

¿UN CAMINO SIN SEÑAL? ALZHEIMER LA ENFERMEDAD DEL SIGLO, HALLAZGOS POR IMAGEN EN PET-CT

A dark path? Alzheimer, Disease of the Century, PET-CT findings

Diana Susana Jiménez Páez¹
José Luis Criales²



Palabras clave (DeCS)

Enfermedad de Alzheimer
Trastornos de la memoria
Tomografía de emisión de positrones

Key words (MeSH)

Alzheimer disease
Memory disorders
Positron-emission tomography

Resumen

Introducción: Revisión de la literatura acerca de la demencia tipo Alzheimer, estableciendo definición, signos, síntomas y clasificación. **Objetivo:** Determinar la importancia del PET-CT con 18 FDG en el algoritmo de abordaje diagnóstico, teniendo en cuenta que es un método que proporciona una información detallada de las áreas anatómicas de hipometabolismo cerebral, con un protocolo de rápida adquisición sin complicaciones y de fácil acceso. **Materiales y métodos:** Se realizó revisión exhaustiva de la literatura actual, y de la base de datos de los estudios realizados en el PET-CT del CT Scanner del Sur, en pacientes con deterioro cognitivo utilizando 18 F-FDG.

Summary

Introduction: Revision of literature regarding Alzheimer type dementia, establishing a definition, signs, symptoms, and classification. **Objective:** To determine the importance of PET-CT with 18 FDG in the algorithm of diagnostic approach, taking into account that it is a method that enables detailed information of the anatomical areas of cerebral hyper-metabolism without complications and with an easy access. **Materials and methods:** A thorough revision of current literature was performed, and of the database of the studies performed in the PET-CT of the CT Scanner del Sur, in patients with cognitive deterioration using 18 F-FDG.

Introducción

Demencia se define, conceptualmente, como un síndrome de deterioro global cognitivo-conductual, adquirido, en la mayoría de los casos degenerativo y multietiológico que repercute en la vida laboral, familiar y social de la persona afectada (1,2).

La demencia tipo Alzheimer (DA) es la forma más común de demencia en mayores de 65 años, con una prevalencia del 50-60 %. Ocupa la cuarta causa de muerte en el mundo, y es más frecuente en el género femenino.

Según la OMS, la prevalencia se duplica con cada intervalo de 5 años, después de los 65 años de edad. En Norte y Latinoamérica la prevalencia estimada para el año 2010 era de 6,5 %, con un aproximado de 7,8 millones de personas en este año; se estima que aumente a 27,08 millones para el año 2050 (3).

La Academia Americana de Neurología (AAN) recomienda que en la evaluación inicial de pacientes con demencia se incluya el estudio de neuroimagen estructural, excluyendo causas tratables (4).

Incorporar la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en el abordaje clínico, agiliza el diagnóstico y mejora el pronóstico de la enfermedad. La evidencia actual indica que el proceso degenerativo inicia mucho antes de que el clínico aborde el diagnóstico con métodos convencionales, lo cual demuestra que la implementación del 18F-FDG-PET y la utilización de biomarcadores de imagen PET detecta cambios cerebrales en fases iniciales e inclusive preclínicas, optimizando así el diagnóstico temprano de la demencia tipo Alzheimer (3,5-7).

Patología

El proceso patológico inicia con la pérdida de neuronas de la corteza entorrinal, del hipocampo, y,

posteriormente, parietal y frontal. Adicionalmente, hay una actividad neuronal aberrante con sobreestimulación de áreas neurales específicas que puede llegar a generar convulsiones (8,9). Este hallazgo es más frecuente en pacientes que padecen la enfermedad a temprana edad.

Se ha encontrado también que puede ser secundaria a complejas interacciones, incluyendo genéticas, epigenéticas y sociales.

Dentro de las teorías genéticas se encuentran las siguientes (8):

- **Mutación en los genes.** APP: Gen precursor de la proteína amiloide, PS-1 y PS-2 presenilín, que genera una producción alterada de péptido AB, que, a su vez, forma placas de amiloide y de proteína TAU. Esta causa es más frecuente en menores de 60 años.
- **Apolipoproteína E4.** Es la principal causante de DA en mayores de 60 años.

Estas alteraciones genéticas producen acumulación de A β por incremento en la producción, disminución de la acción enzimática que degrada A β o disminución en el aclaramiento del flujo sanguíneo. Los oligómeros de A β deterioran la sinapsis, activan los mediadores neurotóxicos de las células gliales y las placas de amiloide distorsionan todo el proceso neuronal (8,10).

El transportador de la proteína ApoE4 disminuye el aclaramiento de A β , aumentando su depósito e interrumpiendo la sinapsis. Hay incremento de la proteína Tau que se acumula en la neurona y los axones generando ovillos neurofibrilares (8-10). Estos hallazgos se ilustran en la figura 1.



¹Residente de cuarto año, Imagenología Diagnóstica y Terapéutica INCICh-CT Scanner. México, D. F., México.

²Radiólogo, jefe del Departamento de Imagenología CT Scanner del Sur. México D. F., México.

Entre las causas epigenéticas y sociales se encuentran:

- Traumatismos craneoencefálicos repetitivos: son un factor contribuyente, se cree que causa una alteración de la barrera hematoencefálica, con lo cual se pierde la protección contra agentes neurotóxicos.
- Hipertensión arterial, como riesgo cardiovascular.
- Antecedentes familiares de trisomía 21 debido a que el gen de la proteína precursora de amiloide se localiza también en el cromosoma 21.
- Género femenino, debido a que la mujeres tienen una esperanza de vida mayor; la edad es uno de los factores más asociados a la DA.
- Factor tóxico ambiental: el aluminio es un agente altamente neurotóxico que se ha relacionado con DA, sin embargo, aún no existen evidencias concluyentes. Los niveles altos de homocisteína contribuyen también a causar enfermedades, como depresión, cardiopatías y, probablemente, enfermedad de Alzheimer (11).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en fases iniciales tiene gran relevancia, no solo en el abordaje terapéutico sino, también, en el contexto ético, social y personal de los pacientes con DA. Es por esto que, dentro los criterios diagnósticos, la National Institute of Aging-Alzheimer Association (NIA-AA), recientemente reconoció la importancia del uso de los biomarcadores de imagen PET de disfunción neural (PET-FDG) y de depósitos de proteína amiloide (PET-Amiloide) (7). Los criterios basados en estos biomarcadores de imagen distinguen depósitos de β amiloide por PET, radiofármacos que se unen al amiloide β fibrilar (Amiloide-PET) y marcadores del proceso neurodegenerativo, manifestado como atrofia encefálica valorada por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

Existen también, criterios de exclusión e inclusión que han sido utilizados desde hace varios años, estos son (1):

- Basados en National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).
- Criterios clínicos DSM-IV y de progresión con escala de Mini-Mental.
- Exámenes de laboratorio clínico para descartar patología metabólica, inflamatoria, hormonal y tóxica.

