



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**

**UTILIDAD DEL PET-18 FDG COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES  
CON DEMENCIA SECUNDARIA A TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS**

**TESIS PARA OPTAR AL POST GRADO EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y  
TERAPÉUTICA**

**AUTOR: JOCELYN HERNÁNDEZ AVILA**

**Dr. José F. Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza INCICH**

**ASESOR: DR. JOSÉ LUIS CRIALES CORTES .**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIA

*A Dios, a mis padres y a mis hermanos gracias por estar a mi lado en cada momento de mi vida por más difícil que esta a veces pareciera, así como a todas aquellas personas que han estado a mi lado y me han enseñado que el pasado ya paso, que el futuro es incierto y el presente es el tesoro máspreciado por que es el que vivimos día con día.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis maestros del grupo CT Scanner por su empeño y dedicación a la enseñanza, que más allá de ser maestros de posgrado, nos han dado los mejores consejos para la escuela de la vida. Al Dr. José Luis Criales por ser parte de este proyecto y que al escucharlo hablar a fomentado mi gusto por el sistema nervioso.*

## CONTENIDO

	PÁGS.
RESUMEN.	1
OBJETIVOS.	2
INTRODUCCIÓN.	3
GENERALIDADES.	4
Epidemiología.	4
Criterios Diagnósticos.	5
Etiología y Clasificación.	6
Métodos Diagnósticos.	7
TÉCNICA DE PET.	8
PREPARACIÓN DEL PACIENTE PARA PET CEREBRAL CON 18-FDG	10
METABOLISMO CEREBRAL DE LA GLUCOSA Y EL 18-FDG	11
EL USO DE BIOMARCADORES EN LA DEMENCIA	12
Radiotrazadores de los Neurotransmisores.	13
Marcadores patológicos.	15
INTERPRETACIÓN CUANTITATIVA DEL PET CEREBRAL CON 18-FDG ASISTIDO POR SOFWER CON 3D SSP.	17
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	20
Epidemiología.	21
Fisiopatología.	21
Genética de la Enfermedad.	22
Características Clínicas.	23
Hallazgos por Resonancia Magnética.	24
Hallazgos en PET Cerebral con 18-FDG	29
DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY.	
Epidemiología.	34
Fisiopatología.	34
Características Clínicas.	35
Hallazgos por Resonancia Magnética.	35
Hallazgos en PET Cerebral con 18-FDG	35

	<b>PÁGS.</b>
<b>DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.</b>	<b>37</b>
Epidemiología.	37
Fisiopatología.	37
Características Clínicas.	38
Hallazgos por Resonancia Magnética.	38
Hallazgos e PET Cerebral con 18-FDG	38
<b>DEMENCIA VASCULAR</b>	
Epidemiología.	40
Fisiopatología.	41
Características Clínicas.	41
Hallazgos por Resonancia Magnética.	42
Hallazgos en PET Cerebral con 18-FDG	42
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>45</b>

## **RESUMEN**

**HERNÁNDEZ AVILA JOCELYN**

### **UTILIDAD DEL PET-18 FDG COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON DEMENCIA SECUNDARIA A TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS**

Se realizó una extensa revisión de la literatura a cerca del uso del PET con 18 FDG como método diagnóstico en las diferentes demencias secundarias a trastornos neurodegenerativos, en especial de la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia vascular, con el objetivo de identificar los diferentes patrones de hipometabolismo que pueden ayudar a diferenciarlas.

Así mismo comparó la efectividad la efectividad del PET- 18 FDG, en el estudio de las demencias con respecto a otros métodos diagnósticos, como lo son los test clínicos y los estudios estructurales entre los que se encuentran la resonancia magnética y la tomografía computada, esto con el fin de demostrar cual es el método diagnóstico más preciso para detectar una demencia en etapas tempranas y así ayudar al medico tratante a establecer de un tratamiento oportuno en aquellos pacientes que las padecen.

Se revisaron los diferentes biomarcadores para valorar su uso en el diagnóstico de las diferentes demencias.

**OBJETIVOS:**

Realizar la revisión literaria del uso del PET (Positron Emission Tomography) con 18-FDG (Desoxiglucosa) en el diagnóstico de las diferentes demencias neurodegenerativas como lo son el Alzheimer, demencia de los cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y vascular.

Conocer la importancia de el diagnóstico temprano de las demencias neurodegenerativas mediante el método de PET-18FDG y su uso para un tratamiento oportuno así como revisar los el uso de los nuevos biomarcadores en demencia y su utilidad diagnóstica.



## **INTRODUCCIÓN:**

Las demencias son un grupo de enfermedades que condicionan deterioro cognitivo de grado variable y finalmente culminan con la muerte, dichas patologías se han convertido en un importante problema de salud pública debido al incremento de la esperanza de vida en adultos mayores, sin embargo representan una merma importante en los años de vida saludable y costos para la salud.

El diagnóstico oportuno de estas patologías es necesario para entablar un tratamiento adecuado y de esta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes que las padecen o pueden llegar a padecerlas así como a de sus familias.

Nuevos métodos diagnósticos como los estudios funcionales, en particular el PET -18 FDG auxiliado de la sospecha clínica y las técnicas de imagen proporcionan las herramientas necesarias para un diagnóstico temprano.

