



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**UTILIDAD CLÍNICA DEL PET AMILOIDE EN EL DIAGNÓSTICO DE
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: González Uzal, Sara

Titor: Prof. Álvaro Ruibal Morell

Cotitor: Prof. Pablo Aguiar Fernández

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública Enfermería y Medicina.

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: Junio 2020



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Don Alvaro Ruibal Morell, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina y Odontología de la USC, y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

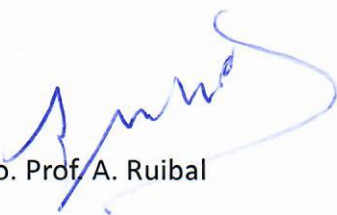
y

Don Pablo Aguiar Fernández, Investigador Ramón y Cajal de la USC y adscrito al Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

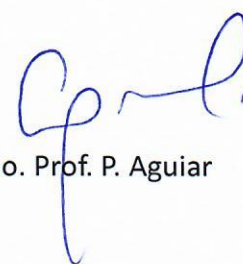
CERTIFICAN

Que el trabajo titulado ***“Utilidad clínica del PET amiloide en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer”***, y del que es autora ***Doña Sara González Uzal***, constituye su Trabajo de Fin de Grado y ha sido realizado bajo nuestra dirección, reuniendo los requisitos necesarios para poder ser presentado y defendido antes el Tribunal correspondiente

Santiago de Compostela a 25 de mayo del 2020



Fdo. Prof. A. Ruibal



Fdo. Prof. P. Aguiar

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mis agradecimientos a mis tutores el Dr. Ruibal y el Dr. Pablo Aguiar por su tiempo, ayuda e implicación para la realización de este trabajo. Sin ellos no habría sido posible.

ÍNDICE:

Resumen/Resumo/Abstract

Lista de abreviaturas

1. Introducción

- 1.1. Enfermedad de Alzheimer
 - 1.1.1. Descripción general
 - 1.1.2. Etiología
 - 1.1.3. Fisiopatología
 - 1.1.4. Factores de riesgo
 - 1.1.5. Sintomatología
 - 1.1.6. Diagnóstico
 - a. Diagnóstico clínico
 - b. Diagnóstico con biomarcadores
 - b1. Biomarcadores en LCR
 - b2. Biomarcadores de neuroimagen

2. Justificación y Objetivos

3. Material y métodos

- 3.1. Revisión sobre el estado del arte
- 3.2. Revisión sistemática sobre el PET amiloide

4. Resultados y discusión

- 4.1. Bases de la imagen PET amiloide
 - 4.1.1. Medida de los depósitos de β -amiloide cerebral
 - 4.1.2. Realización e interpretación del PET amiloide
- 4.2. Efectividad y seguridad del PET amiloide
- 4.3. Impacto del PET amiloide en el manejo terapéutico de EA

5. Conclusiones

6. Bibliografía

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer es un desafío actual para el desarrollo de nuevas terapias. Los modernos estudios PET con proteína amiloide marcada radiactivamente (^{18}F) suponen una esperanza para alcanzar un diagnóstico en fases iniciales, incluso asintomáticas. El estudio de su utilidad clínica requiere de una revisión de las evidencias publicadas hasta la fecha.

Objetivos: Analizar si el PET de amiloide tiene utilidad clínica en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, superando a otras técnicas de neuroimagen.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura médica a través de una búsqueda avanzada en Pubmed que incluyó artículos recientes sobre el PET amiloide.

Resultados: Atendiendo a los criterios de selección fijados previamente, 14 artículos fueron los analizados. Se trató de responder al objetivo fijado evaluando la efectividad, seguridad e impacto en el manejo diagnóstico del PET con proteína amiloide marcada radiactivamente. Además se analizó la efectividad de diferentes radiofármacos de amiloide en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

Conclusiones: Según la literatura revisada, existe gran variabilidad en la exactitud diagnóstica y utilidad clínica del PET amiloide. Siguiendo las recomendaciones descritas, esta técnica debería emplearse exclusivamente en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo leve confirmado clínicamente, con el objetivo de incrementar la certeza diagnóstica o modificar el manejo clínico de los mismos.

Palabras clave: PET, β -amiloide, radiofármacos, utilidad diagnóstica, Alzheimer, deterioro cognitivo leve.

RESUMO

Introdución: O diagnóstico precoz da enfermidade de Alzheimer é un desafío actual para o desenvolvemento de novas terapias. Os novos estudos PET con preteína amiloide marcada radiactivamente (^{18}F) supoñen unha esperanza para acadar un diagnóstico en fases iniciais, incluso asintomáticas. O estudo da súa utilidade clínica require dunha revisión das evidencias publicadas ata a data.

Obxectivos: Analizar si o PET de amiloide ten utilidade clínica no diagnóstico da enfermidade de Alzheimer, superando a outras técnicas de neuroimaxe.

Material e métodos: Realizouse unha revisión bibliográfica da literatura médica a través dunha búsqueda avanzada en Pubmed que incluiu artigos recentes sobre o PET amiloide.

Resultados: Atendendo aos criterios de selección fixados previamente, 14 artigos foron os analizados. Tratouse de responder ao obxectivo fixado evaluando a efectividade, seguridade e impacto no manexo diagnóstico do PET con proteína amiloide marcad radiactivamente. Ademais analizouse a efectividade de diferentes radiofármacos de amiloide no diagnóstico precoz da enfermidade de Alzheimer.

Conclusións: Segundo a literatura revisada, existe gran variabilidade na exactitude diagnóstica e utilidade clínica do PET amiloide. Seguindo as recomendacións descritas, esta técnica debería empregarse exclusivamente nun grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo leve confirmado clinicamente, co obxectivo de incrementar a certeza diagnóstica ou modificar o manexo clínico dos mesmos.

Palabras clave: PET, β -amiloide, radiofármacos, utilidade diagnóstica, Alzheimer, deterioro cognitivo leve.

ABSTRACT

Introduction: The early diagnosis of Alzheimer's disease is a current challenge for the development of new therapies. New PET studies with radioactively labeled amyloid protein (18F) offer hope for a diagnosis in early stages, even the asymptomatic ones. The study of its clinical utility requires a review of the published evidences till the date.

Objectives: To determine if the amyloid PET has clinical utility in the diagnosis of Alzheimer's disease surpassing other neuroimaging techniques.

Material and methods: A bibliographic review of the medical literature was performed through an advanced research in Pubmed that included recent articles on amyloid PET.

Results: Based on the selected criteria previously established, 14 articles were analyzed. An attempt was made to respond to the objective by evaluating the effectiveness, safety and impact in the diagnostic management of PET with radioactively labeled amyloid protein. In addition, the effectiveness of different amyloid radiopharmaceuticals in the early diagnosis of Alzheimer's disease was analyzed.

Conclusions: According to the reviewed literature, there is great variability in the diagnostic accuracy and clinical utility of amyloid PET. Following the described recommendations, this technique should be used exclusively in a small group of patients with clinically confirmed mild cognitive impairment, with the aim of increasing diagnostic certainty or modifying the clinical management of these.

Key words: PET, β -amyloid, radiopharmaceuticals, diagnostic utility, Alzheimer, mild cognitive impairment.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach: acetilcolina

ApoE: Apolipoproteína E

BDRS: Blessed Dementia Rating

CDR: Clinical Deentia Rating

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición

DCL: deterioro cognitivo leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

FAST: Functional Assessment Staging

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

FDG: flurodesoxiglucosa

GDS: Global Deterioration Scale

LCR: líquido cefalorraquídeo

MIS: Memory Impairment Screen

MMSE: Minimental State Examination

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía de emisión de positrones

PiB: Componente B de Pittsburgh

RDRS-2: Rapid Disability Rating Scale

RM: resonancia magnética

SUV: Standardized Uptake Value

SUVR: Standardized Uptake Value Ratio

SPECT: tomografía de emisión de fotón simple

TC: tomografía computarizad

1. INTRODUCCIÓN

Un rasgo que caracteriza actualmente a los países desarrollados es el considerable incremento de la población anciana. El envejecimiento poblacional combinado con los avances en el sistema sociosanitario están cambiando el perfil de enfermedades de la comunidad, haciendo que las crónicas ganen protagonismo en nuestro entorno. Éste es el caso de la demencia, enfermedad que afecta solamente a un 1% de la población menor de 65 años y cuya prevalencia aumenta con la edad ^(1,2).

De acuerdo con diversos autores, la palabra demencia no hace referencia a una entidad específica, sino que es un término general que se utiliza para describir una serie de síntomas que se asocian con la pérdida o debilitamiento de las facultades mentales, tales como la memoria o la razón. Este deterioro puede llegar a afectar a los pacientes en su capacidad para realizar las actividades diarias.

Existen muchos tipos de demencias y múltiples formas diferentes de clasificarlas. Si lo hacemos según su origen, podríamos hablar de: demencias degenerativas (como la frontotemporal o la del Parkinson), metabólicas, vasculares, infecciosas, carenciales, desmielinizantes (como la Esclerosis múltiple), neoplásicas, tóxicas y traumáticas ⁽³⁾. Pero el tipo más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), que llega a representar entre un 60 y 70% de los casos de demencia.

1.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

1.1.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

La OMS define la EA, mediante la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), como “una enfermedad neurodegenerativa, que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales que conduce a cambios mentales pasando por varias fases, desde un deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia con pérdida de funciones cognitivas, manifestaciones neuropsíquicas y pérdida de funciones biológicas”.

En cuanto a la prevalencia de la EA, en un metaanálisis de 8 estudios poblacionales europeos, se muestra que ésta es del 5,1%, siendo más frecuente en el sexo femenino ^(4,5).

La incidencia de EA aumenta exponencialmente a partir de los 65 años (1,5 casos/1000 personas-año) y llega a los 69,2 casos/1000 personas-año en las personas de nuestro medio mayores de 90 años ⁽⁶⁾.

