

Colaboración especial

Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN[☆]



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

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

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

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

^f Unidad de Enfermedad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos, Servicio de Neurología, Hospital Clinic i Universitari ICN y Fundación Pasqual Maragall, Barcelona, España

R E S U M E N

Palabras clave:

Biomarcadores PET
Alzheimer
Deterioro cognitivo ligero
Enfermedad de Alzheimer prodrómica
Demencia
Imagen amiloide
¹⁸F-FDG

Los nuevos criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer (EA) reconocen el interés de los biomarcadores, tanto para mejorar la especificidad en sujetos en fase de demencia, como para facilitar el diagnóstico precoz del proceso fisiopatológico de la EA en personas en fases prodrómicas. La disponibilidad actual de biomarcadores de imagen PET de disfunción neuronal (PET-FDG) y de depósito de proteína beta amiloide (PET-Amiloide), ofrecen a los especialistas clínicos involucrados en la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo la oportunidad de aplicar los nuevos criterios en su práctica clínica. Sin embargo, resulta imprescindible que las sociedades científicas implicadas en la utilización de las nuevas herramientas de apoyo al diagnóstico clínico se pongan de acuerdo en cuales deben de ser las recomendaciones para su utilización clínica. En este trabajo se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de PET-amiloide y PET-FDG, tanto en el proceso diagnóstico de la EA como de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. Asimismo, se proponen una serie de recomendaciones consensuadas por la Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Neurología a modo guía para la utilización adecuada de los biomarcadores de imagen PET.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus

A B S T R A C T

Keywords:

PET imaging biomarkers
Alzheimer's disease
Mild cognitive impairment
Prodromal Alzheimer disease
Dementia
Amyloid imaging
¹⁸F-FDG

The new diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) acknowledges the interest given to biomarkers to improve the specificity in subjects with dementia and to facilitate an early diagnosis of the pathophysiological process of AD in the prodromal or pre-dementia stage. The current availability of PET imaging biomarkers of synaptic dysfunction (PET-FDG) and beta amyloid deposition using amyloid-PET provides clinicians with the opportunity to apply the new criteria and improve diagnostic accuracy in their clinical practice. Therefore, it seems essential for the scientific societies involved to use the new clinical diagnostic support tools to establish clear, evidence-based and agreed set of recommendations for their appropriate use. The present work includes a systematic review of the literature on the utility of FDG-PET and amyloid-PET for the diagnosis of AD and related neurodegenerative diseases that occur with dementia. Thus, we propose a series of recommendations agreed on by the Spanish Society of Nuclear Medicine and Spanish Society of Neurology as a consensus statement on the appropriate use of PET imaging biomarkers.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMNIM. All rights reserved.

[☆] Este documento de consenso cuenta con el aval científico de las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNIM), Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG), Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jarbizu@unav.es (J. Arbizu).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2015.03.002>

2253-654X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Introducción

Las recomendaciones y criterios de referencia para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras que cursan con demencia son fundamentalmente clínicos¹ y su aplicación no entraña en general dificultades al especialista cuando el síndrome de demencia está establecido. Sin embargo, los pacientes con sospecha de demencia son remitidos para estudio diagnóstico tras una media de evolución de los síntomas de 2,4 años, y más de un tercio se encuentran ya en un estadio moderado de la enfermedad, con una puntuación media en el minexamen mental (MMSE) de 15,8 puntos sobre un total máximo de 30 puntos². Las circunstancias que subyacen al retraso en el diagnóstico pueden relacionarse tanto con la falta de vigilancia y los errores en la interpretación de los primeros síntomas por parte de pacientes y familiares como con las actitudes de los profesionales. Se han constatado déficits en la evaluación clínica de pacientes que acuden acompañados por sus familiares a la consulta de Atención Primaria por referir problemas cognitivos³, y a menudo los familiares no son capaces de reconocer como patológicos los síntomas de pérdida de memoria y capacidad funcional de sus mayores⁴. La falta de vigilancia de los médicos ante los síntomas iniciales, la supuesta carencia de herramientas diagnósticas, o las actitudes nihilistas respecto a la eficacia del tratamiento pueden acarrear también retrasos en el diagnóstico⁵. La Asociación Internacional de Enfermedad de Alzheimer ha considerado una prioridad el derecho de los pacientes a recibir un diagnóstico a tiempo⁶. La importancia del diagnóstico a tiempo tiene implicaciones no solo médicas y terapéuticas sino también éticas, personales y sociales. Por ello, un diagnóstico más preciso y más precoz es una necesidad en una enfermedad como la EA que se acompaña de una gran discapacidad y dependencia.