## GENERALIDADES

### Epidemiología.

En México nos enfrentamos a una transición demográfica, en la que gracias a los avances científicos y sociosanitarios la expectativa de vida se ha ido acrecentando, con aumento de la población de adultos mayores en el mundo. Debido a que este incremento en los próximos años, el cual será principalmente en los países en desarrollo como el nuestro, la demencia debe ser considerada como un problema de salud pública.

En el 2005 la *Alzheimer's Disease International Comition* (ADI) encontró que en el mundo viven 24.2 millones de personas con demencia, presentándose 4.6 millones de casos nuevos cada año , siendo la mayoría de estas personas que viven en países en vías de desarrollo (60%) y se piensa que esta cifra aumentará hasta el 75% en el 2040. Un estudio realizado en 12 países en vías de desarrollo por el Grupo de Investigación en Demencias 10/66 mostró que en México existe una prevalencia de 8.6% en la población urbana y un 8.4% en la población rural, siendo más frecuente en mujeres y en pacientes mayores de 80 años. <sup>1</sup>

En orden de frecuencia la Demencia Alzheimer (AD) se presenta en el 39% a 70% de los casos, seguida por causas vasculares, con un 13% a 37% y depresión entre el 1% y el 18%, sin embargo existen otras enfermedades demenciales que son potencialmente curables, como lo son la deficiencia de folatos y vitamina B12, el hipotiroidismo y la depresión, las cuales representan entre un 3% y 29%; así como aquellas demencias cuyo curso puede ser modificado por una intervención terapéutica adecuada, siendo el caso de la enfermedad de Parkinson o las enfermedad vasculares, que representan del 20 al 46% de los casos. <sup>4</sup>

## **Criterios Diagnósticos.**

Según el DSM-IV la demencia se establece como el déficit cognoscitivo que implica un deterioro en la memoria, secundario a los efectos fisiológicos de una enfermedad médica de etiología variable, dentro de las cuales se encuentran las enfermedades cerebrovasculares, el abuso de sustancias o intoxicación, infecciones por VIH y enfermedad de Alzheimer, la cual suele ser un diagnóstico de exclusión.<sup>3</sup>

El deterioro de las funciones cognoscitivas es devastador, siendo consecuencia de una gran pérdida de la sinapsis y neuronas en el cerebro, principalmente en las áreas de asociación del sistema límbico y neocortical,<sup>2</sup> condicionando un detrimento del lenguaje, actividad motora, reconocimiento y ejecución de acciones; este déficit puede ser tan severo que interfiere con la función social y personal<sup>3</sup> (tabla 1)

### **Tabla 1: Criterios Diagnósticos de Demencia:**

A) El desarrollo de múltiples déficits cognitivos manifestados por dos de los siguientes síntomas:

1) Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar la información aprendida previamente).

2) Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:

a) Afasia (Alteración en el lenguaje).

b) Apraxia (Deterioro para llevar a cabo actividades motoras, aunque las funciones motoras están intactas).

c) Agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos)

d) Alteraciones de ejecución (planificación, organización, secuenciación y abstracción).

B) Los déficits cognitivos causan deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma de el nivel de actividad previo.

C) Los déficits no ocurren exclusivamente en el transcurso de delirio.

Modified from American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, text rev: DSM-IV-R. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

## **Etiología y Clasificación.**

Los trastornos neurodegenerativos en el sistema nervioso central (SNC), son un grupo heterogéneo de enfermedades con una progresión relativamente lenta, que involucra principalmente a la sustancia gris, es secundaria a la formación de depósitos intracelulares anormales y a la muerte neuronal por apoptosis.

Las demencias representan un reto diagnóstico para los médicos, debido a que pueden ser secundarias a más de 50 diferentes causas. Existen diversas hipótesis acerca de si los trastornos neurodegenerativos pueden ser secundarios a un acelerado envejecimiento fisiológico, desencadenado por algún factor endógeno (mutación de genes) o exógeno (priones, daño al medio ambiente, estrés crónico).

6,7

En general, las demencias se pueden dividir en corticales (*enfermedad de Alzheimer (EA)*, enfermedad de Pick o *demencia frontotemporal (DFT)*, enfermedad con leve deterioro cognitivo y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob); y en subcorticales (demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wernicke Korsacoff, el síndrome de Wilson, esclerosis múltiple, secundaria a depresión y aquellas de etiología infecciosa como VIH y enfermedad de Lyme, Sífilis); <sup>3</sup> sin embargo actualmente existe una clasificación, basada en los hallazgos moleculares, biológicos y patológicos, así como signos clínicos, la cual fue publicada por Illiarioshkin en 2003. (Tabla 2). <sup>7</sup>

**Tabla 2: Clasificación de Desordenes Neurodegenerativos del SNC Illarioskin 2003. <sup>7</sup>**

**1. Sinucleopatías**

- a) Enfermedad por cuerpos de Lewy (Parkinson y Enfermedad por cuerpos de Lewy).
- b) Atrofia sistémica múltiple.

**2. Tauopatías**

- a) Parálisis supranuclear progresiva (Síndrome de Steel-Richardson-Olszewsky).
- b) Demencia frontotemporal.
- c) Degeneración corticobasal.

