se calculó a partir de la Ecuación 2.1 del valor t para distribución normal con un 95 % de intervalo de confianza [51].

$$SD_i = \sqrt{N} \left(\frac{L_s - L_i}{2t} \right) \quad (2.1)$$

En la Tabla 2.2 se muestran los valores necesarios para el cálculo de la desviación estándar en 4 de los grupos de estudio.

Tabla 2.2: Valores SUV promedio tomados de [28] para el cálculo de la muestra, así como el valor t y su desviación estándar.

Clase	Grupo	N	L_s	L_i	SUV_{prom}	Valor t	SD_i
[0-5) años	A	5	4.59	2.67	3.63	2.776	0.773
[5-10) años	B	17	6.62	4.27	5.45	2.120	2.285
[10 -15) años	C	27	6.83	5.62	6.22	2.056	1.529
[15-20) años	D	55	7.62	6.18	6.9	2.005	2.663

De acuerdo a la Ecuación 2.2, se calculó el tamaño de la muestra para comprobar una hipótesis (existencia diferencias estadísticamente significativas) en estudios que comparan las medias de dos grupos independientes.

$$n = 2 * \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)\sigma}{\epsilon} \right]^2 \quad (2.2)$$

Donde Z_α y Z_β son los valores zeta del nivel de significación y la potencia de prueba, respectivamente; ambos para un intervalo de confianza del 95 % ($Z_\alpha = 1.96$, $Z_\beta = 1.28$). Por otra parte, ϵ define la diferencia entre dos SUV promedio que tienen significado y σ es el valor previsto de las desviaciones estándar SD_i de las dos poblaciones.

Este último valor se obtuvo como la desviación estándar agrupada [51]:

$$\sigma = \sqrt{\frac{SD_1^2 + SD_2^2}{2}} \quad (2.3)$$

Con ello, se muestra en la Tabla 2.3 los tamaños de muestra requeridos para comprobar la hipótesis. En este trabajo, el número de pacientes fueron 54, 205, 268 y 268 en los grupos A, B, C y D respectivamente. Por tanto, las muestras son mayores a lo requerido para probar la hipótesis. Sin embargo, un número mayor a la muestra teórica ayudaría a disminuir un sesgo, ya que la respuesta del cerebro humano está sujeto a muchas fuentes de variabilidad [52].

Tabla 2.3: Tamaño de muestra por comparaciones entre grupos.

Grupos a comparar	A-B	A-C	A-D	C-D	B-C	B-D
Tamaño de muestra (n)	18	5	8	214	134	61

2.5. Procesamiento de las imágenes

A partir de los estudios seleccionados, las imágenes PET (WB AC) y CT (WB) fueron obtenidas en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication On Medicine*, por sus siglas en inglés) por la plataforma *Vue PACS*.

El procesamiento de las imágenes se realizó en el software *PMOD Technologies LLC, Versión 3.806*. La porción correspondiente al encéfalo fue obtenida utilizando una VOI de $190 \times 190 \times 190 \text{ mm}^3$ (véase Fig. 2.4) sobre la imagen PET/CT. Las imágenes resultantes fueron guardadas en formato NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*, por sus siglas en inglés). Este tipo de formato mantiene la información de orientación como orientación izquierda y derecha del paciente.

Dado que la forma y tamaño del encéfalo es diferente en cada paciente, es necesario llevar las imágenes PET/CT cerebrales a un espacio estándar. La estandarización es útil para comparar un cerebro con otro, surgiendo el concepto de normalizar la imagen a un espacio sobre una plantilla cerebral de referencia³. Esta última se refiere a una imagen promedio de la morfología cerebral de una muestra significativa de la población normal. Por otra parte, la normalización se realiza utilizando técnicas de corrección (traslación, rotación y escalamiento).

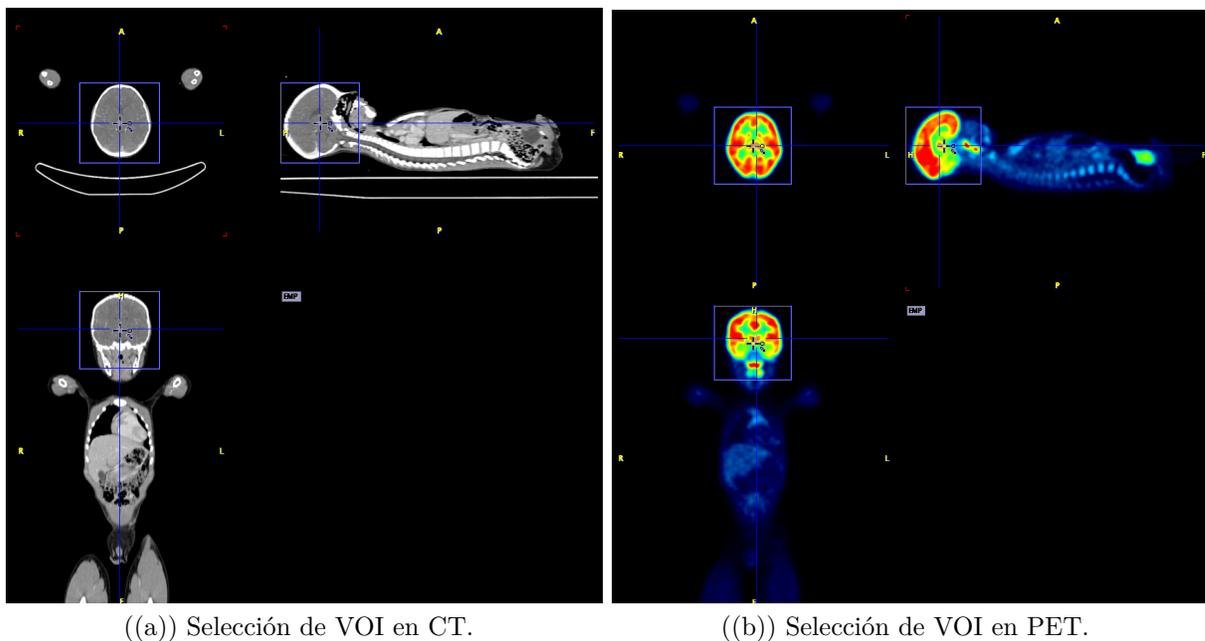


Figura 2.4: Selección de la región cerebral de las imágenes PET/CT.

³Una plantilla es un cerebro que tiene dimensiones y sistema coordinado estándar para comparar resultados entre investigadores. Las dimensiones y coordenadas de la plantilla del cerebro también se conocen como espacio estandarizado.

Una vez que se ha normalizado el CT, las mismas transformaciones que se utilizaron para deformar la CT a la plantilla se aplican a la imagen PET (Figura 2.5(b)). Las imágenes normalizadas se guardaron en formato NIFTI. Ya que las imágenes estaban en el espacio estandarizado, estas fueron nuevamente deformadas en el programa PMOD. En este caso, la imagen de referencia fue una imagen PET estándar cerebral que proporciona el software con una resolución de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Previamente, las imágenes normalizadas fueron reorientadas para que estuvieran alineadas con la imagen PET de referencia.

Posteriormente, se requirió una segmentación del cerebro bajo el atlas Hammers N30R83 que permite la segmentación del cerebro en 83 estructuras cerebrales. El atlas fue creado con una población de 30 individuos mediante imágenes MRI ponderada en T1 [54].

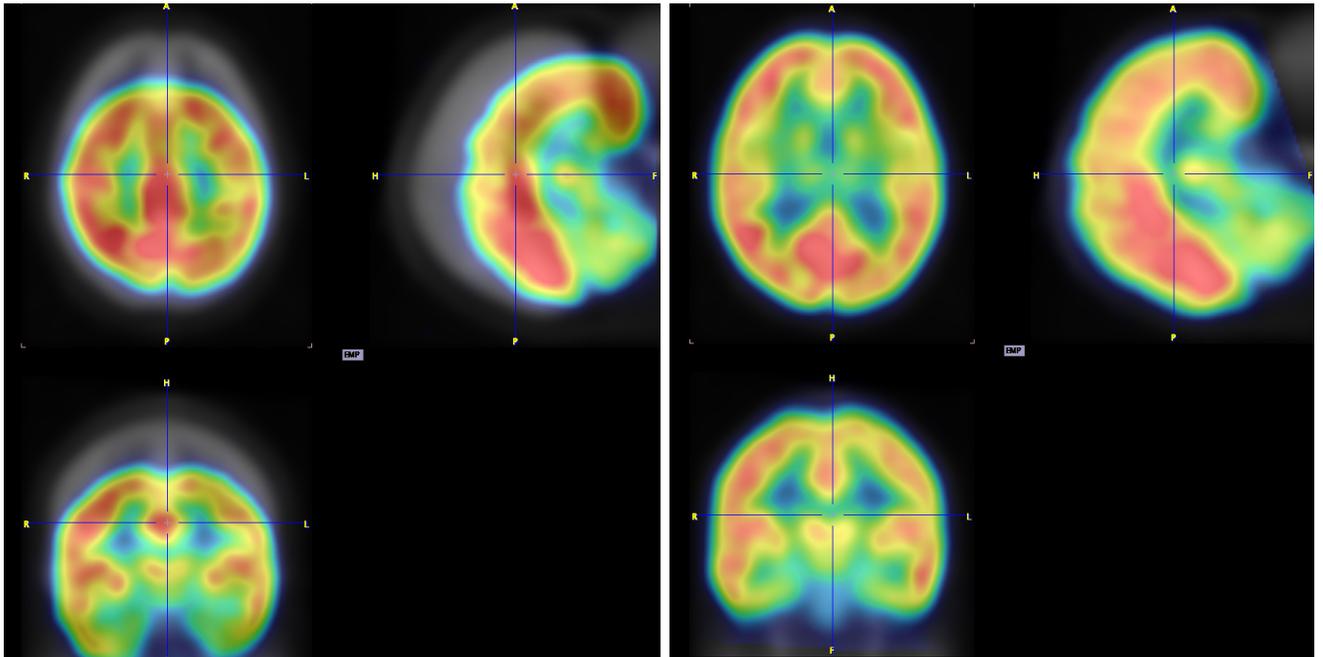
Finalmente, para cada sujeto se obtuvieron los valores de concentración de actividad (MBq/cm^3) de cada región cerebral. Se obtuvo el SUV_{prom-i} en cada región de acuerdo a la Ecuación 1.7, donde el peso y dosis inyectada obtuvieron de la base de datos previa. La incertidumbre del SUV_{prom} individual (SD_i) solo se le asoció la incertidumbre tipo A⁴ como su desviación estándar individual SD_i proporcionada por el programa PMOD. El tejido cerebral tiene una densidad similar al agua [55] (0.6 % de diferencia), por lo que el programa PMOD realiza una conversión de cm^3 a gramos con la densidad igual a $1 \text{ g}/\text{cm}^3$.

En el análisis se descartaron las regiones que no representan una captación específica: Área subcallosa (Izq. y Der.), Cuerpo Calloso, Ventrículo lateral (Izq. y Der.), Cuerno temporal del ventrículo lateral (Izq. y Der.) y Tercer ventrículo. En la Tabla 2.4 se muestran las regiones que componen las 75 estructuras cerebrales que se analizaron de los cuales conforman el atlas mencionado.

Tabla 2.4: Regiones y estructuras cerebrales de estudio a partir del atlas Hammers N30R83. En rojo se muestra un nombre etiquetado de cada estructura.

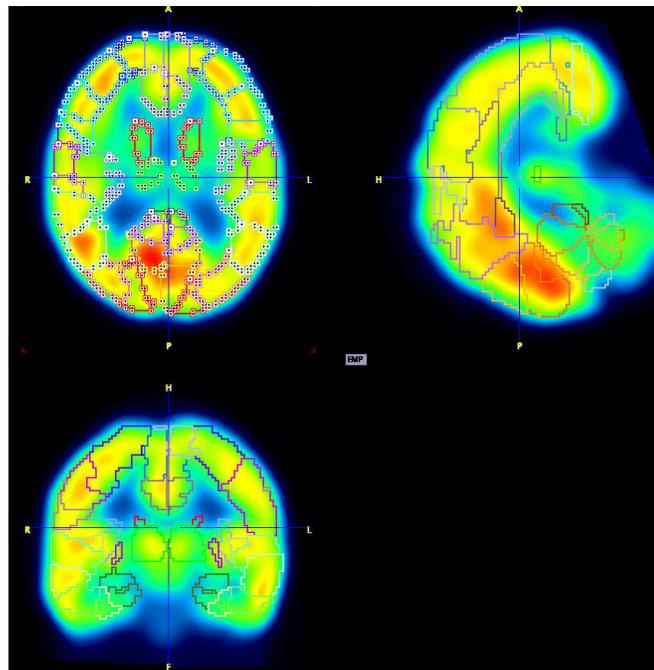
Región	Estructura		Región	Estructura	
Lóbulo Frontal	Giro frontal medio	LF1 (Izq. & Der)	Lóbulo Parietal	Giro postcentral	LP1 (Izq. & Der)
	Giro precentral	LF2 (Izq. & Der)		Giro parietal superior	LP2 (Izq. & Der)
	Giro recto	LF3 (Izq. & Der)	Lóbulo Occipital	Resto inferiolateral del lóbulo parietal	LP3 (Izq. & Der)
	Giro orbital anterior	LF4 (Izq. & Der)		Resto lateral del lóbulo occipital	LO1 (Izq. & Der)
	Giro frontal inferior	LF5 (Izq. & Der)		Giro lingual	LO2 (Izq. & Der)
	Giro frontal superior	LF6 (Izq. & Der)	Estructuras centrales	Cúneo	LO3 (Izq. & Der)
	Giro medial orbital	LF7 (Izq. & Der)		Núcleo caudado	EC1 (Izq. & Der)
	Giro lateral orbital	LF8 (Izq. & Der)		Núcleo accumbens	EC2 (Izq. & Der)
	Giro orbital posterior	LF9 (Izq. & Der)		Putamen	EC3 (Izq. & Der)
	Cortex frontal subgenual	LF10 (Izq. & Der)		Tálamo	EC4 (Izq. & Der)
Lóbulo Temporal	Cortex frontal pre subgénica	LF11 (Izq. & Der)		Pallidum	EC5 (Izq. & Der)
	Hipocampo	LT1 (Izq. & Der)		Sustancia negra	EC6 (Izq. & Der)
	Amígdala	LT2 (Izq. & Der)		Ínsula	Ins (Izq. & Der)
	Parte medial del lóbulo temporal anterior	LT3 (Izq. & Der)		Parte anterior del giro cingulado	GC1 (Izq. & Der)
	Parte lateral del lóbulo temporal anterior	LT4 (Izq. & Der)		Parte posterior del giro cingulado	GC2 (Izq. & Der)
	Giro parahipocámpal	LT5 (Izq. & Der)	Cerebelo	Cereb (Izq. & Der)	
	Parte posterior del giro temporal superior	LT6 (Izq. & Der)	Tronco encefálico	Tron. Encef (No par)	
	Giro temporal medio e inferior	LT7 (Izq. & Der)			
	Giro fusiforme	LT8 (Izq. & Der)			
	Lóbulo temporal posterior	LT9 (Izq. & Der)			
Giro temporal superior parte anterior	LT10 (Izq. & Der)				

⁴Incertidumbre evaluada por métodos estadísticos. En este caso por un promedio de valores de vóxeles. No se tomaron incertidumbres tipo B para el peso y dosis del paciente, ya que los datos de calibración e incertidumbre de los instrumentos de medición (báscula y activímetro) eran desconocidos.



((a)) Imagen PET de referencia (gris) e imagen PET normalizada de SPM12.

((b)) Imagen PET deformada a la imagen de referencia.



((c)) Segmentación del cerebro con el atlas AAL-VOIS.

Figura 2.6: Deformación de las imágenes a una plantilla PET de referencia en PMOD, así como segmentación del cerebro con atlas.

2.6. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos de los datos se realizaron en el programa *GraphPad Prism 8.0.1.* y en lenguaje R bajo el programa *RStudio*. Cabe mencionar que en todos los promedios de *SUV* se tomó como incertidumbre su la desviación estándar (agrupada o individual, sea el caso). A partir de los valores SUV_{prom-i} en cada estructura y su desviación estándar SD_i se calcularon diferentes parámetros en cada sujeto:

- Promedio SUV por estructura pareada (SUV_{par}): en cada estructura par, correspondientes en el hemisferio izquierdo y derecho, se promediaron sus valores individuales del SUV_{prom-i} y se calculó su desviación estándar agrupada:

$$SD_{par} = \sqrt{\frac{SD_{izq}^2 + SD_{der}^2}{2}} \quad (2.4)$$

- Promedio SUV por región (SUV_{reg}): se calculó el promedio del SUV_{par} en todas las n estructuras pareadas⁵ que conformarán cada región de la Tabla 2.4 (Lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital, estructuras centrales, ínsula, giro cingulado⁶, cerebelo y tronco encefálico). La desviación estándar agrupada se obtuvo como:

$$SD_{reg} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n SD_i^2}{n}} \quad (2.5)$$

En cada sujeto, se obtuvo el SUV_{prom} del cerebro total con los SUV individuales de las 75 estructuras y su respectiva desviación estándar agrupada (Ec. 2.5).

En el análisis de grupos (por edad, sexo o enfermedad) se calculó el promedio del SUV_{reg} de los N individuos que conforman el grupo y se denominó como SUV_{prom} para la región o estructura pareada en cuestión. De igual manera se reportó su desviación estándar agrupada (SD_{prom}) como la Ecuación 2.5.

Se investigaron las variaciones interregionales cerebrales de la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ sin dependencia de la edad. En este caso, en cada región se promediaron los valores SUV_{prom} con todos los grupos de edad ($k = 18$) y su desviación estándar agrupada se calculó a partir de la siguiente ecuación, siendo n_i el tamaño del grupo i –ésimo:

$$SD_{var} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) SD_i^2}{(\sum_{i=1}^k n_i) - k}} \quad (2.6)$$

⁵El valor de n depende del número de estructuras pareadas que contiene cada región (Tabla 2.4).

⁶El valor SUV_{reg} del giro cingulado se tomó como el promedio del SUV individual correspondiente a la parte anterior y posterior del giro cingulado. El tronco encefálico estaba definido como una estructura individual, por lo que se tomó como medida $SUV_{prom-i} \pm SD_i$.

La variabilidad de la captación estandarizada en cada región cerebral por el radiofármaco se obtuvo con el coeficiente de variación (CV), a partir del promedio del \overline{SUV}_{prom} combinando todos los grupos de edad y SD_{var} :

$$CV = \frac{SD_{var}}{\overline{SUV}_{prom}} \quad (2.7)$$

El CV muestra el grado de variabilidad en relación con la media de la población, además de que es útil para comparar entre conjuntos de datos con medias diferentes [56]. Cuanto mayor sea el CV, mayor será la dispersión.

Por otra parte, se obtuvieron las trayectorias del SUV_{prom} en función de la edad sobre cada región y estructura cerebral. Se realizó un análisis de regresión lineal (el 95 % de intervalo de confianza) con el fin de obtener la tasa metabólica lineal y comparar con otros autores. La incertidumbre de la tasa metabólica se tomó como una incertidumbre tipo A asociada al error de la pendiente de la regresión lineal.

Evaluación del efecto de la edad, sexo y el subgrupo linfoma de Hodgkin sobre el SUV_{prom}

Se realizó una prueba ANOVA (*ANalysis Of VAriance*, por sus siglas en inglés) de dos vías (es decir, existen dos variables independientes en el experimento: la edad y la región cerebral) por múltiples comparaciones *post hoc* Tukey-Kramer, considerando los valores SUV_{prom} (variable dependiente) y SD_{prom} . Se tomó el nivel de significancia estadística en $p < 0.05$.

La prueba ANOVA tipo de análisis estadístico por diferencias, tiene como objetivo probar la hipótesis nula (H_0 : no existen diferencias significativas del SUV_{prom} entre edades y regiones) si las medias de dos o más grupos son iguales en general. Si se rechaza la hipótesis nula indicaría que existen diferencias significativas entre dos o más de los grupo. No obstante, la prueba ANOVA no dirá donde se encuentran dichas diferencias. Las pruebas *post hoc* son un tipo de pruebas *t* que compara pares de medias individuales e indican cuáles son los pares de grupos en que se encuentran las diferencias significativas en una prueba ANOVA. El p-valor se refiere a la probabilidad de obtener los resultados observados de una prueba, suponiendo que la hipótesis nula sea correcta [57].

Existen diferentes pruebas *post hoc*; sin embargo, la prueba Tukey-Kramer es utilizada cuando el tamaño de los grupos son diferentes entre sí, además cuando se contrasta un gran número de pares de medias, la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey es más potente que la prueba de Bonferroni [57].

En cuanto a las trayectorias del SUV_{prom} por la edad, se desarrollaron múltiples modelos matemáticos del metabolismo cerebral regional del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en cada una de regiones principales mencionadas. Los modelos considerados fueron lineales ($SUV_{prom} =$

$A + B * edad$), cuadráticos ($SUV_{prom} = A + B * edad + C * edad^2$), cúbicos ($SUV_{prom} = A + B * edad + C * edad^2 + D * edad^3$), exponenciales ($SUV_{prom} = y_0 e^{K * edad}$) y de potencia ($SUV_{prom} = A * edad^B + C * edad^D$) al 95 % del intervalo de confianza. El modelo óptimo para cada región del cerebro se determinó al tener el menor criterio de información de Akaike (AICc, por sus siglas en inglés), el menor valor de error cuadrático medio (RMSE, por sus siglas en inglés) y el coeficiente de determinación (R^2) más cercano a la unidad.

El valor AICc describe la relación entre el sesgo y varianza en la construcción del modelo o, hablando de manera general, acerca de la exactitud y complejidad del modelo. El menor valor de AIC indica que el modelo se ajusta mejor a los datos experimentales o que es menos complejo, y en realidad una combinación de ambos factores [56]. En cambio, el RMSE mide la cantidad de error que hay entre valor predicho (del modelo) y un valor observado, por lo que tener el menor RMSE significaría que los datos experimentales se ajustan de forma precisa al modelo. De igual forma, el valor R^2 explica la bondad del ajuste de un modelo a la variable que pretende analizar, de esta manera si el 100 % de los datos están sobre la función de regresión, entonces el valor $R^2 = 1$.

En el caso de la evaluación del efecto del sexo en el metabolismo cerebral de la $[^{18}\text{F}]$ FDG en cada una de las regiones cerebrales, se realizó una prueba ANOVA de 2 vías (variables independientes: edad y sexo) seguida de una prueba por comparaciones múltiples *post hoc* Bonferroni entre los valores SUV_{prom} de los grupos de edades correspondientes a cada sexo ($p < 0.05$ de significancia). Esta prueba fue utilizada ya que se tiene un número de comparaciones relativamente menor.

Por otra parte, evaluamos la significancia de los promedios SUV_{prom} del grupo de pacientes que padecían la enfermedad con mayor frecuencia en el estudio (Linfoma de Hodgkin). En cada región mencionada, obtuvimos los valores SUV_{prom} y su desviación estándar agrupada (Ec. 2.6) del grupo de pacientes que padecían esta enfermedad y los que no la presentaban, independientemente de la edad. Con ello, se realizó una prueba t no pareada con la corrección de Welch (donde las desviaciones estándar no son las mismas para cada grupo) a un nivel de confianza de $p < 0.05$. Este tipo de prueba compara las medias de dos grupos independientes o no relacionados y determina su significancia.

Cambios relativos del SUV_{prom} respecto a pseudo-referencias

En cada grupo de edad, investigamos los cambios relativos del SUV_{prom} respecto a tres pseudo-referencias: el tronco encefálico, cerebelo y cerebro total. En este caso, realizamos el cociente del SUV_{prom} de la i -ésima estructura (definido simplemente como SUV_i) respecto al SUV_{prom} alguna de las pseudo-referencias (definido como SUV_{ref}):

$$SUV_{rel} = \frac{SUV_i}{SUV_{ref}} \quad (2.8)$$

Y su incertidumbre como:

$$\epsilon_{rel} = SUV_{rel} \sqrt{\left(\frac{SD_i^2}{SUV_i^2} + \frac{SD_{ref}^2}{SUV_{ref}^2} \right)} \quad (2.9)$$

Lateralidad de la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en estructuras pareadas

El efecto de la lateralidad de la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ cerebral pediátrico es muy poco estudiado. A partir de los valores SUV_i individuales de las 37 estructuras cerebrales pareadas en cada uno de los grupos de edad, se eligió investigar la lateralidad en estructuras cuya diferencia absoluta porcentual entre el $|\Delta SUV_{L,R}|$ fuera mayor al 5 % del lado izquierdo y derecho.

