

GUÍA CLÍNICA DE UTILIZACIÓN DE PET DE AMILOIDE EN LA EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

Societat Catalana de Neurologia
Societat Catalana de Medicina Nuclear i Imatge Mol.lecular
GRUP D'ESTUDI DE LA COGNICIÓ I LA CONDUCTA

Autores:

Dr. Alberto Lleó Bisa

Unitat de Memòria. Servei de Neurologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red en enfermedades neurodegenerativas)

Dr. Albert Lladó Plarrumaní

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius
Servei Neurologia. Institut Clínic de Neurociències
Hospital Clínic Barcelona

Dra. Valle Camacho

Servei de Medicina Nuclear
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Dr. Francisco Lomeña

Servei de Medicina Nuclear
Centre de diagnòstic per la Imatge
Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Carlos Lorenzo

Servei de Medicina Nuclear
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona



Febrero 2016

En los últimos años se han desarrollado varios trazadores de tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de patología amiloide a nivel cerebral, técnicas que pueden ser de utilidad en la evaluación de pacientes con alteraciones cognitivas. Los trazadores aprobados por parte del Ministerio de Sanidad son Amyvid® (¹⁸F-Florbetapir, febrero del 2014), Neuraceq® (¹⁸F-Florbetaben, julio del 2014) y VizamyI® (¹⁸F-Flutemetamol, junio del 2015). A pesar que no existen estudios comparativos entre los distintos trazadores, los resultados publicados por separado muestran que todos aportan una información similar.

La disponibilidad de dichas técnicas en nuestro entorno y su elevado coste, hace necesaria la elaboración de guías para ayudar a los clínicos en su uso.

Recientemente, la Asociación Americana de Alzheimer junto con la Sociedad Americana de Medicina Nuclear han publicado unas guías internacionales sobre el uso apropiado de la PET de amiloide (1,2). La Sociedad Española de Neurología junto con la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNMIM) han publicado unas recomendaciones de uso de la PET en pacientes con enfermedades neurodegenerativas asociadas a demencia (3).

Por otro lado, la estructura y financiación sanitaria en Cataluña difiere en muchos aspectos de la estadounidense e incluso de la estructura sanitaria del estado español. Por este motivo, este documento pretende ser una herramienta general y de utilidad práctica que recoja las recomendaciones de otras guías adaptándolas al entorno y sistema sanitario en Cataluña.

Preámbulo

Hay que tener en cuenta los siguientes aspectos referentes a la PET de amiloide.

- Una PET de amiloide positiva no es equivalente ni suficiente para realizar un diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA) dado que por si sola no indica si el deterioro cognitivo del paciente es secundario a una EA. Por este motivo, la caracterización del síndrome clínico y la exclusión de otras causas de deterioro cognitivo son aspectos cruciales.
- A pesar que existen numerosos estudios que demuestran la eficacia de la PET de amiloide para descartar la patología asociada a la EA, el impacto de la prueba sobre el cambio en el manejo clínico y como la información derivada afecta al pronóstico del paciente no está bien establecido. Teniendo en cuenta esta premisa, un incremento en el grado de certeza en el diagnóstico de una enfermedad actualmente incurable como es la EA, puede tener ventajas como permitir un mejor manejo terapéutico en las fases iniciales de la enfermedad, definir el pronóstico de un modo más preciso y proporcionar información de mayor calidad al paciente y su familia a la vez que podría permitir al paciente tomar decisiones de forma autónoma sobre su futuro en fases en las que aún es capaz de hacerlo.
- Teniendo en cuenta el coste de esta prueba y las implicaciones del resultado, se recomienda que sea solicitada por un experto en trastornos cognitivos y de la conducta. Un motivo sobreañadido es que, como se ha mencionado previamente, la PET de amiloide por si sola no es suficiente para realizar el diagnóstico de EA. Es decir, la prueba solo detecta la presencia de depósitos de β -amiloide y es la combinación de este resultado junto con una sintomatología clínica concreta la que puede ayudar a un diagnóstico incrementando su grado de certeza. Las guías internacionales (1,2) definen un especialista experto en demencias como aquel médico con una formación especializada en neurología, psiquiatría o geriatría con una experiencia asistencial en la evaluación y seguimiento de pacientes con trastornos cognitivos.
- La PET de amiloide debe realizarse en centros de Medicina Nuclear y su interpretación ha de realizarla un médico especialista en medicina nuclear con entrenamiento específico para estudios de PET de amiloide. La lectura debe realizarse de forma estandarizada acorde con las guías proporcionadas por la empresa proveedora del

radiofármaco. En la conclusión del informe se deberá indicar si la prueba es positiva (presencia de placas de amiloide corticales) o negativa (ausencia de placas de amiloide corticales).

- Estas guías hacen referencia al uso clínico de la PET de amiloide y no a su uso en el contexto de investigación.
- En este documento no se tratan otros biomarcadores de amiloidosis cerebral con una utilidad similar a la PET de amiloide y que también permiten aumentar el grado de certeza diagnóstica de la EA, como el estudio de los niveles de β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los marcadores en LCR son objeto de un documento independiente elaborado por el grupo de estudio de la cognición y la conducta (GECC) de la SCN (4).
- La PET cerebral con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa o SPECT cerebral de perfusión (99Tc-HMPAO) se consideran marcadores de neurodegeneración y no marcadores de amiloidosis cerebral (5).