**3. Amiloidosis cerebral**

- a) Enfermedad de Alzheimer.
- b) Angiopatía amiloide cerebral.
- c) Amiloidosis cerebral asociada a Transtiretina.
- d) Enfermedad por priones.

**4. Degeneración espinocerebelar.**

**5. Enfermedad de Huntington.**

**6. Esclerosis lateral amiotrófica.**

**Métodos de Diagnósticos.**

Existen diversos métodos para el diagnóstico de las demencias, entre los cuales se encuentran la historia clínica, escalas o test neuropsicológicos, como los son el Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assesment o el Dem-Tec, que pueden ayudar a determinar el deterioro cognitivo de una manera objetiva, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82% en el caso del MMSE en pacientes hospitalizados, sin embargo no mide la función ejecutiva y es poco sensible para la detección de los primeros síntomas de demencia leve. <sup>5,6</sup>

Los estudios de laboratorio “de rutina”, como lo son la biometría hemática, perfil hormonal y química sanguínea entre otros, son recomendables para descartar las causas tratables.

En el caso de los estudios de imagen, la *Academia Americana de Neurología* recomienda que al menos una exploración estructural debe de ser realizada en todos aquellos pacientes con demencia. En el caso de la tomografía se recomienda en el caso de deterioros cognitivos agudos, debido a que es adquirida rápidamente y ayuda a descartar la presencia de hidrocefalia, o lesiones ocupantes de espacio.<sup>6,9</sup>

La *Resonancia Magnética (RM)* con el desarrollo de nuevas secuencias de pulso y softwares de imagen cada vez más sofisticados, ha llegado a establecerse como una importante herramienta diagnóstica y científica en el estudio de las demencias, que con el perfeccionamiento de su resolución y la combinación con técnicas funcionales como el PET, ofrecen un mejor entendimiento de los cambios en los tejidos y los procesos funcionales del cerebro in vivo., además de que no utiliza radiación ionizante, por lo cual es más apropiado para evaluaciones no emergentes.<sup>8,9</sup>

Dentro de los estudios funcionales, la medicina nuclear funcional, es una técnica que mide la captación de glucosa o el flujo sanguíneo cerebral, y se basa principalmente en el PET-18 FDG, que mide la captación de glucosa cerebral y el *Single Photon Emission (SPECT)*, que se evalúa las alteraciones de perfusión o flujo sanguíneo. En ambas técnicas es necesaria la eyección de un radiotrazador, sin embargo el PET-18 FDG tiene mayor sensibilidad y resolución espacial que la técnica de SPECT.<sup>9</sup>

## **TÉCNICA DE PET**

El *PET (Tomografía por Emisión de Positrones)* es una técnica no invasiva de diagnóstico in vivo, capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano, esta se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco el cual se inyecta a través de una vía endovenosa. La imagen se obtiene mediante la detección de fotones gamma

emitidos por el paciente, que son el producto de la destrucción de un positrón emitido por el radiofármaco y un electrón cortical del cuerpo del paciente (fig 1).

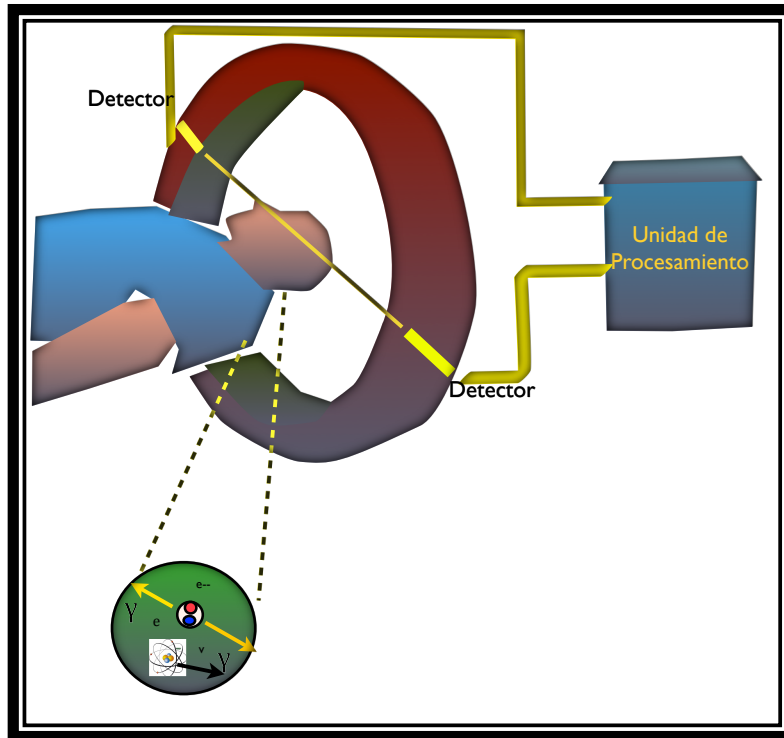


Fig 1 Tomografía por Emisión de Positrones.