En primera instancia, se realizaron las pruebas de normalidad (Kolmogorov Smirnov, $n > 50$ y Shapiro Wilk, $n \leq 50$) con una significancia de $p < 0.05$; este tipo de pruebas comprueban que los datos siguen una distribución normal [57]. Posteriormente, al conocer el tipo de distribución de los datos, se realizaron las pruebas estadísticas correspondientes: t-pareada (los datos siguen una distribución normal) o Wilcoxon (cuando los datos no siguen una distribución normal) al 95 % de significancia para determinar si existían diferencias significativas en la captación lateral de dichas estructuras. Al contrario de la prueba t no pareada, estos tipos de prueba determinan la significancia al comparar las medias de dos grupos relacionados [56], es decir, las dos mediciones (SUV_{der}, SUV_{izq}) se realizaron en el mismo grupo de edad.

Correlaciones cerebrales de la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

A partir de los valores SUV individuales de las 75 estructuras cerebrales, se construyeron matrices de correlación de Pearson (95 % de I.C) entre cada par de estructuras cerebrales en una manera inter-sujeto. Las conexiones espurias fueron excluidas con un coeficiente umbral de $p < 0.05$. Cada matriz fue construida por grupo de edad ⁷.

La correlación de Pearson r evalúa la relación lineal entre dos variables continuas y describe tanto la fuerza como la dirección de la relación. Una relación es lineal cuando un cambio en una variable se asocia con un cambio proporcional en la otra variable. Este valor oscila entre -1 y 1, Un valor de 0 indica que no hay asociación entre las dos variables, mientras que un valor mayor que 0 indica una asociación positiva o relación fuertemente directa. Es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, también lo hace el valor de la otra. Un valor menor que 0 indica una asociación negativa; es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, el valor de la otra disminuye [56].

⁷Excepto para el grupo de edad de 0 años, ya que solo se tiene dos individuos en este grupo.

Identificación de grupos de estructuras cerebrales interrelacionadas a la captación del ^{18}F FDG

Para cada grupo de edad se realizó un análisis de conglomerados (cluster, en inglés) sobre los valores SUV individuales de cada estructura cerebral. Este análisis es un procedimiento estadístico multivariado que intenta, a partir de datos relativamente homogéneos, encontrar subgrupos de datos que sean similares entre sí y diferentes de los demás grupos (clusters) [58]. Todos los datos fueron escalados⁸, para eliminar la variabilidad del SUV estructural entre pacientes. Se eligió la distancia euclidiana como métrica de asociación entre pares de estructuras $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_d)$, $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_d)$, donde d es la dimensión asociada al número de pacientes del grupo de edad y la i -ésima entrada del un vector es el SUV de la estructura a evaluar del i -ésimo paciente:

$$d_{eucl}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^d ||x_i - y_i||^2 = \sqrt{\sum_{i=1}^d (x_i - y_i)^2} \quad (2.10)$$

Se utilizó el algoritmo de k-medias para identificar los subgrupos, que se caracteriza por ser un método de *clustering* particional no supervisado⁹. Cada cluster C_k se asocia con un punto central o centroide (la media μ_i del subgrupo de datos), véase Figura 2.7(a). Los centroides iniciales se eligen al azar. El agrupamiento se realiza minimizando la suma de distancias (*Within-cluster Sum of Square*, por sus siglas en inglés) entre cada objeto y el centroide dentro de cada subgrupo:

$$WSS(C_k) = \sum_{x_i \in C_k} (x_i - \mu_i)^2 \quad (2.11)$$

Es decir, los puntos cercanos al centroide se asignan al k -ésimo cluster (Figura 2.7(b)). Por tanto, se les asigna el centroide adecuando a cada cluster cuando se minimiza la suma total de WSS, (ver Figura 2.7(d)). La expresión de

$$Total\ WSS = \sum_{k=1}^k WSS(C_k) = \sum_{k=1}^k \sum_{x_i \in C_k} (x_i - \mu_i)^2 \quad (2.12)$$

Se tomaron $n=100$ iteraciones [58] al algoritmo para encontrar las estructuras asociadas a cada cluster. El número de cluster óptimo se obtuvo a partir del método de *Elbow*, el cual calcula el parámetro *Total WSS* en función del número de clusters estandarizados (1-10, generalmente) y elige el valor óptimo donde previo a un codo en la curva o mínimo cambio de la misma [58] (véase Figura 2.8). Todos los vectores \mathbf{x} fueron proyectados a un plano formado por el vector dirección y ortogonal a la máxima varianza de los datos¹⁰ [58].

⁸El escalamiento consiste en transformar las variables de manera que tengan media cero y desviación estándar uno

⁹Parte todos los datos en k -grupos. El usuario impone el número de grupos.

¹⁰Método denominado Componentes Principales (PC, por sus siglas en inglés). Ayuda a la visualización de datos reduciendo la dimensión.

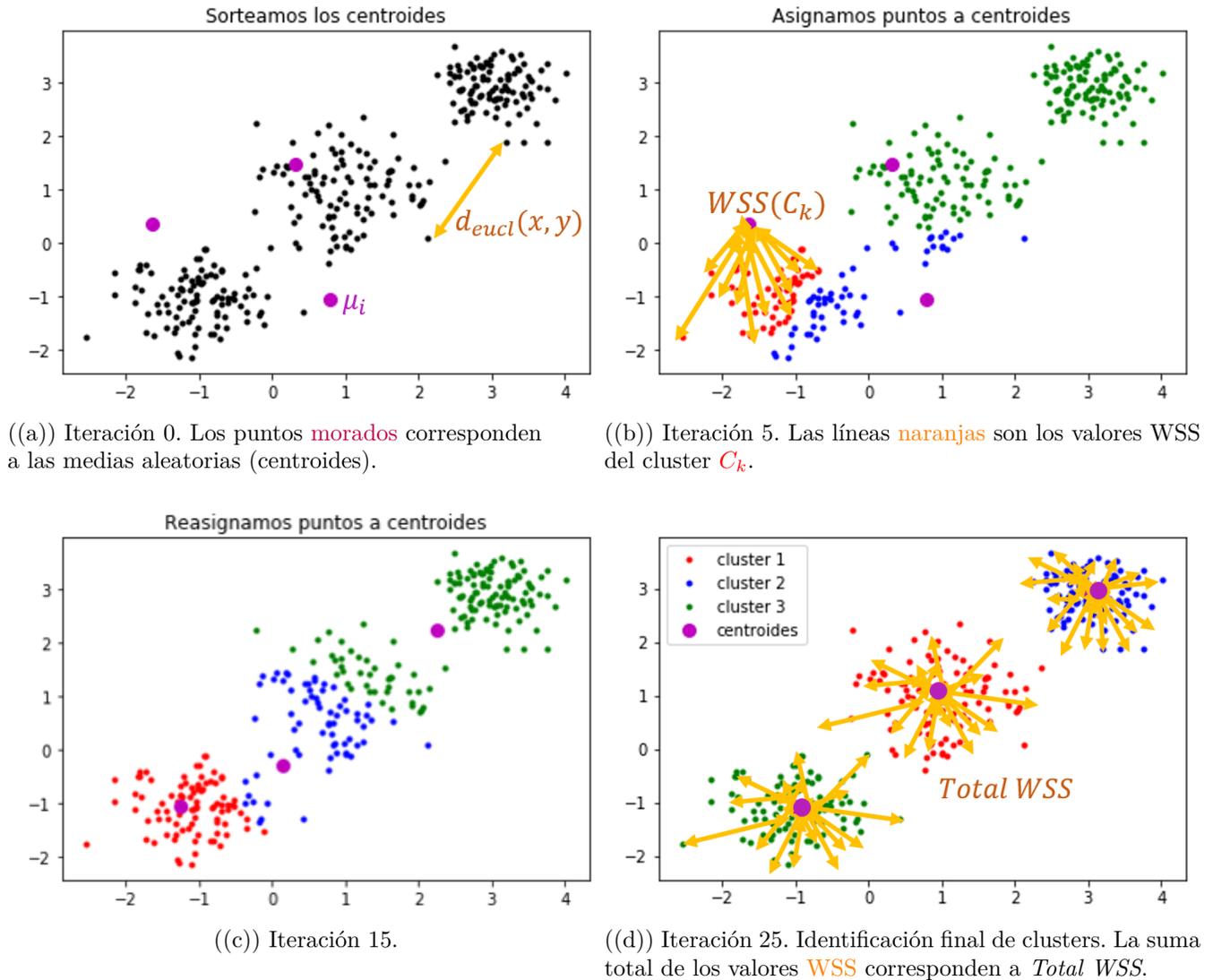


Figura 2.7: Proceso de iteraciones realizadas por el algoritmo de k-medias con un número fijo de clusters igual a $k=3$. Las gráficas representan la proyección de los vectores x en un plano en el dominio de distancias euclidianas.

Además, se realizó un análisis de clustering jerárquico como una aproximación de arquitectura de las redes funcionales estructurales del cerebro. Este tipo de análisis produce un conjunto de clusters anidados organizados de manera jerárquica representado en un dendrograma ¹¹, ver Figura 2.9. No se asume un número particular de clusters por el usuario.

¹¹Este tipo de gráfico que muestra los subgrupos que se forman al crear clusters en cada paso y sus niveles de similitud (distancia entre clusters). Al disminuir el nivel de similitud, los clusters se van fusionando.

Para crear el dendrograma se utilizó un método jerárquico aglomerativo, el cual comienza con tantos clusters como estructuras cerebrales tenga que clasificar y, a partir de la matriz de distancias euclidianas, en cada paso se recalculan las distancias entre los grupos existentes y se unen los dos grupos más o menos similares. Para ello, se usó el método de Ward como criterio de cercanía entre clusters, que se basa en la reducción de la varianza total dentro del grupo. El método considera la unión de cada par de clústeres posible ($C_{k=1}, C_{k=2}$) cuando hay un mínimo incremento del $Total/WSS$. El método es menos susceptible a outliers y es un análogo jerárquico a k-medias [58].

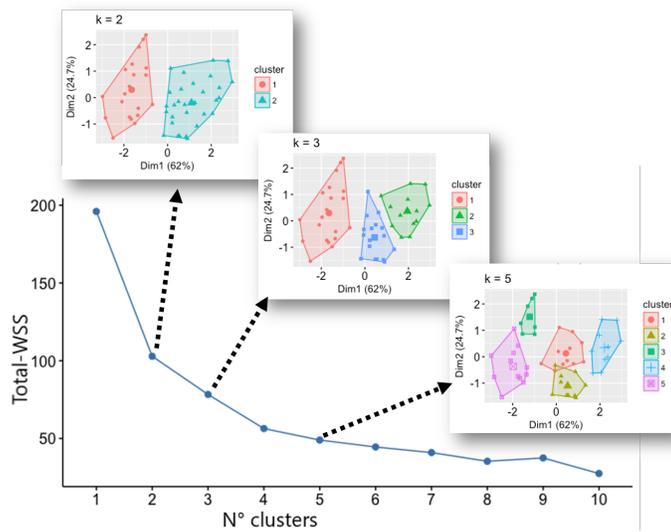


Figura 2.8: Método *Elbow*. Se muestra la gráfica del valor *Total WSS* en función del número de clusters. El valor óptimo corresponde al número antecesor del pico de la curva.

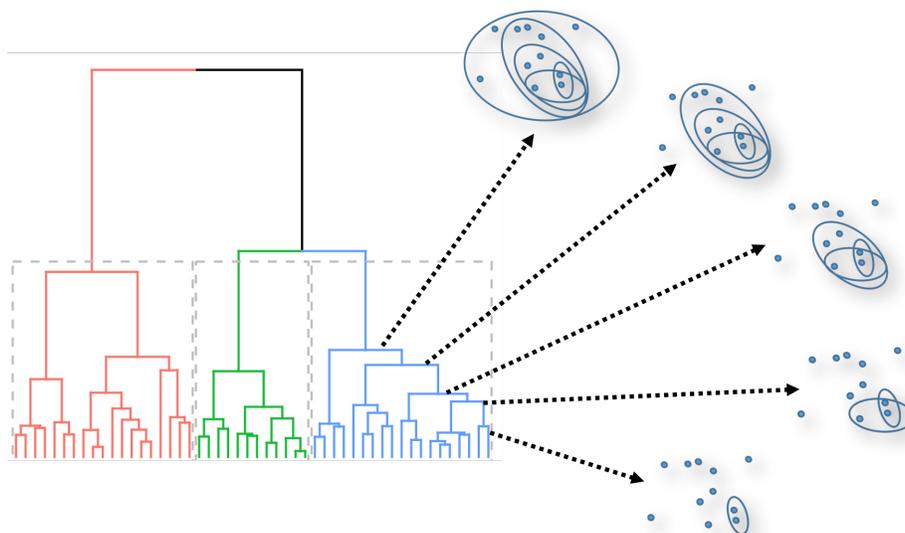


Figura 2.9: Identificación de clusters (ejemplificado por el subgrupo azul) en un orden por el método jerárquico representado por el dendrograma.

Resultados y discusión

3.1. Variaciones interregionales en la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Las distribuciones del SUV_{prom} en las regiones combinando todos los grupos de edad se muestra en la Figura 3.1. El lóbulo occipital tuvo el mayor promedio de captación respecto a las demás regiones cerebrales, que fue un 24% más alta que la captación promedio de todo el cerebro, seguido del giro cingulado (10%) y estructuras del lóbulo parietal (6%). Por otra parte, el SUV_{prom} del tronco encefálico fue 29% menor respecto al promedio de todo el cerebro, seguido del lóbulo temporal (18%) y el cerebelo (8%). Las estructuras con mayor variabilidad fueron: giro cingulado, estructuras centrales y lóbulo occipital.

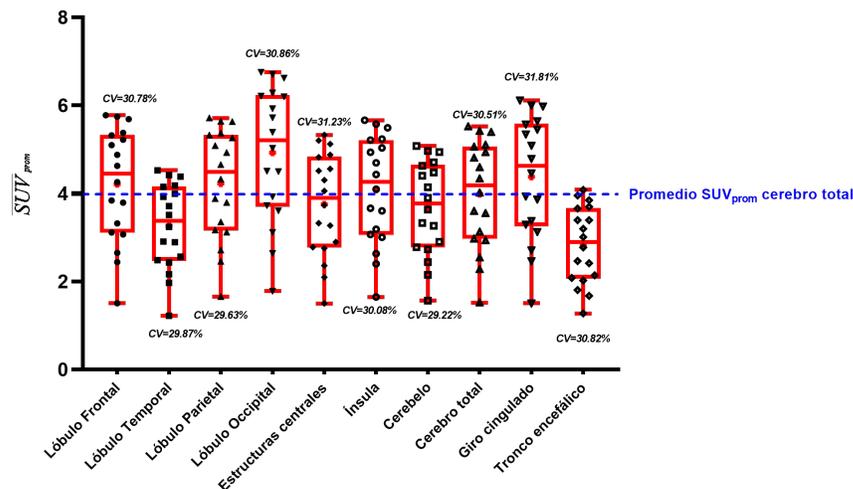


Figura 3.1: Diagrama de cajas (percentiles 5-95%). Cada punto representa el promedio del SUV_{prom} por grupo de edad, los bigotes son los valores máximos y mínimos.

Autores como Hua et al. 2015 [30] han reportado resultados similares, con una mayor y menor captación en estructuras del lóbulo occipital (cuneus) y el tronco encefálico, respectivamente en comparación respecto al promedio del SUV_{prom} cerebral total. Estructuras del lóbulo occipital (circunvolución occipital inferior y occipitotemporal) y cerebello se han reportado por su gran variabilidad en estudios antes reportados [4, 30].

3.2. Cambios del metabolismo cerebral regional con la edad

Al obtener el promedio del SUV_{prom} sobre las regiones principales cerebrales ¹ mencionadas anteriormente, se obtuvo la gráfica en la Figura 3.2. Observamos que existe un aumento del SUV_{prom} con la edad en todas las regiones principales del cerebro. En efecto, las estructuras que componen el lóbulo occipital tuvieron la mayor captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en todas las edades, como se mostró en los resultados anteriores. En contraste, la estructura con menor captación en todas las edades respecto al cerebro total fue el tronco encefálico.

Por inspección visual, se puede observar que la mayor parte del crecimiento continuo en la captación del radiofármaco se encuentra entre los 0-12 años de edad, que corresponden a la edad lactante, preescolar y escolar en los niños. Las edades restantes se observa cierta estabilidad en diferentes regiones del cerebro. Se sabe que este aumento en la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ se debe a que la tasa metabólica es proporcional al proceso de proliferación sináptica (0-4 años) llevada en mayor parte de estructuras cerebrales [33, 34, 38], mientras que en edades de adolescente (>12 años) hay una pérdida acelerada de la densidad de materia gris, por lo que el SUV_{prom} en algunas estructuras se mantiene constante o se reduce.

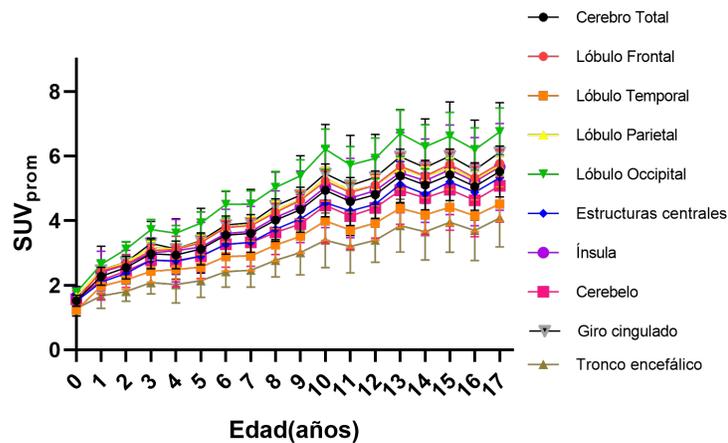


Figura 3.2: Promedio regional del SUV_{prom} para todos los grupos de edades.

¹En el Apéndice A (pág. 71) muestran los valores SUV_{prom} por estructura en cada grupo de edad.

En la mayoría de las regiones cerebrales principales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el SUV_{prom} por edades que comprenden edad lactante y preescolar, véase Figuras 3.3 y 3.4. Sin embargo, puede ser que el número de sujetos en este intervalo de edad no es suficiente para poder encontrar diferencias significativas de la captación regional. Por otra parte, en el rango de la adolescencia tardía (13-17 años) se observa que no hay diferencias significativas del SUV_{prom} para la mayoría de las regiones cerebrales (Figura 3.4), que demuestra una zona de estabilidad en el metabolismo cerebral glucolítico. Resultados de Hua et al. 2015 [30] muestran que el incremento del SUV_{prom} depende de la región cerebral y además está restringido hasta la edad escolar (<12 años) seguido de una caída o estabilidad en la región de la adolescencia al realizar ajustes lineales tipo *spline*.

Al comparar el SUV_{prom} entre sujetos lactantes, preescolar y escolar (0-12 años) respecto a sujetos de edad adolescente (>12 años) existen cambios significativos por el metabolismo cerebral que han desarrollado. Shan et al. 2010, 2013 [7, 28] han reportado que la edad sí tiene un efecto significativo en el valor del SUV aunque con un menor número de pacientes (N=115). Sin embargo, en este trabajo se reportan cuáles son los pares y rangos de edad donde se encuentran diferencias significativas asociadas al SUV_{prom} a nivel regional. Adicionalmente, existen puntos máximos del SUV_{prom} para todas las regiones cerebrales analizadas dentro de un rango de 13-17 años de edad, tal como se observa en la Figura 3.2. No se encontraron diferencias significativas de los puntos máximos en este rango de edad en la mayoría de las regiones (véase Figuras 3.3 y 3.4). El intervalo de edad que se ha reportado al encontrar este pico en la mayor parte de las estructuras cerebrales correspondiente entre 10-15 años de edad [6, 28].

Al realizar el análisis de regresión lineal (95 % del intervalo de predicción) en lóbulos, con el fin investigar una relación lineal de la actividad metabólica y la edad, encontramos que el lóbulo occipital tuvo la mayor tasa metabólica ($0.27 \pm 0.04/\text{año}$, $R^2 = 0.9231$), mientras que el lóbulo parietal tuvo la menor ($0.17 \pm 0.02/\text{año}$, $R^2 = 0.9241$). Localmente, las estructuras con mayor tasa metabólica fueron el cuneus ($0.31 \pm 0.05/\text{año}$, $R^2 = 0.929$), seguido del giro lingual ($0.28 \pm 0.04/\text{año}$, $R^2 = 0.9207$) y giro frontal inferior ($0.27 \pm 0.04/\text{año}$, $R^2 = 0.9352$), mientras que la amígdala ($0.15 \pm 0.02/\text{año}$, $R^2 = 0.9627$), hipocampo ($0.16 \pm 0.02/\text{año}$, $R^2 = 0.959$) y tronco encefálico ($0.16 \pm 0.02/\text{año}$, $R^2 = 0.9665$) tuvieron la menor tasa metabólica. Las tendencias del cambio del SUV en todas las estructuras que conforman las regiones cerebrales principales se muestran en la Figura 3.5.

Estos resultados son consistentes con otros autores respecto a la mayor captación de la [^{18}F]FDG en regiones del lóbulo occipital [4, 29, 30] y frontal [28]. Sin embargo, se sabe que esta región tiene la mayor captación en estudios normales [^{18}F]FDG-PET [59]. Es posible que la mayor captación en el lóbulo occipital es debido a que los estudios no son neurológicos, por lo que factores de estimulación visual en el tiempo de biodistribución no están controlados.

Matriz de p-valores, Cerebro total

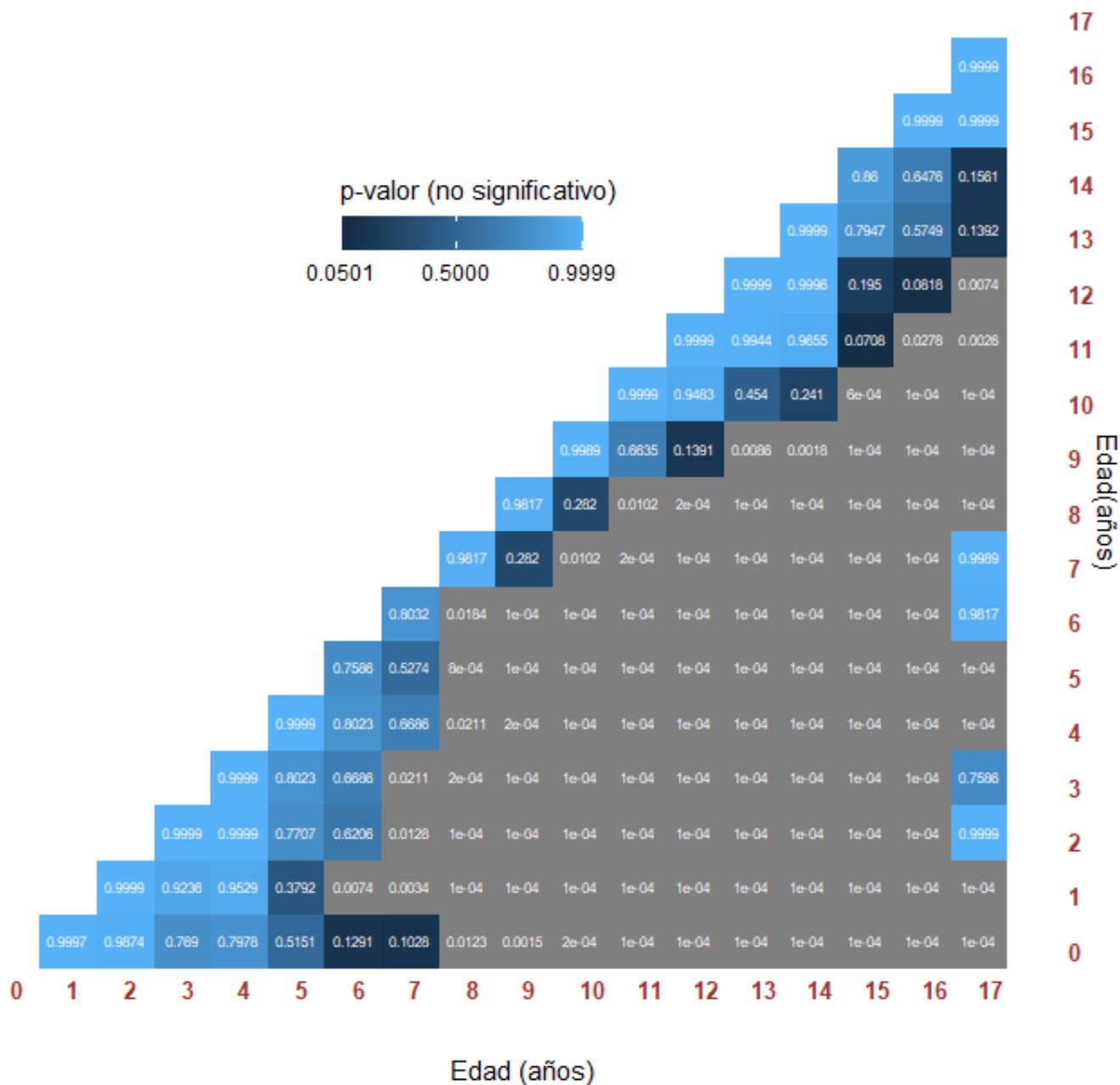


Figura 3.3: Matriz de p-valores resultante de la prueba de comparaciones múltiples del SUV_{prom} en cerebro total por cada grupo de edad. Los grupos de edad se encuentran en el eje abscisas y coordenadas. Cada elemento de la matriz corresponde al p-valor obtenido en la prueba estadística entre 2 grupos de edad (uno de cada eje) y su color está representado por su significancia: no significativo (azul) o significativo (gris).