En 1984 los criterios de la NINCDS-ADRDA afirmaron que el diagnóstico está basado únicamente en los hallazgos histopatológicos *post mortem* y por esto el diagnóstico solo se considera probable; sin embargo, en 2010 se introdujeron los “aspectos biológicos” como biomarcadores de los cambios histopatológicos, con lo que se logró el diagnóstico en vivo.

Basados en estos criterios se determina si el diagnóstico es posible, probable o definitivo de acuerdo con las características mencionadas en el anexo 1 (12).

Patrón de evolución

El curso de la enfermedad es variable, sin embargo, se caracteriza por inicio gradual de disminución de la memoria, con preservación sensorial y de la función motora. El deterioro de la memoria inicialmente puede manifestarse como un déficit en el aprendizaje o la memoria reciente, seguido por la pérdida de memoria remota.

Los trastornos conductuales y psicológicos (depresión, delirios, paranoia, ansiedad y cambios en el sueño) se desarrollan en el 100 % de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Los pacientes demostrarán descensos progresivos en la capacidad funcional que se correlacionan con las puntuaciones del EMM (MMSE, por las siglas en inglés de Mini Mental State Examination).

En la fase preclínica el valor del EMM es superior a 23 con menos deterioro, en la fase leve, el valor está entre 20-23, en fase moderada,

entre 10-19, y en la severa, menor a 10, evidenciando en esta fase un importante deterioro cognitivo-conductual.

Entre la fase preclínica y la fase de severidad pasan 10 años aproximadamente (figura 3) (13).

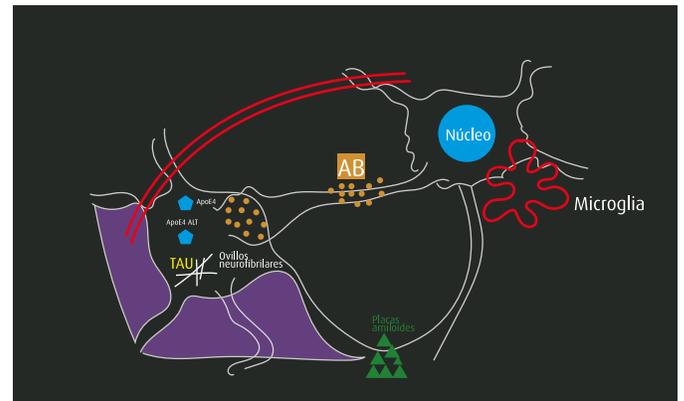


Figura 1. Las ApoE4 modificadas generan incremento de los oligómeros A β deterioran la sinapsis, forman placas de amiloide y activan las células gliales. Así mismo, los oligómeros A β incrementan la proteína TAU que genera ovillos neurofibrilares interrumpiendo la sinapsis.

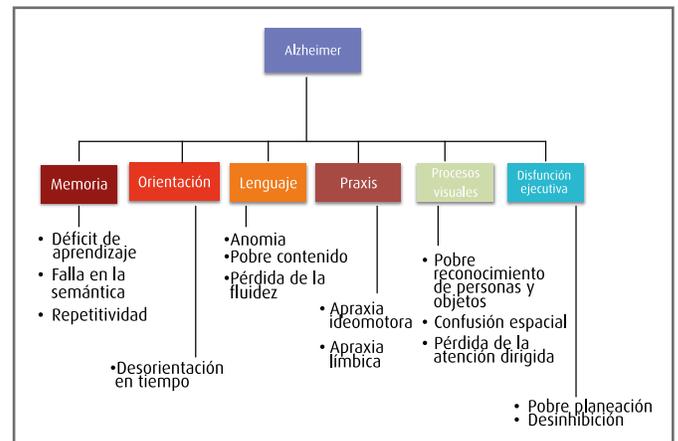


Figura 2. Signos y síntomas.

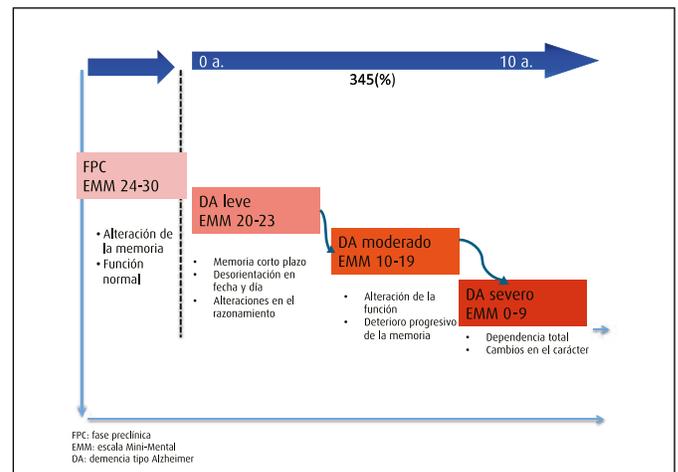


Figura 3. En el curso clínico de los pacientes con DA se evidencia deterioro progresivo del EMM. En la fase preclínica el valor es mayor a 23, con leve pérdida de la memoria y función social normal. A medida que la puntuación disminuye, el deterioro cognitivo y social aumenta hasta llegar a la fase severa, en el transcurso de 10 años.

Papel de la neuroimagen con énfasis en PET-CT

Para evaluar un paciente con sospecha, o con antecedentes familiares de demencia, primero, se debe determinar si hay criterios clínicos de deterioro cognitivo; segundo, determinar la causa, mediante una relación entre los hallazgos por neuroimagen y el curso clínico del paciente (13).

La AAN recomienda que en la evaluación inicial de pacientes con demencia se incluya el estudio de neuroimagen estructural, para descartar causas tratables, como hidrocefalia con presión normal, lesiones que ocupen espacio o demencia vascular.

Los estudios de neuroimagen convencionales, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), han jugado un papel importante en el diagnóstico de los trastornos de memoria y están ampliamente recomendados en la evaluación rutinaria de DA. Sin embargo, los cambios estructurales se detectan visualmente en estadios tardíos de la enfermedad. Es por esto que se ha incrementado el uso de modalidades de imagen molecular y funcional, como el PET, que demuestren cambios fisiológicos tempranos (11,13).

¿Cuál es el método ideal de imagen?

En el anexo 2 se exponen las ventajas y desventajas de los métodos de imagen que se podrían utilizar en pacientes con DA (14-16).