Evidencia y recomendaciones específicas:

Las guías internacionales sobre el uso apropiado de la PET de amiloide (1,2) acuerdan que esta tiene una utilidad en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo en los que se sospecha EA entre otras posibilidades diagnósticas y en las que la demostración de la presencia o ausencia de depósitos de amiloide puede modificar el manejo clínico. Este hecho implica que se debe realizar una evaluación completa de los pacientes para demostrar objetivamente el deterioro cognitivo y descartar otras causas que lo puedan explicar.

Recomendación 1: Evaluación previa

Antes de solicitar una PET de amiloide se debe haber caracterizado adecuadamente el síndrome clínico y haber descartado otras causas que puedan justificar la sintomatología.

La correcta caracterización incluye como mínimo (ver guías clínicas de la SCN) (6):

o Evaluación clínica

o Estudios analíticos para descartar causas tratables.

o Evaluación cognitiva que valore adecuadamente los diferentes dominios cognitivos.

o Estudio de neuroimagen estructural (TC o RM craneal).

Recomendación 2: Demencia de inicio precoz

La PET de amiloide puede tener una utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz (inicio de los síntomas antes de los 65 años). En estos casos, en general, el diagnóstico tiene unas implicaciones personales, familiares, legales, laborales y sociales mayores que en los casos de inicio tardío (inicio igual o después de los 65 años). La PET de amiloide puede ser útil para incrementar el grado de certeza de EA o bien para descartarla en aquellos casos en que persista la duda tras realizar las pruebas mencionadas previamente. Se recomienda limitar la prueba en aquellos casos en que la evaluación previa no sea suficiente para realizar un diagnóstico.

Recomendación 3: Deterioro cognitivo leve (DCL)

El uso de la PET de amiloide puede ser útil en la evaluación de pacientes con DCL, a pesar que debe restringirse a un subgrupo reducido de estos pacientes dado la elevada frecuencia de esta entidad clínica. Para definir el grupo de pacientes con DCL que se pueden beneficiar de esta técnica, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) La presencia de patología amiloide cerebral es frecuente en sujetos mayores de 75 años, y este depósito puede no estar relacionado con los síntomas.
- 2) La presencia de DCL amnésico, con afectación de memoria episódica definida con los test adecuados, constituye a menudo la fase prodrómica de la EA. En este grupo de pacientes, a menudo se solicitan diversas pruebas complementarias para poder establecer o descartar si la sintomatología del paciente es ya la primera manifestación de una EA subyacente. Entre estas pruebas están la RM craneal para demostrar una atrofia hipocampal, una PET de ^{18}F -FDG para detectar un hipometabolismo temporoparietal o el estudio de biomarcadores en LCR para determinación de los niveles de $\text{A}\beta_{42}$, tau o p-tau. La PET de amiloide puede ser útil en pacientes con DCL, especialmente en casos donde no es posible la realización de las mencionadas pruebas, o estas no son informativas, o bien coexisten otras causas de DCL (vascular o traumática). En este último caso, una PET de amiloide negativa se ha asociado a un menor riesgo de progresión a demencia.

En conclusión, la recomendación de estas guías sería restringir el uso de la PET de amiloide a pacientes con DCL amnésico de <75 años en que otras pruebas complementarias no hayan podido descartar o confirmar con suficiente certeza la EA.

Recomendación 4: Formas atípicas

El uso de la PET de amiloide puede incrementar el grado de certeza diagnóstica en algunos pacientes con ciertas formas de afasia progresiva primaria y en casos de atrofia cortical posterior en que haya sospecha clínica de EA y el resto de la evaluación no sea suficiente para realizar un diagnóstico.

Recomendación 5: Usos inapropiados

No está recomendado el uso de la PET de amiloide en las siguientes situaciones:

- Pacientes con EA típica.
- Para determinar la fase de la enfermedad.
- Pacientes con quejas subjetivas de memoria o sin déficit cognitivo objetivado.
- Individuos asintomáticos (habitualmente con una historia familiar de EA o preocupados por sufrir la enfermedad).
- Indicaciones no médicas (por ejemplo por razones laborales, legales o financieras).

Conclusiones

La PET de amiloide puede tener una utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz, casos con DCL amnésico con inicio antes de los 75 años en que otras pruebas complementarias no hayan podido descartar o confirmar con suficiente certeza la EA, y para el estudio de algunos pacientes con presentaciones atípicas de EA. Antes de solicitar una PET de amiloide se debe haber caracterizado adecuadamente el síndrome clínico y haber descartado otras causas que puedan justificar la sintomatología.

Referencias

1. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):e106-9.
2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):e-1-16.
3. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015 Sep-Oct;34(5):303-313.
4. Balasa M, Piñol G, Molinuevo JL, Lleó A, Lladó A. Guies clíniques d'ús de biomarcadors d'Alzheimer en el líquid cefaloraquídi en l'avaluació de pacients amb deteriorament cognitiu, (2015) http://www.scn.cat/docs/grups_treball/
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29.
6. Bello J., Piñol-Ripoll G., Lleó A., Lladó A. Guia diagnòstica i terapèutica de la Malaltia d'Alzheimer. (2015). http://www.scn.cat/docs/grups_treball/2_Diagnostic_tra