1.1.2. ETIOLOGÍA

El debut de la enfermedad suele ser tardío y la etiología desconocida, pero se sabe que existen múltiples factores que predisponen a su desarrollo. En la EA se experimentan cambios microscópicos en el tejido cerebral y un progresivo descenso en las concentraciones de un neurotransmisor denominado acetilcolina (ACh). Éste es un neurotransmisor vital para el normal funcionamiento del cerebro, ya que se encarga de la comunicación entre las neuronas (sinapsis neuronal) y está implicada en procesos mentales vinculados con las capacidades cognitivas. Por este motivo, la pérdida de ACh conlleva un deterioro de los circuitos colinérgicos que dará lugar a fallos en el aprendizaje, pensamiento y memoria. (ver figura 1)

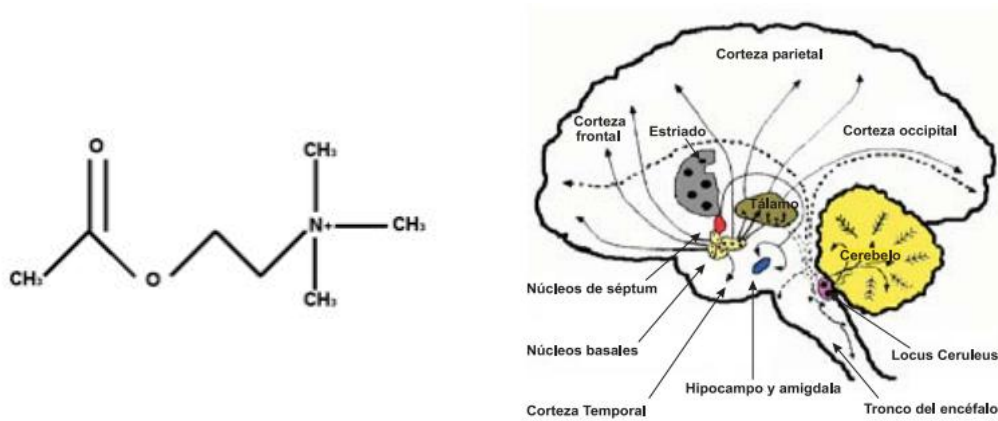


Figura 1. (1a) Estructura química de ACh. (1b) Distribución de las vías colinérgicas en el cerebro. Ambas tomadas de (7).

A nivel genético, existe una mutación en los genes que codifican la proteína precursora amiloidea (APP), la presenilina-I (PS-I) y la presenilina-II (PS-II), que determinan el desarrollo de la enfermedad (ver figura 2a). En los pacientes afectados por esta enfermedad, el procesamiento de la APP es defectuoso y producirá un depósito y una agregación fibrilar de péptido β -amiloide (ver figura 2b), que es el componente principal de las placas seniles características de la EA.

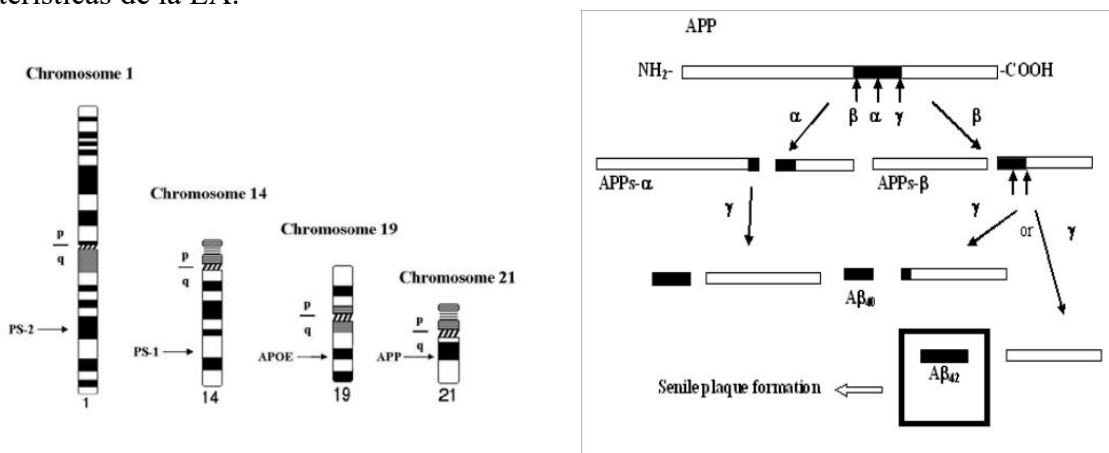


Figura 2. (2a) Localización cromosómica de la APP, PS-I, PS-II Y APOE. (2b) Procesamiento defectuoso de la APP y formación de péptido β -amiloide. Ambas tomadas de (8).

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos típicos de la enfermedad son principalmente dos, que consisten en 1) acúmulo de β -amiloide formando placas seniles o neuríticas situadas fundamentalmente fuera de la neurona, y 2) la formación de ovillos neurofibrilares, que son pequeños acúmulos intracelulares de una proteína asociada a microtúbulos que se hiperfosforila y se denomina Tau. (ver figura 3)

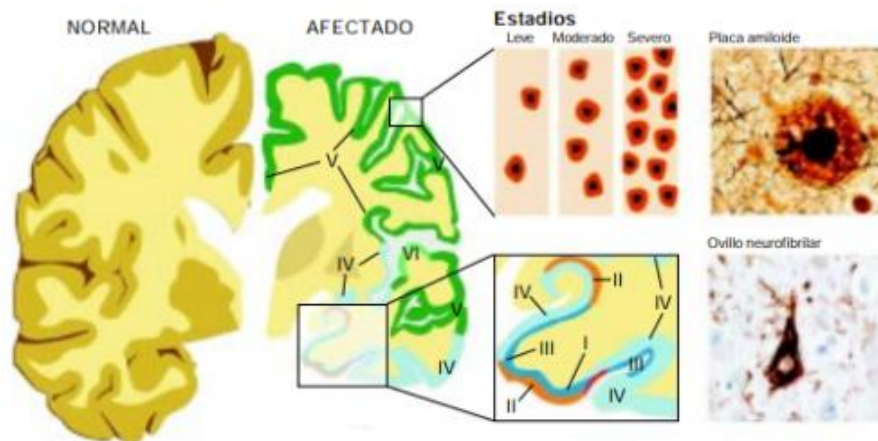


Figura 3: Representación de las placas de amiloide y ovillos neurofibrilares. Tomada y modificada de ⁽⁹⁾.

Además de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares, existen otros hallazgos anatomopatológicos típicos de la enfermedad de Alzheimer, como son las inclusiones, angiopatía congófila (depósito de amiloide rodeando los vasos cerebrales y leptomeninges) y la degeneración granulovacuolar ⁽⁹⁾.

Según la hipótesis amiloide, estos daños fisiológicos del cerebro provocan la pérdida de sinapsis y de neuronas, que conducen a una atrofia macroscópica de las áreas afectadas y al déficit progresivo de neurotransmisores, lo que contribuye a la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad.

1.1.4. FACTORES DE RIESGO

A pesar de que se conocen los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, no se sabe cuál es exactamente la causa desencadenante. Sin embargo, se han identificado algunos factores de riesgo que parecen aumentar las probabilidades de padecer esta enfermedad. Entre ellos se encuentran la edad, la historia familiar de EA, ser portador de al menos un alelo apoE4 y otros modificables como el riesgo cardiovascular, nivel educativos o traumatismos cerebrales.

Recientes estudios indican que la edad es el factor de riesgo más importante para que se desarrolle la enfermedad y estiman que 1 de cada 10 personas de 65 años o más padecen o padecerán EA ⁽¹⁰⁾. Además, se ha calculado que el porcentaje de gente que sufre EA aumenta con la edad: 3% de personas de entre 65 y 74 años, 17% entre 75 y 84 y 32% de los mayores de 82 ⁽¹¹⁾. De hecho, según el World Alzheimer Report ⁽¹²⁾, se prevé un gran incremento del número de casos debido, precisamente, al progresivo envejecimiento de la población mundial, pudiendo alcanzarse los 131,5 millones de afectados en el 2050, frente a los 46,8 millones actuales. Es decir, el doble de casos.

En relación a la edad, se sabe que las mujeres padecen EA con mayor frecuencia y, esto se debe probablemente a que el sexo femenino tiene una mayor esperanza de vida.

Tener antecedentes familiares de EA no es imprescindible para desarrollar la enfermedad, pero está demostrado que contar con un pariente de primer grado afectado sí que aumenta la predisposición a padecerla ^(13, 14). La mayoría de los casos que debutan temprano o tienen un inicio presenil se deben a esta agregación familiar y se relacionan con mutaciones genéticas específicas.

De acuerdo con numerosas investigaciones, existe un gen localizado en el cromosoma 19 que codifica una molécula llamada apoproteína E. El gen que codifica esta proteína es pleomórfico, con lo que ésta puede adoptar diferentes conformaciones dependiendo del alelo del que se traduzca. Las isoformas más comunes son la apoE2, apoE3 y apoE4 ⁽¹⁵⁾. El riesgo de padecer EA en pacientes con el alelo apoE4 está sustancialmente aumentado. Se cree que este gen está implicado en el desarrollo de la enfermedad de inicio tardío, pero no en la precoz.