Hallazgos por TC y RM

El proceso degenerativo inicia con:

- Pérdida difusa y simétrica del volumen cortical (17).
- Aumento de la profundidad de los surcos.
- Pérdida del volumen focal en los lóbulos temporales mediales (hipocampo, circunvolución parahipocámpica, corteza entorrinal y amígdala).
- Incremento en la amplitud del asta temporal del ventrículo lateral (figura 4) (17-19).
- Incremento en la amplitud del asta del ventrículo lateral (AATVL): se refiere a la relación entre la amplitud del asta temporal del ventrículo lateral y el diámetro biparietal (DBP) (13).

En fases medias a avanzadas, los cambios morfológicos son más evidentes y progresan más rápidamente con mayor incremento del espacio subaracnoideo en los lóbulos temporales. En cortes sagitales se hace evidente la atrofia de los lóbulos parietales. Los surcos son profundos y la corteza muestra importante adelgazamiento.

La RM, además de mostrar los cambios degenerativos mencionados:

- Permite descartar otras causas de demencia, como la patología vascular.
- Posee mayor sensibilidad para detectar los cambios estructurales del lóbulo temporal.
- En secuencias con información T2 se observan áreas de alta señal asimétricas en el hipocampo así como adelgazamiento del mismo.
- En secuencias FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery), se observan cambios sutiles de señal en áreas inespecíficas de gliosis subcortical y de la sustancia blanca profunda (18).

18 F-FDG- PET y DA

El 18F-Flúor desoxiglucosa es un análogo de la glucosa marcado con Flúor-18, un emisor de positrones que se desintegra en 110 min. Por lo tanto, después de ser fosforilado por la hexoquinasa intracelular, se convierte en FDG-6 fosfato, que, a diferencia de su análogo, no puede ser metabolizado por la vía de la glicólisis o de la síntesis del glucógeno. Es atrapado por las neuronas, lo que permite crear una imagen y medir la tasa metabólica cerebral de glucosa (figura 5) (8,12,18,20).

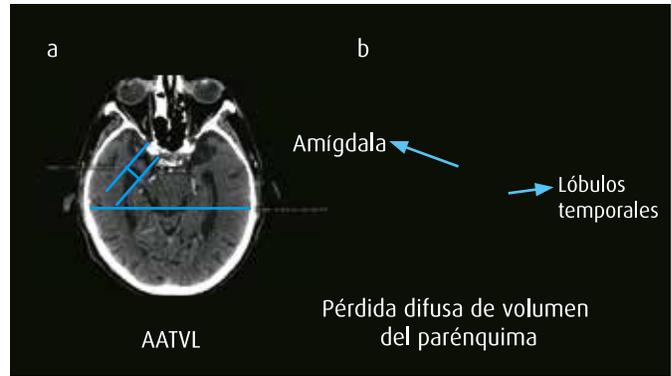


Figura 4. Medida de la atrofia del lóbulo temporal en TC. a) TC de cráneo con medio de contraste en corte axial, donde se observa la medida de la atrofia de los lóbulos temporales. b) TC de cráneo simple donde se observa la atrofia de lóbulos temporales (color verde).

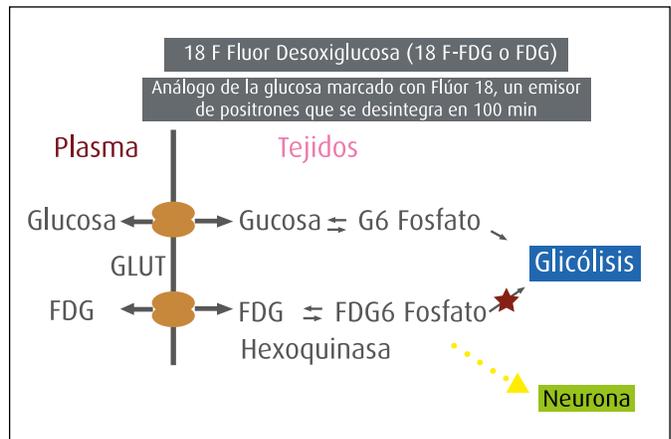


Figura 5. Proceso del 18-FDG para medir la tasa metabólica.

Proceso para llevar a cabo el examen:

- Ayuno de cuatro horas previo a la inyección de 5-10 Mci de FDG por vía periférica.
- Se requiere buena hidratación previa para promover la eliminación renal del radiofármaco.
- Siempre se debe realizar una historia clínica enfocándose en el motivo del estudio, antecedentes de cirugía, trauma o medicación.
- Después de la inyección, el paciente debe permanecer tranquilo, con los ojos abiertos y sin hablar. Los ojos cerrados generan hipometabolismo occipital.
- 30 minutos después de la inyección, se realiza la adquisición de las imágenes.
- El tiempo del estudio es de aproximadamente 15 minutos, sin embargo, esto depende del equipo y de la dosis inyectada.
- Posteriormente se realiza el posproceso con un *software* especial para la interpretación de imágenes cerebrales.
- Por último se interpretan las imágenes con base en el Z-Score, que es un número de desviaciones estándar de una base de datos de control por edad y se fusionan las imágenes con las de la tomografía (5) (figura 6).

Bases para la interpretación PET-CT cerebral con 18F-FDG

Para evitar confusiones y realizar una interpretación exacta de las imágenes obtenidas con 18 F-FDG se requiere un conocimiento absoluto de la distribución normal del radiofármaco. La captación más intensa

de 18 F-FDG se localiza en el cerebro, fundamentalmente, en la sustancia gris cortical, en los ganglios de la base, los tálamos y el cerebelo. La sustancia blanca tiene bajo nivel de captación (figura 7) (21).

El efecto del envejecimiento o de la DA se manifiesta como una disminución del metabolismo del 18F-FDG en las regiones temporal, parietal, corteza somato-sensorial y frontal. En demencia la interpretación se basa en la distribución relativa de 18F-FDG en el cerebro comparando la captación de las áreas comprometidas con estructuras que, normalmente, no son afectadas por demencias, como, por ejemplo, el tálamo y el cerebelo. El punto clave es reconocer los patrones de hipometabolismo específicos en DA.

La interpretación más habitual del 18F-FDG PET es la valoración visual, de esta forma el médico nuclear utiliza una referencia de normalidad con base en su propia experiencia y en los patrones de hipometabolismo descritos en la literatura. Sin embargo, existe una amplia variabilidad interobservador. Es por esto que se han desarrollado programas de computación (*software*) que permiten complementar la interpretación visual y cuantifican el hipometabolismo mediante la comparación con mapas estereotácicos de superficie o cálculo de índices de hipometabolismo, comparándolos con una base de datos normales. Este método también permite valorar de forma más objetiva el progreso de la enfermedad (22).