En los criterios diagnósticos vinculados a la EA propuestos recientemente^{7,8} subyace el concepto de que la EA es un «continuum» que se inicia con una fase preclínica en la que los procesos fisiopatológicos inherentes a la EA ya están presentes, que se sigue de una fase sintomática precoz denominada prodrómica o de deterioro cognitivo ligero (DCL)⁹, y una fase de demencia que representa un estadio tardío de la enfermedad¹⁰. En este contexto cabe destacar que los nuevos criterios reconocen la importancia de los biomarcadores en el proceso del diagnóstico de la EA. En los publicados por el National Institute of Aging-Alzheimer Association (NIA-AA) se diferencia entre marcadores del depósito de β -amiloide mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) y radiofármacos con afinidad por el β -amiloide fibrilar (PET-amiloide), o la determinación de A β 42 en líquido cefalorraquídeo, y los marcadores de neurodegeneración como atrofia en resonancia magnética (RM), hipometabolismo en PET con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) y elevación de proteína *tau* y proteína *p-tau* en líquido cefalorraquídeo¹⁰. El International Working Group (IWG) ha propuesto los nuevos criterios IWG-2 en los que se posicionan a favor de definir a la EA como una entidad clinicobiológica, mantener el principio de especificidad y, consecuentemente, dividir a los biomarcadores en diagnósticos de EA (marcadores fisiopatológicos o marcadores de la EA), y de progresión de EA (marcadores de neurodegeneración provocada por la EA)⁸.

Los biomarcadores de imagen estructural, tomografía computarizada (TC) o RM pueden considerarse la primera técnica a realizar en pacientes con deterioro cognitivo, ya que permiten descartar causas secundarias (vascular, tumoral, etcétera). Asimismo, permiten evaluar la lesión neuronal a través del grado de atrofia (especialmente atrofia temporal medial), que se correlaciona con los hallazgos neuropatológicos, la severidad y progresión de la enfermedad. No obstante, su sensibilidad para el diagnóstico de las fases iniciales de la EA es inferior a la evaluación de la lesión neuronal mediante PET-FDG, o el acúmulo de amiloide mediante

PET-amiloide, y la perfusión neuronal mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión¹¹⁻¹³. Los estudios de perfusión cerebral mediante la SPECT fueron la referencia de los estudios clínicos de neuroimagen funcional durante los años ochenta y noventa. Sin embargo, la introducción de la PET en la práctica clínica ha ido sustituyendo poco a poco a la SPECT de perfusión^{11,14,15}, de forma que ya no se contempla en los nuevos criterios de EA (únicamente cuando la técnica PET no esté disponible). Sin embargo, la SPECT de perfusión sí se incluye junto a la PET-FDG en los criterios de la demencia frontotemporal (DFT)^{16,17}, y la SPECT de actividad dopaminérgica presináptica se contempla en los criterios de la demencia por cuerpos de Lewy¹⁸ (DLB).

El desarrollo que se ha producido de la técnica PET en España es uno de los más prolíficos del entorno de la Unión Europea. Los equipos instalados en nuestro país son de última generación y aportan, por tanto, multimodalidad (PET-TC) de altas prestaciones. Sin embargo, estos equipos se emplean mayoritariamente en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades oncológicas y, en un porcentaje limitado, en el proceso diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas (acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, Real Decreto 1015/2009). El radiofármaco con mayor disponibilidad es la FDG, cuya red de distribución incluye todo el territorio nacional, mientras que la de radiofármacos con afinidad por la proteína β -amiloide es limitada. No obstante, España ha sido el primer país de la UE en el que se han comercializado radiofármacos PET-amiloide con precio de reembolso.

En este contexto, la Sociedad Española de Neurología (SEN) y la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), a través de sus respectivos grupos de Estudio de Conducta y Demencias, y de Neuroimagen, respectivamente, celebraron una sesión conjunta durante la LXV Reunión Anual de la SEN en Barcelona en noviembre de 2013 para abordar la utilización de biomarcadores PET en el proceso diagnóstico de las entidades neurodegenerativas que cursan con demencia. Durante la reunión se constituyó un grupo de trabajo conjunto y se acordó realizar una revisión sistemática de la literatura para definir unas recomendaciones consensuadas por ambas sociedades científicas.

En este trabajo se revisan los aspectos metodológicos de la realización e interpretación de los estudios PET-FDG y PET-amiloide, los resultados publicados en la literatura tanto en la EA como en otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia y pueden prestarse a diagnóstico diferencial con la EA, y se proponen una serie de recomendaciones a modo de guía para la utilización adecuada de estas técnicas.

Métodos

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda en la base de datos de PubMed de la bibliografía publicada entre los años 2000 y septiembre de 2014, utilizando una estrategia combinada de entidades neurodegenerativas que cursan con demencia y biomarcadores de imagen PET divididos en 2 categorías: FDG y marcadores de amiloide. Las condiciones que se exploraron específicamente fueron EA, DCL, degeneración lobar frontotemporal atendiendo a sus variantes, deterioro cognitivo asociado a un síndrome parkinsoniano (DLB, demencia asociada a enfermedad de Parkinson (EP), parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal).

Se incluyeron exclusivamente estudios realizados en humanos y publicados en inglés, en los que se especificara: el número, así como las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos; los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica u otros parámetros como el cociente de verosimilitud positiva y negativa; en los que se definiese el estándar de diagnóstico definitivo (clínico transversal o longitudinal,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4249743>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4249743>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)