La apoE4 es una de las isoformas de apolipoproteína menos estables. Esto se debe a que, por su estructura parcialmente plegada, tiende a formar intermediarios reactivos relacionados con procesos fisiopatológicos como interacciones intradominios alteradas, aumento en la unión a lípidos, translocaciones a través de membranas y alta susceptibilidad a proteólisis. (*ver figura 4*) Es su conformación defectuosa la que le impide participar en los procesos de remodelación y reparación de las neuronas; además, al ser más susceptible a la proteólisis, los fragmentos generados ejercen neurotoxicidad e hiperfosforilación de la TAU, produciendo cambios neurodegenerativos y la aparición de estructuras neurofibrilares similares a ovillos ⁽¹⁶⁾. La apoE4 también modula la síntesis y eliminación del péptido β -amiloide, lo que también conduce al depósito y agregación fibrilar. (*ver figura 5*)

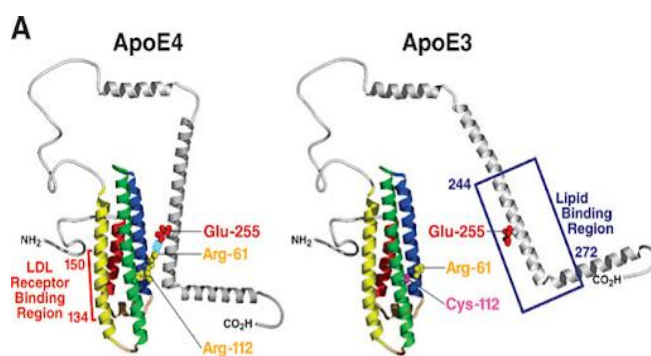


Figura 4: Estructura de la apoE4. Tomada de ⁽¹⁶⁾.

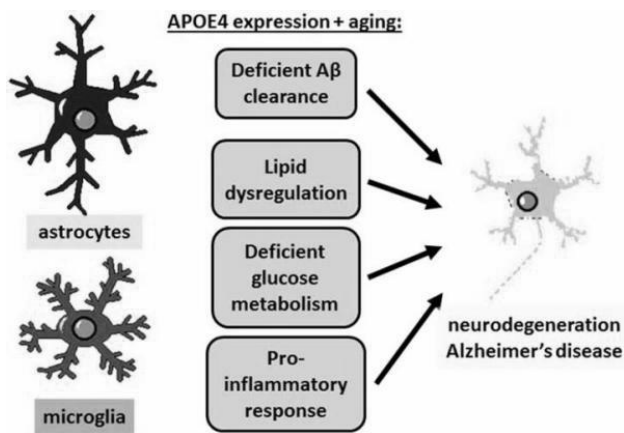


Figura 5: Expresión apoE4 en EA. Tomada de ⁽¹⁷⁾.

1.1.5. SINTOMATOLOGÍA

La EA se manifiesta como un deterioro continuo en el que se distinguen 3 etapas: la asintomática, la prodrómica y la de demencia. La primera manifestación de la enfermedad, y a su vez la más común, es la pérdida de memoria a corto plazo. Los pacientes comienzan a tener breves lapsus de memoria, pierden objetos, olvidan citas y hacen preguntas repetitivas. Estos primeros síntomas pueden confundirse a menudo con efectos de la edad o estrés del paciente y, además, pueden interferir en la realización de tareas de la vida diaria ^(18, 19). Desde entonces, el paciente irá experimentando diferentes déficits cognitivos, como el deterioro del razonamiento y dificultad para el manejo de tareas complejas, apraxia, disfunción del lenguaje y visoespacial ⁽²⁰⁾. Los pacientes con EA tienen frecuentes trastornos de conducta en forma de agitación, irritación, confusión, apatía, decaimiento y falta de iniciativa ⁽²¹⁾. Hay sintomatología que puede llegar a manifestarse años antes del diagnóstico de EA, como los cambios en el humor, la ansiedad y los problemas de sueño ⁽²²⁾.

Aunque en la enfermedad de Alzheimer hay un deterioro progresivo, ésta puede mantenerse estable durante ciertos períodos de tiempo. Las manifestaciones clínicas de la EA tienen un comienzo insidioso, progresivamente se van apreciando las pérdidas de memoria, el deterioro cognitivo y los trastornos del comportamiento. Los pacientes progresan de un estado cognitivo normal a un deterioro leve y desde entonces el grado de demencia se va incrementando ⁽²³⁾.

Existen escalas y test rápidos que tienen en cuenta diferentes variables para determinar el estadio de enfermedad en la que se encuentra el paciente como la FAST (Functional Assessment Staging Test), la GDS (Escala de Deterioro Global) o la CDR (Clinical Dementia Rating) ⁽²⁴⁾. (ver tabla I)

TEST O ESCALAS DE VALORACIÓN COGNITIVA	TEST O ESCALAS DE ESTADO FUNCIONAL	
Cribado de alteración de memoria (Memory Impairment Screen, MIS)	Pruebas de evaluación global	Cuestionarios estandarizados
Minimental State Examination (MMSE)	Clinical Dementia Rating (CDR)	Indice de Barthel
Eurotest	Functional Assessment Staging (FAST)	Rapid Disability Rating Scale (RDRS-2)
Test de los 7 minutos	Global Deterioration Scale (GDS)	Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)
Test de Pfeiffer		
Test breve del estado mental (Short Test of Mental Status)		

Tabla I: escalas principales para la valoración cognitiva y funcional. Elaboración propia.

1.1.6. DIAGNÓSTICO

A) DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico suele llevarse a cabo a partir de una sospecha de deterioro cognitivo por parte del propio paciente o de su familia, y se basa en una valoración clínica mediante una anamnesis y una exploración clínica y neuropsicológicas completas. Para el diagnóstico diferencial con otras demencias suele hacerse uso de pruebas complementarias como análisis de sangre y orina, cuyo objetivo no es otro que descartar posibles causas reversibles e identificar comorbilidades ⁽²⁵⁾. El diagnóstico de la EA es similar al de otras demencias y los criterios clínicos utilizados tienen una precisión del 85% para diagnóstico y diferenciación de otras demencias ⁽²⁶⁾.

Los criterios diagnósticos tradicionales incluyen ⁽²⁷⁾:

- Que se trate de una demencia con clínica establecida y documentada mediante un examen formal del estado mental.
- Que haya déficits en más de dos áreas cognitivas
- Que tenga un inicio gradual con empeoramiento de las funciones cognitivas (sobre todo de la memoria)
- Que no haya trastornos de la conciencia
- Inicio en mayores de 40 años en la EA precoz y mayores de 65 años en el resto.
- Que no haya trastornos sistémicos, ni encefálicos que expliquen los déficits (tumores, accidentes cerebrovasculares...)

B) DIAGNÓSTICO CON BIOMARCADORES

De acuerdo con las guías diagnósticas más recientes ⁽²⁷⁾ también pueden incluirse biomarcadores para el diagnóstico, que son parámetros biológicos mensurables para detectar la presencia o ausencia de enfermedad.

Los biomarcadores hacen posible que, en muchas ocasiones, se detecte la enfermedad en fase preclínica y cuando no es así, son muy útiles para detectar en qué fase de desarrollo de la enfermedad nos encontramos. ⁽²⁸⁾

Existen biomarcadores de amiloidosis (presencia de β amiloide), taupatía (presencia de proteína tau fosforilada) y biomarcadores de neurodegeneración (disfunción sináptica o daño funcional y daño estructural o pérdida neuronal)

Las formas más comunes de medir estos parámetros son detecciones en sangre, LCR y a través de neuroimagen; pero existen autores que han descrito la utilidad de biomarcadores detectados en otro tipo de muestras diferentes de sangre o LCR, como son los niveles de péptido β -amiloide en saliva o en fluidos oculares ⁽²⁹⁾.

B1. BIOMARCADORES EN LCR

Los biomarcadores más frecuentes medidos en LCR son:

- Nivel de β -amiloide en LCR.
- Concentraciones de proteína tau en LCR. Este es otro biomarcador de pérdida neuronal, pero no es específico de EA.
- Niveles de neurogranina, una proteína dendrítica en la que niveles aumentados en LCR reflejan inestabilidad dendrítica en EA.

El problema de los biomarcadores es su baja tasa de sensibilidad en etapas tempranas de la enfermedad, motivo por el cuál solamente deberían aplicarse en aquellos casos que muestran un mínimo deterioro cognitivo objetivado a partir de otras pruebas ⁽³⁰⁾.

B2. BIOMARCADORES DE NEUROIMAGEN

No existe ninguna técnica de imagen que sea capaz de diagnosticar la EA por sí sola, ya que el diagnóstico definitivo surge de la combinación de éstas con los métodos previamente descritos.

Para identificar causas reversibles de deterioro cognitivo se emplean pruebas de imagen estructural como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC). (*ver figura 6a*)

La resonancia magnética se utiliza como biomarcador de neurodegeneración para visualizar la atrofia cortical (*ver figura 6b*) y el volumen de sustancia gris ⁽³¹⁾; de hecho, se han realizado estudios comparativos con RM sobre el impacto que tienen el envejecimiento normal y la EA sobre el volumen de sustancia gris cerebral, demostrándose que en la última existe una mayor atrofia hipocampal anterior precoz ⁽³²⁾.

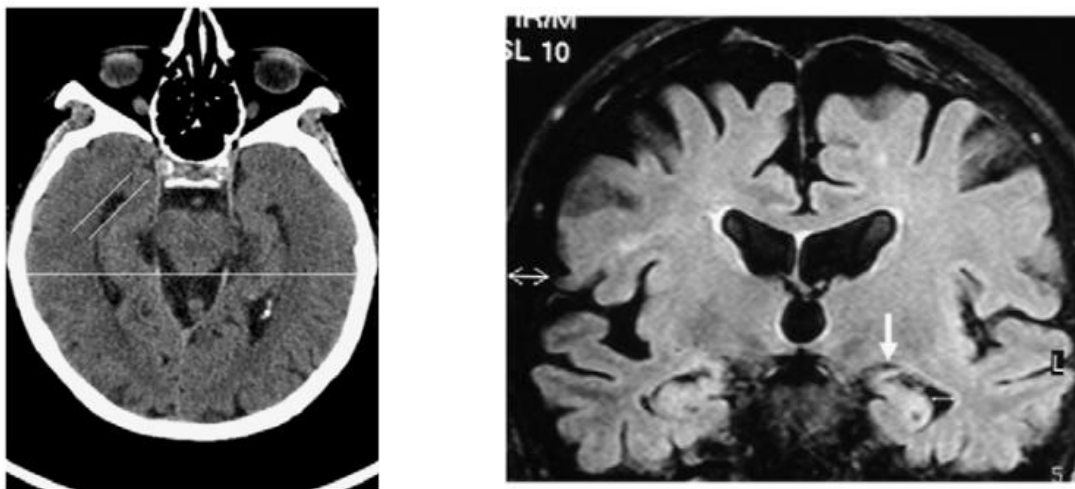


Figura 6. (6a) Atrofia temporal en TAC de paciente con EA. (6b) Atrofia temporal en RM de un paciente con EA. Ambas tomadas de ⁽³³⁾.