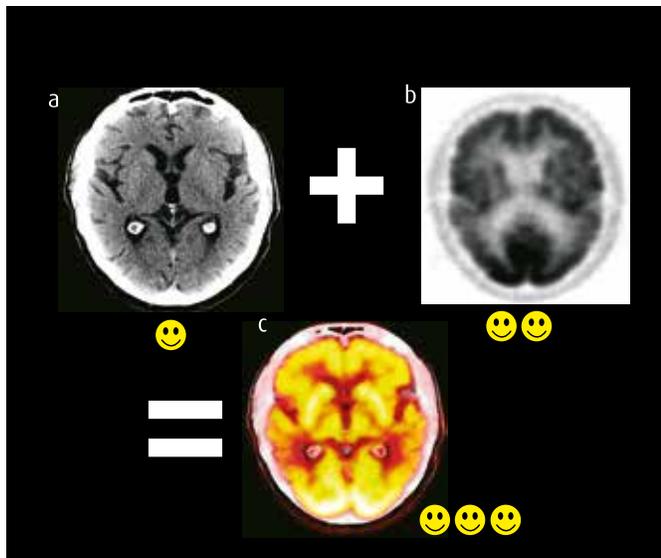


Figura 6. a) TC axial de cráneo simple, b) PET de cráneo corte axial, c) fusión de imágenes PET-CT. La TC permite una evaluación estructural más específica y el PET, una fisiológica y funcional. Al fusionar estos dos métodos diagnósticos, la valoración del hipometabolismo cerebral es más precisa, por lo que se determinan con exactitud los patrones típicos de hipometabolismo en DA.

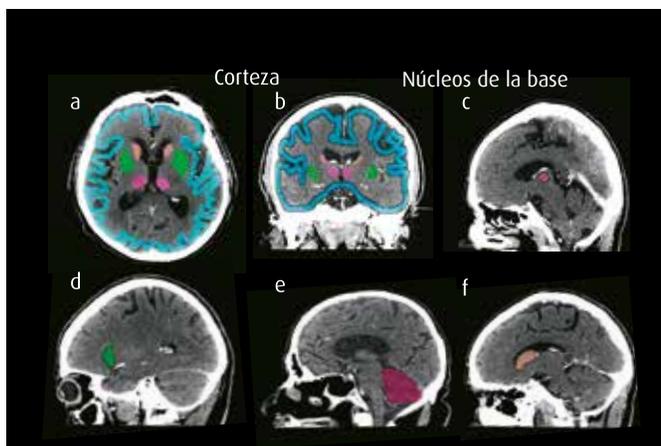


Figura 7. TC de cráneo simple en diferentes proyecciones: a) Axial b) Coronal c) Sagital, d, e y f) Sagitales. Ilustran las áreas de captación fisiológica de 18F-FDG cerebral. Corteza (azul), núcleos de la base (caudado-piel), (tálamo-rosado claro), (lenticular-verde), (cerebelo-rosa oscuro).

Patrones de hipometabolismo cerebral con 18F-FDG en pacientes con DA

Estos consisten en una secuencia regular de áreas afectadas, sin embargo, así como varían los síntomas también pueden variar los hallazgos por imagen.

- **En estadios iniciales se encuentra:** Hipometabolismo en el cíngulo posterior, la precuña y la región parietotemporal posterior, con atrofia del lóbulo temporal y, en algunas ocasiones, también puede ser evidente en el lóbulo parietal. Puede ser unilateral y cuando afecta los dos hemisferios el compromiso, generalmente, es asimétrico (figuras 8-11 A y B).
- **En estadios medios y avanzados:** Se continúa observando atrofia de lóbulo parietal y temporal de mayor grado si se compara con estudios previos, asociada a hipometabolismo que se extiende hasta regiones prefrontales y hasta los lóbulos frontales; generalmente respeta el cíngulo anterior, posterior y los tálamos (figuras 12-14) (8).

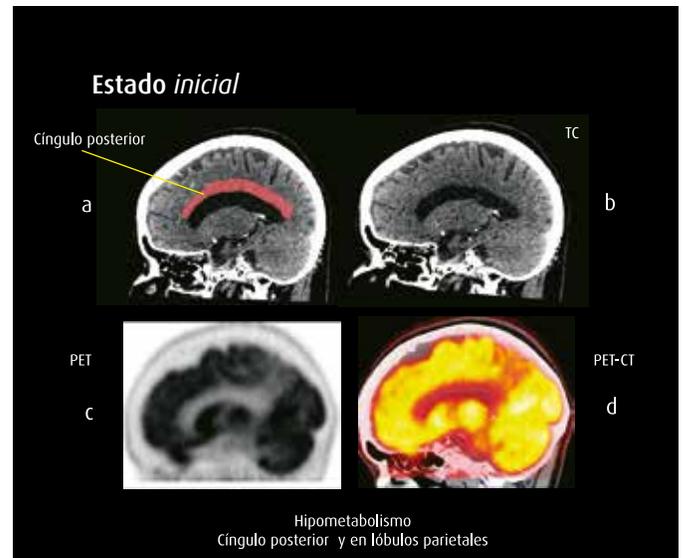


Figura 8. a y b) Tomografía sagital de cráneo simple, c) PET y d) fusión PET-CT. Se ilustra el hipometabolismo del cíngulo posterior, hallazgo evidente en fases iniciales de la enfermedad.

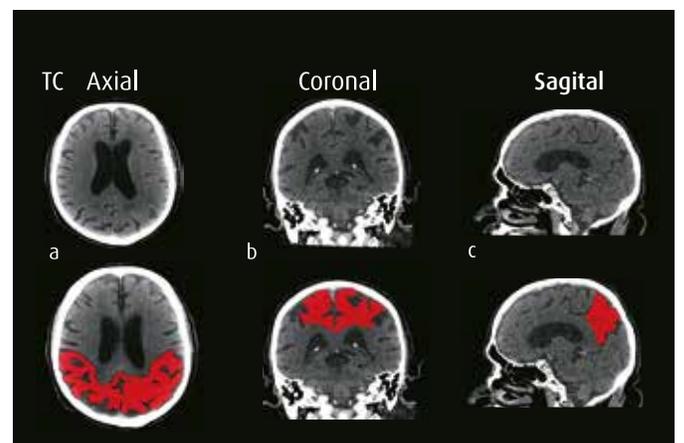


Figura 9. Tomografía simple de cráneo, en cortes a) axial b) coronal y c) sagital. Se ilustra la atrofia del lóbulo parietal, con rojo en la fila inferior, evidente en la fase inicial de DA, en un paciente de 60 años de edad.