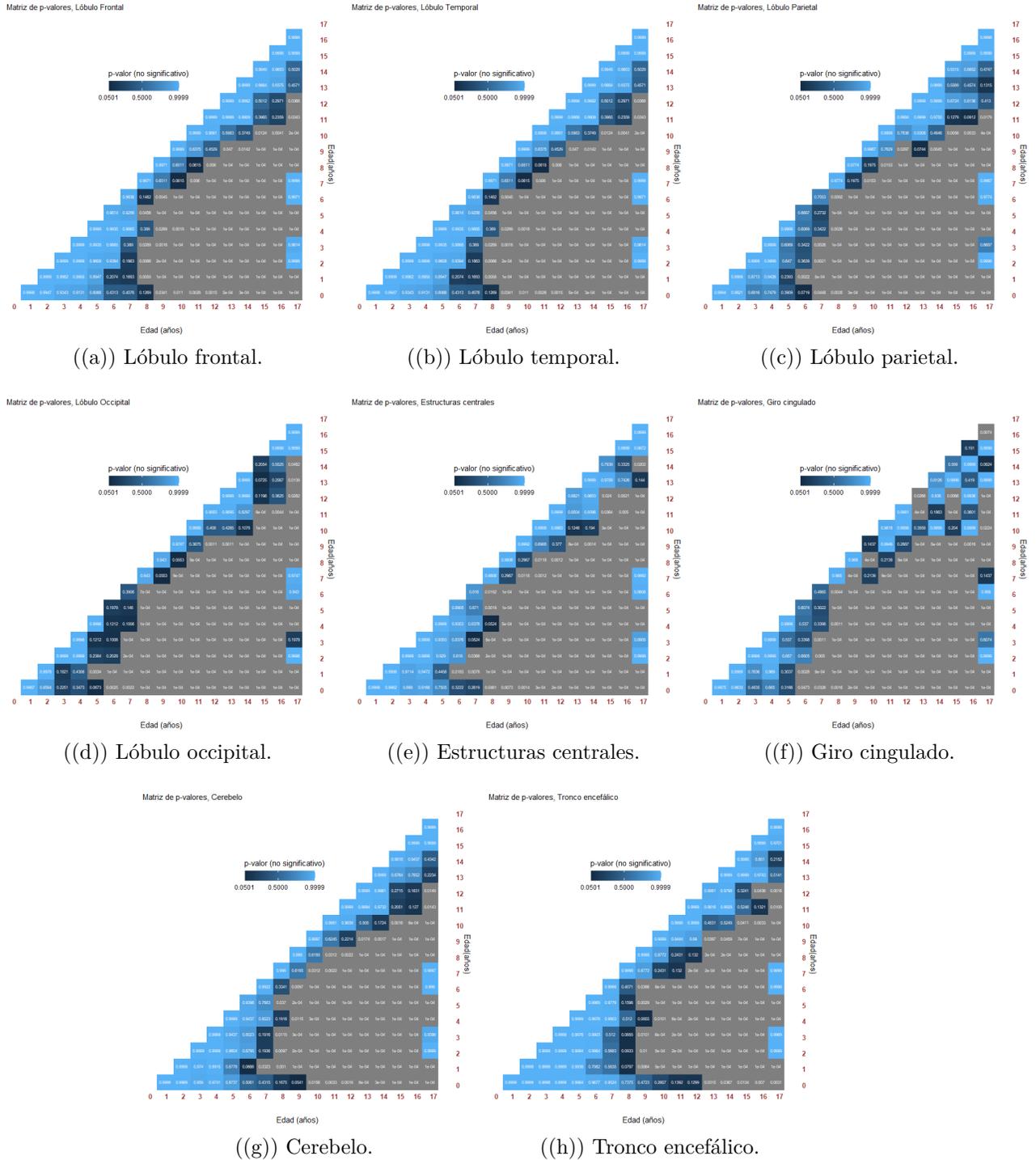
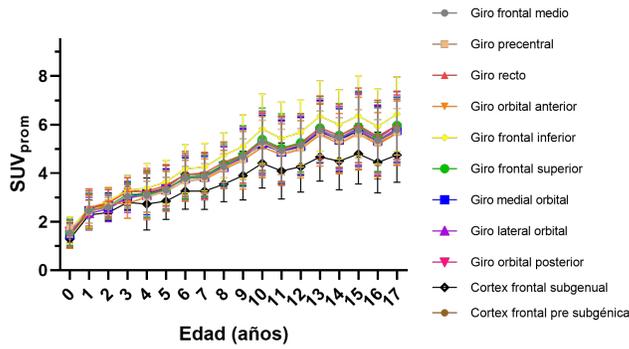
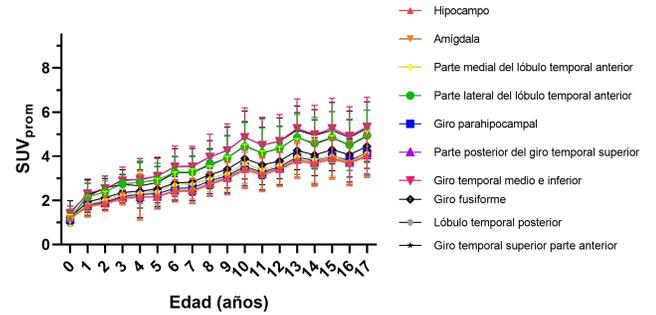


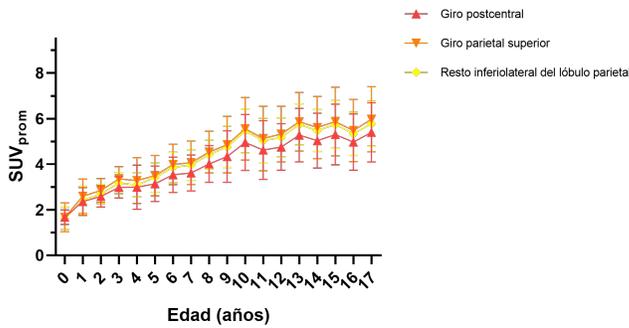
Figura 3.4: Matrices de p-valores no significativos (azul) y significativos (gris) obtenidos de la prueba de comparaciones múltiples entre los valores SUV_{prom} en cada región cerebral a diferentes edades.



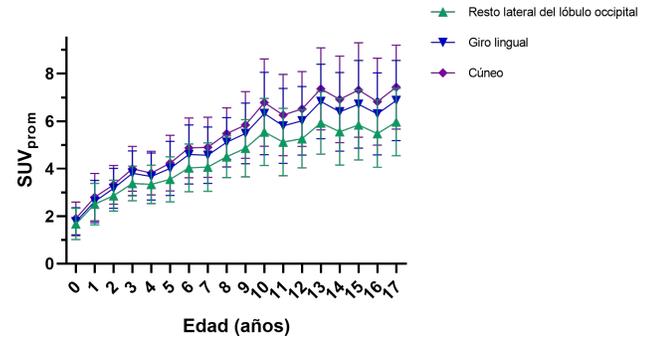
((a)) Lóbulo frontal.



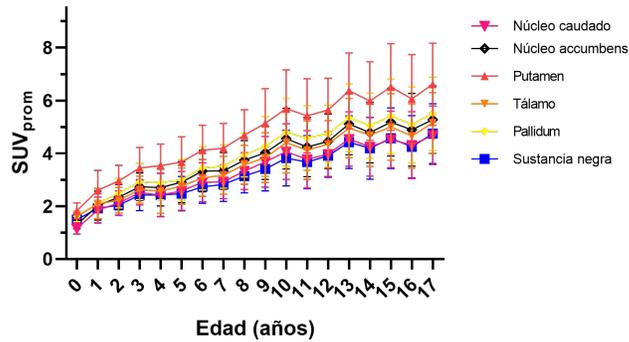
((b)) Lóbulo temporal.



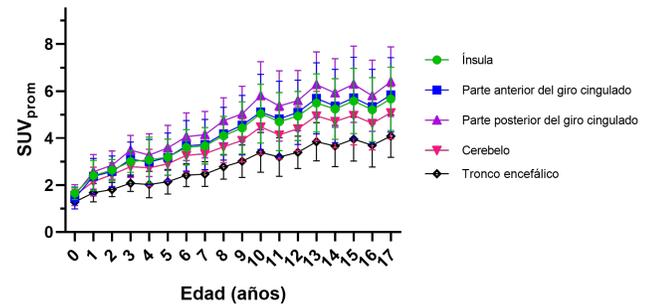
((c)) Lóbulo parietal.



((d)) Lóbulo occipital.



((e)) Estructuras centrales.



((f)) Tronco encefálico, cerebelo, ínsula y giro cingulado.

Figura 3.5: Cambios del SUV_{prom} en estructuras que conforman regiones y estructuras principales del cerebro conforme a la edad.

Regiones cerebrales como el lóbulo temporal [28, 30], estructuras centrales (hipocampo y amígdala) [4] y tronco encefálico [29] se han reportado como estructuras con menor tasa metabólica en trabajos anteriores. En promedio, la tasa metabólica del cerebro total medida en este trabajo fue de $0.22 \pm 0.03/\text{año}$ con $R^2 = 0.9396$. La edad es un factor significativo ($p < 0.0001$) del metabolismo cerebral glucolítico en la edad pediátrica.

En la Figura 3.6 se muestra el promedio de las imágenes PET cerebral en cada grupo de edad. Se observa que, en efecto, conforme a la edad existe un aumento en la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en dicha región. De igual manera, las estructuras hipermetabólicas corresponden al lóbulo occipital y parte del lóbulo frontal.

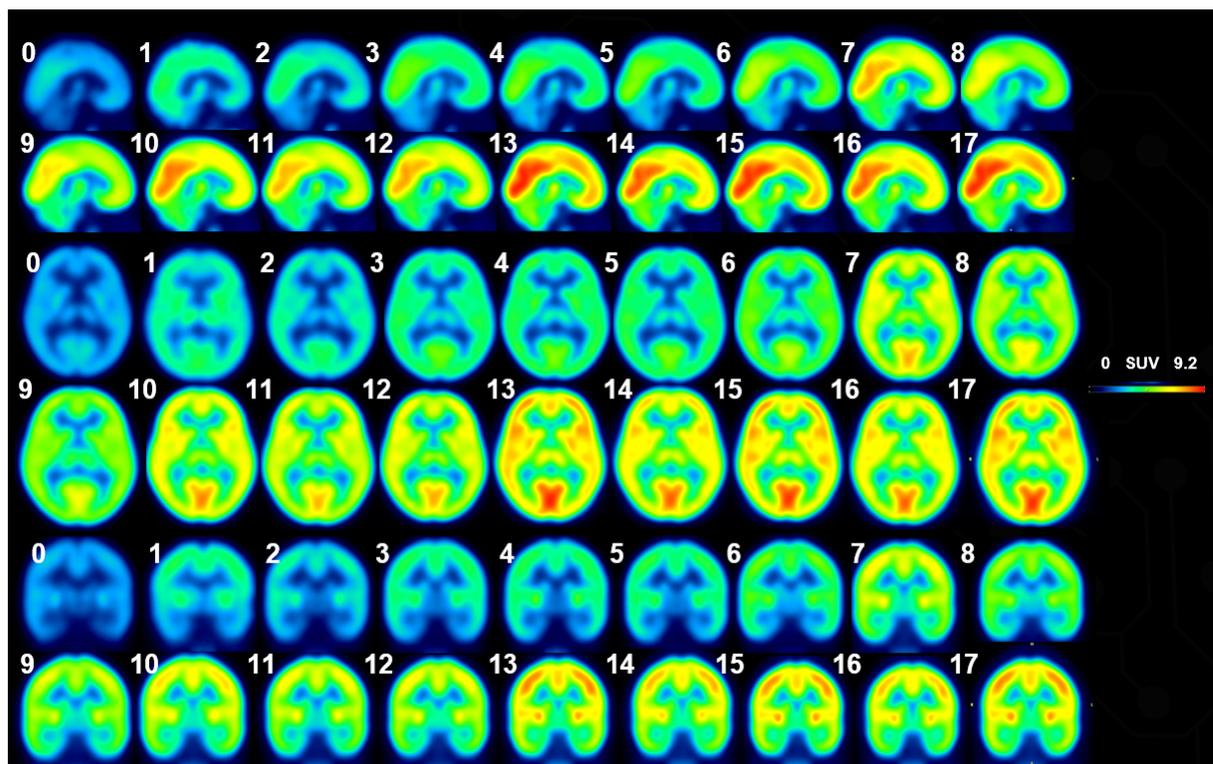


Figura 3.6: Promedio de imágenes PET-cerebral por grupos de edad en la escala SUV vistas en un corte sagital, transversal y coronal representativo fijo.

3.2.1. Modelado del efecto de la edad en el metabolismo cerebral

En la Tabla 3.1 se muestran los parámetros de ajuste y los valores de criterios de selección de ajuste (R^2 , $RMSE$ y $AICc$). El metabolismo glucolítico tienen un comportamiento cúbico como función de la edad en la mayoría de las regiones cerebrales.

Por otro lado, estos resultados difieren por modelos que se han propuesto como lineales y tipo *spline* [4, 29, 30] (cuyos valores R^2 están por debajo de los obtenidos), ya que el tamaño de nuestra muestra de sujetos neurológicamente sanos en nuestro estudio es considerable respecto a otros trabajos. De esta manera, se demuestra que las trayectorias del metabolismo cerebral con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en pacientes neurológicamente sanos siguen funciones no lineales tales como polinomios de grado 2 y 3 [6, 28], además de la existencia en la dependencia de la región a evaluar, véase Figuras 3.7 y 3.10.

Tabla 3.1: Parámetros de ajuste de los modelos óptimos (cuadrático $SUV_{prom} = A + B * edad + C * edad^2$ y cúbico $SUV_{prom} = A + B * edad + C * edad^2 + D * edad^3$) del metabolismo del $[^{18}F]FDG$ en las diferentes regiones principales del cerebro.

Región	Lóbulo Frontal	Lóbulo Temporal	Lóbulo Parietal	Lóbulo Occipital	Estructuras centrales	Ínsula	Cerebelo	Tronco encefálico	Giro cingulado	Cerebro total
Parámetros de ajuste/Modelo	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado 3	Grado 3	Grado 3	Grado 2
A	1.815 ± 0.395	1.471 ± 0.255	1.912 ± 0.390	2.053 ± 0.481	1.645 ± 0.272	1.913 ± 0.367	1.783 ± 0.337	1.427 ± 0.311	1.843 ± 0.452	1.713 ± 0.254
B	0.353 ± 0.207	0.283 ± 0.070	0.332 ± 0.205	0.453 ± 0.252	0.320 ± 0.074	0.285 ± 0.193	0.249 ± 0.177	0.137 ± 0.133	0.362 ± 0.237	0.369 ± 0.040
C	-0.002 ± 0.029	-0.006 ± 0.004	0.001 ± 0.003	-0.006 ± 0.035	-0.006 ± 0.004	0.003 ± 0.02	0.002 ± 0.021	0.008 ± 0.003	-0.0004 ± 0.0001	-0.009 ± 0.007
D	-0.0003 ± 0.0011		-0.0005 ± 0.0011	-0.0003 ± 0.0014		-0.0004 ± 0.0001	-0.0003 ± 0.001	-0.0004 ± 0.0013	-0.0004 ± 0.0007	
Datos del ajuste										
Grados de libertad	14	15	14	14	15	14	14	14	14	15
R^2	0.9723	0.9669	0.9711	0.9703	0.974	0.9735	0.9705	0.9747	0.9686	0.9709
RMSE	0.2155	0.177	0.2129	0.2619	0.1888	0.2002	0.184	0.1386	0.2467	0.2075
AICc	-41.28	-52.28	-41.71	-34.26	-49.96	-43.94	-46.97	-57.18	-36.42	-46.56

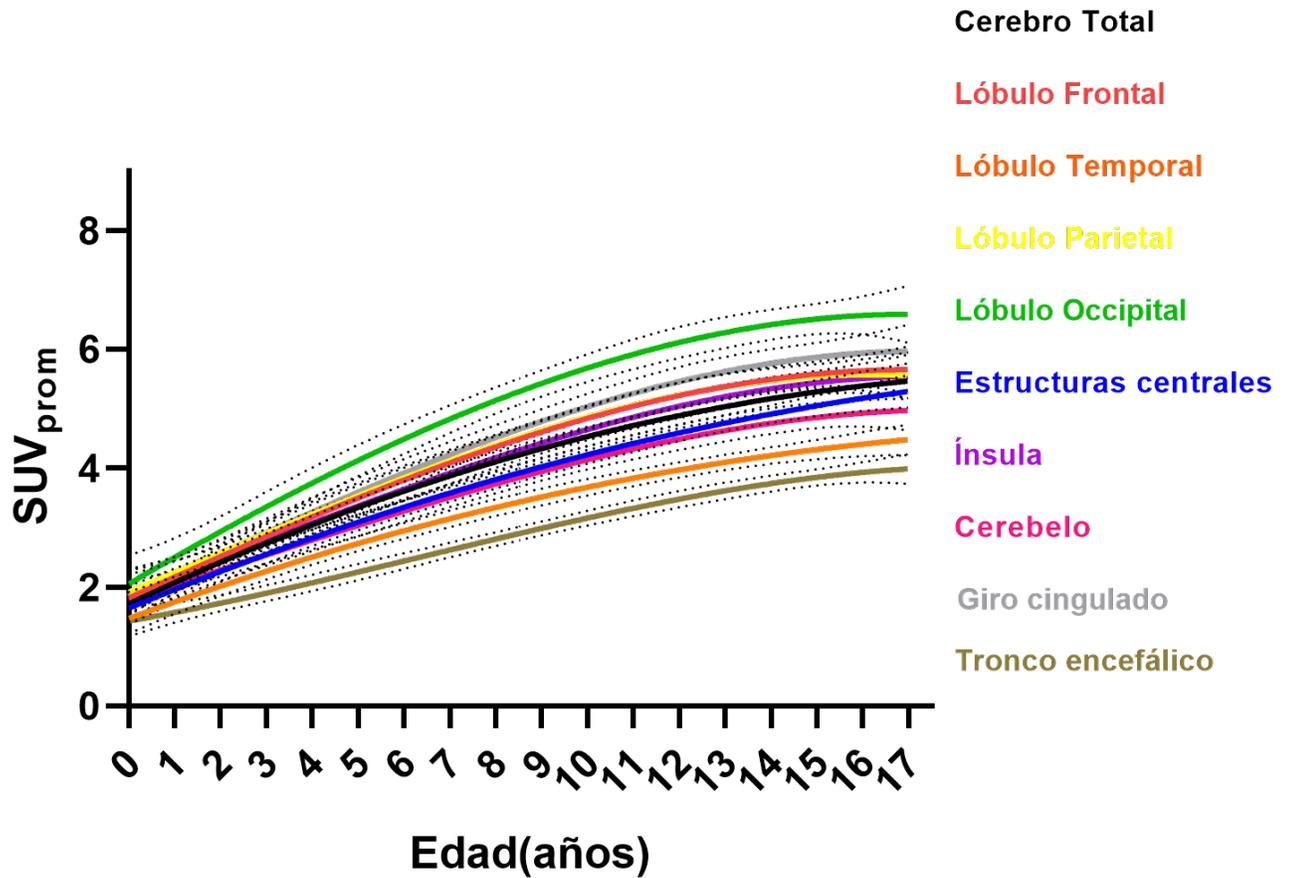


Figura 3.7: Curvas de ajuste del metabolismo cerebral regional del $[^{18}F]FDG$ en pacientes pediátricos neurológicamente sanos.

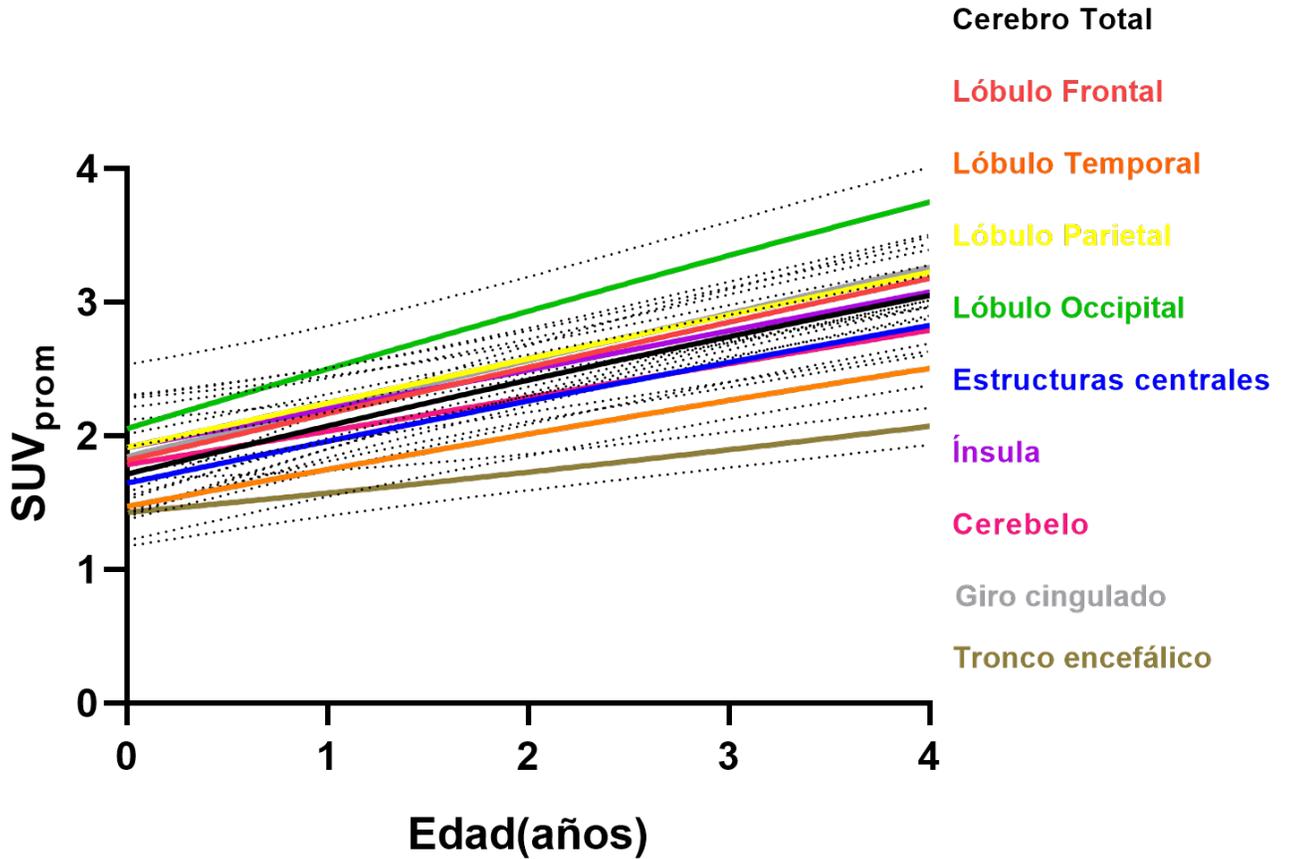


Figura 3.8: Zoom de las curvas de ajuste de metabolismo cerebral regional del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en pacientes pediátricos neurológicamente sanos de 0-4 años.