Cuando se sospecha de EA se hacen también otras pruebas complementarias de imagen molecular como la tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) o la tomografía de emisión de fotón simple (SPECT). El PET se utiliza mucho en el diagnóstico de EA, sobre todo para detectar alteraciones morfológicas como depósitos de amiloide y de proteína Tau ⁽³⁴⁾.

El PET es una técnica de imagen molecular en la que se utiliza un dispositivo detector de radiación fotónica y un radiotrazador que se inyecta al paciente. Una vez que el radiotrazador se acumula en los órganos y tejidos corporales, comienzan a emitirse unas pequeñas partículas llamadas positrones. Éstos reaccionan con los electrones de estructuras vecinas produciéndose energía (pares de fotones de la misma intensidad y dirección, pero con sentido contrario) que es detectada por el escáner del PET. Éste es capaz de crear una imagen tridimensional que muestra la distribución del radiotrazador que hemos utilizado. Lo importante de esta técnica es que permite detectar imágenes in vivo de procesos biológicos y bioquímicos y la realización de estudios dinámicos para captar la actividad metabólica de las células del organismo. Se suelen utilizar radiofármacos de vida media corta que se incorporan a las células para que durante el estudio podamos captar el radiotrazador ⁽³⁵⁾.

El radiofármaco que se utiliza con más frecuencia es la 18F-fluorodesoxiglucosa, que es un análogo de la glucosa marcado con ¹⁸F que se incorpora a las células por los mismos mecanismos que ella. Una vez se incorpora a las células, el ¹⁸F-FDG se fosforila a ¹⁸F-FDG-6-fosfato en una tasa que es proporcional a la tasa de utilización de glucosa en un tejido determinado, pero no sigue los pasos de la glucólisis. De este modo, la menor presencia de ¹⁸F-FDG-6-fosfato en determinadas áreas del cerebro, evidenciará la pérdida funcional de neuronas en dichas áreas. Este patrón de hipometabolismo neuronal revelaría la presencia de un proceso neurodegenerativo en el paciente.

Los cambios tempranos de hipometabolismo en EA se ven en el giro cingulado posterior, precuña y lóbulo temporo-parietal posterior. En cuando la enfermedad está en estadio avanzado, el hipometabolismo se extiende a la corteza prefrontal y lóbulo frontal. Sin embargo, el metabolismo está típicamente conservado en corteza visual, ganglios basales, giro cingulado anterior tálamo y fosa posterior ⁽³⁶⁾. (ver figuras 7 y 8)

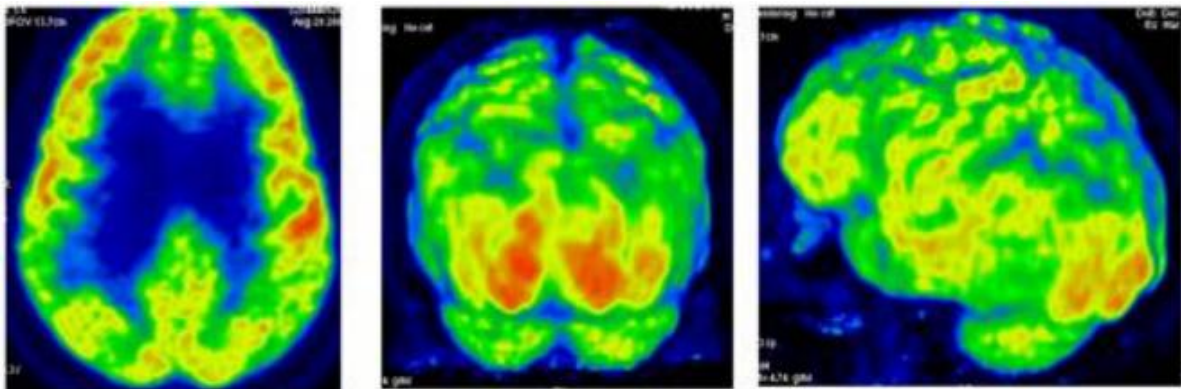


Figura 7: patrones de hipometabolismo en EA fase moderada. Tomada de ⁽³⁷⁾.

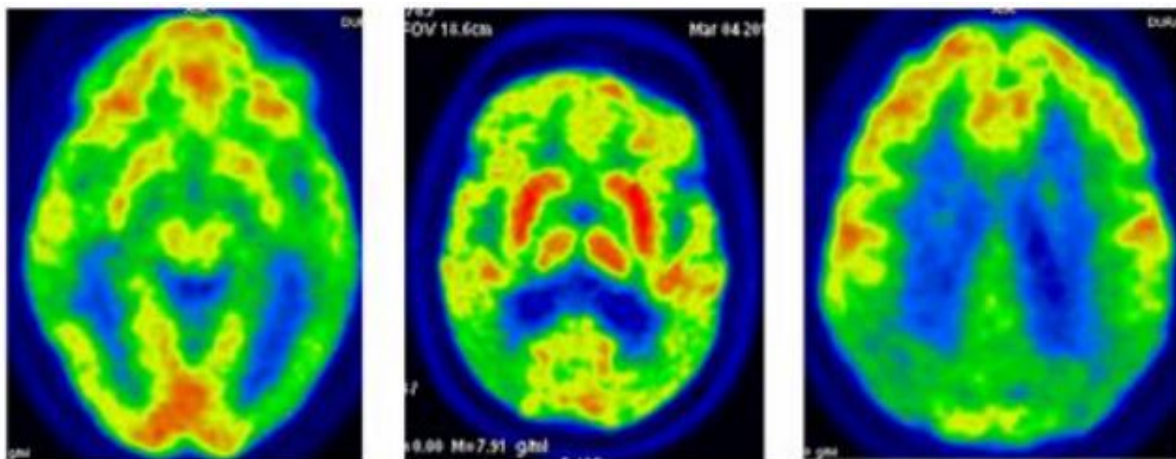


Figura 8: patrones de hipometabolismo en EA fase avanzada. Tomada de ⁽³⁷⁾.

El uso del FDG-PET ha sido propuesto en los últimos años en pacientes con deterioro cognitivo leve para monitorizar la progresión de la enfermedad desde la etapa prodrómica a la etapa de demencia.

Existe otro estudio PET que utilizamos el diagnóstico de EA: el PET tau. El acúmulo progresivo de proteína tau en el cerebro está estrechamente asociado con la neurodegeneración y el deterioro cognitivo, por este motivo se han desarrollado recientemente radiofármacos para utilizarse como biomarcadores de taupatía en la EA (ver figura 9). La imagen de PET tau permite la evaluación del patrón de deposición de proteína tau y de su relación con la patología β amiloide y la neurodegeneración⁽³⁸⁾.

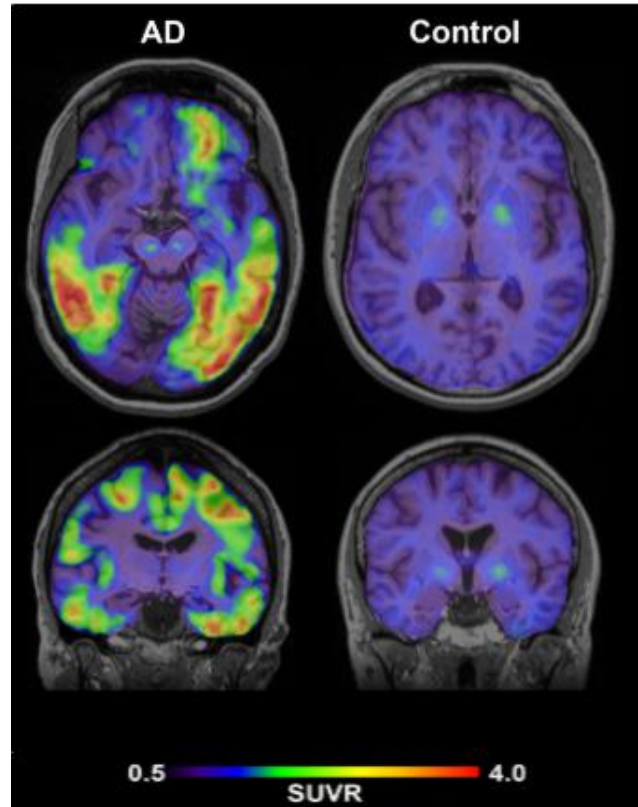


Figura 9: Patrón de deposición de proteína tau en un paciente con EA y un paciente sano. Imagen modificada de ⁽³⁹⁾.

También puede hacerse un estudio PET con proteína amiloide marcada para detectar depósitos de β amiloide *in vivo*. Este estudio consiste en administrar al paciente un radiofármaco que se une a los depósitos de amiloide cerebrales y, a través de imágenes PET, localizar donde se encuentran los depósitos de esta proteína. En los últimos años la utilización de esta técnica ha ido ganando importancia como una posible forma del diagnóstico precoz para la EA. En esta revisión se pretende valorar la utilidad diagnóstica de esta prueba a partir de las evidencias que nos ofrecen los últimos estudios publicados sobre el tema.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Dada la frecuencia, impacto social, dificultades diagnósticas y la utilidad de las técnicas de neuroimagen empleadas en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, han surgido otras opciones de imagen molecular basadas en la utilización de radiofármacos que son el exponente de la propia fisiopatología de la enfermedad, siendo uno de ellos la proteína β -amiloide.