Las imágenes obtenidas se reconstruyen de manera transaxial en una matriz de 128 x 128 o 256 x 256. Propiamente el tamaño del pixel es de 2 a 4 mm y la resolución de la imagen es de 2.5 a 10 mm, con una relación señal, ruido de la imagen adecuada. El procesamiento de los datos obtenidos con la gamma-cámara se reconstruyen de manera interactiva y el volumen rendering puede ser de utilidad para una orientación topográfica más precisa.<sup>10</sup>

## **PREPARACIÓN DEL PACIENTE PARA PET CEREBRAL CON 18-FDG.**

En el 2009 la sociedad de Medicina Nuclear creó una guía de procedimientos para aquellos pacientes que serán sometidos a un estudio de PET cerebral con 18-FDG, con el objetivo de ayudar a los profesionales de la medicina nuclear a recomendar, realizar, interpretar y reportar los resultados de las imágenes obtenidas del metabolismo cerebral de 18-FDG (Tabla 3).<sup>10</sup>

### **Tabla 3: Preparación del paciente en PET 18-FDG cerebral 10.**

#### **Antes de llegar :**

- a) Ayuno o suspensión de la alimentación paraenteral o líquidos que contengan dextrosa por 4-6 horas.
- b) Hidratación con agua.
- c) Evitar cafeína, alcohol o drogas que puedan afectar el metabolismo cerebral de glucosa.
- d) En caso de requerir algún medicamento este debe de ser ingerido con agua.

#### **Previo a la inyección:**

- a) El medio ambiente debe de estar con temperatura estable por lo menos 30 minutos antes de la inyección.
  - 1) El paciente debe de ser colocado en una habitación tranquila y con poca luz (el ruido de fondo es aceptable)
  - 2) El paciente debe de estar sentado o acostado cómodamente.
  - 3) Colocar el acceso venoso 10 minutos antes de la inyección.
  - 4) Pedir al paciente que evite hablar o leer para evitar grandes movimientos.
  - 5) Minimizar la interacción con el paciente antes, durante y por lo menos 30 minutos después de la inyección.
- b) Los niveles de glucosa en sangre se deben de comprobar antes de la administración del FDG.
  - 1) Si los niveles de glucosa son mayores de 150-200 los mejor es reprogramar el estudio. Debido a que los niveles de glucosa en el plasma



están elevados, compiten con la 18-FDG por los receptores por lo cual disminuyen los niveles de 18-FDG, sin embargo la administración de insulina puede ser considerada.

2) Los mejores resultados clínicos con 18-FDG en pacientes diabéticos se obtienen con normoglucemia.

c) Vejiga

1) Antes del estudio el paciente debe de vaciar la vejiga para máximo confort.

2) Asesorar al paciente para orinar de nuevo posterior a la adquisición y disminuir la exposición a radiación.

Las adquisiciones normalmente se realizan de 30 a 60 minutos posteriores a la inyección del radiofármaco y duran entre 5 y 60 minutos dependiendo de la cantidad de radiofármaco administrado, el protocolo de adquisición y el tipo de explorador.

El radiofármaco utilizado es la [F-18]-2-fluoro-2-deoxi- D-glucosa (18-FDG) y la dosis administrada es de 185-740 MBq o entre 5 y 20 mCi, con una dosis de 0.16 mGy por MBq y una dosis efectiva de radiación de 0.019 mSv por MBq en pacientes adultos.<sup>10</sup>

## **METABOLISMO CEREBRAL DE LA GLUCOSA Y EL 18-FDG.**

En el cerebro el metabolismo de la glucosa proporciona aproximadamente el 95% de la *Adenosin Tifosfato (ATP)* requerido para su funcionamiento. En condiciones fisiológicas el metabolismo de la glucosa esta estrechamente relacionado la actividad neuronal (sinapsis).

El 18-FDG es el radiofármaco más adecuado para obtener imágenes del consumo regional de glucosa cerebral mediante el uso del PET, debido a que se acumula

en el tejido neuronal por medio del transporte facilitado de glucosa y hexoquinasa con el uso de la fosforilación, por lo tanto los cambios en la actividad neuronal inducidos por alguna enfermedad se ven reflejados en el metabolismo de la glucosa.

El PET-18-FDG es actualmente el método in vivo más preciso para la investigación del metabolismo regional en el cerebro humano, ya sea en estados de salud o enfermedad, siendo el único método complementario que proporciona información a la proporcionada por los métodos de imagen anatómicos (fig 2).<sup>10</sup>

