



EDITORIAL

Biomarcadores por tomografía por emisión de positrones (PET): imagen de la patología de Alzheimer y la neurodegeneración al servicio del diagnóstico clínico



PET biomarkers: Use of imaging techniques in Alzheimer disease and neurodegeneration clinical diagnosis

G. García-Ribas^{a,*}, J. Arbizu^b, I. Carrió^c, P. Garrastachu^d y P. Martínez-Lage^e

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Nuclear, Hospital San Pedro y Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, La Rioja, España

^e Neurología Fundación CITA-Alzheimer Fundazioa, Centro de Investigación y Terapias Avanzadas, San Sebastián, Guipúzcoa, España

Recibido el 6 de febrero de 2016; aceptado el 3 de marzo de 2016

Accesible en línea el 5 de mayo de 2016

La disponibilidad actual de la tomografía de emisión de positrones (PET) con fluodeoxiglucosa marcada con 18-flúor (FDG), biomarcador de disfunción sináptica, junto a la reciente autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de radiofármacos comerciales PET que marcan el depósito de amiloide cortical, han puesto al alcance de los profesionales nuevas herramientas que complementan y apoyan el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer (EA).

La experiencia acumulada con PET-FDG en el diagnóstico positivo y diferencial de la EA, así como en la estimación del riesgo de progresión desde los estadios predemencia de la enfermedad es muy dilatada. Por su parte, los radiofármacos

ligandos de amiloide disponibles han demostrado una elevada sensibilidad y especificidad para marcar los depósitos de amiloide, y la correlación entre la densidad de placas de amiloide en la histología y la captación en la imagen PET es excelente. Asimismo, aun cuando la fiabilidad interobservador en la lectura de las imágenes es alta, las agencias regulatorias han exigido programas específicos de formación dirigidos a los especialistas en medicina nuclear dada la especial relevancia del resultado.

España cuenta con una amplia disponibilidad de modernos equipos PET-CT y ha sido el primer país de Europa en el que se han comercializado los radiofármacos de amiloide con un precio de reembolso. Todo ello ha estimulado más si cabe la colaboración entre las sociedades científicas de profesionales involucrados en el diagnóstico y la atención de las enfermedades que cursan con demencia para analizar la utilidad de la PET cerebral y promover su uso adecuado. En la LXV Reunión de la Sociedad Española de Neurología

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ggribas@salud.madrid.org
(G. García-Ribas).

(SEN) se llevó a cabo una sesión científica conjunta entre los grupos de estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN y el grupo de estudio de Neuroimagen de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNM) que contó con la asistencia de más de 200 neurólogos y médicos nucleares. La reunión fue el germen de un grupo de trabajo paritario que realizó una revisión sistematizada de los estudios clínicos de PET-FDG y PET-amiloide con el fin de elaborar unas recomendaciones de uso clínico. El documento de consenso ha sido aprobado por el Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias de la SEN y avalado científicamente por la SEMNM, la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) y la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG). El documento ha sido publicado en la revista oficial de la SEMNM¹.

Siguiendo el modelo de la Alzheimer's Association y la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging², el documento SEN-SEMNM propone una serie de recomendaciones para el uso clínico apropiado de la PET-amiloide. Además, se han incluido criterios para la utilización de la PET-FDG, dado que ambas técnicas han demostrado ser complementarias en el contexto de la neuroimagen multimodal para el diagnóstico de la EA³.

La clave para que la aportación al diagnóstico de los biomarcadores de imagen PET tenga un impacto sustancial es limitar su empleo para aquellos pacientes en los que el perfil clínico y cognitivo haya sido adecuadamente caracterizado y genere una alta sospecha de EA sin llegar a satisfacer los criterios de demencia por EA probable (criterios NIA-AA)⁴. Las imágenes PET son biomarcadores de un hecho fisiopatológico (depósito de amiloide) o la disfunción sináptica (hipometabolismo cortical), pero es solo la correcta evaluación del cuadro clínico y neuropsicológico la que puede otorgar un valor diagnóstico nosológico al hallazgo. Por tanto, el estudio PET debe de solicitarse en tanto y en cuanto se prevea que la información pueda avalar o desechar la certeza de la sospecha diagnóstica etiológica del clínico y, en consecuencia, modificar su actitud terapéutica. Así, el uso adecuado de la PET puede contribuir por un lado a evitar tratamientos costosos, inadecuadamente prescritos y potencialmente dañinos y, por otro, a resolver el retraso en el diagnóstico y reducir el largo itinerario que vemos que ocurre en muchos pacientes y familiares yendo de consulta en consulta y de especialista en especialista. El diagnóstico certero y a tiempo tiene importantes implicaciones terapéuticas y también personales, familiares y sociales.