La pregunta clínica de interés que se plantea en esta revisión sistemática es si el PET amiloide tiene utilidad clínica para el diagnóstico en la enfermedad de Alzheimer. Para dar respuesta a esta cuestión, se han establecido los siguientes objetivos

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- ❖ Describir las diferentes opciones de PET amiloide en función del radionúclido utilizado.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ❖ Estudiar la precisión, efectividad y seguridad diagnóstica de los diferentes radiofármacos de PET amiloide.
- ❖ Analizar si los resultados de PET amiloide permiten definir la evolución y/o el manejo de la enfermedad.
- ❖ Precisar cuál es la indicación del PET amiloide en la clínica diaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión bibliográfica a partir de literatura científica basada en la evidencia acerca de la utilidad del PET de amiloide en el diagnóstico de EA. La búsqueda se ha estructurado en dos bloques, una primera parte para realizar una revisión general del estado del arte en el tema del presente trabajo, y una segunda búsqueda detallada enfocada a ser capaces de responder a los objetivos propuestos.

3.1. REVISIÓN SOBRE EL ESTADO DEL ARTE

Para llevar a cabo este apartado se ha obtenido la información a través de PubMed. Se ha realizado una búsqueda con las palabras clave: “Alzheimer, pathophysiology, symptoms y diagnosis” para así obtener información sobre las principales características de la enfermedad de Alzheimer.

3.2. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE PET AMILOIDE

Para su elaboración se ha utilizado como fuente de información PubMed, que se corresponde con la base de datos de Medline, por ser una base de datos de referencia en la que se garantiza que se incluyan las revistas científicas que están reconocidas por la comunidad científica.

Se ha realizado una búsqueda inicial general empleando las siguientes palabras clave: “pet, amyloid, Alzheimer” para obtener la mayor cantidad de información posible sobre este tipo de PET. Para encontrar estudios apropiados se han combinado los términos anteriores con el operador booleano “AND”. No se han utilizado “NOT” ni “OR” para evitar posible confusiones en el buscador. Sobre el resultado de la búsqueda con palabras clave se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

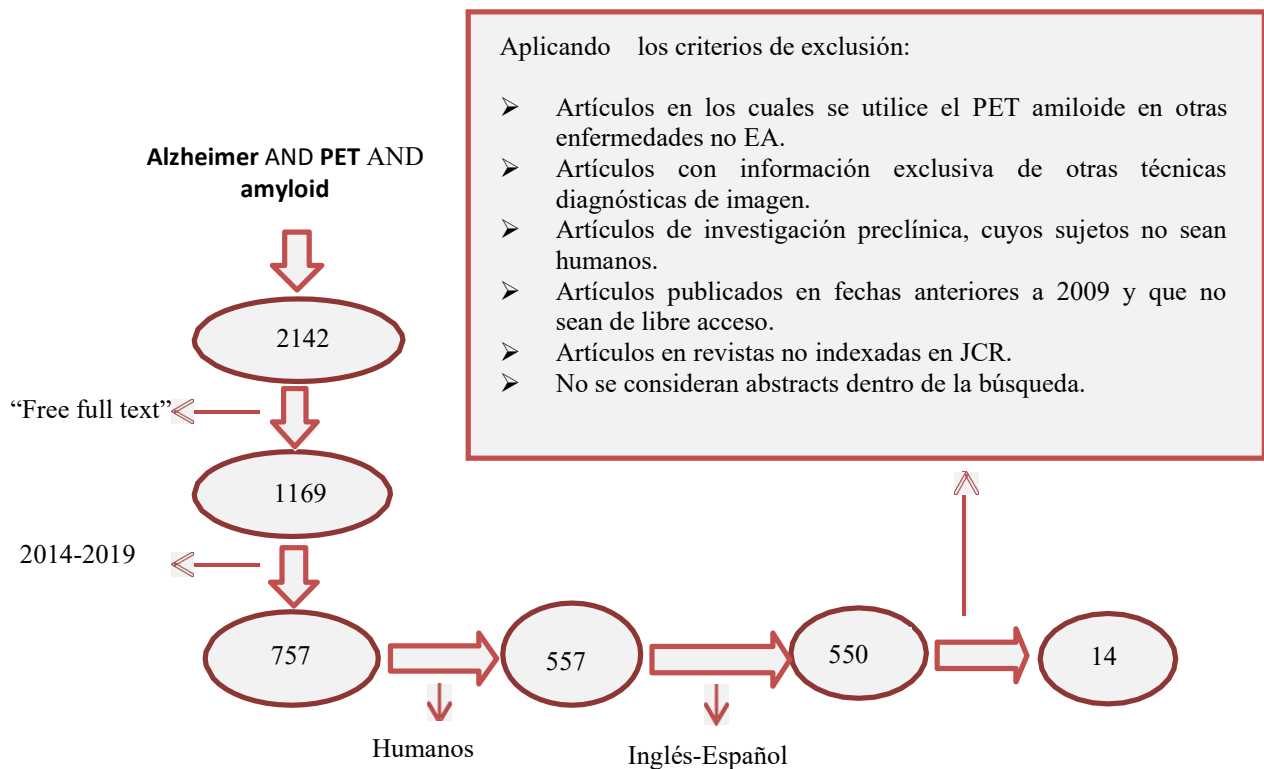
A) Criterios de inclusión:

- Artículos que hacen referencia a sujetos humanos, mujeres u hombres >18 años.
- Fecha de publicación entre los años 2014-2019 y que sean de acceso libre.
- Artículos en castellano e inglés.

B) Criterios de exclusión

- Artículos en los cuales se utilice el PET amiloide en otras enfermedades no EA.
- Artículos con información exclusiva de otras técnicas diagnósticas de imagen.
- Artículos de investigación preclínica, cuyos sujetos no sean humanos.
- Artículos publicados en fechas anteriores a 2009 y que no sean de libre acceso.
- Artículos en revistas no indexadas en JCR.
- No se consideran abstracts dentro de la búsqueda.

Por lo que el algoritmo de búsqueda fue el siguiente:



A la estrategia de búsqueda descrita, se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Así, de los 2.142 artículos de los que se partió inicialmente, 14 fueron los seleccionados para sacar las conclusiones pertinentes relacionadas con la utilidad clínica del PET amiloide para el diagnóstico precoz de Alzheimer.

Los estudios escogidos han sido:

- ❖ “*Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus.*” de Arbizu J. et al. ⁽⁴⁰⁾ (2015)
- ❖ “*Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia*” de Camacho V. et al ⁽⁴¹⁾ (2018)
- ❖ “*Clinical significance of local β -amyloid deposition measured by F-flutemetamol PET*” de Kim S.E. et al⁽⁴²⁾ (2020)
- ❖ “*Diagnostic impact of [(18)F]flutemetamol PET in early-onset dementia*” de Zwan M.D. et al. ⁽⁴³⁾ (2017)

- ❖ “*18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment*” de Martínez et al. ⁽⁴⁴⁾ (2017)
- ❖ “*The use of back propagation neural networks and 18F-Florbetapir PET for early detection of Alzheimer’s disease using Alzheimer’s disease neuroimaging initiative database*” de Ozsahin I. et al. ⁽⁴⁵⁾ (2019)
- ❖ “*Repeatability of parametric methods for [¹⁸F]florbetapir imaging in Alzheimer’s disease and healthy controls: A test-retest study*” de Vefaille S.C. et al. ⁽⁴⁶⁾ (2020)
- ❖ “*Assessment of the incremental diagnostic value of Florbetapir F 18 imaging in patients with cognitive impairment: The incremental diagnostic value of amyloid PET with [18F]-Florbetapir*” de Boccardi M. et al. ⁽⁴⁷⁾ (2016)
- ❖ “*18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment*” de Martínez et al. ⁽⁴⁸⁾ (2017)
- ❖ “*Amyloid positron-emission-tomography with [(18)F]-florbetaben in the diagnostic workup of dementia patients*” de Schonecker S. et al. ⁽⁴⁹⁾ (2017)
- ❖ “*18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment*” de Marínez et al. ⁽⁵⁰⁾ (2017)
- ❖ “*Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation.*” de Villeneuve S. et al. ⁽⁵¹⁾ (2015)
- ❖ “*Uso de ¹¹C-PiB-TEP para el diagnóstico temprano de la demencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL).*” de Shuo Zhang et al. ⁽⁵²⁾
- ❖ “*Asociación de tomografía por emisión de positrones con amiloide con cambios posteriores en el manejo clínico entre beneficiarios de Medicare con deterioro cognitivo leve o demencia*” de Rabinovici G.D et al. ⁽⁵³⁾ (2019)

Los artículos incluidos son estudios que valoran la validez diagnóstica de los radiofármacos de amiloide en la detección de EA y la validez del PET amiloide con el mismo fin.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. BASES DE LA IMAGEN PET AMILOIDE

4.1.1. MEDIDA DE LOS DEPÓSITOS DE β AMILOIDE CEREBRAL

Como comentábamos anteriormente, en la enfermedad de Alzheimer existen dos mecanismos fisiopatológicos típicos: el acúmulo de β -amiloide formando placas seniles y la formación de ovillos neurofibrilares de proteína Tau. Tal como dicta la hipótesis amiloide, estos daños fisiológicos provocan la pérdida de sinapsis y neuronas, lo que conduce a una atrofia macroscópica y a la consecuente aparición de síntomas clínicos.

Es por este motivo, que se ha barajado la posibilidad de utilizar un método diagnóstico que cuantifique los niveles de β -amiloide en el tejido cerebral para detectar la enfermedad lo antes posible y así, intentar modificar su curso clínico. Para ello, necesitamos una sustancia que se una al β amiloide y así nos permita cuantificarlo.