Los resultados obtenidos muestran que cada región cerebral tiene diferentes ritmos monótonicamente crecientes del metabolismo de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, aunque no existe un punto máximo en alguno de los modelos propuestos en el intervalo de la edad pediátrica, tal como Shan et al. 2013 [28] y London et al. 2013 [29], por lo que sugiere que dichos puntos se encuentren a edades mayores o iguales a 18 años.

De igual forma, se aprecia que el ritmo de cambio del SUV_{prom} cambia abruptamente hasta la primera década de vida, posteriormente el ritmo tienen a estabilizarse. Dicho comportamiento se ha reportado por la pérdida acelerada de densidad de materia gris desde la adolescencia hasta la edad adulta, además de la poda dentrítica y sináptica [35, 34]. El lóbulo occipital es la región con mayor metabolismo de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en todas las edades, en segunda posición el lóbulo frontal, donde se ha reportado resultados similares en mapas paramétricos estadísticos [29].

3.3. Efecto del sexo en el metabolismo cerebral de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Cuando se diferenciaron los valores de SUV_{prom} por grupos de edad de acuerdo al sexo, se encontró que en la mayoría de las regiones cerebrales el grupo del sexo femenino tenía una mayor captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ que el grupo del sexo masculino durante la mayoría de los grupos de edad pediátrica, como se muestra en la Figura 3.9. Este resultado es consistente con otros autores [6, 28], donde se concluye que hay una captación cerebral comparable entre ambos sexos. Se ha reportado que esta tendencia se mantiene desde la edad adulta hasta la vejez [59, 60].

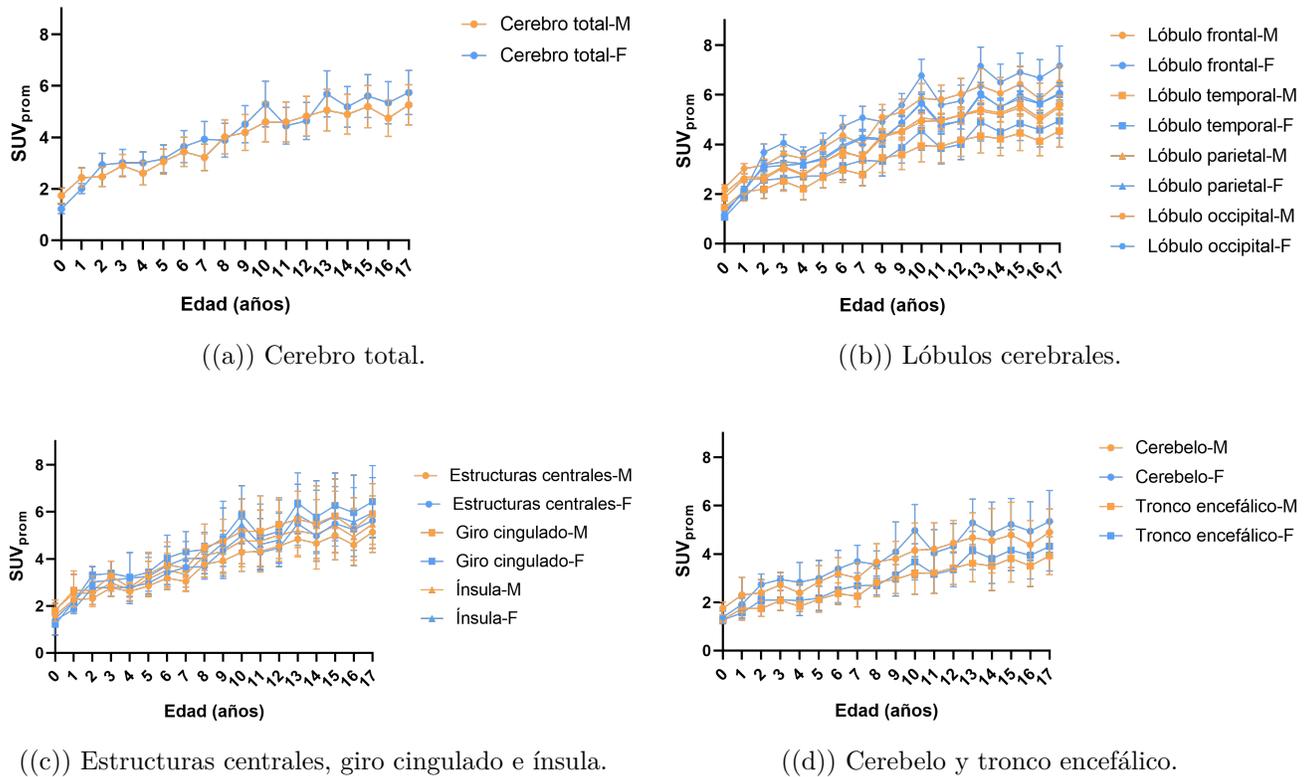


Figura 3.9: Comparación de los grupos de hombres (M) y mujeres (F) en los cambios del SUV_{prom} con la edad en las regiones cerebrales de evaluación.

Los p-valores de significancia estadística al comparar el SUV_{prom} regional entre los dos grupos se resumen en la Figura 3.10, donde se muestra la matriz de los p-valores. Como se puede apreciar, existe una mayor dependencia del sexo dentro durante la etapa de la adolescencia (>13 años), mientras que en la edad lactante, preescolar y escolar sucede lo contrario, existen pocas diferencias significativas hasta los 12 años, específicamente. Se ha encontrado una dependencia del sexo en metabolismo cerebral glucolítico normal pediátrico a partir de la adolescencia.

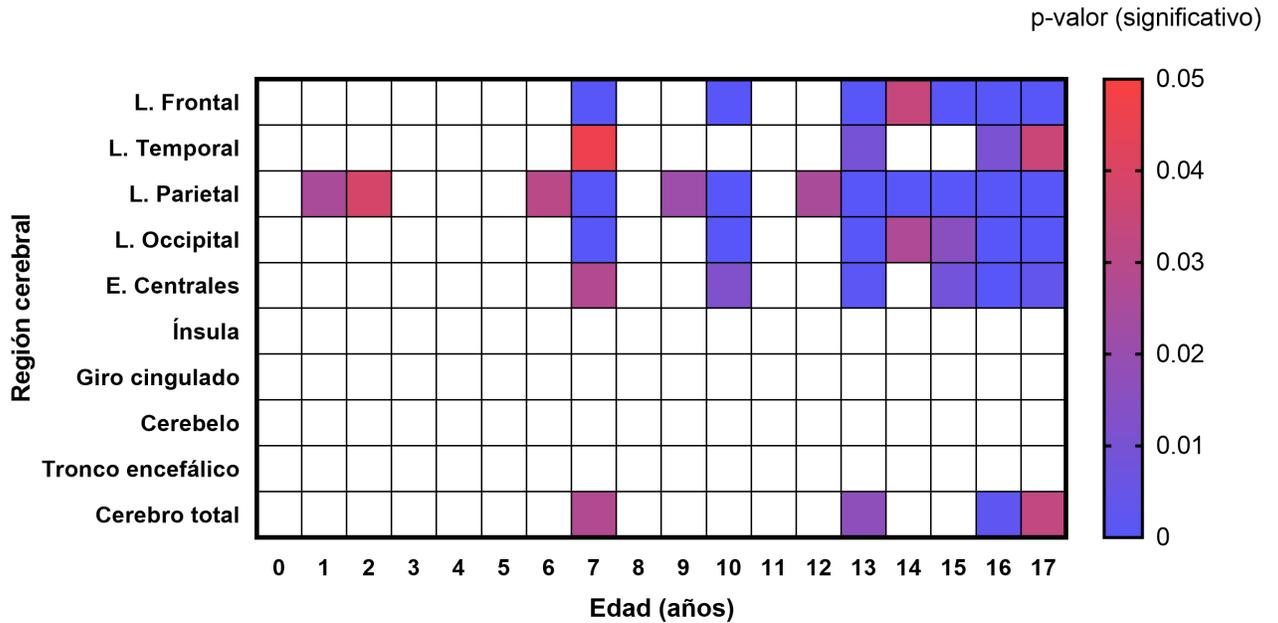


Figura 3.10: Matriz de p-valores encontrados en la prueba estadística del SUV_{prom} en las 10 regiones cerebrales entre el grupo masculino y femenino para todas las edades pediátricas. Los recuadros en blanco representan p-valores no significativos.

Solo se han reportado diferencias significativas del metabolismo cerebral con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ del sexo en edades de 16 a 17 años en el trabajo de Shan et al. 2013 [28] con un mayor valor del SUV_{prom} en mujeres respecto en hombres, aunque no fue totalmente estudiado. Estudios con MRI han encontrado el mismo patrón en la edad adolescente [61]. No se encontraron diferencias significativas en las regiones de la ínsula, giro cingulado, cerebelo y tronco encefálico.

Hubo diferencias considerables entre el grupo masculino y femenino sobre del metabolismo glucolítico cerebral con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en la mayoría las regiones para el grupo de edad de 7 años. Por otra parte, la región cerebral que presenta más cambios significativos del SUV_{prom} por el sexo fue en el lóbulo parietal. Las funciones de esta región son somatosensoriales, emocional y de lenguaje [62].

Los resultados muestran que a la edad de 7 años (inicio de la edad escolar) existen diferencias significativas del SUV_{prom} entre ambos sexos en los cuatro lóbulos, estructuras centrales y cerebro total. No se ha reportado algo similar anteriormente sobre esta diferencia, sin embargo, se puede explicar porque en esta edad hay un cambio drástico en la escolaridad de los niños caracterizado por un alto desarrollo físico, cognitivo, afectivo y asocial, lenguaje, motor y sensorial [35].

3.4. Comparación con subgrupo de validación: Linfoma de Hodgkin

Como se mencionó anteriormente, al tener una muestra representativa de pacientes neurológicamente sanos con la enfermedad del Linfoma de Hodgkin (43.5% del total), se investigó si hay una dependencia de la captación del radiofármaco a nivel cerebral a través del SUV_{prom} .

En la Figura 3.11 se muestran las distribuciones del SUV_{prom} en las regiones cerebrales principales, sin considerar la edad de los subgrupos con y sin la enfermedad de Hodgkin. Se puede apreciar que el SUV_{prom} en pacientes con esta enfermedad es relativamente mayor de pacientes que no la padecen, independientemente de la región cerebral de interés. Sin embargo, en ninguna región cerebral se encontró diferencias significativas del SUV_{prom} entre ambos subgrupos. Esta tendencia se puede deber a que hay un mayor número de pacientes de edad adolescente con esta enfermedad, por lo que la captación regional cerebral aumenta.

Este resultado sugiere que las neoplasias malignas linfáticas en el cuerpo no afectan significativamente las captaciones cerebrales de la $[^{18}\text{F}]$ FDG en pacientes pediátricos, tal como los resultados de Shan et al. 2013 [28]. Hay una tendencia de una disminución de la captación regional cerebral en pacientes sin Linfoma de Hodgkin.

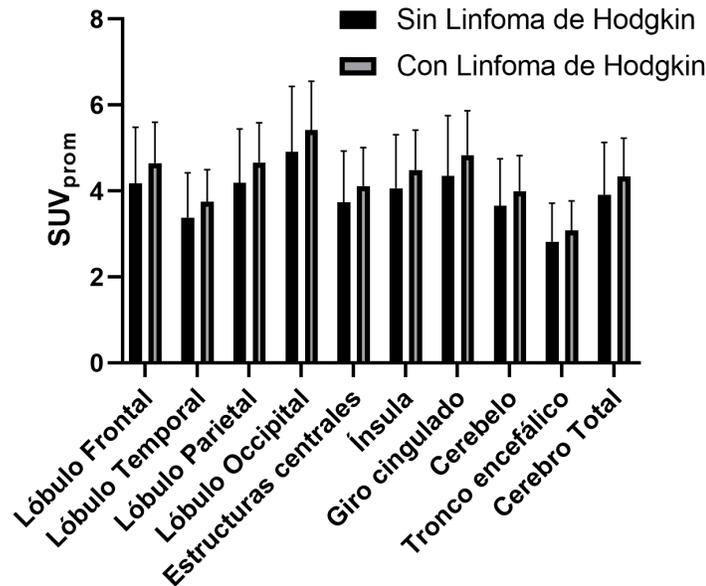


Figura 3.11: Gráfica de barras del SUV_{prom} regional entre pacientes con linfoma de Hodgkin respecto a pacientes sin dicha enfermedad.

3.5. Cambios relativos del SUV_{prom} con la edad respecto a diferentes pseudo-referencias.

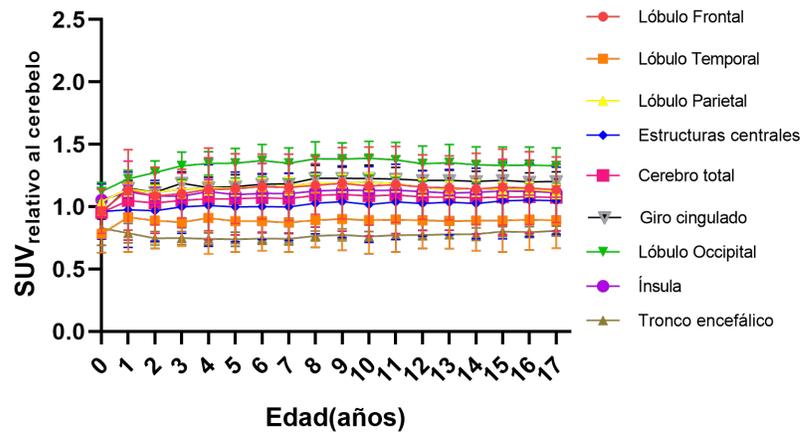
Se ha investigado el uso de la normalización del SUV_{prom} en cualquier región cerebral respecto a distintas pseudo-referencias como cerebelo [28], cerebro total (*WB*, por sus siglas en inglés) [6, 30] y el tronco encefálico [6, 29]. Sin embargo, existe aún controversia del cual podría ser la referencia óptima con fines clínicos sin dependencia de la edad, ya que todas exhiben un crecimiento monótonico de la captación de la [^{18}F]FDG en el rango de edad pediátrica, además de que anteriores estudios no cuentan con un número de muestra considerable para concluir este hecho ($N < 132$).

En la Figura 3.12 se muestran las trayectorias que se obtuvieron sobre el SUV_{rel} con las tres pseudo-referencias en las regiones principales cerebrales.

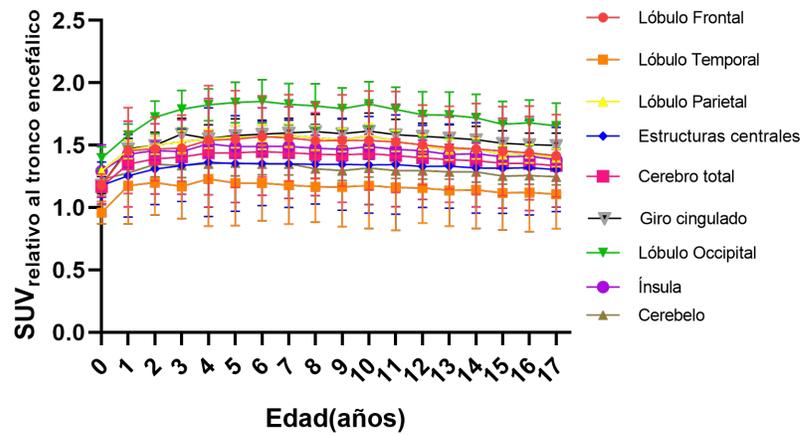
Ya que el lóbulo occipital tuvo la mayor captación del [^{18}F]FDG en todo el rango pediátrico, es claro que la trayectoria del SUV_{rel} esté por encima de las regiones cerebrales. Encontramos que al normalizar con el tronco encefálico, las trayectorias del parámetro no tienen una tendencia estable, sino que aumenta con la edad (hasta los 4 años) y luego disminuye. Por otra parte, las demás pseudo-referencias tienen un comportamiento estable y cercanas a la unidad ($0.5 < SUV_{rel} < 1.5$) con la edad, por lo que podrían ser adecuadas para normalizar.

Estos resultados, al normalizar con respecto al cerebro total, son consistentes con Hua et al. 2015 [30] y Turpin et al. 2017 [6] pues el parámetro se mantiene constante (es decir, menor variabilidad) en la mayor parte del rango pediátrico a nivel regional. Por el lado contrario, los resultados reportados por Shan et al. 2013 [28] muestran que SUV_{rel} con el cerebelo como pseudo-referencia no mostraba un comportamiento constante sino cuadrático en 55 estructuras cerebrales.

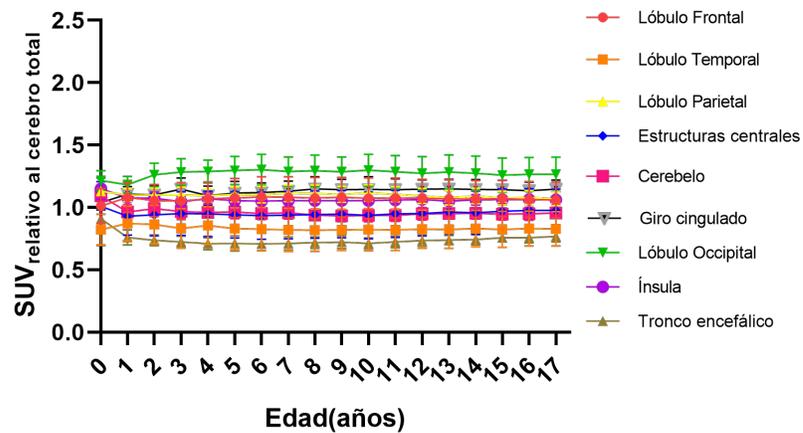
En la aplicación clínica para estudios cerebrales, la mejor pseudo-referencia cerebral para normalizar es el cerebelo (excepto para pacientes con meduloblastoma), ya que si existe una zona hipermetabólica, el SUV_{rel} con el cerebro completo subestimaría el cociente y no sería independiente de la edad. Además, de acuerdo a los resultados obtenidos en la sección anterior, no hay una dependencia del sexo en esta región cerebral.



((a)) Cerebelo.



((b)) Tronco encefálico.



((c)) Cerebro total.

Figura 3.12: Trayectorias del SUV_{rel} regional con diferentes pseudo-referencias.

3.6. Evaluación de lateralidad del SUV_{prom} en estructuras cerebrales pareadas

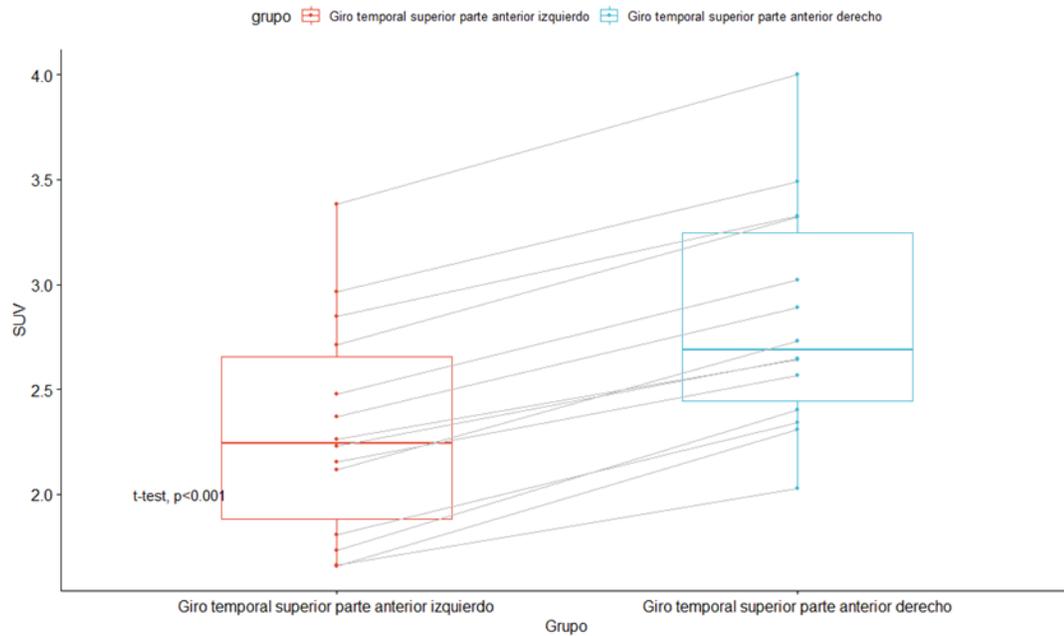
En la Tabla 3.2 se muestran todas las estructuras en que se hallaron diferencias significativas del valor SUV en las regiones cerebrales pareadas. Se encontró este efecto en la edad lactante y preescolar, particularmente en las zonas temporales, frontales y estructuras centrales. El efecto de la lateralidad para estructuras del lóbulo temporal (como el giro temporal superior) se han reportado a edades tempranas y adolescentes [4]. Además, es conocida que la lateralidad hemisférica cerebral relacionada a la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ aumenta conforme a la edad [63].

Tabla 3.2: Estructuras cerebrales con efecto de lateralidad en la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

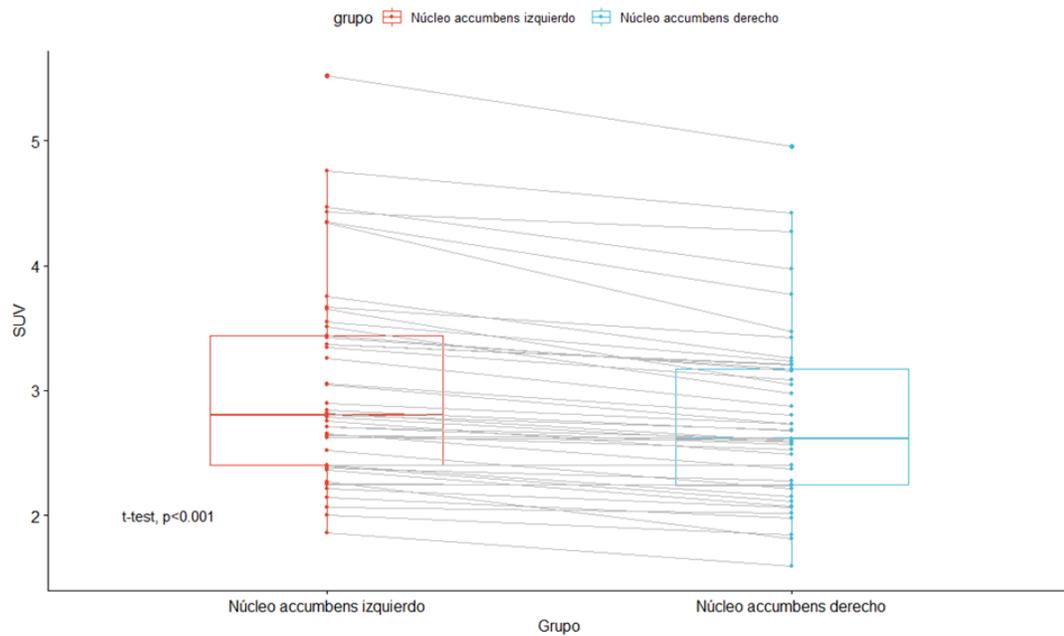
Edad (años)	Estructura	$ \Delta SUV_{L,R} > 5\%$	p-valor
1	Giro parahipocampal	7.14	<0.001
	Giro temporal superior	13.5	
	Giro orbital lateral	10.51	
	Núcleo accumbens	5.19	
	Pallidum	8.99	
2	Giro frontal superior	5.26	<0.001
	Parte anterior del giro temporal superior	22.7	
	Giro lingual	6.33	
3	Giro frontal medial	6.46	<0.001
	Giro orbital lateral	6.87	
	Giro lingual	8.61	
	Pallidum	7.34	
4	Núcleo accumbens	10.29	<0.001
	Pallidum	9.7	
5	Núcleo accumbens	8.48	<0.001
	Pallidum	7.98	
6	Parte anterior del giro temporal superior	6.05	<0.001
	Giro lingual	5.25	
	Núcleo accumbens	7.45	
1-6	Núcleo caudado	[6.67, 9.85]	<0.001
	Substantia nigra	[5.33, 10.62]	

Por otro lado, no se habían encontrado estos resultados en estructuras centrales como el núcleo accumbens, pallidum y el giro lingual. Adicionalmente, en el rango de 1 a 6 años, el núcleo caudado y la substantia nigra fueron las estructuras que tuvieron diferencias significativas del SUV . Estas estructuras cerebrales se caracterizan por su reducido tamaño en la edad preescolar ($<250 \text{ mm}^3$), el proceso de corrección y normalización de imágenes PET cerebrales puede ocasionar que errores en la delimitación de la VOI. No se encontró asimetría de la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en regiones antes reportadas como la circunvolución angular y occipital [30], los ganglios basales, ínsula y lóbulo parietal [4].