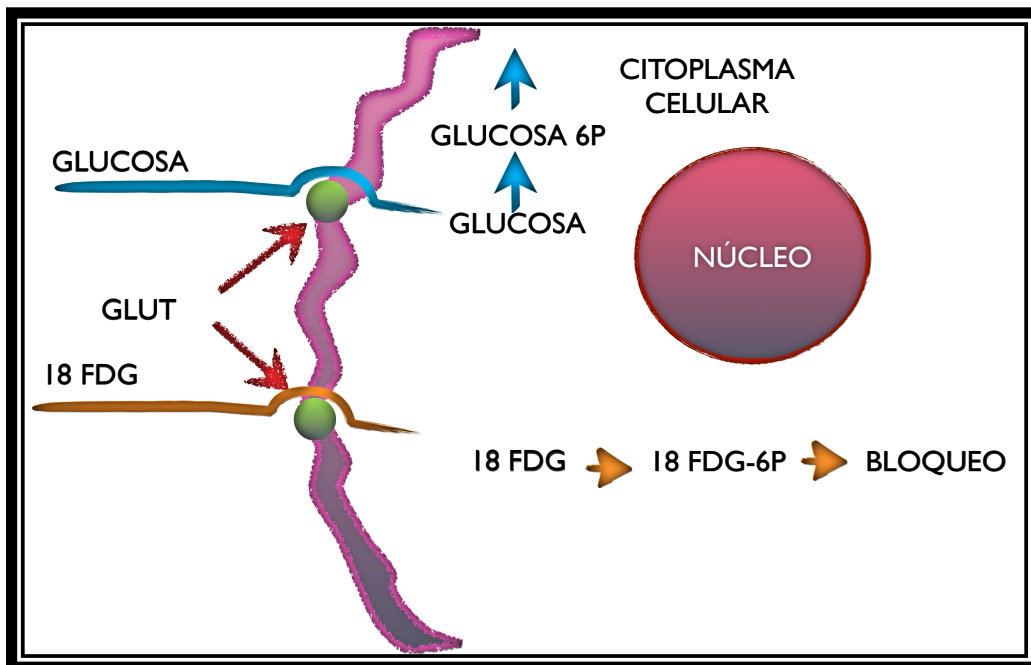


Fig. 2 Metabolismo de la glucosa y 18-FDG

## EL USO DE BIOMARCADORES EN LA DEMENCIA.

Generalmente los trastornos neurodegenerativos más comunes están asociados con los depósitos de proteínas anormales intra o extracelulares. Debido a que las demencias son un problema cada vez más frecuente y se han convertido en un serio problema de discapacidad y mortalidad, representando altos costos para las familias y la sociedad, existe una gran necesidad del desarrollo marcadores

específicos de diagnóstico temprano. Por lo tanto los estudios funcionales como el PET pueden contribuir a la detección y diagnóstico diferencial de las demencias secundarias a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la actividad de los neurotransmisores (sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos, glutaminérgicos y colinérgicos). En la actualidad nuevos trazadores de neuroimagen en PET están siendo desarrollados, como los son la placa amiloide y la actividad microglial.

### **Radiotrazadores de los Neurotransmisores.**

El estudio de los trazadores de neurotransmisores en las demencias puede incrementar la comprensión sus mecanismos fisiopatológicos y de este modo mejorar la precisión diagnóstica, debido a que ciertas enfermedades afectan predominantemente a un neurotransmisor en particular.

En el caso de la *enfermedad de Alzheimer (EA)* se caracteriza por el deterioro colinérgico neocortical, mientras que los pacientes con *Enfermedad de Parkinson (EP)* existe alteración dopaminérgica, sin embargo el sistema colinérgico también puede estar alterado.<sup>11</sup>

Actividad de la colinesterasa: Es la enzima más importante en la degradación de la acetilcolina en la corteza y se encuentra presente en los axones del procencéfalo basal, neuronas corticales extrínsecas y en bajas cantidades en estructuras no colinérgicas postsinápticas a la innervación de los núcleos de la base. Por lo cual cuando los axones colinérgicos se degeneran se puede ver reducción de la actividad de la colinesterasa y los análogos marcados con acetilcolina por lo que pueden ser utilizados para medir y formar imágenes in vivo. En el PET los radiotrazadores que son utilizados para medir la actividad de la colinesterasa son *N-<sup>11</sup>C- metilpiperidina-4* y *L propionato (<sup>11</sup>C-PMP)* y *N-<sup>11</sup>C metilpiridina-4* y *L acetato (<sup>11</sup>C-MP4A)*, que se han visto reducidos en los pacientes con EA y en pacientes con deterioro cognitivo que más tarde desarrollaran EA, incluso antes de

que aparezcan síntomas clínicos, así mismo son de utilidad para el control de tratamiento en aquellos pacientes que consumen inhibidores de la colinesterasa y en *demencia por cuerpos de Lewy (DCL)* mediante el uso de  $^{11}$ -CMP4A.

Receptores colinérgicos: Los principales receptores colinérgicos en el sistema nervioso central son los muscarínicos y los nicotínicos. Los *receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR)*, son canales iónicos activados por un ligando que comprende 5 subunidades que consisten de  $\alpha 2$ - $\alpha 10$  y de  $\beta 2$ - $\beta 4$ . Los nAChR han sido implicados en una variedad de procesos centrales como lo son la atención, la memoria y la cognición. Dentro de los radiotrazadores en PET se encuentran 3 clases, nicotina y sus derivados epibatidina o azetidina y sus derivados, piridil eter y A85380, presentes en deterioro cognitivo, EA y EP, sin embargo el tiempo de adquisición es de 7-8 horas. La  $2$ - $^{18}$ F- fluoro A-85380 se ha visto reducida principalmente en el mesencéfalo, puente, cerebelo y corteza cerebral visto más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo y asociación con depresión, más frecuente en el cíngulo y la corteza frontoparietooccipital