Las recomendaciones o los criterios consensuados para la utilización de los estudios PET amiloide y/o FDG se ajustan a 2 situaciones clínicas. En primer lugar, se aplicarían a los casos de deterioro cognitivo persistente o progresivo en los que, no cumpliéndose los criterios de demencia por EA probable, la confirmación de la presencia de depósitos de amiloide fibrilar o de un hipometabolismo de distribución característica suponga un cambio en la orientación terapéutica del paciente o su entorno. En segundo lugar, es adecuado tener en cuenta los estudios PET en los casos de deterioro cognitivo de fenotipo atípico que obedecen a los criterios de EA posible (criterios conjuntos del National Institute of Aging-Alzheimer's Association [NIA-AA])⁴, EA atípica o EA mixta (criterios del Second International Working Group [IWG-2])⁵. En este aparatado se incluyen 2 situaciones, el

deterioro cognitivo de inicio precoz y el diagnóstico diferencial con otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia.

Diversos trabajos han establecido que la información aportada por los estudios de PET cerebral modifica el diagnóstico clínico inicial o consolida el grado de confianza diagnóstica o cambia su actitud terapéutica. Puede ser pronto para conocer si la introducción de la PET en la rutina diagnóstica, en las mencionadas condiciones de uso adecuado, tendrá o no repercusión en otros indicadores de salud de los pacientes, tales como supervivencia, calidad de vida, grado de respuesta al tratamiento farmacológico o una posible modificación del curso del deterioro. No obstante, en el ámbito de las enfermedades que producen demencia, la consecución de un diagnóstico certero y a tiempo no puede estar supeditada exclusivamente a la existencia de una terapia curativa o patocrónicamente eficaz. Como en tantas otras enfermedades, las implicaciones personales, familiares y sociales del diagnóstico exceden lo puramente farmacológico. Cabe incluso reflexionar que en el caso de la EA difícilmente podrá algún día darse con un tratamiento que modifique eficazmente el curso de la enfermedad si no se ha aprendido antes a establecer un diagnóstico más temprano. En cualquier caso, el uso apropiado en el contexto clínico de la investigación ya «traslacionada» de estas nuevas técnicas de diagnóstico permitirá acumular tal conocimiento si se potencia y se organiza la recogida sistemática de información en bases de datos comunes y bien estructuradas con la colaboración estrecha de neurólogos, médicos nucleares e investigadores del campo de biomarcadores.

La investigación ha puesto a disposición de los médicos herramientas fiables, sensibles y accesibles de diagnóstico que complementan los datos clínicos con datos relativos a la presencia de los hechos fisiopatológicos propios de la EA, la amiloidosis o la neurodegeneración topográficamente compatible. Es ahora labor de los médicos conseguir poner tales herramientas a disposición de sus enfermos aplicando la debida ciencia y el obligado arte a la hora de persuadir a los responsables de las administraciones y de velar por su uso médica y racionalmente apropiado.

Financiación

La presente editorial se ha realizado sin financiación externa alguna.

Conflicto de intereses

Los autores de esta editorial no han recibido financiación ni indicaciones externas para la realización de la misma.

Bibliografía

1. Arbizu J, García-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNM y SEN. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015; pii: S2253-654 X(15)00029-3. doi: 10.1016/j.remnm.2015.03.002.

2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013;9:e-1-16.
3. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, van Laere K, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2013;2:497–511.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–9.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614–29.