En la Figura 3.13 se muestran los gráficos de cajas de los valores *SUV* de las estructuras pareadas que tuvieron la mayor diferencia porcentual absoluta del *SUV* en algunas edades representativas (2 y 5 años).



((a)) Lateralidad en la parte anterior del giro temporal superior a los 2 años.



((b)) Lateralidad en el núcleo accumbens a los 5 años.

Figura 3.13: Gráfica de cajas (percentiles de 5-95 %) de los puntos *SUV* en estructuras pareadas.

3.7. Correlaciones cerebrales en el metabolismo cerebral de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

En la Figura 3.14 se muestra como ejemplo la matriz de correlación asociada al grupo de 1 año. Los pares de estructuras cerebrales con un valor r muy cercano a 1 reflejan una fuerte correlación lineal del SUV entre pares, es decir, que existe una dependencia de ambas estructuras cerebrales en la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ tal y como se observa en la Figura 3.15(a) al graficar los puntos SUV del giro recto derecho y el giro orbital medio derecho en forma inter-sujeto del grupo de edad a un año. Por el lado contrario, pares de estructuras cerebrales con valores r cercanos a cero tienen una débil correlación lineal, o bien, tienen una independencia de la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (ver Figura 3.15(b)).

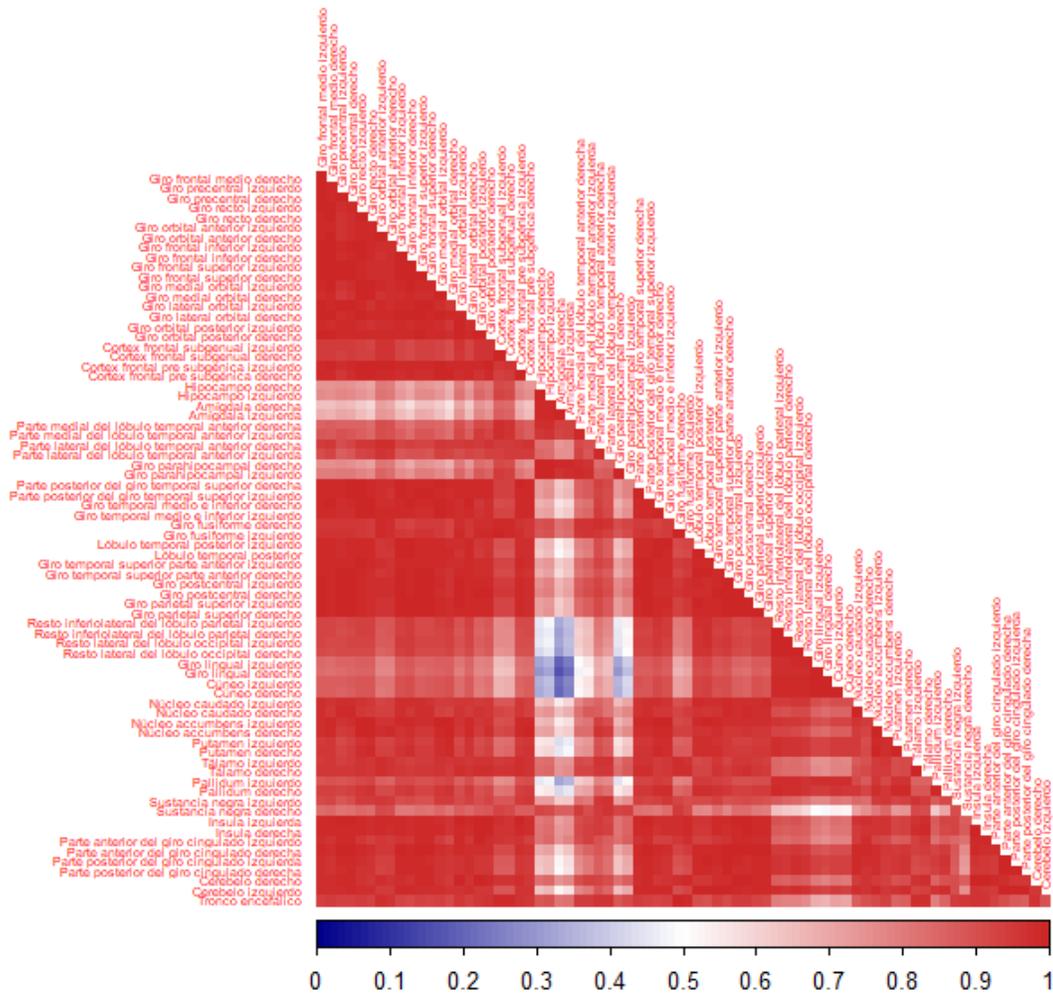
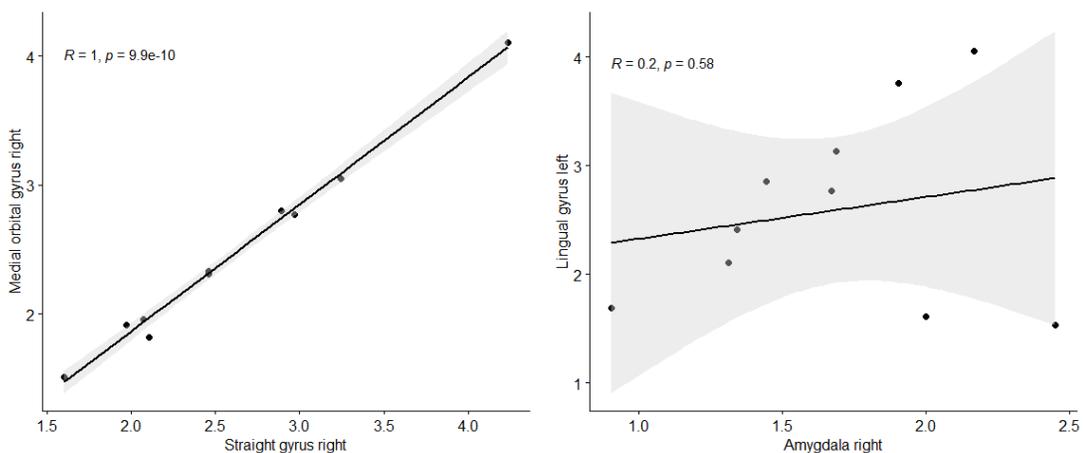


Figura 3.14: Matriz de correlación de Pearson sobre los valores SUV_{prom} de estructuras cerebrales en sujetos de 1 año.



((a)) Estructuras fuertemente correlacionadas. ((b)) Estructuras débilmente correlacionas.

Figura 3.15: Gráficas sobre los valores *SUV* inter-sujeto entre pares de estructuras cerebrales. Se muestra el ajuste lineal, el valor de *R* y el valor *p*. La banda gris representa el intervalo de confianza del 95 % dentro del ajuste.

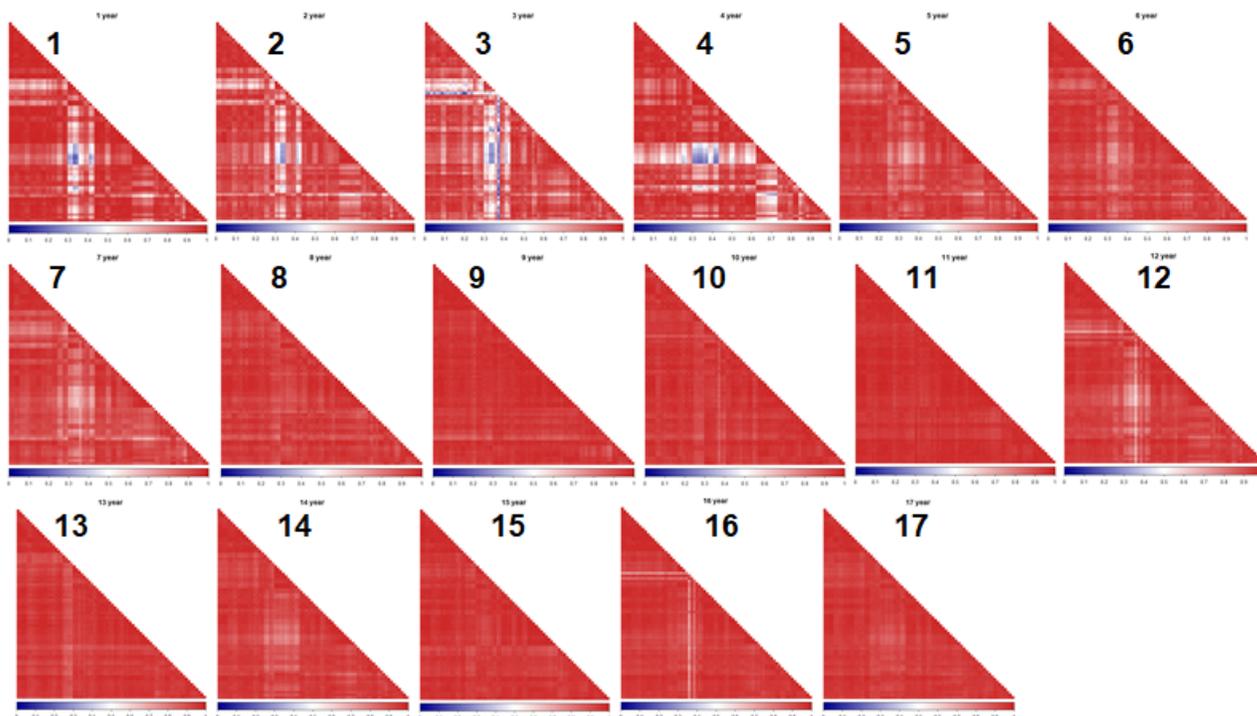


Figura 3.16: Matrices de correlación de Pearson del *SUV* en todos los grupos de edad pediátrica.

En la Figura 3.16 se muestran las matrices de correlación en todos los grupos de edades. Se observa que en función de la edad, los valores de correlación se acercan a la unidad, es decir, que existe una dependencia de la captación del radiofármaco.

Entre la edad lactante y hasta los 4 años, existe una independencia de la captación del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en mayor parte de las estructuras temporales y estructuras centrales. Esto se ha reportado anteriormente, ya que las estructuras de complejidad mayor tardan en madurar hasta la adolescencia, mientras que estructuras con funciones básicas (lóbulo frontal, occipital y parietal) [28].

Los resultados son consistentes con Q. Huang et al. 2019 [36] donde reporta una mayor organización de las estructuras cerebrales conforme a la edad bajo el mismo método, con una mayor homogeneidad en los valores de la matriz de correlación cercanos a la unidad de acuerdo al avance de la edad.

3.8. Identificación de grupos de estructuras cerebrales interrelacionadas a la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Mediante el análisis de clusters particional y jerárquico, se obtuvo el número de clusters óptimo para diferenciar grupos de estructuras cerebrales relacionadas al metabolismo glucolítico en función de la edad. De acuerdo a la Figura 3.17, el número de agrupamientos de estructuras cerebrales tiende a disminuir a lo largo del desarrollo pediátrico.

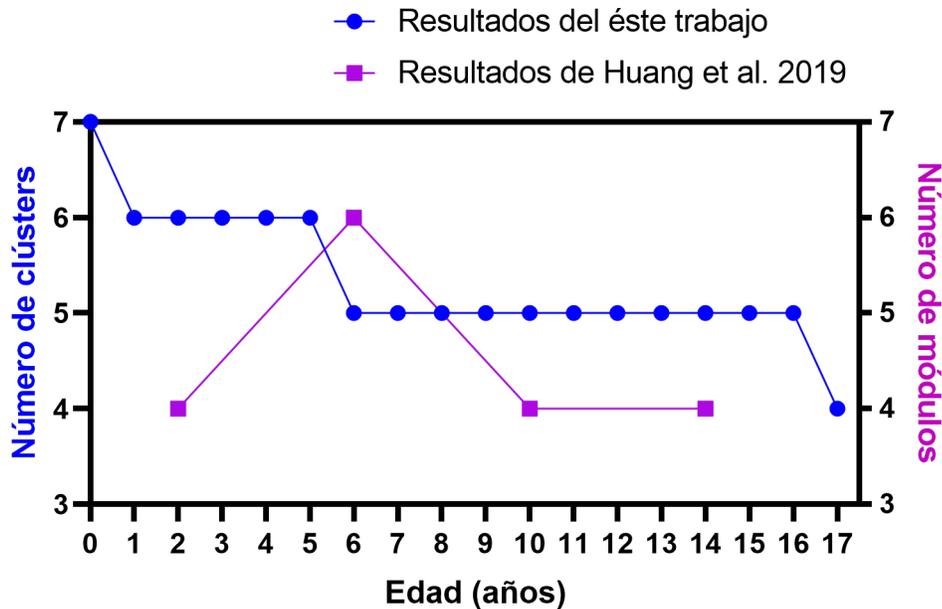


Figura 3.17: Comparación del número de clusters obtenido en cada grupo de edad en este trabajo y con el número de módulos encontrado del trabajo de Huang et al. 2019 [36].

El cambio del número de clusters ocurre entre recién nacidos a 1 año, 5 a 6 años (inicio de la edad escolar) y entre los 16 y 17 años (adolescencia tardía).

Un comportamiento análogo fue reportado por Huang et al. 2019 [36] usando un modelo de redes funcionales metabólicas, donde el número de subgrupos de estructuras (módulos²) aumentó solo en la niñez (5-8 años) y luego disminuyó. Sin embargo, el número de pacientes fue una limitante en su trabajo (N=201), en particular en la edad lactante y preescolar (<5 años), por lo que existía una ambigüedad sobre la modularidad real (el número de módulos) en esta etapa. De esta manera, la trayectoria de la disminución de grupos de estructuras cerebrales relacionadas entre sí en este trabajo es más fina con respecto al trabajo de los autores mencionados.

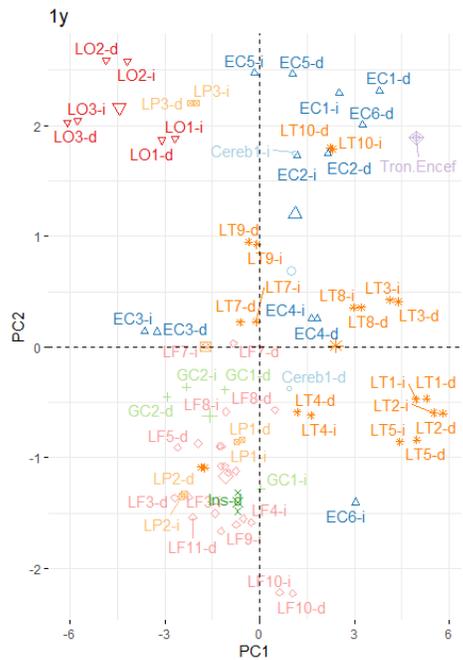
Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que, a lo largo de la edad pediátrica, existe un desarrollo en la integración metabólica glucolítica de las estructuras cerebrales, es decir, se organizan y configuran de manera homogénea hasta edades de la adolescencia. Se ha reportado que la integración funcional y estructural del cerebro está relacionada con la conectividad funcional y la transferencia de información de manera más eficiente [34, 35, 36].

Adicionalmente, se encontró un rango extenso de edad (entre los 6-16 años) donde el número de clusters es constante. La región podría estar relacionada con la etapa de estabilidad sináptica y mielinización durante el desarrollo preadolescente y adolescente [2, 8]. Ambos procesos son fuentes demandantes de energía, para mantener la velocidad y la eficiencia del flujo de información a través de regiones relativamente distantes, a medida que los axones neuronales que interconectan ciertas áreas del cerebro maduran en el tiempo [35]. Por otra parte, la región del primer incremento, seguido de una constancia del número de clusters, podría estar relacionado al aumento sináptico y conectividad entre 0 a 5 años [38].

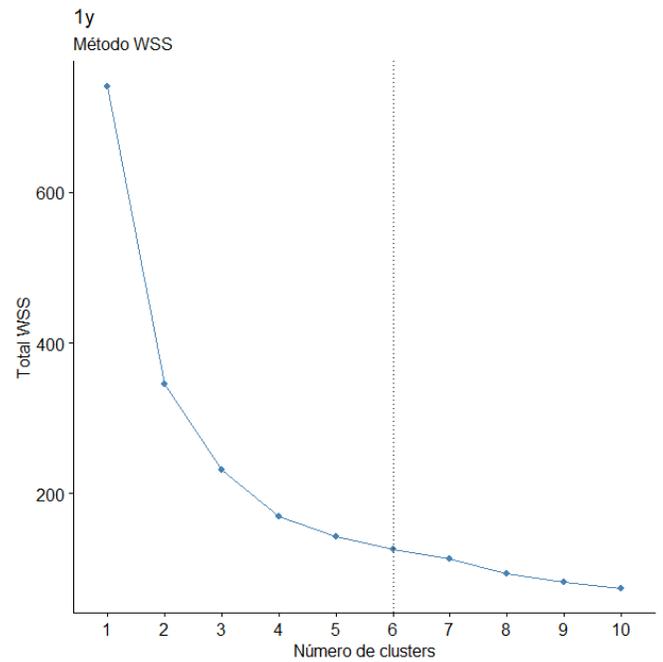
En la Figura 3.18 se muestra los resultados obtenidos del análisis de agrupamiento en pacientes pediátricos de 1 año de edad, en particular los clusters encontrados y las estructuras cerebrales que los conforman. En la proyección de componentes principales 3.18(a) se muestran los valores proyectados en el plano de máxima variación. Se observa que estructuras que corresponden al lóbulo temporal y frontal están más confinadas entre sí. En cuanto al gráfico 3.18(b) se muestra la suma total del WSS en función del número de clusters, la cual decrece porque se reduce la suma de diferencias cuadráticas entre los puntos con respecto al número de centroides elegidos.

Las posibles redes funcionales del metabolismo cerebral glucolítico están representadas por el dendrograma. Se aprecia que clusters que están más distanciados entre sí 3.18(c), están menos relacionadas en la captación del radiofármaco, por lo tanto, están más distanciadas dentro del dendrograma 3.18(d).

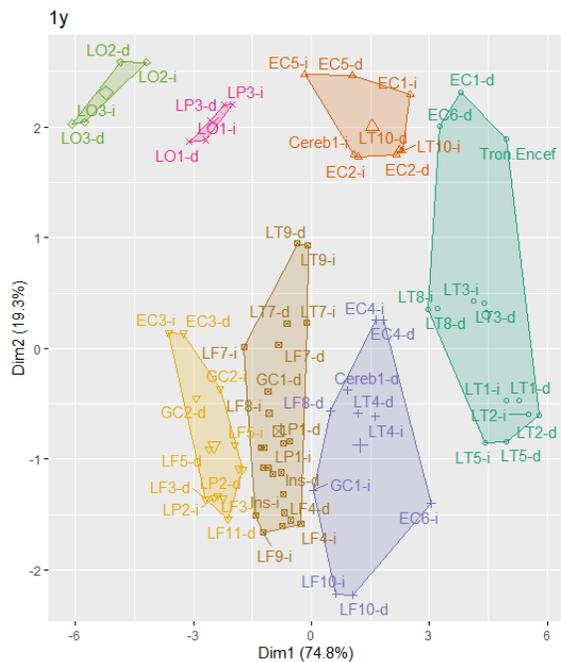
²Módulo: concepto de la teoría de grafos que se refiere al conjunto de nodos (estructuras cerebrales) que están relacionadas bajo una métrica o peso.



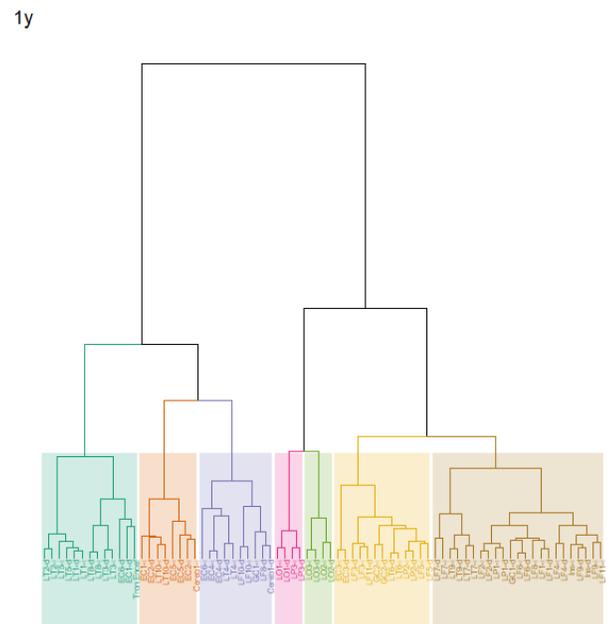
((a)) Proyección de los vectores de estructuras cerebrales en el plano compuesto por las componentes principales (PC1 y PC2).



((b)) Gráfica del método *Elbow*. La línea punteada señala el número de clusters óptimo.



((c)) Identificación de clusters.



((d)) Dendrograma.

Figura 3.18: Resultados del análisis de clusters con los datos de *SUV* individuales en las estructuras cerebrales de pacientes de 1 año.

Finalmente, las Figuras 3.19 y 3.20 se muestran los clusters y dendrogramas obtenidos a lo largo de la edad pediátrica. Se observa que las estructuras que corresponden al lóbulo occipital y centrales están segregadas con mayor frecuencia respecto a los demás subgrupos de estructuras en los grupos de edad, en particular a edades muy tempranas (>6 años). Esto podría explicar los valores r de Pearson cercanos a 0 que se observan en las matrices de correlación, es decir, estas regiones tienen a ser independientes en la captación del radiofármaco respecto a las demás regiones cerebrales [36]. Después de los 15 años, ambas regiones se integran con los demás subgrupos de estructuras.

Es conocido que las reorganizaciones de grupos de estructuras cerebrales impulsan a la red cerebral metabólica en volverse más eficiente con una mayor transmisión de información, tanto segregado como integrado, en función del gasto glucolítico [36].

Por otra parte, las estructuras del lóbulo frontal y temporal recurren a integrarse en la mayoría de las edades. Se ha reportado que estas regiones se mantienen mayormente conectadas en el tiempo, ya que tienen funciones complejas: planeación, memoria, abstracción, motora (lóbulo frontal), así como análisis e integración de información y área límbica (lóbulo temporal) [34]. Este resultado también se ha reportado por Huang et al. 2019 [36]. Este resultado es consistente con el hallazgo de que las regiones del cerebro con funciones de orden superior maduran más tarde que aquellas con funciones básicas [36, 64].

Es posible investigar a mayor profundidad las estructuras cerebrales que se integran y segregan a lo largo de la edad pediátrica, así como investigar diferencias entre la arquitectura cerebral de ambos sexos. En el futuro, se propone un nuevo método de análisis e incluiremos más sujetos para explorar las finas trayectorias de las propiedades de la red cerebral metabólica durante el desarrollo del cerebro pediátrico.