Neurotransmisores serotoninérgicos: Estudios postmortem han revelado una pérdida generalizada de la serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT) y sus subtipos  $5HT_{-1}$  y  $5HT_{-2}$ ), en la amígdala y el hipocampo de los pacientes con EA. En estudios realizados con  $^{18}$ F- altaserina un trazador para  $5HT_{2A}$  muestran una disminución del 40% en pacientes con riesgo potencial de desarrollar EA particularmente en el complejo amígdala-hipocampo, porción anterior del cíngulo, corteza prefrontal, corteza temporal lateral y corteza sensoriomotora. Así mismo en un estudio realizado por Kristiansen y colaboradores encontraron una disminución del receptor de  $5HT_2$  en pacientes con *Demencia Frontotemporal (DFT)* mediante el uso de  $^{11}$ C-MDL un radiotrazador selectivo para  $5HT_2$ .<sup>12</sup> Generalmente las neuronas piramidales del hipocampo presentan una alta concentración de  $5HT_1$ , por lo cual su pérdida, refleja una disminución en su concentración la cual se ha visto en los pacientes con EA, con el uso de *18-F2-metoxifenil-(N-2'-pirinidil)-p-fluoro-benzamidoetilpiperazina (MPPF)*, por lo cual su

cuantificación pondría ayudar a la detección de EA, incluso antes de que se presente sintomatología.<sup>13</sup>

Neurotransmisores Dopaminérgicos: Con los marcadores para PET es posible estudiar varios aspectos, como su síntesis, almacenamiento y las uniones a su receptor (D1 y D2), recaptación y transporte. El más utilizado para el estudio de su síntesis y almacenamiento es el 6-18-fluoro-L-Dopa y la disminución en su almacenamiento se ha visto en pacientes con EP, incluso antes de ser diagnosticado. En aquellos pacientes con EA se ha visto una disminución de los receptores D1, el cual es posible cuantificar mediante 11C-NNC756, pero no de D2.<sup>11,14</sup> Otro radiotrazador es (+)-11C-dihidrotetrabenazina (11C-DTBZ) que es un ligando que se une al transportador de monoamina y es menos regulado por la dopamina intrasináptica, por lo cual es un marcador fiable para diferenciar DCL tanto del EA como del EP.<sup>15</sup>

### **Marcadores Patológicos.**

Debido al desarrollo de la imagen molecular se ha abierto la posibilidad de mostrar imágenes de los diversos procesos patológicos que implican la proteína amiloide, la proteína Tau, microglia activada y astrositos.

Proteína amiloide: Los métodos que muestran la formación de imágenes a partir de proteína amiloide se han desarrollado rápidamente, debido a que la placa A $\beta$  amiloide es un marcador específico en EA, por lo cual se han hecho muchos esfuerzos en desarrollar radiotrazadores que permitan su detección in vivo en los últimos años, que han sido desarrollados a partir de diferentes compuestos derivados del rojo Congo, Crisamina-G y tioflavina, para ser utilizados en la detección de amiloide mediante el uso de PET.

El *18F-FDDNP*. 2-(1-{6-[(2-18F-fluoroetil) (metil) amino]-2-naftil} etilideno) malononitrilo (*18F-FDDNP*) fue el primer radiotrazador utilizado para la detección de placa amiloide cerebral; su incremento en las regiones frontal, parietal y temporal se ha visto en pacientes con EA en comparación con aquellos que presentaron deterioro cognitivo. Su unión con la proteína Tau es reflejada en EA. También se ha demostrado que *18F-FDDNP* se une a la proteasa resistente a la proteína priónica en una forma de amiloide en los tejidos post-mortem en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

EL *11CPB*: *Pittsburgh compuesto B (11C-PIB)* es un derivado de la tioflavina B (un colorante amiloide) y se une con alta afinidad y especificidad a las placas neuríticas A $\beta$ , pero no se difunde en toda la placa y ovillos fibrilares formados por la proteína Tau. Los primeros estudios en humanos se realizaron en Suecia en el 2002, donde se encontraron concentraciones significativas de *11CPB* en pacientes con EA leve, localizadas principalmente en la corteza frontal, temporal, parietal y occipital, así como en el cuerpo estriado. La medición se realiza de manera dinámica en la cual se cuantifican los potenciales de unión y de una manera relativamente simple se cuantifican la captación, basada en los análisis obtenidos aproximadamente a los 60-90 minutos posteriores a la inyección del radiotrazador. Actualmente el *11CPB* es utilizado en los centros de PET a nivel mundial ya que ha mostrado alta sensibilidad en la detección de proteína y placa amiloide *In vivo*, que representan el sello histológico de la EA, no obstante también se ha visto incremento de la concentración de *11CPB* en pacientes con DLB y hasta en un 30% de los pacientes ancianos sin deterioro cognitivo, sin embargo las concentraciones de *11CPB* son mayores en aquellos pacientes con deterioro cognitivo que desarrollaran EA, lo cual sugiere la posibilidad de identificar EA en fase prodrómica.<sup>11,16</sup> Estudios postmortem han demostrado que las placas neuríticas A $\beta$  se presentan en una etapa temprana de EA en un estadio temprano y se mantiene estable durante la progresión, mientras que la formación de ovillos fibrilares con pérdida sináptica y gliosis continúan a lo largo del curso de la

enfermedad, lo cual se ha reflejado en estudios de seguimiento que muestran que las concentraciones de <sup>11</sup>C-PB no cambian en el curso de la enfermedad.<sup>11</sup>