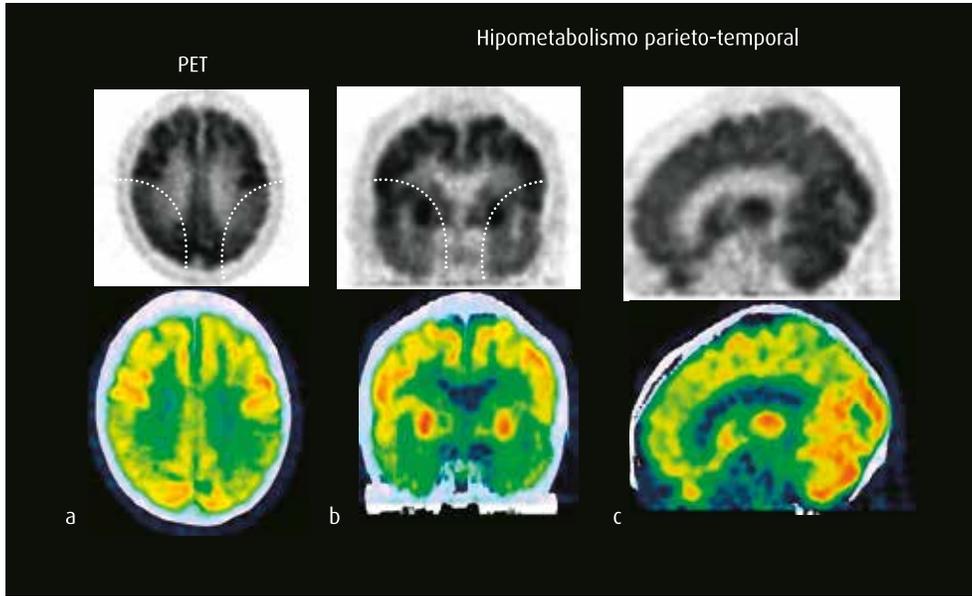


Figura 10. Imágenes de PET que muestran zonas de hipometabolismo parietotemporal. En las imágenes superiores se delimita el hipometabolismo temporal bilateral y en las inferiores, a) axial b) coronal c) sagital, las imágenes obtenidas de la fusión PET-CT donde es más evidente el hipometabolismo.

Figura 11A. Hipometabolismo parietal de predominio izquierdo asociado a pérdida de volumen, y atrofia de los lóbulos temporales con predominio asociado a importante hipometabolismo del mismo lado. En las dos filas superiores: tomografía simple de cráneo en cortes a) axial, b) coronal, c) sagital, demarcadas sin color, en la segunda fila, d, e y f) marcados con azul. En la tercera fila, imágenes de PET sin fusión con TC en cortes g) axial, h) coronal, i) sagital; en la cuarta fila, j, k y l) imágenes fusionadas de PET+CT en las mismas proyecciones.

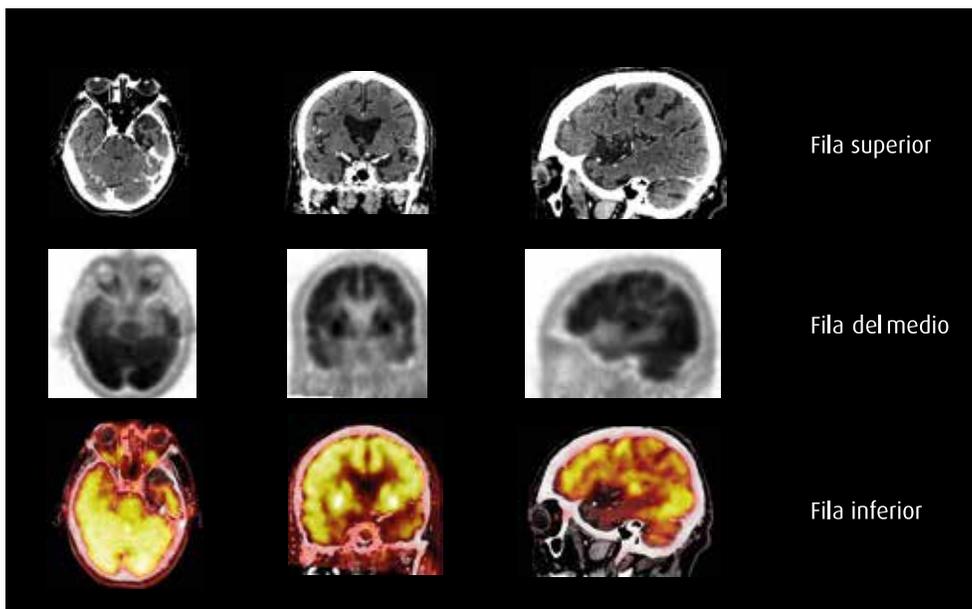
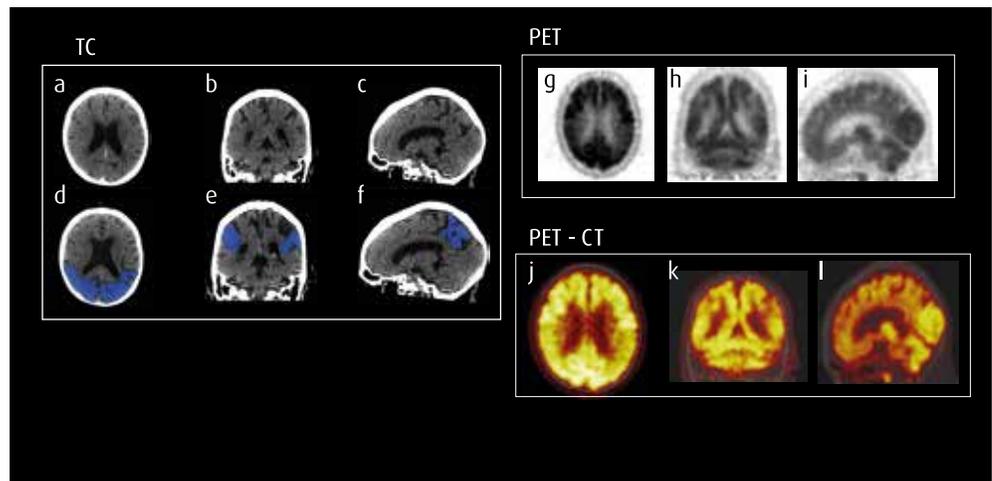


Figura 11B. Se ilustra el hipometabolismo asimétrico de lóbulos temporales, más evidente en el lado izquierdo, asociado a atrofia. En las imágenes de la fila superior TC de cráneo simple en cortes axial, coronal y sagital; en la fila del medio, imágenes de PET sin fusión; y en la inferior, imágenes híbridas de PET+CT en cortes axial, coronal y sagital.