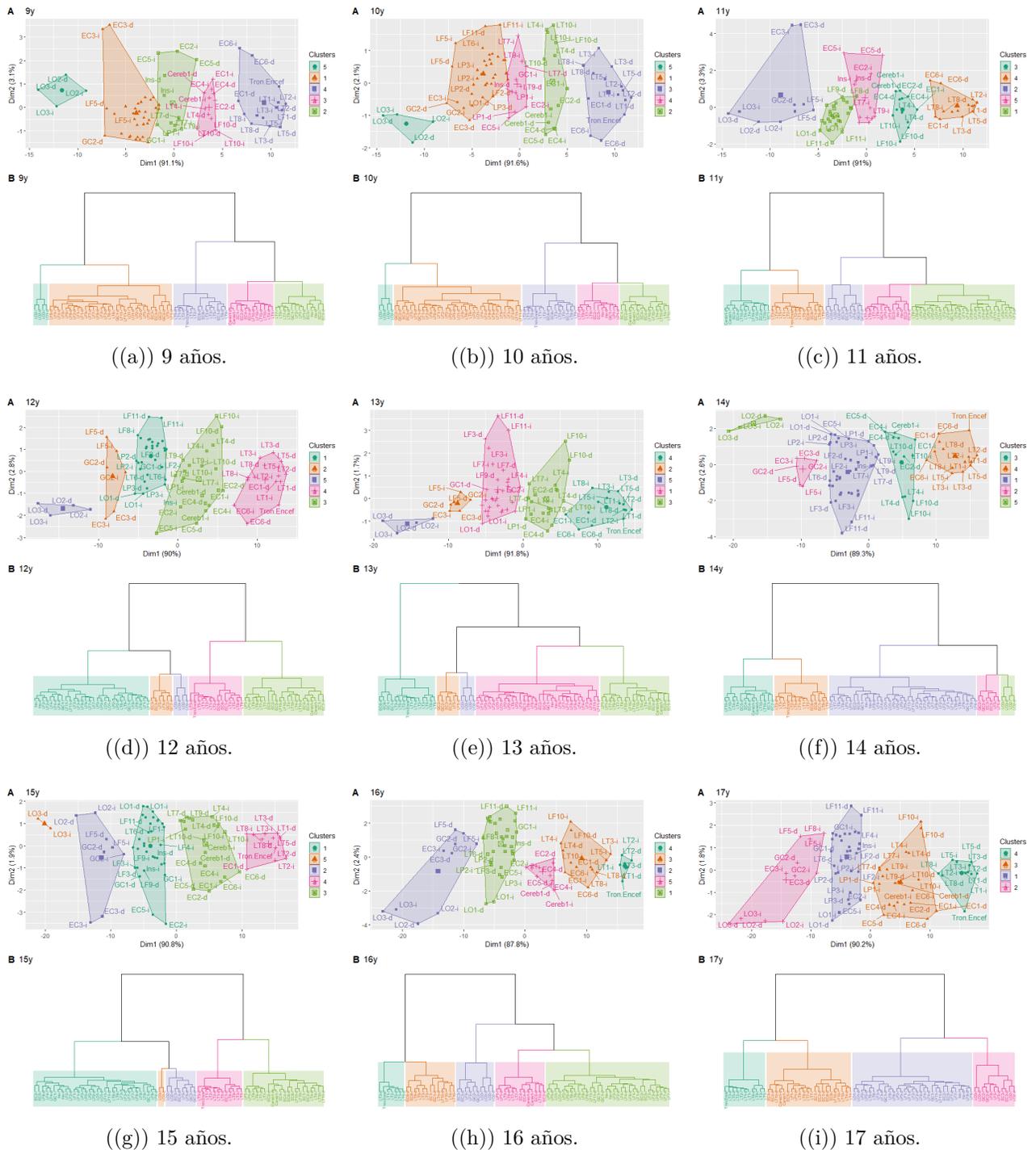


Figura 3.20: Cambios del número de clusters entre la edad 9 a 17 años. En las figuras tipo A se encuentran los subgrupos de estructuras cerebrales relacionadas, mientras que en las figuras tipo B se muestra en dendograma.

Conclusiones

En este estudio retrospectivo se midió el metabolismo glucolítico cerebral pediátrico mediante el análisis semicuantitativo de imágenes PET- ^{18}F FDG realizados en la Unidad PET/CT de la Facultad de Medicina UNAM, en 795 pacientes neurológicamente sanos, utilizando el SUV_{prom} como parámetro de medición.

Se obtuvieron los valores del SUV_{prom} en 75 estructuras corticales y subcorticales cerebrales y se evaluaron como función de la edad. El lóbulo occipital tuvo la mayor tasa metabólica en todo el rango de edad pediátrica, en particular, la estructura del cuneus. Este resultado podría deberse a que los protocolos de PET a cuerpo entero no son para estudios cerebrales, aunque se conoce que es la región cerebral con mayor captación. El lóbulo parietal y tronco encefálico tuvieron la menor tasa metabólica. Las regiones cerebrales con mayor variabilidad del SUV_{prom} correspondieron al giro cingulado, estructuras centrales y lóbulo occipital.

Se encontró un aumento monótonicamente creciente del SUV_{prom} en la mayoría de las regiones en el rango de edad de pacientes lactantes hasta la adolescencia temprana (<13 años), seguido de comportamiento estable hasta los 17 años. Este resultado es consistente con el desarrollo neuropediátrico reportado recientemente.

Durante la adolescencia media (13-17 años), no hay diferencias significativas del SUV_{prom} , así como edades cercanas entre sí. En contraste, al comparar el SUV_{prom} en pacientes lactantes, preescolar y escolar (0-12 años) respecto a sujetos de edad adolescente (>12 años) existen cambios significativos.

Se modeló el metabolismo cerebral de la ^{18}F FDG en 10 regiones principales del cerebro. En la mayoría de las regiones cerebrales, el mejor ajuste de los valores obtenidos SUV_{prom} fue una aproximación cúbica. En promedio, la tasa metabólica del cerebro total fue de $0.22 \pm 0.03/\text{año}$ con $R^2 = 0.9396$. Estos modelos pueden ser útiles para estimar a cualquier edad y región cerebral el SUV normal del radiofármaco.

Los factores de la edad como el sexo son dependientes en el metabolismo glucolítico en mayor parte de las regiones cerebrales evaluadas (lóbulos frontal, parietal, occipital, estructuras centrales y cerebro total). El sexo femenino exhibió una mayor actividad metabólica glucolítica cerebral respecto del sexo masculino en la mayor parte de la edad pediátrica. La dependencia del sexo con el SUV_{prom} aumenta a medida que los sujetos crecen, en particular a los 7, 10 años y en la edad adolescente (13-17 años). Además, el lóbulo parietal tuvo mayor impacto en la significancia en la dependencia del sexo sobre el SUV_{prom} en la mayoría de las edades.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin fueron característicos en la muestra de estudio. En promedio, a pesar de que tienen un valor SUV_{prom} mayor respecto de pacientes sin esta neoplasia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las regiones cerebrales. En consecuencia, esta neoplasia no afectó significativamente la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ a nivel regional.

Los valores SUV_{prom} normalizados con pseudo-referencias como el cerebelo y cerebro total tuvieron un comportamiento constante en todo el rango de edad pediátrico. El valor SUV relativo a cerebelo podría ser usado en clínica para identificación de anomalías del metabolismo glucolítico cerebral, ya que no depende del peso del paciente ni de la dosis inyectada.

Se encontraron efectos de asimetría en la captación del radiofármaco, principalmente en ciertas estructuras frontales (giros orbital y frontal), temporales (giro temporal y parahipocampal), occipital (giro lingual) y centrales (núcleo *accumbens*, *pallidum*, *substantia nigra*) en edades tempranas (lactancia y preescolar). Estos resultados son consistentes con el desarrollo de la lateralización funcional cerebral conforme a la edad.

Existe una homogeneización en la captación de la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ conforme la aumenta la edad del sujeto pediátrico. Este efecto está relacionado con la organización en las estructuras cerebrales a medida que se desarrolla el individuo, por lo que hay una madurez sobre cada estructura del cerebro.

Hasta donde se conoce, este es el primer trabajo retrospectivo con un gran número de estudios $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET con el fin de investigar el metabolismo glucolítico cerebral pediátrico. La metodología desarrollada puede ser útil para investigar el metabolismo cerebral en otros rangos de edad con el fin de generar nuevas referencias basales para identificar anomalías a nivel cerebral, así como explorar el metabolismo cerebral con otros radiofármacos específicos.

De acuerdo a la edad, hay una disminución grupos de estructuras segregadas, es decir, existe una mayor integración del metabolismo glucolítico en las estructuras cerebrales. La estabilidad en el número de clusters, en la edad pediátrica escolar y adolescente, podría

ser debido al proceso de poda sináptica y mielinización. El lóbulo occipital y las estructuras centrales se encuentran segregadas respecto a las demás estructuras, en mayor parte de la edad pediátrica. Mientras que los lóbulos frontales y temporales se encuentran continuamente integradas.

La medición del metabolismo glucolítico cerebral mediante el SUV_{prom} permitió investigar su dependencia con la edad, sexo, su normalización con ciertas pseudo-referencias, lateralidad y organización a nivel estructural y regional. Estos resultados podrían ser utilizados en clínica como referencias basales en la captación cerebral normal del $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ en pacientes pediátricos para identificación de anomalías del metabolismo cerebral glucolítico en cada edad y región específica. Además, se generaron imágenes PET cerebrales promedio que pueden ser usados como atlas para su valoración cualitativa.

4.0.1. Limitaciones

Se ha supuesto que los valores SUV calculados en estudios de cuerpo entero son iguales a los estudios cerebrales, sin embargo, la resolución de ambos estudios es diferente y quizá arrojaría diferentes valores.

Se necesitan más sujetos de estudio para edades lactantes y preescolar temprano (<4 años) para tener una mejor estadística en la evaluación de los cambios metabólicos por edad.

A pesar de que el uso de la anestesia disminuye el metabolismo glucolítico, es un elemento imprescindible para muchos estudios $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET pediátricos, por lo que difícilmente es posible descartarlo. Para usos clínicos, este estudio incluiría el efecto de la anestesia.

4.0.2. Trabajo futuro

Se plantea realizar el mismo análisis utilizando otros atlas conocidos y evaluar diferencias entre sí. Por otra parte, se desea caracterizar las redes cerebrales de acuerdo a la edad, midiendo su complejidad y organización con teoría de grafos o parámetros topológicos conocidos.

Finalmente, se plantea estudiar el metabolismo cerebral en adultos jóvenes (mayores a 18 años) u otros rangos de edad que requieran nuevas referencias basales.

Apéndices

A. Valores SUV_{prom} a nivel estructural del cerebro pediátrico en desarrollo con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Tabla 1: Valores SUV_{prom} (95% I.C) en estructuras que conforman la fosa posterior, por cada grupo de edad.

Región	Fosa posterior		
Edad (años)	Cerebelo derecho	Cerebelo izquierdo	Tronco encefálico
0	1.57 (1.22,1.92)	1.56 (1.18,1.94)	1.28 (1.27,1.28)
1	2.2 (1.84,2.56)	2.1 (1.71,2.49)	1.67 (1.43,1.91)
2	2.46 (2.21,2.72)	2.42 (2.14,2.69)	1.81 (1.65,1.96)
3	2.83 (2.6,3.05)	2.73 (2.49,2.98)	2.08 (1.9,2.26)
4	2.79 (2.31,3.27)	2.68 (2.31,3.04)	2.02 (1.71,2.33)
5	2.92 (2.72,3.12)	2.88 (2.67,3.08)	2.14 (1.99,2.29)
6	3.3 (3.08,3.52)	3.23 (3.01,3.45)	2.42 (2.27,2.57)
7	3.36 (3.14,3.58)	3.3 (3.08,3.52)	2.46 (2.31,2.62)
8	3.65 (3.43,3.86)	3.62 (3.4,3.84)	2.77 (2.61,2.94)
9	3.93 (3.64,4.21)	3.87 (3.58,4.16)	3.01 (2.79,3.23)
10	4.49 (4.12,4.86)	4.47 (4.09,4.84)	3.39 (3.12,3.66)
11	4.17 (3.84,4.49)	4.11 (3.79,4.44)	3.2 (2.94,3.45)
12	4.44 (4.18,4.69)	4.36 (4.12,4.61)	3.39 (3.21,3.57)
13	4.96 (4.69,5.22)	4.93 (4.66,5.19)	3.85 (3.64,4.05)
14	4.72 (4.46,4.98)	4.69 (4.43,4.94)	3.66 (3.46,3.86)
15	4.97 (4.7,5.25)	4.96 (4.68,5.23)	3.95 (3.75,4.16)
16	4.65 (4.42,4.89)	4.6 (4.37,4.83)	3.7 (3.51,3.89)
17	5.1 (4.88,5.33)	5.06 (4.83,5.28)	4.08 (3.9,4.26)

Tabla 2: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman las estructuras centrales, por cada grupo de edad.

Región	Estructuras centrales									
	Núcleo caudado izquierdo	Núcleo caudado derecho	Núcleo accumbens izquierdo	Núcleo accumbens derecho	Putamen izquierdo	Putamen derecho	Tálamo izquierdo			
0	1.22 (0.93,1.52)	1.1 (0.81,1.39)	1.38 (1.18,1.57)	1.23 (1.04,1.41)	1.87 (1.45,2.29)	1.78 (1.39,2.18)	1.63 (1.58,1.69)			
1	1.92 (1.61,2.23)	1.79 (1.5,2.08)	2.07 (1.72,2.43)	1.97 (1.64,2.29)	2.62 (2.15,3.08)	2.59 (2.12,3.05)	2.09 (1.74,2.44)			
2	2.2 (1.96,2.45)	2.04 (1.81,2.27)	2.39 (2.13,2.65)	2.29 (2.05,2.52)	2.98 (2.66,3.29)	2.94 (2.64,3.24)	2.24 (1.99,2.49)			
3	2.61 (2.35,2.87)	2.41 (2.21,2.61)	2.85 (2.56,3.14)	2.63 (2.4,2.85)	3.46 (3.06,3.87)	3.43 (3.04,3.81)	2.63 (2.37,2.89)			
4	2.54 (2.11,2.98)	2.29 (1.85,2.73)	2.85 (2.5,3.21)	2.56 (2.17,2.95)	3.56 (3.11,4)	3.51 (3.07,3.95)	2.57 (2.12,3.03)			
5	2.69 (2.46,2.91)	2.47 (2.27,2.67)	3.04 (2.8,3.28)	2.78 (2.57,2.99)	3.7 (3.42,3.98)	3.63 (3.36,3.91)	2.75 (2.55,2.95)			
6	3.02 (2.78,3.26)	2.79 (2.58,3)	3.46 (3.2,3.71)	3.2 (2.98,3.42)	4.15 (3.85,4.45)	4.09 (3.8,4.37)	3.04 (2.83,3.24)			
7	3.03 (2.84,3.22)	2.82 (2.64,3.01)	3.48 (3.27,3.68)	3.2 (3,3.39)	4.23 (3.95,4.51)	4.16 (3.88,4.43)	3.15 (2.94,3.36)			
8	3.5 (3.27,3.72)	3.16 (2.96,3.37)	3.93 (3.69,4.18)	3.55 (3.34,3.76)	4.76 (4.44,5.08)	4.62 (4.32,4.91)	3.57 (3.33,3.8)			
9	3.83 (3.53,4.14)	3.52 (3.23,3.82)	4.26 (3.92,4.59)	3.8 (3.5,4.09)	5.18 (4.76,5.6)	5.09 (4.67,5.51)	3.84 (3.54,4.13)			
10	4.22 (3.88,4.56)	3.91 (3.59,4.24)	4.79 (4.4,5.17)	4.32 (3.99,4.65)	5.78 (5.31,6.25)	5.61 (5.15,6.07)	4.4 (4.03,4.76)			
11	3.91 (3.57,4.25)	3.64 (3.3,3.97)	4.47 (4.11,4.83)	4.01 (3.68,4.34)	5.48 (5.03,5.92)	5.37 (4.93,5.81)	4.1 (3.76,4.44)			
12	4.13 (3.91,4.36)	3.81 (3.6,4.03)	4.7 (4.42,4.97)	4.21 (3.95,4.46)	5.69 (5.38,6.01)	5.59 (5.27,5.9)	4.33 (4.09,4.56)			
13	4.71 (4.44,4.98)	4.37 (4.12,4.61)	5.38 (5.08,5.69)	4.84 (4.57,5.1)	6.45 (6.08,6.81)	6.3 (5.94,6.65)	4.92 (4.63,5.2)			
14	4.41 (4.16,4.66)	4.08 (3.84,4.32)	5.04 (4.78,5.31)	4.53 (4.29,4.78)	6.04 (5.7,6.38)	5.93 (5.6,6.26)	4.65 (4.39,4.92)			
15	4.71 (4.47,4.95)	4.34 (4.12,4.56)	5.49 (5.2,5.79)	4.87 (4.62,5.12)	6.59 (6.23,6.96)	6.43 (6.07,6.78)	4.96 (4.69,5.24)			
16	4.48 (4.22,4.74)	4.14 (3.89,4.4)	5.16 (4.87,5.45)	4.63 (4.36,4.89)	6.12 (5.78,6.46)	6.01 (5.66,6.35)	4.64 (4.39,4.89)			
17	4.87 (4.65,5.1)	4.5 (4.29,4.71)	5.59 (5.33,5.85)	4.96 (4.73,5.19)	6.68 (6.36,6.99)	6.55 (6.24,6.86)	5.11 (4.88,5.34)			

Tabla 3: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman las estructuras centrales, ínsula y giro cingulado, por cada grupo de edad.

Región	Estructuras centrales							Ínsula y Giro cingulado	
	Tálamo derecho	Pallidum izquierdo	Pallidum derecho	Sustancia negra izquierdo	Sustancia negra derecho	Parte posterior del giro cingulado derecha	Ínsula izquierda		
0	1.6 (1.57,1.62)	1.67 (1.37,1.97)	1.57 (1.34,1.79)	1.48 (1.46,1.5)	1.51 (1.43,1.59)	1.59 (0.97,2.2)	1.66 (1.26,2.06)		
1	2.08 (1.73,2.43)	2.16 (1.8,2.52)	2.05 (1.7,2.4)	1.84 (1.53,2.15)	2 (1.64,2.37)	2.6 (2.13,3.07)	2.4 (2,2.79)		
2	2.22 (1.96,2.48)	2.55 (2.24,2.85)	2.43 (2.15,2.71)	1.99 (1.79,2.18)	2.09 (1.89,2.3)	2.89 (2.57,3.21)	2.63 (2.39,2.87)		
3	2.62 (2.37,2.88)	3.06 (2.68,3.44)	2.79 (2.5,3.09)	2.33 (2.05,2.61)	2.51 (2.21,2.81)	3.54 (3.21,3.87)	3.01 (2.77,3.25)		
4	2.57 (2.1,3.03)	3.03 (2.67,3.39)	2.74 (2.41,3.06)	2.31 (2,2.61)	2.55 (2.01,3.09)	3.33 (2.84,3.81)	3.06 (2.54,3.59)		
5	2.77 (2.57,2.97)	3.12 (2.88,3.36)	2.87 (2.66,3.08)	2.39 (2.22,2.57)	2.55 (2.35,2.75)	3.66 (3.38,3.95)	3.2 (2.97,3.43)		
6	3.1 (2.88,3.33)	3.61 (3.34,3.89)	3.28 (3.06,3.51)	2.65 (2.47,2.84)	2.82 (2.62,3.02)	4.15 (3.84,4.47)	3.61 (3.37,3.85)		
7	3.19 (2.97,3.4)	3.67 (3.43,3.92)	3.34 (3.11,3.57)	2.74 (2.56,2.91)	2.91 (2.71,3.11)	4.23 (3.93,4.53)	3.68 (3.45,3.91)		
8	3.56 (3.33,3.79)	4.16 (3.89,4.43)	3.71 (3.47,3.95)	3.05 (2.85,3.25)	3.23 (3.03,3.43)	4.84 (4.53,5.16)	4.14 (3.88,4.41)		
9	3.83 (3.52,4.13)	4.5 (4.12,4.87)	4.02 (3.69,4.36)	3.33 (3.07,3.6)	3.48 (3.21,3.75)	5.13 (4.75,5.52)	4.43 (4.08,4.78)		
10	4.41 (4.05,4.78)	5.06 (4.64,5.48)	4.53 (4.16,4.91)	3.73 (3.41,4.06)	3.9 (3.56,4.25)	5.92 (5.45,6.39)	5.07 (4.67,5.46)		
11	4.14 (3.78,4.49)	4.82 (4.42,5.23)	4.33 (3.98,4.68)	3.6 (3.3,3.91)	3.74 (3.42,4.06)	5.48 (5,5.96)	4.7 (4.32,5.09)		
12	4.38 (4.14,4.62)	5 (4.71,5.3)	4.48 (4.21,4.75)	3.8 (3.6,4.01)	4.01 (3.79,4.23)	5.72 (5.37,6.06)	4.93 (4.66,5.21)		
13	4.99 (4.7,5.28)	5.66 (5.33,5.99)	5.04 (4.75,5.34)	4.32 (4.08,4.56)	4.52 (4.26,4.78)	6.43 (6.06,6.79)	5.52 (5.2,5.83)		
14	4.72 (4.45,5)	5.29 (5.01,5.58)	4.8 (4.54,5.07)	4.09 (3.84,4.34)	4.29 (4.02,4.57)	6.06 (5.72,6.39)	5.26 (4.96,5.55)		
15	5.03 (4.75,5.31)	5.7 (5.39,6.02)	5.13 (4.84,5.41)	4.47 (4.22,4.71)	4.67 (4.42,4.93)	6.43 (6.07,6.8)	5.59 (5.29,5.9)		
16	4.67 (4.42,4.92)	5.33 (5.04,5.63)	4.86 (4.58,5.14)	4.16 (3.92,4.4)	4.33 (4.09,4.58)	5.94 (5.63,6.26)	5.22 (4.94,5.5)		
17	5.18 (4.95,5.41)	5.76 (5.47,6.05)	5.25 (5,5.51)	4.63 (4.41,4.85)	4.86 (4.63,5.09)	6.54 (6.24,6.85)	5.68 (5.41,5.95)		

Tabla 4: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman la ínsula y giro cingulado y lóbulo occipital, por cada grupo de edad.