En este contexto, cabe destacar que los últimos criterios han reconocido la importancia de los biomarcadores para el diagnóstico de la EA. En los publicados por el National Institute of Aging Alzheimer Association (NIA-AA) diferencian entre⁽⁴⁰⁾:

- marcadores de depósito de β amiloide mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) y radiofármacos con afinidad por el β amiloide fibrilar (PET-amiloide)
- determinación de A β 42 en líquido cefalorraquídeo
- marcadores de neurodegeneración como atrofia en resonancia magnética (RM), hipometabolismo en PET con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG)
- elevación de proteína tau y proteína p-tau en líquido cefalorraquídeo

El PET amiloide es una prueba de imagen molecular muy utilizada para el diagnóstico precoz de EA. En esta prueba existe una gran variedad de radiofármacos que se utilizan como trazadores, (*ver tabla II*) y que en los últimos años se ha visto notablemente incrementado el interés por demostrar su utilidad. Estos radiofármacos sirven para diagnosticar patología amiloide, ya que permiten la detección *in vivo* de depósitos de β amiloide.

	PET-amiloide				PET-FDG
	Derivados de la tioflavina T		Derivados del benzofurano	Derivados del estilbena	
Compuestos	¹¹ C-Pittsburgh Compound B (¹¹ C-PiB)	¹⁸ F-flutemetamol	¹¹ C-AZD-218 ¹¹ C-BF-227 18F-NAV4694 en desarrollo clínico	18F-florbetaben 18F-florbetapir	18F-fluoro-deoxiglucosa (18FDG) 9 compuestos comerciales (España)
Nombre comercial		Vizamyl		Neuraceq Amyvid	
Fabricante		General Electric	Navidea Biopharmaceuticals	Piramal Eli-Lilly	
Interpretación	Escala de color (rojo captación positiva)	Escala de color (rojo captación positiva)		Escala de grises (blanco captación positiva)	Escala de grises (negro captación positiva)
Parámetro		Densidad de placa neurítica de β-amiloide			Consumo sináptico de glucosa en la disfunción neurítica

Tabla II: diferentes radifármacos utilizados y sus características. Tomada de (40).

Actualmente se están llevando a cabo múltiples estudios para probar la utilidad diagnóstica de 4 radiofármacos diferentes, 3 son compuestos fluorados y el otro es un compuesto conocido como componente B de Pittsburgh marcado con carbono¹¹ (¹¹C-PiB).

El componente B de Pittsburgh marcado con carbono¹¹ (¹¹C-PiB) es un radiofármaco gracias al cual podemos visualizar acumulación de placas de β-amiloide en cerebros *in vivo*, (ver figura 10) ya que éste se une al amiloide cerebral, y así se pueden detectar EA en estadios precoces (51).

Existen estudios recientes que sugieren que el PiB se une a depósitos fibrilares de amiloide y a placas densas pero no a depósitos amorfos de amiloide como los que se suelen formar en el cerebelo. Esta característica, además de su corta vida media y su alto coste, han provocado que se centre la atención en los compuestos fluorados como el ¹⁸F-Florbetaben, ¹⁸F-Florbetapir y ¹⁸F-Flutemetamol debido a su mayor aplicabilidad clínica.

Según el artículo de Shuo Zhang et al. (52) la sensibilidad del PET con ¹¹C-PiB se situó entre el 83 y el 100% y la especificidad entre el 46 y el 88%. Los hallazgos en el estudio indicaron que por cada 100 exploraciones con ¹¹C-PiB, un paciente con un resultado negativo progresaría a la demencia de la enfermedad de Alzheimer y 28 con un resultado positivo no lo harían.

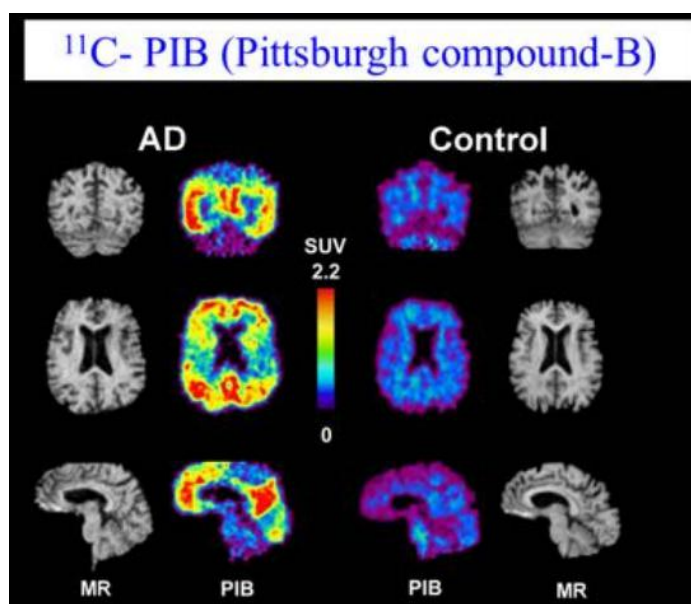


Figura 10: izquierda: imagen de un PET con PiB en un paciente con EA, derecha: imagen de un paciente sano. Tomada de (37)

De los compuestos fluorados, dos son derivados del estilbeno: florbetaben y florbetapir, y uno derivado de la tioflavina T: flutemetamol. Éstos se unen al amiloide cerebral para estimar la densidad de las placas de amiloide típicas de EA mediante un estudio PET.

4.1.2. REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN DEL PET AMILOIDE

El PET amiloide no requiere preparación previa especial, ya que no precisa ni ayuno ni retirada de la medicación habitual, sólo requiere la administración del radiotrazador por vía endovenosa. Dependiendo del radiofármaco que se utilice, cambia el tiempo de distribución, lo que determina el momento de realización del estudio. En el caso del florbetaben y el flutemetamol, el tiempo transcurrido entre la administración del radiofármaco y el estudio de imagen es de 90 minutos, y en el caso del florbetapir de 30 a 50.

El proceso de toma de imágenes por PET se lleva a cabo en el siguiente orden:

1. Administración del radiofármaco.
2. Colocar al paciente en la camilla de tal forma que cerebro y cerebelo queden centrados en el campo de visión de la cámara PET. Para esto suele utilizarse algún tipo de sujeción para que el paciente no mueva la cabeza.
3. Se realiza una radiografía TAC para planificar la región a examinar.
4. Se realiza un TC helicoidal para estimar los coeficientes de atenuación y corrección de la imagen PET.
5. Se realiza la adquisición de imágenes PET.
6. Se procede a la fusión de las imágenes.

La fichas técnicas de los radiofármacos de amiloide indican que la interpretación de las imágenes de PET debe hacerse comparando visualmente la actividad de la sustancia gris cortical con la actividad de la sustancia blanca subcortical adyacente. El resultado obtenido es binario, es decir, positivo o negativo para la presencia de placas de amiloide cerebral. (*ver figura 11*) De este modo, un estudio se considera positivo cuando se demuestra una moderada o alta deposición de péptido β -amiloide en la corteza cerebral, o negativo si no hay depósitos significativos ⁽⁴¹⁾.

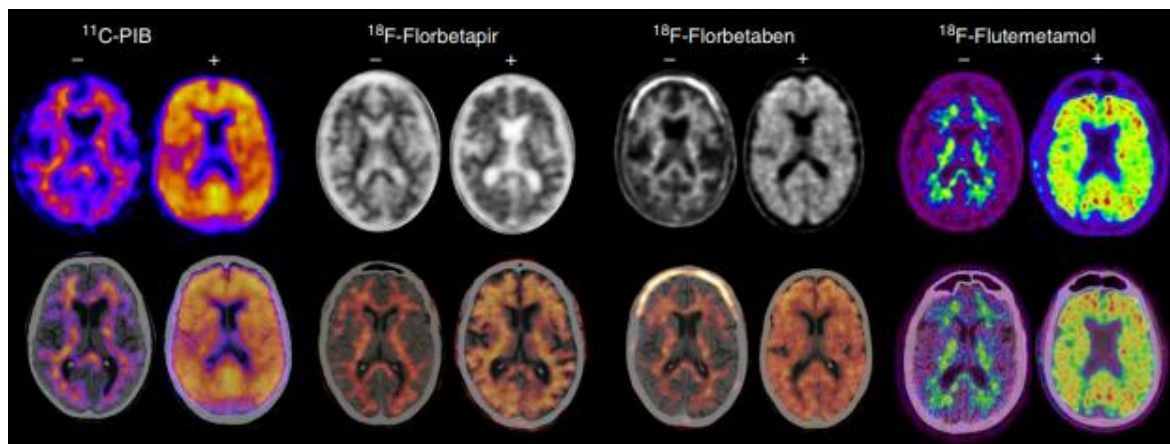


Figura 11: Arriba: imágenes PET. Abajo: imágenes fusión PET/TC. Negativas (-) y positivas (+) para la presencia de proteína β amiloide cortical realizadas con diferentes radiofármacos. De izquierda a derecha: ¹¹C-PiB, ¹⁸F-florbetapir, ¹⁸F- florbetaben y ¹⁸F-flutemetamol. Tomada de ⁽⁴⁰⁾.

Se han descrito índices cuantitativos de depósito de β amiloide como el SUVR (Standardized Uptake Value Ratio) que consiste en cuantificar el valor estándar de captación (SUV) en diferentes regiones de interés corticales (frontal, temporal lateral, parietal occipital, cingular posterior y precuña), respecto al SUV de una región de referencia, como por ejemplo el cerebelo. Sin embargo, todavía no hay un acuerdo en el valor de corte, pero se sabe que puede haber variaciones de un radiofármaco a otro (entre 1,12 y 1,45). La evaluación cuantitativa de los estudios PET-amiloide también mejora la precisión diagnóstica a expensas de aumentar la especificidad.