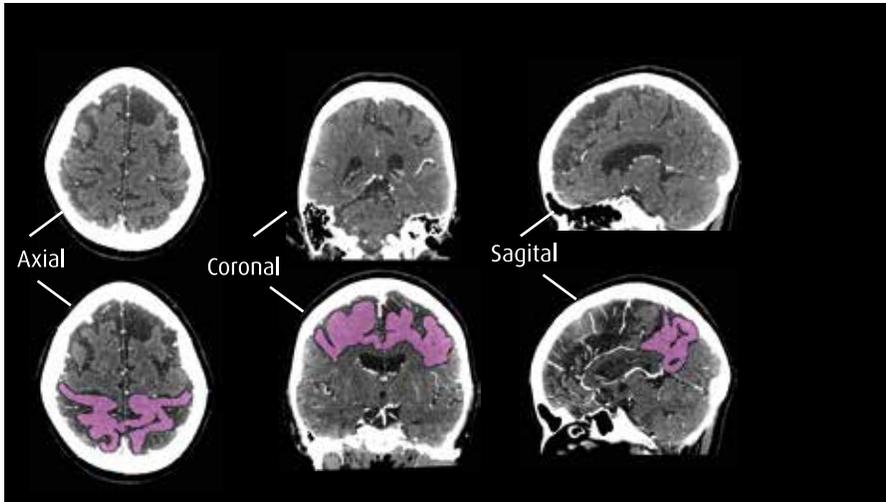


Figura 12. Tomografía simple de cráneo en cortes axial, coronal y sagital, que ilustran las áreas de disminución del volumen parietal y frontal en estadios medios a avanzados: en la fila superior sin color y en la inferior de color rosado.

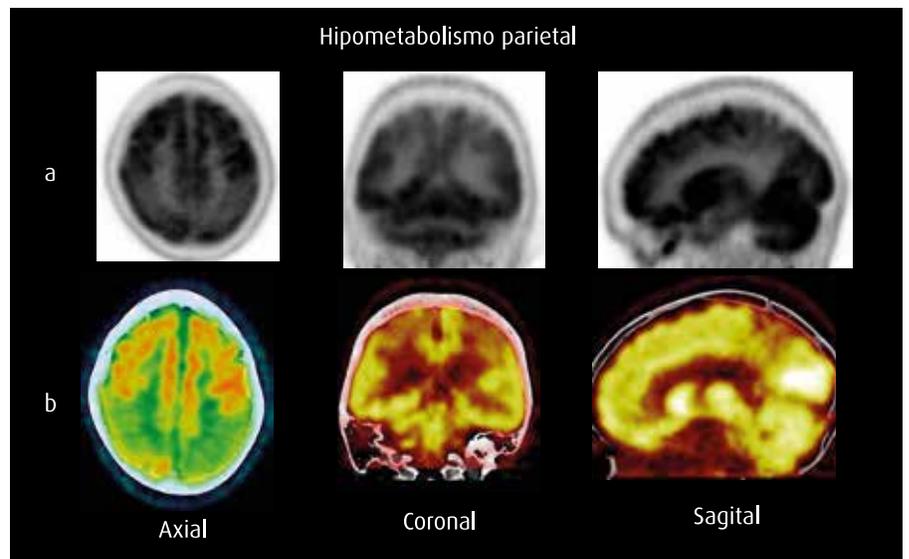


Figura 13. a) Imágenes de PET en cortes axial, coronal y sagital con hipometabolismo parietal. b) Fusión de imágenes PET-CT.

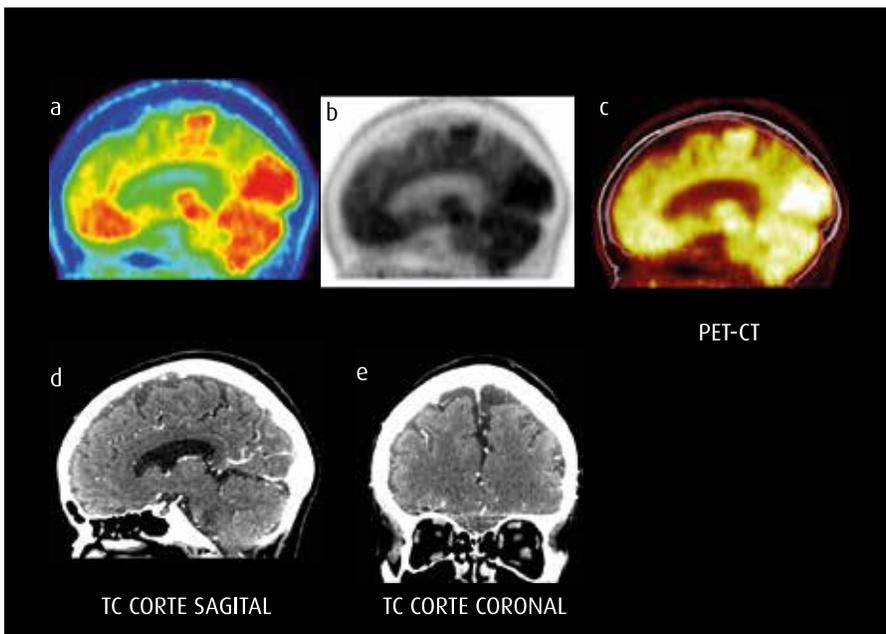


Figura 14. a y b) Imágenes PET en corte sagital, c) PET-CT, donde se demuestra hipometabolismo frontal y en la región parietal. TC de cráneo simple, d) sagital, e) coronal, demuestran atrofia de los lóbulos frontal y parietal.

PET de amiloide

El PET de amiloide es una nueva técnica de imagen molecular que permite detectar la acumulación de proteína β amiloide en la corteza cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer 10 a 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas (23).

Existen múltiples ligandos o trazadores específicos de β amiloide que se pueden utilizar con PET, el utilizado inicialmente, desde hace aproximadamente 10 años, es el N-methyl (11C)2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, denominado también como 11C-Pittsburgh Compound B (11C-PiB). Existen otros, como el 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetaben y 18F-Florbetapir, actualmente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) (24-26).

En pacientes con DA se ha demostrado un alto grado de retención del radiotrazador 11C-PiB en áreas de la corteza cerebral donde existe mayor cantidad de placas de amiloide, como la corteza frontal, la parietotemporal y la occipital. Este radiotrazador permite establecer un adecuado diagnóstico diferencial con otras demencias, por ejemplo, la demencia frontotemporal, en la que no hay evidencia de retención o captación del mismo (27). La desventaja es que el tiempo de vida media es corto, aproximadamente de 20 min, lo que implica la necesidad de contar con el ciclotrón (acelerador circular de partículas que produce un radioisótopo) en el lugar donde se va adquirir el estudio.