**Microglia:** El proceso de degeneración en la EA se asocia con una respuesta glial local dentro del parénquima cerebral que implica la activación de la microglia, la cual tiene un papel clave en la respuesta inmune del cerebro a la degradación neuronal y se encuentran presentes en las placas de amiloide de los cerebros con EA. En las mediciones in vivo de la activación de la microglia se ha utilizado la *1-[2-clorofenil]-N-metil-N-[1-metil-propil]-3-isoquinolina carboxamida (11C-(R)-PK 11195)*, un ligando específico para el sitio de unión del receptor de la benzodiazepina periférica. Estudios de PET han mostrado incremento de <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 en la corteza entorrinal, temporal y cíngulo en los pacientes con EA y en la protuberancia, ganglios basales y corteza de las regiones frontal y temporal de los pacientes con EP temprana, así como en aquellos que padecen DFT y enfermedad de Huntington. El <sup>11</sup>C-marcado con *N-(2,5-dimetoxi-bencil)-N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida (11C-DAA1106)*, es un nuevo y selectivo ligando para los sitios de unión a receptor de benzodiazepina periféricos, en pacientes con EA y el cual ha mostrado un alto potencial de unión en el cerebro EA, en comparación con los controles.<sup>11</sup>

**Astroцитos:** Estudios de autopsia en cerebros han mostrado un aumento del número de astroцитos en los pacientes con que padecen demencia. El *N-[<sup>11</sup>C-metil]-L-deuterodeprenyl (11C-DED)* es un inhibidor irreversible de la enzima monoaminoxidasa-B, la cual se expresa en los astroцитos reactivos y se puede utilizar como un marcador de astroцитosis reactiva, sin embargo se requieren más estudios para comprobar su utilidad.<sup>11</sup>

## **INTERPRETACIÓN CUANTITATIVA DEL PET CEREBRAL CON 18-FDG ASISTIDO POR SOFTWARE CON 3D SSP.**

Al igual que otros métodos de imagen, la interpretación en el diagnóstico de los estudios de PET cerebral con 18-FDG, depende de la experiencia y habilidad del

observador, sin embargo dado el uso clínico actualmente limitado del uso del PET cerebral, la interpretación cualitativa visual representa un problema, estas mediciones frecuentemente carecen de puntos de corte para distinguir entre hallazgos normales y patológicos.

Las técnicas de análisis basadas en el uso del voxel con procedimientos de mapeos paramétricos estadísticos como la llamada *3D Stereotactic Surface Projection* (3D-SSP), pueden establecer medidas imparciales definidas estadísticamente de anormalidad de todo en cerebro en forma de voxel-bivoxel.

Esta técnica fue inicialmente desarrollada para la investigación de aplicaciones de mapeo cerebral funcional, pero posteriormente se utilizó para interpretaciones clínicas de casos de demencia y otros trastornos cerebrales. Los primeros en desarrollar hipótesis basadas en el uso de un ROI en cerebros humanos fueron Fox y Friston. Friston y colaboradores inicialmente desarrollaron un modelo de transformación matemática, en dos dimensiones de forma no lineal, para convertir cada imagen de PET a una plantilla de atlas de PET estándar de forma individual, posteriormente Minoshima y colaboradores propusieron el uso de puntos de control corticales y subcorticales basados en las direcciones de mayor cantidad de haces neuronales para transformar al cerebro de en tres dimensiones.<sup>18</sup>

El análisis basado en la técnica de voxel 3D-SSP, involucra uniformidad espacial y perfeccionado de cada imagen de PET plasmada, para obtener un volumen de referencia cerebral estándar anatómicamente definido (plantilla o atlas de volumen) en el espacio estereotáctico; esto permite hacer una comparación estadística voxel por voxel del patrón de 18-FDG en el cerebro de manera individual en relación a la media y la desviación estándar de una población control.

Un análisis de procesamiento objetivo de la imagen puede ser fácilmente aplicado y compartido a través de diferentes centros de imagen. Estos procedimientos son operador independiente y proporcionan un mapeo cuantitativo de las regiones con metabolismo anormal de la glucosa.



En la actualidad algunos métodos de análisis para del PET cerebral con 18-FDG se encuentran aprobados por la *Food Drug Administration* (FDA) y se distribuyen de manera comercial.