Región	Ínsula y giro cingulado				Lóbulo Occipital			
	Insula derecha	Parte anterior del giro cingulado izquierdo	Parte anterior del giro cingulado derecha	Parte posterior del giro cingulado izquierda	Resto lateral del lóbulo occipital izquierdo	Resto lateral del lóbulo occipital derecho	Giro lingual izquierdo	
0	1.64 (1.29,1.99)	1.41 (0.89,1.93)	1.47 (0.97,1.97)	1.55 (0.92,2.17)	1.66 (0.74,2.58)	1.69 (0.79,2.59)	1.73 (0.96,2.51)	
1	2.4 (2,2.81)	2.33 (1.94,2.73)	2.41 (1.98,2.84)	2.52 (2.08,2.96)	2.48 (1.95,3.01)	2.53 (1.98,3.07)	2.59 (2.04,3.14)	
2	2.63 (2.4,2.86)	2.51 (2.26,2.75)	2.64 (2.36,2.92)	2.8 (2.5,3.11)	2.83 (2.49,3.16)	2.89 (2.54,3.24)	3.08 (2.67,3.49)	
3	3 (2.77,3.23)	3.01 (2.79,3.23)	3.2 (2.95,3.44)	3.43 (3.13,3.73)	3.33 (2.97,3.68)	3.43 (3.05,3.81)	3.68 (3.23,4.12)	
4	3.07 (2.54,3.6)	2.93 (2.39,3.46)	3.04 (2.56,3.51)	3.21 (2.71,3.72)	3.3 (2.88,3.73)	3.37 (2.91,3.82)	3.58 (3.05,4.12)	
5	3.17 (2.95,3.39)	3.09 (2.86,3.33)	3.26 (3.01,3.5)	3.51 (3.23,3.78)	3.51 (3.24,3.78)	3.59 (3.3,3.87)	3.91 (3.59,4.22)	
6	3.6 (3.37,3.83)	3.55 (3.28,3.83)	3.79 (3.5,4.08)	3.96 (3.65,4.27)	3.98 (3.67,4.28)	4.09 (3.77,4.41)	4.47 (4.09,4.85)	
7	3.65 (3.42,3.88)	3.61 (3.38,3.84)	3.84 (3.59,4.09)	4.05 (3.77,4.34)	4.04 (3.74,4.34)	4.09 (3.79,4.4)	4.44 (4.11,4.76)	
8	4.05 (3.79,4.31)	4.04 (3.79,4.28)	4.32 (4.06,4.58)	4.63 (4.33,4.94)	4.47 (4.19,4.75)	4.53 (4.24,4.81)	5.01 (4.7,5.33)	
9	4.43 (4.07,4.78)	4.4 (4.05,4.75)	4.7 (4.31,5.08)	4.92 (4.56,5.28)	4.81 (4.43,5.19)	4.9 (4.52,5.29)	5.36 (4.96,5.75)	
10	5.01 (4.61,5.41)	4.93 (4.55,5.32)	5.28 (4.87,5.7)	5.68 (5.23,6.12)	5.51 (5.06,5.96)	5.58 (5.13,6.03)	6.17 (5.64,6.71)	
11	4.69 (4.3,5.08)	4.66 (4.25,5.08)	4.97 (4.52,5.43)	5.24 (4.78,5.7)	5.05 (4.62,5.49)	5.18 (4.72,5.63)	5.66 (5.17,6.14)	
12	4.93 (4.66,5.21)	4.94 (4.64,5.24)	5.25 (4.93,5.57)	5.46 (5.14,5.79)	5.2 (4.89,5.52)	5.32 (4.99,5.65)	5.89 (5.52,6.26)	
13	5.46 (5.15,5.77)	5.5 (5.22,5.79)	5.86 (5.56,6.17)	6.12 (5.79,6.46)	5.88 (5.55,6.21)	5.97 (5.63,6.3)	6.7 (6.32,7.09)	
14	5.22 (4.93,5.51)	5.2 (4.92,5.48)	5.53 (5.24,5.82)	5.78 (5.46,6.1)	5.52 (5.21,5.84)	5.58 (5.26,5.89)	6.28 (5.92,6.65)	
15	5.55 (5.25,5.86)	5.53 (5.24,5.82)	5.9 (5.58,6.21)	6.14 (5.8,6.49)	5.81 (5.49,6.12)	5.88 (5.55,6.21)	6.57 (6.18,6.97)	
16	5.2 (4.92,5.47)	5.17 (4.88,5.46)	5.52 (5.2,5.83)	5.66 (5.36,5.96)	5.42 (5.14,5.7)	5.53 (5.23,5.83)	6.17 (5.83,6.51)	
17	5.65 (5.38,5.91)	5.65 (5.38,5.91)	6.03 (5.75,6.3)	6.25 (5.96,6.54)	5.92 (5.64,6.21)	6.01 (5.73,6.3)	6.74 (6.41,7.07)	

Tabla 5: Valores SUV_{prom} (95% I.C) en estructuras que conforman el lóbulo occipital y parietal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Occipital				Lóbulo Parietal			
	Giro lingual derecho	Cúneo izquierdo	Cúneo derecho	Giro postcentral izquierdo	Giro postcentral derecho	Giro parietal superior izquierdo	Giro parietal superior derecho	Giro parietal superior derecho
0	1.81 (0.95,2.67)	1.89 (0.94,2.84)	1.92 (0.95,2.88)	1.66 (1.21,2.11)	1.69 (1.27,2.1)	1.65 (0.73,2.56)	1.68 (0.84,2.53)	
1	2.65 (2.1,3.2)	2.78 (2.16,3.39)	2.81 (2.19,3.44)	2.38 (1.99,2.77)	2.35 (1.99,2.72)	2.6 (2.12,3.08)	2.58 (2.12,3.04)	
2	3.27 (2.81,3.74)	3.29 (2.87,3.71)	3.36 (2.92,3.79)	2.55 (2.32,2.79)	2.62 (2.37,2.88)	2.83 (2.56,3.11)	2.86 (2.58,3.13)	
3	3.93 (3.43,4.43)	3.95 (3.47,4.42)	4.05 (3.57,4.53)	2.97 (2.73,3.22)	2.99 (2.76,3.22)	3.33 (3.07,3.6)	3.37 (3.09,3.64)	
4	3.76 (3.22,4.3)	3.77 (3.28,4.26)	3.86 (3.36,4.37)	2.98 (2.47,3.5)	2.99 (2.46,3.52)	3.29 (2.74,3.84)	3.27 (2.72,3.81)	
5	4.11 (3.77,4.46)	4.17 (3.84,4.51)	4.29 (3.94,4.64)	3.11 (2.89,3.34)	3.16 (2.93,3.39)	3.48 (3.23,3.74)	3.5 (3.24,3.77)	
6	4.72 (4.34,5.11)	4.78 (4.41,5.15)	4.97 (4.56,5.37)	3.5 (3.26,3.74)	3.56 (3.32,3.8)	3.95 (3.69,4.22)	4.01 (3.73,4.3)	
7	4.69 (4.32,5.06)	4.83 (4.47,5.19)	4.96 (4.57,5.34)	3.59 (3.36,3.82)	3.64 (3.4,3.87)	4.07 (3.78,4.35)	4.07 (3.79,4.35)	
8	5.21 (4.87,5.55)	5.41 (5.07,5.75)	5.54 (5.19,5.89)	4.01 (3.75,4.26)	4.02 (3.76,4.28)	4.54 (4.25,4.84)	4.52 (4.23,4.8)	
9	5.6 (5.19,6.02)	5.73 (5.29,6.18)	5.95 (5.5,6.39)	4.3 (3.96,4.65)	4.37 (4,4.74)	4.86 (4.46,5.25)	4.85 (4.45,5.25)	
10	6.46 (5.9,7.03)	6.69 (6.1,7.27)	6.87 (6.29,7.45)	4.94 (4.56,5.32)	4.96 (4.56,5.36)	5.54 (5.11,5.98)	5.57 (5.13,6.01)	
11	5.94 (5.43,6.45)	6.18 (5.65,6.71)	6.33 (5.79,6.88)	4.57 (4.17,4.96)	4.67 (4.25,5.08)	5.11 (4.67,5.55)	5.14 (4.69,5.59)	
12	6.13 (5.74,6.52)	6.42 (6.02,6.82)	6.61 (6.17,7.04)	4.71 (4.45,4.97)	4.8 (4.53,5.08)	5.31 (4.99,5.63)	5.34 (5.02,5.67)	
13	6.96 (6.55,7.37)	7.25 (6.82,7.68)	7.47 (7.03,7.9)	5.24 (4.94,5.53)	5.32 (5.02,5.62)	5.85 (5.53,6.18)	5.88 (5.55,6.2)	
14	6.5 (6.12,6.88)	6.83 (6.43,7.23)	7 (6.58,7.42)	4.99 (4.72,5.27)	5.07 (4.8,5.34)	5.61 (5.31,5.92)	5.6 (5.29,5.9)	
15	6.85 (6.44,7.26)	7.21 (6.79,7.64)	7.4 (6.96,7.85)	5.26 (4.97,5.55)	5.34 (5.04,5.64)	5.84 (5.51,6.17)	5.89 (5.56,6.23)	
16	6.45 (6.08,6.81)	6.73 (6.36,7.09)	6.91 (6.53,7.29)	4.93 (4.68,5.18)	5.01 (4.75,5.26)	5.47 (5.19,5.75)	5.48 (5.2,5.76)	
17	7 (6.66,7.34)	7.34 (6.99,7.69)	7.52 (7.16,7.87)	5.35 (5.1,5.61)	5.44 (5.18,5.71)	5.95 (5.67,6.24)	5.99 (5.7,6.27)	

Tabla 6: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo parietal y temporal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Parietal		Lóbulo Temporal				
	Resto inferiolateral del lóbulo parietal izquierdo	Resto inferiolateral del lóbulo parietal derecho	Hipocampo derecho	Hipocampo izquierdo	Amígdala derecha	Amígdala izquierda	Parte medial del lóbulo temporal anterior derecha
0	1.62 (0.64,2.6)	1.62 (0.67,2.57)	1.14 (1.02,1.26)	1.21 (1.11,1.31)	1.13 (1.1,1.16)	1.21 (1.19,1.23)	1.08 (0.75,1.42)
1	2.4 (1.86,2.95)	2.42 (1.88,2.97)	1.74 (1.45,2.03)	1.77 (1.49,2.05)	1.69 (1.41,1.97)	1.72 (1.44,2)	1.79 (1.53,2.05)
2	2.68 (2.36,2.99)	2.71 (2.4,3.03)	1.86 (1.7,2.03)	1.87 (1.7,2.05)	1.84 (1.66,2.02)	1.84 (1.67,2.01)	2.01 (1.81,2.21)
3	3.16 (2.83,3.48)	3.19 (2.84,3.54)	2.1 (1.96,2.24)	2.12 (1.99,2.25)	2.05 (1.9,2.19)	2.08 (1.95,2.22)	2.22 (2.1,2.35)
4	3.1 (2.69,3.5)	3.09 (2.69,3.49)	2.13 (1.6,2.67)	2.18 (1.65,2.7)	2.13 (1.56,2.7)	2.17 (1.61,2.74)	2.32 (1.78,2.86)
5	3.42 (3.15,3.69)	3.42 (3.15,3.69)	2.14 (1.98,2.29)	2.21 (2.05,2.36)	2.12 (1.97,2.28)	2.19 (2.03,2.35)	2.32 (2.15,2.49)
6	3.84 (3.55,4.12)	3.88 (3.59,4.18)	2.45 (2.3,2.6)	2.45 (2.3,2.6)	2.41 (2.25,2.56)	2.42 (2.27,2.57)	2.64 (2.45,2.83)
7	3.97 (3.69,4.25)	3.95 (3.67,4.23)	2.44 (2.28,2.6)	2.47 (2.31,2.62)	2.38 (2.21,2.55)	2.42 (2.26,2.58)	2.71 (2.49,2.92)
8	4.44 (4.15,4.73)	4.4 (4.12,4.68)	2.72 (2.55,2.89)	2.79 (2.62,2.97)	2.66 (2.5,2.82)	2.75 (2.57,2.92)	2.91 (2.74,3.09)
9	4.74 (4.34,5.15)	4.77 (4.36,5.19)	2.98 (2.75,3.22)	3.05 (2.82,3.29)	2.93 (2.7,3.16)	3.03 (2.79,3.26)	3.14 (2.89,3.39)
10	5.5 (5.06,5.93)	5.42 (4.99,5.85)	3.38 (3.11,3.64)	3.48 (3.21,3.76)	3.29 (3.03,3.55)	3.42 (3.15,3.69)	3.57 (3.29,3.85)
11	5.01 (4.58,5.45)	5.05 (4.6,5.49)	3.17 (2.92,3.41)	3.23 (2.99,3.47)	3.12 (2.88,3.36)	3.17 (2.94,3.41)	3.33 (3.05,3.6)
12	5.15 (4.84,5.46)	5.19 (4.87,5.52)	3.41 (3.21,3.61)	3.46 (3.26,3.67)	3.34 (3.14,3.54)	3.44 (3.23,3.65)	3.49 (3.28,3.71)
13	5.75 (5.42,6.08)	5.73 (5.41,6.05)	3.8 (3.6,3.99)	3.89 (3.69,4.09)	3.71 (3.52,3.91)	3.83 (3.62,4.03)	3.91 (3.71,4.11)
14	5.49 (5.19,5.78)	5.46 (5.17,5.74)	3.66 (3.44,3.88)	3.75 (3.52,3.98)	3.58 (3.36,3.8)	3.69 (3.47,3.92)	3.78 (3.55,4.01)
15	5.73 (5.41,6.05)	5.75 (5.42,6.08)	3.87 (3.68,4.07)	3.98 (3.77,4.18)	3.79 (3.59,3.98)	3.94 (3.74,4.15)	3.91 (3.71,4.11)
16	5.32 (5.04,5.59)	5.35 (5.08,5.63)	3.66 (3.46,3.86)	3.76 (3.55,3.97)	3.6 (3.4,3.8)	3.74 (3.52,3.95)	3.61 (3.41,3.82)
17	5.76 (5.48,6.04)	5.79 (5.51,6.07)	4 (3.81,4.18)	4.08 (3.89,4.27)	3.92 (3.74,4.11)	4.05 (3.86,4.24)	4.04 (3.84,4.24)

Tabla 7: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo temporal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Temporal							
	Parte medial del lóbulo temporal anterior izquierda	Parte lateral del lóbulo temporal anterior derecha	Parte lateral del lóbulo temporal anterior izquierda	Giro parahipocampal derecho	Giro parahipocampal izquierdo	Parte posterior del giro temporal superior derecha	Parte posterior del giro temporal superior izquierda	
0	1.12 (0.76,1.48)	1.21 (0.62,1.79)	1.25 (0.76,1.73)	1.08 (0.9,1.26)	1.16 (0.99,1.33)	1.61 (1.12,2.09)	1.56 (1.05,2.07)	
1	1.82 (1.56,2.08)	2.17 (1.79,2.55)	2.12 (1.74,2.51)	1.79 (1.49,2.09)	1.85 (1.54,2.15)	2.51 (2.06,2.97)	2.51 (2.05,2.96)	
2	2.06 (1.86,2.26)	2.44 (2.18,2.7)	2.35 (2.1,2.61)	1.88 (1.71,2.05)	1.96 (1.78,2.15)	2.84 (2.55,3.12)	2.79 (2.51,3.08)	
3	2.23 (2.07,2.39)	2.78 (2.57,2.98)	2.71 (2.47,2.94)	2.12 (1.97,2.26)	2.23 (2.08,2.38)	3.28 (2.99,3.57)	3.23 (2.96,3.51)	
4	2.36 (1.84,2.89)	2.83 (2.31,3.36)	2.81 (2.29,3.32)	2.21 (1.64,2.79)	2.32 (1.77,2.88)	3.29 (2.76,3.83)	3.3 (2.79,3.81)	
5	2.44 (2.26,2.62)	2.92 (2.7,3.13)	2.92 (2.69,3.14)	2.2 (2.04,2.36)	2.39 (2.22,2.57)	3.46 (3.21,3.72)	3.43 (3.18,3.68)	
6	2.75 (2.58,2.92)	3.25 (3.04,3.47)	3.29 (3.06,3.52)	2.48 (2.32,2.64)	2.62 (2.45,2.78)	3.95 (3.69,4.21)	3.9 (3.62,4.18)	
7	2.77 (2.58,2.96)	3.3 (3.09,3.52)	3.27 (3.06,3.47)	2.49 (2.32,2.66)	2.64 (2.47,2.81)	3.96 (3.7,4.22)	3.92 (3.66,4.17)	
8	3.05 (2.87,3.24)	3.59 (3.39,3.8)	3.67 (3.43,3.92)	2.77 (2.6,2.94)	2.98 (2.8,3.17)	4.39 (4.13,4.66)	4.38 (4.11,4.66)	
9	3.29 (3.04,3.54)	3.9 (3.58,4.22)	3.94 (3.62,4.25)	3.01 (2.77,3.25)	3.22 (2.97,3.46)	4.75 (4.37,5.12)	4.65 (4.29,5.01)	
10	3.73 (3.45,4.02)	4.38 (4.05,4.71)	4.51 (4.15,4.86)	3.4 (3.14,3.66)	3.66 (3.38,3.93)	5.39 (4.96,5.81)	5.42 (5,5.84)	
11	3.45 (3.18,3.71)	4.12 (3.76,4.48)	4.18 (3.83,4.53)	3.19 (2.94,3.44)	3.36 (3.12,3.61)	5.03 (4.6,5.47)	4.97 (4.56,5.39)	
12	3.7 (3.47,3.92)	4.32 (4.05,4.58)	4.42 (4.15,4.68)	3.41 (3.2,3.61)	3.63 (3.41,3.85)	5.27 (4.96,5.59)	5.17 (4.88,5.47)	
13	4.06 (3.84,4.27)	4.82 (4.57,5.07)	4.88 (4.6,5.16)	3.83 (3.64,4.03)	4.08 (3.87,4.28)	5.91 (5.58,6.24)	5.82 (5.48,6.15)	
14	3.92 (3.69,4.16)	4.6 (4.34,4.87)	4.57 (4.3,4.84)	3.68 (3.45,3.9)	3.92 (3.69,4.15)	5.55 (5.25,5.85)	5.5 (5.2,5.81)	
15	4.09 (3.88,4.3)	4.83 (4.58,5.08)	4.87 (4.61,5.14)	3.87 (3.68,4.06)	4.13 (3.92,4.34)	5.93 (5.59,6.26)	5.84 (5.52,6.16)	
16	3.86 (3.67,4.06)	4.48 (4.25,4.71)	4.56 (4.31,4.81)	3.67 (3.48,3.86)	3.93 (3.72,4.13)	5.54 (5.25,5.83)	5.46 (5.17,5.74)	
17	4.22 (4.02,4.41)	4.92 (4.69,5.14)	4.96 (4.73,5.2)	4.01 (3.82,4.19)	4.28 (4.08,4.48)	5.99 (5.71,6.27)	5.89 (5.62,6.16)	

Tabla 8: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo temporal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Temporal									
	Giro temporal medio e inferior derecho	Giro temporal medio e inferior izquierdo	Giro fusiforme derecho	Giro fusiforme izquierdo	Lóbulo temporal posterior izquierdo	Lóbulo temporal posterior	Giro temporal superior parte anterior izquierdo	Giro temporal superior parte anterior derecho		
0	1.41 (0.66,2.15)	1.38 (0.67,2.09)	1.21 (0.82,1.6)	1.25 (0.8,1.69)	1.44 (0.69,2.18)	1.48 (0.74,2.21)	1.11 (0.84,1.38)	1.26 (0.91,1.6)		
1	2.33 (1.9,2.76)	2.28 (1.85,2.7)	1.92 (1.62,2.21)	1.94 (1.65,2.23)	2.26 (1.82,2.69)	2.28 (1.86,2.7)	1.96 (1.64,2.27)	1.96 (1.66,2.26)		
2	2.57 (2.31,2.83)	2.5 (2.26,2.74)	2.1 (1.91,2.3)	2.14 (1.92,2.36)	2.48 (2.23,2.73)	2.54 (2.29,2.79)	2.31 (2.04,2.59)	2.84 (2.55,3.12)		
3	2.91 (2.67,3.14)	2.87 (2.62,3.12)	2.35 (2.19,2.5)	2.36 (2.2,2.53)	2.89 (2.67,3.12)	2.96 (2.71,3.2)	2.63 (2.43,2.84)	2.82 (2.6,3.04)		
4	2.96 (2.52,3.4)	2.95 (2.54,3.36)	2.4 (1.98,2.82)	2.43 (2.02,2.85)	2.91 (2.49,3.33)	2.95 (2.52,3.39)	2.61 (2.23,2.99)	2.69 (2.29,3.1)		
5	3.1 (2.87,3.33)	3.1 (2.87,3.34)	2.47 (2.29,2.65)	2.55 (2.37,2.74)	3.07 (2.84,3.31)	3.13 (2.89,3.37)	2.74 (2.53,2.94)	2.87 (2.65,3.09)		
6	3.52 (3.27,3.77)	3.51 (3.26,3.77)	2.75 (2.57,2.94)	2.81 (2.63,3)	3.47 (3.23,3.72)	3.58 (3.32,3.83)	3.19 (2.97,3.42)	3.31 (3.08,3.54)		
7	3.52 (3.29,3.75)	3.53 (3.31,3.76)	2.8 (2.62,2.98)	2.86 (2.68,3.04)	3.52 (3.29,3.76)	3.58 (3.34,3.82)	3.17 (2.97,3.37)	3.36 (3.13,3.6)		
8	3.95 (3.71,4.19)	3.99 (3.73,4.24)	3.1 (2.91,3.3)	3.22 (3.01,3.43)	3.95 (3.71,4.19)	3.98 (3.74,4.22)	3.55 (3.33,3.78)	3.64 (3.42,3.87)		
9	4.27 (3.91,4.62)	4.26 (3.92,4.6)	3.36 (3.1,3.63)	3.45 (3.18,3.73)	4.22 (3.89,4.55)	4.3 (3.96,4.65)	3.8 (3.51,4.1)	4.04 (3.7,4.38)		
10	4.79 (4.42,5.16)	4.92 (4.53,5.3)	3.82 (3.54,4.11)	3.96 (3.66,4.26)	4.86 (4.48,5.23)	4.88 (4.5,5.25)	4.4 (4.05,4.74)	4.53 (4.18,4.89)		
11	4.5 (4.12,4.88)	4.51 (4.14,4.87)	3.56 (3.28,3.83)	3.66 (3.38,3.94)	4.45 (4.09,4.82)	4.54 (4.15,4.94)	4.05 (3.7,4.4)	4.24 (3.87,4.61)		
12	4.67 (4.39,4.96)	4.68 (4.41,4.96)	3.74 (3.53,3.94)	3.83 (3.61,4.05)	4.63 (4.36,4.9)	4.72 (4.43,5.01)	4.26 (4,4.52)	4.44 (4.17,4.71)		
13	5.26 (4.98,5.54)	5.25 (4.96,5.54)	4.21 (3.99,4.44)	4.3 (4.07,4.52)	5.16 (4.89,5.44)	5.21 (4.94,5.49)	4.76 (4.48,5.04)	4.96 (4.69,5.24)		
14	4.96 (4.71,5.22)	5 (4.73,5.27)	4 (3.8,4.21)	4.12 (3.9,4.33)	4.93 (4.67,5.19)	4.96 (4.7,5.22)	4.42 (4.18,4.67)	4.66 (4.41,4.92)		
15	5.24 (4.96,5.53)	5.28 (4.99,5.57)	4.24 (4.04,4.45)	4.35 (4.13,4.56)	5.15 (4.87,5.42)	5.2 (4.93,5.48)	4.68 (4.43,4.93)	4.98 (4.71,5.25)		
16	4.92 (4.67,5.18)	4.91 (4.65,5.17)	4.03 (3.83,4.23)	4.11 (3.89,4.32)	4.83 (4.58,5.07)	4.87 (4.62,5.11)	4.39 (4.16,4.63)	4.61 (4.38,4.84)		
17	5.33 (5.08,5.57)	5.33 (5.09,5.58)	4.41 (4.22,4.61)	4.47 (4.27,4.68)	5.23 (4.99,5.47)	5.29 (5.05,5.54)	4.76 (4.54,4.99)	5.05 (4.81,5.29)		

Tabla 9: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo frontal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Frontal									
	Giro frontal medio izquierdo	Giro frontal medio derecho	Giro precentral izquierdo	Giro precentral derecho	Giro recto izquierdo	Giro recto derecho	Giro orbital anterior izquierdo			
0	1.54 (0.75,2.34)	1.52 (0.73,2.31)	1.69 (1.26,2.12)	1.67 (1.23,2.11)	1.48 (0.79,2.18)	1.49 (0.79,2.2)	1.38 (0.75,2.02)			
1	2.45 (1.98,2.91)	2.45 (2,2.9)	2.39 (2,2.78)	2.41 (2.29,2.54)	2.56 (2.09,3.04)	2.6 (2.13,3.08)	2.37 (1.92,2.83)			
2	2.57 (2.32,2.83)	2.62 (2.35,2.89)	2.6 (2.34,2.85)	2.67 (2.6,2.74)	2.73 (2.45,3.01)	2.81 (2.51,3.11)	2.53 (2.23,2.83)			
3	3.03 (2.78,3.27)	3.05 (2.8,3.3)	3.04 (2.81,3.27)	3.09 (3.03,3.15)	3.2 (2.93,3.47)	3.28 (2.98,3.58)	2.94 (2.64,3.25)			
4	3.07 (2.57,3.56)	3.1 (2.58,3.62)	3.01 (2.54,3.49)	3.05 (2.91,3.19)	3.24 (2.77,3.7)	3.27 (2.79,3.75)	3 (2.49,3.52)			
5	3.29 (3.06,3.53)	3.32 (3.08,3.55)	3.23 (3,3.47)	3.28 (3.24,3.31)	3.46 (3.21,3.72)	3.52 (3.27,3.77)	3.2 (2.96,3.44)			
6	3.77 (3.48,4.05)	3.81 (3.53,4.08)	3.64 (3.39,3.9)	3.73 (3.69,3.77)	3.91 (3.64,4.17)	3.98 (3.71,4.25)	3.66 (3.38,3.93)			
7	3.85 (3.59,4.1)	3.86 (3.6,4.12)	3.75 (3.5,4)	3.82 (3.78,3.86)	3.97 (3.72,4.22)	4.03 (3.78,4.29)	3.72 (3.47,3.97)			
8	4.3 (4.02,4.57)	4.25 (3.98,4.51)	4.19 (3.93,4.46)	4.23 (4.18,4.27)	4.42 (4.16,4.68)	4.47 (4.2,4.75)	4.14 (3.89,4.39)			
9	4.66 (4.27,5.05)	4.7 (4.31,5.1)	4.53 (4.15,4.9)	4.63 (4.57,4.69)	4.73 (4.36,5.1)	4.78 (4.41,5.15)	4.51 (4.13,4.89)			
10	5.32 (4.91,5.72)	5.26 (4.85,5.66)	5.24 (4.82,5.65)	5.27 (5.2,5.34)	5.28 (4.9,5.66)	5.35 (4.97,5.74)	5.09 (4.69,5.49)			
11	4.94 (4.52,5.36)	4.93 (4.5,5.35)	4.81 (4.39,5.22)	4.91 (4.84,4.98)	4.96 (4.56,5.37)	5.02 (4.59,5.46)	4.76 (4.36,5.16)			
12	5.14 (4.83,5.45)	5.18 (4.86,5.5)	4.99 (4.7,5.28)	5.09 (5.05,5.13)	5.21 (4.88,5.53)	5.21 (4.88,5.54)	4.96 (4.66,5.26)			
13	5.76 (5.42,6.09)	5.77 (5.45,6.09)	5.61 (5.28,5.93)	5.68 (5.64,5.73)	5.85 (5.53,6.18)	5.9 (5.57,6.23)	5.58 (5.25,5.91)			
14	5.47 (5.19,5.76)	5.47 (5.18,5.75)	5.33 (5.04,5.62)	5.4 (5.37,5.44)	5.5 (5.21,5.8)	5.57 (5.27,5.86)	5.2 (4.93,5.48)			
15	5.77 (5.44,6.09)	5.79 (5.46,6.11)	5.57 (5.27,5.88)	5.67 (5.63,5.7)	5.95 (5.61,6.28)	5.98 (5.64,6.32)	5.64 (5.31,5.97)			
16	5.34 (5.06,5.61)	5.35 (5.08,5.62)	5.21 (4.94,5.48)	5.31 (5.28,5.34)	5.5 (5.2,5.81)	5.52 (5.21,5.82)	5.19 (4.92,5.47)			
17	5.77 (5.5,6.04)	5.82 (5.54,6.09)	5.65 (5.38,5.92)	5.76 (5.73,5.79)	5.95 (5.67,6.23)	6 (5.72,6.29)	5.65 (5.38,5.92)			