El 18F-Florbetapir ([18F]fluoroethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl) vinyl)-N-methylbenzamine) tiene alta afinidad y especificidad por las placas de amiloide en las regiones cortical frontal, temporal y en la precuña. Se ha demostrado que existe una correlación con el grado de severidad, entre mayor sea el deterioro cognitivo, mayor es el grado de retención (26). La ventaja de este radiotrazador así como de los pertenecientes al grupo "18 F" está en relación con el tiempo de vida media mayor: de 110 min, al comparar con el de 11C-PiB, que es de 20 min.

El 18F-Flutemetamol es un análogo del PiB y el 18F-Florbetaben (FBB; trans-4-(N-methyl-amino)-400(2-(2-(2-[18F] fluoroethoxy) ethoxy)-ethyl)stilbene), fue el primer trazador estudiado en humanos. Tiene gran afinidad por placas β amiloide, predominantemente, en la corteza frontotemporal y en el cíngulo posterior, respetando la región occipital. Logra concentraciones máximas 2 min después de la inyección, con baja toxicidad y sin evidencia científica demostrada de mutaciones genéticas (28).

Métodos de interpretación PET/CT cerebral amiloide

Las guías clínicas de los protocolos de manejo de los estudios de PET de amiloide aún no están publicadas, sin embargo, se considera que no existen cambios significativos al compararlos con los protocolos empleados en estudios con FDG.

La interpretación de los estudios está basada en los detalles visuales que requieren experiencia y entrenamiento. Se basa principalmente en dos resultados cualitativos:

Positivo: Cuando hay una alta o moderada densidad de placas de amiloide cortical con alta señal de retención del radiotrazador.

Negativo: Cuando hay baja densidad o no hay placas de amiloide en la corteza cerebral, evidenciado por ausencia o muy baja retención del radiotrazador.

También se puede realizar una valoración cuantitativa por medio de valores SUV (*Standard Uptake Value*) que es una cuantificación estándar de la corteza cerebral en regiones de interés específico, como el lóbulo frontal, el laterotemporal, el parietal, el occipital, el cíngulo posterior y la precuña comparándolas con la del cerebelo, el cual, como ya se mencionó, no se afecta en pacientes con DA. Aunque aún no se determina un punto de corte específico mínimo y máximo normal, se ha considerado que puede oscilar de 1,12 a 1,45 (7).

Según la evidencia se ha encontrado que aproximadamente el 50 % de los pacientes mayores de 80 años de edad, sanos, sin deterioro cognitivo, arrojan un resultado positivo con PET de amiloide; en estos pacientes se debe considerar realizar un estudio complementario con PET CT- FDG.

Conclusión

La demencia tipo Alzheimer es una enfermedad progresiva, ampliamente estudiada y para la cual se han realizado múltiples protocolos de manejo que permitan la detección temprana. El motivo de este artículo es demostrar la importancia de la realización del PET CT- FDG o PET CT-AMILOIDE en fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, con PET de amiloide la experiencia clínica es menor al comparar con FDG, principalmente, porque en países de Sur y Centroamérica aún no se cuenta con el registro del radiofármaco y el costo es mayor.

El PET CT-FDG facilita el diagnóstico diferencial entre un amplio espectro de condiciones degenerativas, permite una valoración de la progresión de la enfermedad y un diagnóstico temprano, con una sensibilidad que oscila entre el 86-93 % y una especificidad del 87-99 %, lo cual disminuye el costo social, optimizando el tratamiento y por ende mejorando el pronóstico (29-32).

Como conclusión, se propone que el PET-CT con FDG sea un estudio que se realice como parte de las guías de manejo en pacientes que tengan signos y síntomas tempranos de déficit cognitivo-conductual o en aquellos que tengan antecedentes familiares de demencia tipo Alzheimer.

El siguiente algoritmo es una modificación del propuesto por Silverman y colaboradores (5), en donde se grafica el abordaje global de estos pacientes. Inicialmente, se realiza una evaluación clínica y neurológica, si existen criterios de déficit cognitivo, cambios de personalidad o si se sospecha causa orgánica, se realiza TC o RM, si en esta se observa una causa específica se debe tratar, si se descarta causa orgánica se buscan otras, como depresión, abuso de sustancias psicoactivas, interacciones medicamentosas o compromiso vascular. Cuando estas causas son negativas, se debe realizar PET-CT, si son positivas, se debe dar tratamiento; de persistir el cuadro clínico, a pesar de un adecuado manejo, el paso a seguir es realizar PET-CT. Cuando al paciente, desde su valoración inicial, no se le sospecha una causa orgánica, ni tampoco se documentan cambios morfológicos evidentes de DA, se procede con la búsqueda de causas como cambios del estado de ánimo o abuso de sustancias, si el resultado es negativo se realiza PET-CT, si es positivo se da tratamiento y si persiste el deterioro cognitivo también se debe realizar PET-CT (figura 15).

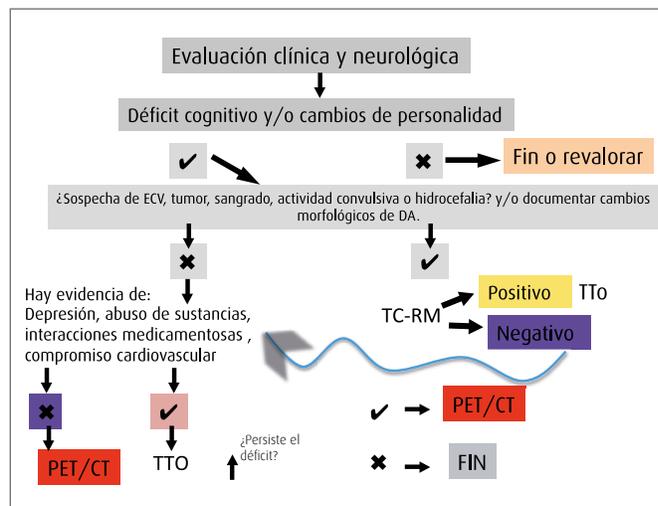


Figura 15. Algoritmo de manejo en pacientes con síntomas, signos tempranos de DA o aquellos en los que existen antecedentes familiares de DA. Convenciones: TC: Tomografía computerizada. TTO: tratamiento. ECV: evento cerebro vascular. DA: Demencia tipo Alzheimer. Fuente: Modificado de Silverman et al. (5).