4.2. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PET DE AMILOIDE

Según la bibliografía revisada, la tasa de progresión del deterioro se sitúa en torno al 50% y se produce fundamentalmente entre el primer y el segundo año de diagnóstico. A partir del segundo año de seguimiento, los pacientes que progresan a EA no superan ese porcentaje ⁽⁴⁷⁾.

A pesar de que algunos trabajos sobre estos radiofármacos muestran diferencias en los puntos de enlace específicos de la proteína amiloide, los estudios comparativos entre estos radiofármacos parecen tener una biodistribución, características y rendimiento para visualizar los depósitos de amiloide cerebral similares.

La sensibilidad del 18F-Florbetapir y del 18F-flutemetamol en el diagnóstico de progresión de DCL a EA durante un periodo de seguimiento de 2 años se situó en torno al 90%, mientras que la especificidad se situó en torno a un 50-60% para el 18F-florbetapir y en un 80% para el 18F-flutemetamol. En los 4 años siguientes de seguimiento, la sensibilidad de ambos radiofármacos disminuyó en un 23-26%, pero la E aumentó ligeramente hasta el 70%. Durante el mismo periodo de seguimiento, el 18F-Florbetaben presentó mejores resultados de validez diagnóstica que el 18F-Florbetapir y el 18F-Flutemetamol, siendo sus valores de sensibilidad y especificidad de 100 y 83 % respectivamente.^(44, 48, 50)

En otro estudio se incluyeron 4 grupos de pacientes con EA, deterioro cognitivo leve tardío, deterioro cognitivo leve temprano y pacientes con alteraciones de la memoria significativa que se compararon un control normal para la detección precoz de Alzheimer. Se utilizó PET con F-florbetapir y se obtuvieron unos resultados en los que la precisión de la prueba para el diagnóstico precoz de EA comparado con el grupo control se situó en un 87,9% ⁽⁴⁵⁾.

PET de flutemetamol

Se estudió la efectividad del PET flutemetamol para el diagnóstico de EA en tres trabajos^(42,43,44). En uno de ellos se utilizaron escalas neuropsicológicas, pero los tres emplearon un análisis visual de las imágenes.

La sensibilidad registrada en los estudios fue variable, aunque se situó en torno al 90% en todos los casos y la especificidad en torno a un 70%, excepto en el estudio de Zwan et al. ⁽⁴³⁾ en el que fue más baja debido a que emplearon el diagnóstico clínico como prueba de referencia.

PET de florbetapir

La efectividad del florbetapir para el diagnóstico de EA se evaluó en cuatro estudios (45,46,47,48). En todos ellos se empleó el diagnóstico clínico como prueba de referencia. En todos ellos se utilizó el método de análisis visual para la interpretación de imágenes.

La sensibilidad y especificidad registradas en los estudios fueron variables, mostrando resultados muy dispares (S=60-100%) y (E= 50-89%).

Según el estudio de Verfaillie et al. (46) el alto rendimiento que muestra el florbetapir en su investigación y la precisa forma de cuantificar el depósito de amiloide de este radiofármaco, hacen que sea una muy buena opción en terapias de modificación de la enfermedad y ensayos clínicos.

PET de florbetaben

Tan solo dos estudios evaluaron la efectividad del PET con 18F-florbetaben en el diagnóstico de EA (49, 50).

En ambos se realizó una interpretación visual de las imágenes y se utilizó el diagnóstico clínico como prueba de referencia.

Los valores de sensibilidad y especificidad se situaron en torno al 80% y 75% respectivamente.

En la tabla III se han incorporado los intervalos para la sensibilidad y la especificidad de los diferentes radiofármacos de amiloide a partir de los resultados de los trabajos realizados:

	SENSIBILIDAD			ESPECIFICIDAD		
	Diagnóstico	2 años	4 años	Diagnóstico	2 años	4 años
18F- Florbetapir	60-100%	90%	67%	50-89%	50-60%	70%
18F- Flutemetamol	90%	90%	64%	70%	80%	70%
18F- Florbetaben	80%	100%	100%	75%	83%	83%

Tabla III: sensibilidad y especificidad de los radiofármacos registradas al diagnóstico y a los 2 y 4 años de seguimiento. Elaboración propia.

A pesar de tratarse de una prueba muy útil para el diagnóstico, el PET amiloide parece tener menor validez que el FDG-PET para la predicción de la progresión de la enfermedad, ya que el depósito de β -amiloide cortical no está asociado con la severidad de la demencia ni con el hipometabolismo observado en el FDG-PET (41).

La seguridad del PET amiloide se evaluó a partir de la tasa de falsos positivos y falsos negativos asociados a su utilización para el diagnóstico de EA. Esta tasa varía mucho en función del radiofármaco 18-fluorado que se evalúe, el método de análisis de imagen que se lleve a cabo y la prueba de referencia que se elija.

PET de flutemetamol

El porcentaje de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) fue muy variable en los estudios revisados. La mayor tasa se registró en el estudio de Zwan et al. ⁽⁴³⁾ dando valores de FP y FN de 34,3 y 23,6% respectivamente.

PET de florbetapir

En este caso, los resultados fueron similares a los descritos para el flutemetamol, pero se observó que fueron menores si se combinaban la interpretación visual y cuantitativa de las imágenes.

PET de florbetaben

Solo uno de los dos estudios de florbetaben valoró el porcentaje de FP y FN asociados al uso de la prueba, siendo la tasa de FP 8,9% y la de FN 0% en el método de valoración visual y 6,7% y 0% respectivamente para la valoración cuantitativa. Hay que destacar que la muestra a estudiar en este caso era muy reducida ⁽⁵⁰⁾.

4.3. IMPACTO DEL PET AMILOIDE EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE EA

El uso del PET amiloide está recomendado en pacientes con deterioro cognitivo leve objetivizado, pero de origen incierto a pesar de las pruebas complementarias básicas. No están indicados para evaluar la progresión de la enfermedad y hay que destacar que un resultado positivo del estudio, no supone un diagnóstico definitivo de la enfermedad, por lo que debe utilizarse como prueba complementaria a otros test diagnósticos.

Existen unas recomendaciones específicas para la realización de un PET amiloide ⁽⁴⁰⁾:

- EA en estadios sintomáticos iniciales, ya que en estos casos la prueba permite excluir o confirmar la presencia de enfermedad.
- Deterioro cognitivo atípico.
- Deterioro cognitivo progresivo de inicio temprano
- Diagnóstico diferencial entre EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

Según el artículo de Rabinovici G.C. et al. ⁽⁵³⁾ en su estudio cambiaron las indicaciones terapéuticas en un 60'2% de los pacientes seleccionados. En este grupo de pacientes hubo cambios post-PET en las terapias farmacológicas de la enfermedad de Alzheimer y el plan terapéutico de los pacientes. En pacientes que obtuvieron un resultado positivo en el PET de amiloide se registró un aumento muy significativo de la utilización de medicamentos para EA,

el porcentaje aumentó de un 40,4% a un 63,2%. Cabe destacar, que en el estudio también se registraron reducciones entre los planes pre-PET y post-PET del uso de algunos procedimientos diagnósticos como las pruebas neuropsicológicas, los estudios de LCR y otras pruebas de imagen diferentes a PET amiloide.

Además, según este estudio la proporción de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer aumentó de un 80,3% pre-PET a un 95,5% post-PET en pacientes que habían obtenido un resultado positivo en la exploración, mientras que la tasa de diagnóstico de EA post-PET disminuyó en un 61,3% en aquellos pacientes con un resultado negativo.

En el estudio de Zwan et al. ⁽⁴³⁾ se observó que gracias al estudio PET amiloide de los pacientes con deterioro cognitivo se diagnosticaron nuevos casos de enfermedad de Alzheimer que no habían sido detectados pre-PET, por lo que aumentó la confianza diagnóstica en valores de casi un 20%. En este estudio, los resultados obtenidos después de la realización del PET condujeron a un cambio en el manejo terapéutico de hasta un 37% de pacientes debido a la evidencia de presencia de patología amiloide observada en neuroimagen. Estos cambios afectaron sobre todo al momento de inicio de las terapias farmacológicas para la enfermedad de Alzheimer. Los resultados de este estudio sugieren que el PET amiloide tiene un valor agregado sobre la evaluación diagnóstica en pacientes con deterioro cognitivo leve objetivizado y con diagnóstico clínico incierto, y proporciona evidencia de las recomendaciones presentadas en los criterios de uso apropiados para el PET amiloide en la práctica clínica.

5. CONCLUSIONES

- ❖ En los últimos años han surgido técnicas de neuroimagen-PET para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer basadas en la detección de depósitos de péptido β amiloide *in vivo*.
- ❖ La primera fue con ^{11}C -PiB, cuyos valores de la sensibilidad se situaron entre el 83 y el 100% y los de la especificidad entre el 46 y el 88%. Sin embargo, la corta vida media del ^{11}C -PiB (20 minutos) ha impedido su uso rutinario.
- ❖ Por ello, han aparecido compuestos marcados radioactivamente con 18F, cuya vida media (110 minutos) sí facilita su empleo en la clínica diaria. Son los siguientes: 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol y 18F-Florbetapir.
- ❖ La precisión y efectividad diagnóstica del 18F-PET amiloide en el diagnóstico de EA se valoró a través de la sensibilidad y la especificidad, que se situaron entre el 64-100% y el 70-83% respectivamente.
- ❖ Los factores que más influyeron en los resultados fueron el radiofármaco utilizado y el método empleado en el análisis de las imágenes (cuantitativo, visual o ambos).
- ❖ El radiofármaco que obtuvo mejores valores de sensibilidad (100%) y especificidad (89%) fue el 18F-florbetapir.
- ❖ La seguridad del PET amiloide se midió a través del porcentaje de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). Los resultados descritos dependieron del radiofármaco utilizado y oscilaron entre el 0 y el 23,6% y entre el 8,9 y el 34,3% respectivamente.
- ❖ La menor tasa de FN y FP se registró cuando se empleó el 18F-Florbetaben, siendo éstas de un 0% y un 8,9% respectivamente.
- ❖ En el 37-60,2% de los pacientes, el PET amiloide determinó un cambio terapéutico, siendo el 18F-Flutemetamol el que mejor se comportó.
- ❖ Un resultado positivo en el PET de amiloide no es por sí solo suficiente para llevar a cabo un diagnóstico definitivo de la enfermedad.
- ❖ Los radiofármacos fluorados no son una buena opción para predecir la progresión de la enfermedad, ya que el depósito de β amiloide no está relacionado con la severidad de la enfermedad, ni con el hipometabolismo. El FDG-PET es una mejor opción para este fin, pero no es un radiotrazador de imagen muy específico para llevar a cabo un diagnóstico diferencial con otras demencias.