Tabla 10: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo frontal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Frontal									
	Giro orbital anterior derecho	Giro frontal inferior izquierdo	Giro frontal inferior derecho	Giro frontal superior izquierdo	Giro frontal superior derecho	Giro medial orbital izquierdo	Giro medial orbital derecho			
0	1.44 (0.69,2.18)	1.64 (0.92,2.35)	1.66 (0.84,2.48)	1.53 (0.81,2.25)	1.55 (0.85,2.25)	1.44 (0.76,2.12)	1.5 (0.77,2.23)			
1	2.38 (1.96,2.81)	2.53 (2.05,3)	2.6 (2.09,3.1)	2.45 (2.01,2.89)	2.45 (2.02,2.88)	2.38 (1.92,2.84)	2.46 (1.99,2.93)			
2	2.54 (2.27,2.82)	2.78 (2.49,3.07)	2.9 (2.6,3.2)	2.64 (2.38,2.89)	2.66 (2.4,2.93)	2.56 (2.28,2.84)	2.69 (2.38,3)			
3	2.97 (2.64,3.29)	3.24 (2.94,3.54)	3.34 (3.03,3.65)	3.1 (2.86,3.34)	3.15 (2.91,3.4)	3 (2.72,3.27)	3.12 (2.8,3.45)			
4	3.05 (2.53,3.57)	3.33 (2.81,3.86)	3.43 (2.85,4)	3.11 (2.59,3.62)	3.15 (2.64,3.66)	3.09 (2.62,3.57)	3.2 (2.73,3.66)			
5	3.28 (3.04,3.52)	3.6 (3.34,3.86)	3.67 (3.41,3.94)	3.3 (3.06,3.53)	3.34 (3.11,3.57)	3.25 (3,3.49)	3.41 (3.15,3.66)			
6	3.71 (3.46,3.97)	4.13 (3.81,4.44)	4.22 (3.92,4.52)	3.79 (3.52,4.07)	3.88 (3.6,4.15)	3.7 (3.44,3.95)	3.87 (3.61,4.14)			
7	3.76 (3.5,4.01)	4.21 (3.92,4.5)	4.29 (3.99,4.59)	3.87 (3.62,4.12)	3.93 (3.68,4.19)	3.76 (3.52,4)	3.92 (3.67,4.18)			
8	4.16 (3.91,4.41)	4.74 (4.44,5.04)	4.74 (4.44,5.03)	4.34 (4.07,4.61)	4.39 (4.13,4.66)	4.22 (3.97,4.47)	4.37 (4.11,4.64)			
9	4.55 (4.17,4.92)	5.04 (4.64,5.45)	5.15 (4.72,5.58)	4.7 (4.31,5.09)	4.77 (4.38,5.16)	4.57 (4.2,4.94)	4.71 (4.34,5.09)			
10	5.06 (4.66,5.46)	5.79 (5.35,6.24)	5.85 (5.39,6.31)	5.35 (4.95,5.75)	5.42 (5.01,5.84)	5.1 (4.72,5.47)	5.27 (4.88,5.66)			
11	4.76 (4.36,5.16)	5.36 (4.91,5.82)	5.49 (5.01,5.97)	4.99 (4.56,5.43)	5.07 (4.62,5.52)	4.8 (4.41,5.19)	4.95 (4.53,5.37)			
12	5.01 (4.69,5.33)	5.61 (5.27,5.95)	5.76 (5.39,6.12)	5.2 (4.89,5.51)	5.3 (4.98,5.63)	5.06 (4.75,5.37)	5.14 (4.82,5.46)			
13	5.59 (5.26,5.91)	6.3 (5.93,6.66)	6.39 (6.03,6.76)	5.82 (5.49,6.14)	5.91 (5.58,6.24)	5.65 (5.33,5.96)	5.8 (5.47,6.13)			
14	5.22 (4.94,5.5)	5.98 (5.66,6.3)	6.01 (5.69,6.34)	5.51 (5.21,5.8)	5.59 (5.29,5.89)	5.29 (5,5.57)	5.44 (5.15,5.74)			
15	5.62 (5.29,5.95)	6.31 (5.96,6.66)	6.42 (6.05,6.79)	5.86 (5.53,6.18)	5.94 (5.62,6.27)	5.71 (5.39,6.03)	5.83 (5.5,6.16)			
16	5.15 (4.88,5.42)	5.86 (5.55,6.17)	5.98 (5.66,6.29)	5.45 (5.16,5.74)	5.55 (5.25,5.84)	5.27 (4.98,5.56)	5.38 (5.08,5.68)			
17	5.64 (5.38,5.9)	6.36 (6.06,6.67)	6.5 (6.19,6.82)	5.9 (5.63,6.18)	6.03 (5.75,6.31)	5.69 (5.42,5.95)	5.84 (5.57,6.11)			

Tabla 11: Valores SUV_{prom} (95 % I.C) en estructuras que conforman el lóbulo frontal, por cada grupo de edad.

Región	Lóbulo Frontal									
	Giro lateral orbital izquierdo	Giro lateral orbital derecho	Giro orbital posterior izquierdo	Giro orbital posterior derecho	Cortex frontal subgenual izquierdo	Cortex frontal subgenual derecho	Cortex frontal pre subgénica izquierdo	Cortex frontal pre subgénica derecho		
0	1.47 (0.92,2.03)	1.53 (0.72,2.33)	1.61 (1.2,2.2)	1.59 (0.85,2.33)	1.28 (0.72,1.85)	1.29 (0.84,1.74)	1.4 (0.61,2.19)	1.42 (0.79,2.04)		
1	2.26 (1.86,2.66)	2.41 (1.99,2.83)	2.42 (2.02,2.82)	2.47 (2.04,2.91)	2.26 (1.86,2.65)	2.29 (1.91,2.67)	2.49 (2.03,2.94)	2.55 (2.08,3.03)		
2	2.46 (2.2,2.71)	2.63 (2.32,2.93)	2.65 (2.38,2.92)	2.65 (2.41,2.9)	2.36 (2.17,2.55)	2.39 (2.22,2.57)	2.69 (2.47,2.91)	2.79 (2.55,3.04)		
3	2.88 (2.61,3.14)	3.08 (2.75,3.41)	3.1 (2.88,3.32)	3.09 (2.86,3.32)	2.74 (2.59,2.89)	2.84 (2.68,2.99)	3.27 (3.06,3.48)	3.43 (3.19,3.68)		
4	2.96 (2.48,3.44)	3.21 (2.67,3.74)	3.17 (2.64,3.7)	3.21 (2.65,3.77)	2.7 (2.12,3.27)	2.75 (2.16,3.34)	3.12 (2.64,3.59)	3.25 (2.75,3.75)		
5	3.21 (2.97,3.44)	3.42 (3.17,3.67)	3.35 (3.1,3.59)	3.37 (3.14,3.61)	2.81 (2.59,3.02)	2.88 (2.65,3.11)	3.36 (3.11,3.61)	3.47 (3.19,3.74)		
6	3.69 (3.4,3.98)	3.9 (3.62,4.18)	3.81 (3.54,4.08)	3.8 (3.52,4.07)	3.2 (2.97,3.43)	3.31 (3.07,3.54)	3.87 (3.59,4.15)	4.05 (3.74,4.35)		
7	3.73 (3.47,3.98)	3.94 (3.68,4.21)	3.88 (3.62,4.14)	3.85 (3.59,4.1)	3.21 (2.99,3.43)	3.31 (3.08,3.53)	3.87 (3.62,4.12)	4.01 (3.74,4.27)		
8	4.14 (3.88,4.39)	4.34 (4.07,4.61)	4.31 (4.04,4.57)	4.27 (4.01,4.52)	3.49 (3.26,3.71)	3.6 (3.37,3.83)	4.2 (3.94,4.46)	4.38 (4.13,4.64)		
9	4.51 (4.14,4.88)	4.79 (4.4,5.19)	4.67 (4.3,5.04)	4.6 (4.23,4.96)	3.86 (3.54,4.18)	3.94 (3.62,4.26)	4.63 (4.24,5.02)	4.77 (4.39,5.16)		
10	5.1 (4.69,5.52)	5.36 (4.93,5.79)	5.26 (4.87,5.66)	5.19 (4.8,5.58)	4.35 (4.03,4.68)	4.46 (4.14,4.79)	5.14 (4.76,5.51)	5.34 (4.95,5.73)		
11	4.67 (4.28,5.05)	5.07 (4.64,5.51)	4.85 (4.45,5.25)	4.84 (4.43,5.24)	4.03 (3.68,4.38)	4.15 (3.77,4.53)	4.88 (4.45,5.3)	5.02 (4.56,5.48)		
12	4.97 (4.67,5.27)	5.33 (5,5.66)	5.14 (4.83,5.45)	5.08 (4.77,5.39)	4.23 (3.96,4.5)	4.3 (4.02,4.58)	5.02 (4.7,5.33)	5.18 (4.86,5.51)		
13	5.6 (5.26,5.93)	5.98 (5.63,6.33)	5.73 (5.41,6.06)	5.65 (5.33,5.96)	4.64 (4.39,4.89)	4.7 (4.44,4.95)	5.54 (5.25,5.84)	5.7 (5.39,6.02)		
14	5.32 (5.04,5.61)	5.59 (5.3,5.89)	5.45 (5.15,5.75)	5.35 (5.05,5.65)	4.47 (4.2,4.74)	4.51 (4.25,4.77)	5.29 (5,5.58)	5.41 (5.11,5.71)		
15	5.66 (5.35,5.97)	6.02 (5.68,6.37)	5.84 (5.52,6.16)	5.72 (5.41,6.04)	4.78 (4.51,5.05)	4.8 (4.53,5.08)	5.68 (5.34,6.02)	5.81 (5.46,6.16)		
16	5.29 (5.02,5.56)	5.59 (5.3,5.87)	5.43 (5.14,5.72)	5.28 (5,5.57)	4.43 (4.18,4.69)	4.44 (4.19,4.7)	5.17 (4.88,5.47)	5.3 (4.99,5.61)		
17	5.78 (5.52,6.05)	6.15 (5.86,6.43)	5.92 (5.64,6.2)	5.77 (5.51,6.04)	4.74 (4.52,4.97)	4.75 (4.53,4.98)	5.6 (5.34,5.86)	5.75 (5.48,6.03)		

Bibliografía

- [1] J. Oates, *El Cerebro en desarrollo*. Walton Hall: The Open University, 2012.
- [2] H. T. Chugani, “Imaging brain metabolism in the newborn,” *Journal of Child Neurology*, vol. 33, no. 13, pp. 851–860, 2018.
- [3] *Nuclear Medicine Physics*. Non-serial Publications, Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2015.
- [4] T. W. Barber, D. Veysey, B. Billah, and P. Francis, “Normal brain metabolism on FDG PET/MRI during childhood and adolescence,” *Nuclear Medicine Communications*, vol. 39, no. 11, pp. 1022–1032, 2018.
- [5] N. Raschle, J. Zuk, S. Ortiz-Mantilla, D. D. Sliva, A. Franceschi, P. E. Grant, A. A. Benasich, and N. Gaab, “Pediatric neuroimaging in early childhood and infancy: challenges and practical guidelines,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1252, no. 1, pp. 43–50, 2012.
- [6] S. Turpin, P. Martineau, M.-A. Levasseur, and R. Lambert, “Modeling the effects of age and sex on normal pediatric brain metabolism using 18F-FDG PET/CT,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 59, no. 7, pp. 1118–1124, 2017.
- [7] Z. Y. Shan, S. J. Mateja, W. E. Reddick, J. O. Glass, and B. L. Shulkin, “Retrospective evaluation of PET-MRI registration algorithms,” *Journal of Digital Imaging*, vol. 24, no. 3, pp. 485–493, 2010.
- [8] H. T. Chugani, “A critical period of brain development: Studies of cerebral glucose utilization with PET,” *Preventive Medicine*, vol. 27, no. 2, pp. 184–188, 1998.
- [9] L. Stanescu, G. E. Ishak, P. C. Khanna, D. R. Biyyam, D. W. Shaw, and M. T. Parisi, “FDG PET of the brain in pediatric patients: Imaging spectrum with MR imaging correlation,” *RadioGraphics*, vol. 33, no. 5, pp. 1279–1303, 2013.
- [10] S. Cherry, *Physics in nuclear medicine*. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
- [11] H. E. Johns, *Physics of Radiology, Fourth Edition*. Charles C Thomas Pub Ltd, feb 1983.

- [12] F. H. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley-VCH, Enero 1991.
- [13] E. B. Podgorsak, *Radiation physics for medical physicists*. Switzerland: Springer, 2016.
- [14] A. Das, *Introduction to nuclear and particle physics*. New York: J. Wiley, 1994.
- [15] P. E. Valk, D. L. Bailey, D. W. Townsend, and M. N. Maisey, eds., *Positron Emission Tomography*. London, England: Springer, 1 ed., Oct. 2004.
- [16] J. T. Bushberg, *The Essential Physics of Medical Imaging (2nd Edition)*. LWW, dec 2001.
- [17] G. C. R. Espartaco, “Implementación de un sistema de blancos sólidos en el ciclotrón de la unam,” Master’s thesis, UNAM, 2013.
- [18] A. E. Arturo, “Medición de un campo mixto de radiación neutrón-gamma en las vecindades de un ciclotrón biomédico compacto,” Master’s thesis, UNAM, 2010.
- [19] A. Obaya Valdivia, J. López López, Y. M. Vargas-Rodríguez, and O. Camacho González, “Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (pet) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades,” *Educación Química*, vol. 27, no. 4, pp. 292–299, 2016.
- [20] D. Faria, S. Copray, C. Buchpiguel, R. Dierckx, and E. de Vries, “Pet imaging in multiple sclerosis,” *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, vol. 9, 05 2014.
- [21] A. Zhu, D. Lee, and H. Shim, “Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response,” *Seminars in Oncology*, vol. 38, pp. 55–69, Feb. 2011.
- [22] IAEA, *Diagnostic Radiology Physics : a Handbook for Teachers and Students*. Vienna: IAEA, 2014.
- [23] M. M. Khalil, ed., *Basic sciences of nuclear medicine*. Cham, Switzerland: Springer Nature, 2 ed., May 2021.
- [24] D. Gutiérrez and A. Llamas, “La tomografía por emisión de positrones: nuevo paradigma para la evaluación y el manejo del cáncer positron emission tomography: A new paradigm in cancer management,” 07 2021.
- [25] W. A. Weber, “Use of pet for monitoring cancer therapy and for predicting outcome,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 6, pp. 983–995, 2005.
- [26] O. Schillaci, “Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity,” *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 42, pp. 267–280, July 2012.

- [27] L. Zúñiga Meneses, “Evaluación de factores que afectan el valor de captación estandarizado (SUV) en estudios PET con FDG.,” Master’s thesis, Facultad de Medicina, UNAM, 2014.
- [28] Z. Y. Shan, A. J. Leiker, A. Onar-Thomas, Y. Li, T. Feng, W. E. Reddick, D. C. Reutens, and B. L. Shulkin, “Cerebral glucose metabolism on positron emission tomography of children,” *Human Brain Mapping*, vol. 35, no. 5, pp. 2297–2309, 2013.
- [29] K. London and R. Howman-Giles, “Normal cerebral FDG uptake during childhood,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 41, pp. 723–735, Dec. 2013.
- [30] C. Hua, T. E. Merchant, X. Li, Y. Li, and B. L. Shulkin, “Establishing age-associated normative ranges of the cerebral 18f-FDG uptake ratio in children,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, pp. 575–579, Mar. 2015.
- [31] J. Hall, *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. City: Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2018.
- [32] H. M. M. Rooijackers, E. C. Wiegers, C. J. Tack, M. van der Graaf, and B. E. de Galan, “Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: insights from functional and metabolic neuroimaging studies,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 73, pp. 705–722, Oct. 2015.
- [33] D. U. S. W. C. O. B. R. Johnson, *Fisiología humana: un enfoque integrado*. Médica Panamericana, 2014.
- [34] Medicalia, “Cerebro, visión sagital medial,” 2011.
- [35] S. Ackerman, *Discovering the brain*. Washington, D.C: National Academy Press, 1992.
- [36] Q. Huang, J. Zhang, T. Zhang, H. Wang, and J. Yan, “Age-associated reorganization of metabolic brain connectivity in chinese children,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 47, pp. 235–246, Sept. 2019.
- [37] Cuneatos, “Neuroanatomía. estructuras a identificar: giros y surcos,” 2021.
- [38] A. Tierney and C. Nelson, “Brain development and the role of experience in the early years,” *Zero to three*, vol. 30, pp. 9–13, 11 2009.
- [39] M. del Pilar Medina Alva, I. C. Kahn, P. M. Huerta, J. L. Sánchez, J. M. Calixto, and S. M. V. Sánchez, “Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años,” *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, vol. 32, p. 565, Sept. 2015.

- [40] F. P. Gomez, Pulido Valdeolivas, “Desarrollo neurológico normal del niño,” *Pediatría integral*, vol. 19, pp. 640.e1–640.e7, 11 2015.
- [41] D. Maranhao, *Ensinar brincando : a aprendizagem pode ser uma grande brincadeira*. Rio de Janeiro: Wak, 2003.
- [42] S. E. Snyder, E. R. Butch, and B. L. Shulkin, “Radiopharmaceuticals in pediatric nuclear medicine,” Dec. 2020.
- [43] J. J. Neil and C. D. Smyser, “Diffusion magnetic resonance imaging of infants,” *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 29, no. 2, pp. 185–193, 2021. Advances in Diffusion-weighted Imaging.
- [44] N. Gogtay, J. N. Giedd, L. Lusk, K. M. Hayashi, D. Greenstein, A. C. Vaituzis, T. F. Nugent, D. H. Herman, L. S. Clasen, A. W. Toga, J. L. Rapoport, and P. M. Thompson, “Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 21, pp. 8174–8179, 2004.
- [45] E. R. Sowell, D. A. Trauner, A. Gamst, and T. L. Jernigan, “Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study,” *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 44, no. 01, p. 4, 2002.
- [46] W. Gao, S. Alcauter, J. K. Smith, J. H. Gilmore, and W. Lin, “Development of human brain cortical network architecture during infancy,” *Brain Structure and Function*, vol. 220, pp. 1173–1186, Jan. 2014.
- [47] S. N. Acuff and D. Osborne, “Clinical workflow considerations for implementation of continuous-bed-motion PET/CT,” *Journal of Nuclear Medicine Technology*, vol. 44, pp. 55–58, Apr. 2016.
- [48] Gómez, *Manual de oncología : procedimientos médico quirúrgicos*. México, D.F: McGraW-Hill Education, 2017.
- [49] R. Wang, H. Chen, and C. Fan, “Impacts of time interval on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, p. e13122, Nov. 2018.
- [50] L. GraphPad Software, “Graphpad prism 9 statistics guide - how to: Identify outliers.”
- [51] J. Higgins, *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2019.
- [52] R. Boellaard, “Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, pp. 11S–20S, Apr. 2009.

- [53] W. Ruan, X. Sun, X. Hu, F. Liu, F. Hu, J. Guo, Y. Zhang, and X. Lan, “Regional SUV quantification in hybrid PET/MR, a comparison of two atlas-based automatic brain segmentation methods,” *EJNMMI Research*, vol. 10, June 2020.
- [54] A. Hammers, R. Allom, M. J. Koepp, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks, and J. S. Duncan, “Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe,” *Human Brain Mapping*, vol. 19, pp. 224–247, July 2003.
- [55] F. Beckmann, K. Heise, B. Kölsch, U. Bonse, M. Rajewsky, M. Bartscher, and T. Biermann, “Three-dimensional imaging of nerve tissue by x-ray phase-contrast microtomography,” *Biophysical Journal*, vol. 76, pp. 98–102, Jan. 1999.
- [56] B. Rosner, *Fundamentals of Biostatistics*. 07 2015.
- [57] H. Motulsky, *Intuitive Biostatistics*. 07 2022.
- [58] A. Kassambara, *Practical Guide to Cluster Analysis in R*. 08 2017.
- [59] S. Shamchi, M. Khosravi, R. Taghvaei, M. Zirkchian Zadeh, K. Paydary, S. Emamzadehfard, T. Werner, P. Høilund-Carlsen, and A. Alavi, “Normal patterns of regional brain18f-fdg uptake in normal aging,” *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, vol. 21, pp. 175–180, 09 2018.
- [60] I.-J. Kim, S.-J. Kim, and Y.-K. Kim, “Age- and sex-associated changes in cerebral glucose metabolism in normal healthy subjects: statistical parametric mapping analysis of f-18 fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography,” *Acta Radiologica*, vol. 50, pp. 1169–1174, Dec. 2009.
- [61] S. N. Vandekar, H. Shou, T. D. Satterthwaite, R. T. Shinohara, A. K. Merikangas, D. R. Roalf, K. Ruparel, A. Rosen, E. D. Gennatas, M. A. Elliott, C. Davatzikos, R. C. Gur, R. E. Gur, and J. A. Detre, “Sex differences in estimated brain metabolism in relation to body growth through adolescence,” *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 39, pp. 524–535, Oct. 2017.
- [62] C. Cacciari and R. Cubelli, “The neuropsychology of grammatical gender: An introduction,” *Cortex*, vol. 39, pp. 377–382, Jan. 2003.
- [63] M. Schöll, A. Damián, and H. Engler, “Fluorodeoxyglucose PET in neurology and psychiatry,” *PET Clinics*, vol. 9, pp. 371–390, Oct. 2014.
- [64] X. Wen, H. Zhang, G. Li, M. Liu, W. Yin, W. Lin, J. Zhang, and D. Shen, “First-year development of modules and hubs in infant brain functional networks,” *NeuroImage*, vol. 185, pp. 222–235, Jan. 2019.
- [65] J. Langman, *Medical embryology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.

- [66] A. Chiaravalloti, A. Micarelli, M. Ricci, M. Pagani, G. Ciccariello, E. Bruno, M. Alessandrini, and O. Schillaci, "Evaluation of task-related brain activity: Is there a role for 18f FDG-PET imaging?," *BioMed Research International*, vol. 2019, pp. 1–10, July 2019.
- [67] S. Aguilar-Barojas, "Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud," *Salud en Tabasco*, 2005.
- [68] "Radioisotopes in Medicine, World Nuclear Association." <https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>, nota = Acceso: 2022-04-04.