Anexo 1. Criterios diagnósticos de demencia tipo Alzheimer según NINCDS-ADRDA y aspectos biológicos como marcadores de cambios histopatológicos

DA posible	DA probable	DA definitiva
Variaciones en las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad.	Déficit progresivo de la memoria.	Manifestaciones de DA probable.
Existe un trastorno secundario sistémico o cerebral capaz de producir la demencia pero no es considerado la causa.	Ausencia de <i>delirium</i> , causas cerebrales o sistémicas.	Confirmación histopatológica.
Déficit gradual y progresivo de las funciones cognitivas.	Déficit cognitivo en dos o más áreas.	Déficit cognitivo en dos o más áreas.
	Inicio entre los 40-90 años con afasia, apraxia o agnosia.	
	TC: Existe atrofia cerebral progresiva.	TC: Existe atrofia cerebral con patrones específicos de la enfermedad.
		PET-CT: Hipometabolismo del cíngulo, parietal, temporal y/o frontal.
		Biomarcadores positivos.

Anexo 2. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos de imagen que se realizan en pacientes con criterios diagnósticos de DA

	Ventajas	Desventajas
RM	Mejor contraste y resolución tisular. Mejor resolución en la región del hipocampo y de los cuerpos mamilares. No hay radiación.	La precisión, en cuanto a la forma y tamaño de las estructuras, depende de la exactitud de la medida del gradiente magnético. Objetos ferromagnéticos generan artificios de señal en la imagen y pueden ser lesivos para el paciente. Está contraindicado en pacientes con marcapasos, válvulas mecánicas y suturas con metal. Mayor riesgo de claustrofobia. Mayor tiempo de adquisición. En muchas ocasiones por el cuadro clínico del paciente se requiere sedación anestésica.
TC	Información anatómica de las estructuras óseas, de las calcificaciones, de los ventrículos. La adquisición es rápida. Menor riesgo de claustrofobia. No existe riesgo físico con elementos ferromagnéticos.	Artificios por elementos radioopacos, como el hueso en la fosa posterior y en las regiones inferiores de los lóbulos temporales. Radiación.
PET-CT	No altera la actividad biológica normal. En un solo examen se tiene información funcional (PET) y morfológica (CT). Mejor localización espacial y temporal. Mayor precisión diagnóstica. Mide el metabolismo de la glucosa y, por tanto, la actividad neuronal. La fusión de estos dos métodos permite una evaluación estructural y molecular más detallada. Permite valorar la progresión de la enfermedad. Permite estadificar la DA. Detecta hipometabolismo cerebral en estadios preclínicos. Mejora el pronóstico de la enfermedad al permitir un diagnóstico precoz. Es de fácil acceso y bajo costo en la relación costo-beneficio.	Utiliza un isótopo radioactivo que genera radiaciones ionizantes, las cuales podrían generar cáncer o defectos hereditarios. Sin embargo, con niveles menores a 20 mSv, que es la dosis diagnóstica, esto es poco probable.

Referencias

- Acosta D, Brusco LI, Fuentes P, et al. La enfermedad de Alzheimer diagnóstico y tratamiento. 1ra ed. México D.F.: Panamericana; 2012.
- Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. Radiología. 2010;52:4-17.
- World Health Organization (WHO). Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization-Alzheimer's Disease International; 2012.
- Galvin J, Sadowsky C. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. J Am Board Fam Med. 2012;25:367-82.
- Silverman D, Gambhir SS, Huang HW, et al. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: A comparison of predicted costs and benefits. J Nucl Med. 2002;43:253-66.
- Newberg AB, Alavi A. The role of PET imaging in the management of patients with central nervous system disorders. Clin N Am. 2005;49-65.
- Arbizua J, García G, Carrió I, et al. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia:

- consensus proposal from the SEMNIM and SEN. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34:303-13.
8. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, et al. Brain PET in suspected dementia: Patterns of altered FDG metabolism. *RadioGraphics.* 2014;34:684-701.
 9. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell.* 2012;148:1204-22.
 10. Petrella JR, Coleman E, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of alzheimer disease: A look to the future. *Radiology.* 2003;226:315-36.
 11. Fidel M, Nissen M, Paredes N, et al. Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Posgrado de la Cátedra de Medicina.* Argentina. 2007;175:9-12.
 12. Bohnen NI, Djang D, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: A review of the recent literature. *J Nucl Med.* 2012;53:59-71.
 13. Weinwe MF, Anne M, Lipton AM. *Neuroimaging the American Psychiatric Publishing textbook of alzheimer disease and other dementias.* 1st ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2009.
 14. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: Estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology.* 2009;251:166-74.
 15. Adelstein SJ. Radiation risk in nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2014;44:187-92.
 16. Zanzonico P, Stabin MG. Quantitative benefit-risk analysis of medical radiation exposures. *Semin Nucl Med.* 2014;44:210-4.
 17. Rey Pérez A, LLeó Bisa A. *Enfermedad de Alzheimer, neurología caso a caso.* Madrid: Panamericana; 2010.
 18. Gallucci M, Limbucci N, Catalucci A, et al. Neurodegenerative diseases. *Radiol Clin N Am.* 2008;799-817.
 19. Frisoni G, Beltramello A, Weiss C, et al. Linear measures of atrophy in mild alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:913-23.
 20. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, et al. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev. Esp. Med. Nuclear.* 2002;21:41-60.
 21. Roldán E, Vega I, Valdivieso G, et al. Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales. *Gac Méd Méx.* 2008;144:137-46.
 22. Gil EM. Captación fisiológica y no maligna de[18]FDG en estudio PET de cuerpo completo. *Alasbimn Journal.* 2007;9:35-40.
 23. Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, et al. Comparison of 11C-PiB and 18F-florbetaben for A β imaging in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:983-9.
 24. Chrem MP, Cohenb G, Russoa MJ, et al. Utility of amyloid neuroimaging in neurological care. *Neurología Argentina.* 2014;6:68-76.
 25. Clifford RJ, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Neurol.* 2010;9:119.
 26. Richards D, Sabbagh. MN. Florbetaben for PET Imaging of Beta-Amyloid plaques in the brain. *Neurol Ther.* 2014;3:79-88.
 27. Benadiba M, Luurtsema G, Wichert-Ana L, et al. New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:125-36.
 28. Kung HF, Choi SR, Qu W, et al. 18F stilbenes and styrylpyridines for PET imaging of A beta plaques in Alzheimer's disease: a miniperspective. *J Med Chem.* 2010;53:933-41.
 29. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, et al. Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis. *Radiology.* 2004;231:73-80.
 30. Tripathi M, Tripathi M, Damle N, et al. Differential diagnosis of neurodegenerative dementias using metabolic phenotypes on F-18 FDG PET/CT. *Neuroradiol J.* 2014;27:13-21.
 31. Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M, et al. Fluorodeoxy glucose positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community based study. *BMC Neurol.* 2009;9:41.
 32. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 2002;17:302-16.

Correspondencia

Diana Susana Jiménez Páez
 CT-Scanner del Sur
 México D. F., México
 dsusanajimenez@gmail.com

Recibido para evaluación: 25 de mayo de 2015

Aceptado para publicación: 3 de diciembre de 2015