- ❖ Las guías para la utilización del PET de amiloide recomiendan el empleo de la técnica en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo leve confirmado objetivamente, en caso de sospecha de EA con diagnóstico incierto o para incrementar la certeza diagnóstica o modificar el manejo clínico del paciente.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas Carazo E., Nadal Blanco M.J. Diagnostic and therapeutic approach of dementia in primary care. Elsevier: SEMERGEN. 2001; 27(11): 575-586.
2. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Neurología. 2018; 66(11): 377-386.
3. Goñi Murillo M.C., Goñi Murillo A.C., Goñi Murillo M.P. Demencia por enfermedad de Pick. Elsevier. 2006; 32(4): 172-5.
4. Niu H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología. 2017; 32: 523-532.
5. Toledo Atucha J. Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer. 2011; 47: 16-23.
6. Bermejo-Pareja F., Benito-León J., Vega S., Medrano M.J., Román G.C. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. Journal of Neurological Sciences. 2008; 264: 63-72.
7. Flores Soto ME, Segura Torre JE. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. Revista Mexicana de Neurociencia. 2005; 6(4): 315-326.
8. Stavljenic A. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease. The journal of international federation of clinical chemistry and laboratory medicine.
9. Álvarez Sánchez M., Pedroso I., De la Fe A., Padrón Sánchez A., Álvarez Sánchez M., Álvarez L. Fispatología de la enfermedad de Alzheimer. Revista Mexicana de Neurociencia. 2008; 9(3): 196-201.
10. Hebert L.E., Bienias J.L., Aggarwal N.T., Wilson R.S., Bennett D.A., Shah R.C., et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. Neurology 2010; 75: 786-91.

11. Hebert L.E., Weuve J., Scherr P.A., Evans D.A. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013; 80 (19): 1778-83.
12. Alzheimer's Disease International. September 2019. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*. London: Alzheimer's Disease International.
13. Green R.C., Cupples L.A., Go R., Benke K.S., Edeki T., Griffith P.A., et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2002; 287(3): 329-36.
14. Loy C.T., Schofield P.R., Turner A.M., Kwok J.B. Genetics of dementia. *Lancet* 2014; 383: 828-40.
15. Karch C.M., Cruchaga C., Goate A. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron*. 2014; 83:11.
16. Mahley R.H., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *The journal of lipid research*. 2009; 50.
17. Fernandez G.C., Hamby M.E., McReynolds M.L., Ray W.J. The role of apoE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019; 11.
18. Waldemar G., Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith I.G., Rossor M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. *European journal of neurology*. 2007;14.
19. Pernecky R., Pohl C., Sorg C., Hartmann J., Komossa K., Alexopoulos P., et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age and Aging*. 2006; 35(3): 240-245.
20. Kazui H., Matsuda A., Hirono N., Mori E., Miyoshi N., Ogino A., et al. Everyday Memory Impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005;19: 331-337.

21. Scarmeas N., Brandt J., Blacker D., Albert M., Hadjigeorgiou G., Dubois B., et al. Arch Neurol. 2007; 64(12): 1755-1561.
22. Jost B.C., Grossberg G.T. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. Journal of the American Geriatrics Society. 1995; 43(11): 1248-1255.
23. Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craftt S., Fagan A.M., et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Associations workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers demt. 2011; 7 (3): 280-92.
24. Villarejo A., Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Elsevier. 2011;26 (7): 425-433.
25. Alireza Atri. The Alzheimer's disease clinical spectrum: Diagnosis and Management. 2019; 103 (2): 263-293.
26. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer demt. 2011; 7(3): 257-262.
27. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's disease. Alzheimer demt. 2011; 7(3):263-269.
28. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurology. 2014; 13(6): 614-29.
29. Lee J.C., Kim S.J., Hong S., Kim YS. Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. Oficial Journal of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2019.
30. Pernecky R., Kurz A. Dealing with uncertainty: biomarkers for the elderly detection of Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics. 2012; 24: 1533.

31. Scheltens Ph., Leys D., Barkhof F., Huglo D., Weinstein H.C., Vermersch P., et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992; 55: 967-972.
32. Raji C.A., López O.L., Kuller L.H., Carmichael O.T., Becker J.T. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009; 73(22): 1899-905.
33. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. Elsevier Radiología. 2010; 52(1): 4-17.
34. Rojas G., Ladrón de Guevara D., Jaimovich R., Brunetti E., Faure E., Gálvez M. Neuroimaging in demencias. *Revista médica clínica Las Condes*. 2016; 27(3): 338-356.
35. Borrajo-Sánchez J., Cabrero-Fraile F.J. Tomografía por emisión de positrones (PET): fundamentos y limitaciones tecnológicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010; 85(4): 129-30.
36. Brown Richard K.J., Bohnen N.I., Wong K., Minoshima S., Frey K.A. PET cerebral en sospecha de demencia: patrones de alteración del metabolismo de la FDG. *RadioGraphics*, 2014; 34:684-701.
37. Maldonado Suárez A., Recio Rodriguez M., Jiménez de la Peña M., Ezpeleta Echavarri D., Fuertes Cabrero S. y Martínez de Vega V. PET-RM multitrizador en el estudio de enfermedad de Alzheimer. *Sociedad Española de Radiología médica*.
38. Nobuyuki Okamura, Ryuichi Harada, Shozo Furumoto, Hiroyuki Arai, Kazuhiko Yanai y Yukitsuka Kudo. Tau PET imaging in Alzheimer’s disease. *Current Neurology Neuroscience Reports*; 14: 500 (2014).
39. Hahn A., Schain M., Erlandson M., Sjölin P., James G.M., Strandberg O.T., et al. Modeling strategies for quantification of in vivo ¹⁸F-AV-1451 binding in patients with Tau pathology. *The journal of Nuclear medicine* (2017); 58(4): 623-631.
40. Arbizu J., García-Ribas G., Carrio I., Garrastachu P., Martínez-Lage P., Molinuevo J.L. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Revista española de Medicina Nuclear e Imagen molecular*. 2015; 34(5): 303-13.

41. Camacho V., Gomez-Grande A., Sopena P., García-Solís D., Gómez Río M., Lorenzo C., et al. Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia. *Revista española de Medicina nuclear e Imagen molecular*. 2018.
42. Kim S.E., Lee B., Park S., Cho S.H., Kim S.J., Kim Y. et al. Clinical significance of focal β - amyloid deposition measured by ^{18}F - Flutemetamol PET. *Alzheimer's research & therapy*. 2020; 12(6).
43. Zwan M.D., Bouwman F.H., Konijnenberg E., Van der Flier W.M., Lammertsma A.A., Verhey F.R., et al. Diagnostic impact of [(18)F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimer's research & therapy*. 2017; 9(1):2.
44. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., Zamora J., Flicker L., Bonfill Cosp X. ^{18}F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11.
45. Ozsahin I., Sekeroglu B., Mok G.S.P. The use of back propagation neural networks and ^{18}F -Florbetapir PET for early detection of Alzheimer's disease using Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Plos One*. 2019; 14(12).
46. Verfaillie S.C., Golla S.S., Timmers T., Tuncel H., Van der Weijden C.W., Schober P., et al. Repeatability of parametric methods for [^{18}F]florbetapir imaging in Alzheimer's disease and healthy controls: A test-retest study. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. 2020;
47. Boccardi M., Altomare D., Ferrari C., Festari C., Guerra U.P., Paghera B., et al. Assessment of the incremental diagnostic value of Florbetapir F 18 imaging in patients with cognitive impairment: The incremental diagnostic value of amyloid PET with [^{18}F]Florbetapir (INDIA-FBP) *JAMA Neurol*. 2016; 73(12): 1417-24.
48. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., Zamora J., Bonfill Cosp X., Flicker L. ^{18}F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11.
49. Schonecker S., Prix C., Raiser T., Ackl N., Wlasich E., Stenglein-Krapf G., et al. Amyloid positron-emission-tomography with [(18)F]-florbetaben in the diagnostic workup of dementia patients. *Nervenarzt*. 2017; 88 (2): 156-61.

50. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., Zamora J., Flicker L., Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11.

51. Villeneuve S., Rabinovici G.D., Cohn-Sheehy B.I., Madison C., Nagehan Ayakta, Pia M. Ghosh et al. Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation. *Brain: a journal of neurology.* 2015; 138: 2020-2033.

52. Shuo Zhang, Nadja Smailagic, Chris Hyde, Anna H Noel-Storr, Yemisi Takwoingi, Rupert McShane et al. Uso de ¹¹C-PiB-TEP para el diagnóstico temprano de la demencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). Revisión sistemática Cochrane.

53. Rabinovici G.D., Gatsonis C., Apgar C., et al. Asociación de tomografía por emisión de positrones con amiloide con cambios posteriores en el manejo clínico entre beneficiarios de Medicare con deterioro cognitivo leve o demencia. *Journal of the American Medical Association.* 2019; 321(13): 1286-1294.