Este tipo de análisis secundario proporciona a los médicos una herramienta para realizar un diagnóstico objetivo y preciso de las demencias, así como una interpretación exacta de las anomalías.<sup>17</sup>

Para cuantificar el metabolismo regional se toma en cuenta el *score* Z que representa ( $[\text{valor medio de los sujetos normales}] - [\text{valor individual}] / \text{DE de sujetos normales}$ ), estos son calculados para cada pixel, una puntuación Z positiva representa una reducción del metabolismo regional de 18-FDG, considerando un umbral  $Z=2$  (Fig 3).<sup>19</sup>

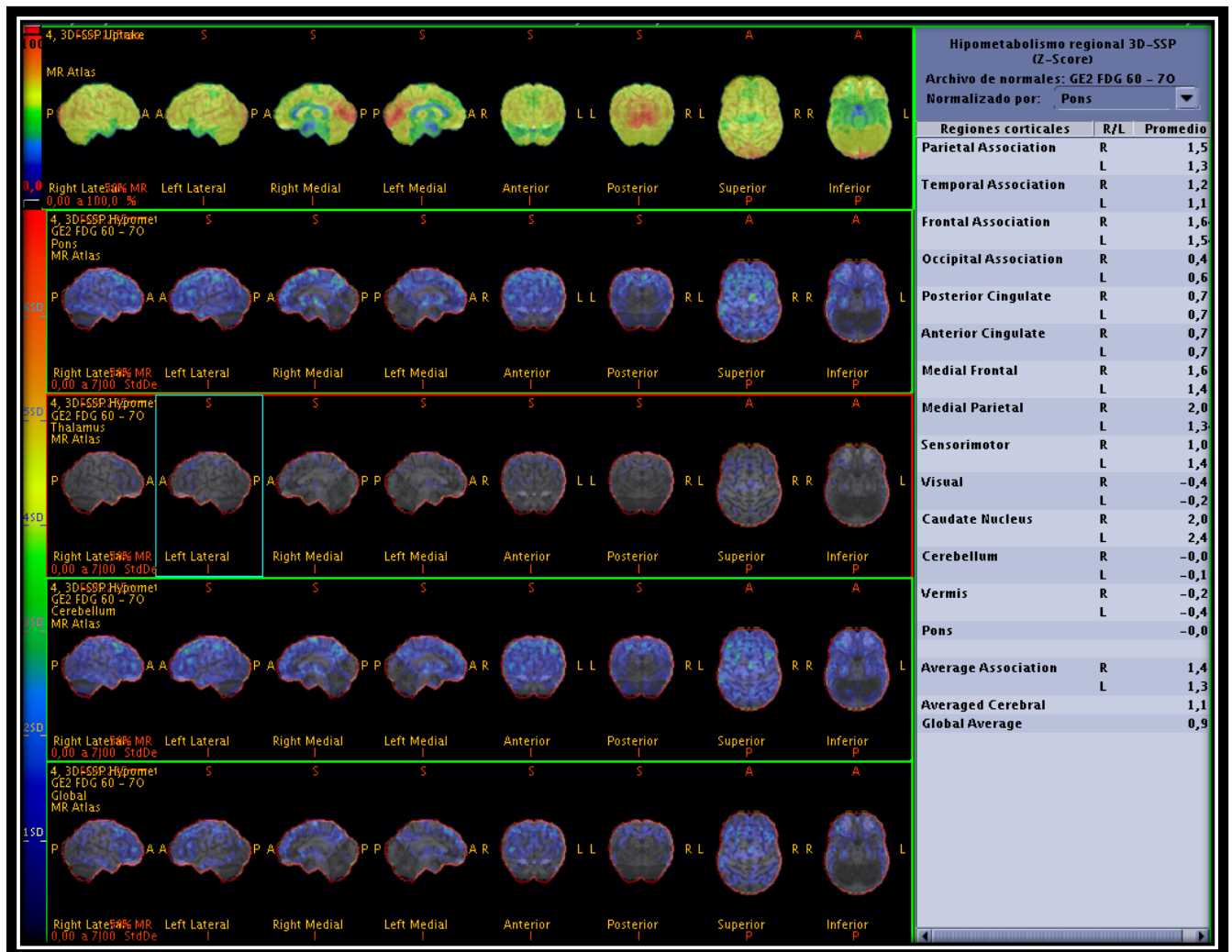


Fig 3. Paciente con antecedente de pérdida de la memoria de larga evolución, sin embargo el metabolismo regional de 18-FDG se encuentra conservado y los valores Z positivos no son mayores a 2, por lo cual el resultado fue negativo.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La *enfermedad de Alzheimer (EA)*, es una patología cerebral progresiva e irreversible que condiciona pérdida de la memoria y de la función física y mental general que conduce a la muerte.<sup>20</sup>

## **Epidemiología.**

El EA es la causa más común de demencia, afecta a casi 4.5 millones de personas en los Estados Unidos y se calcula que para el 2050 habrá una prevalencia de 14 millones. Actualmente los costos en de las personas con EA representan 100 billones de dólares al año. Se presenta de manera más común en el genero femenino. Los factores de riesgo vascular incluyen la diabetes. La aterosclerosis, hipertensión y el colesterol elevado, todo esto incrementa el riesgo de padecer EA, el antecedente de trauma también incrementa el riesgo. Los estrógenos como terapia de reemplazo hormonal, los antiinflamatorios no esteroideos han sido señalados como factores protectores, sin embargo no ha sido confirmado.<sup>20,21</sup>

## **Fisiopatología.**

Desde 1902, Aloiz Heimer describió por primera vez los hallazgos histológicos en un de uno sus pacientes con demencia (Agustín Deter), en el cual encontró placas de amiloide y haces neurofibrilares, que son considerados los marcadores de la enfermedad.<sup>20</sup>

Las placas amiloides son depósitos amorfos en el espacio intersticial cerebral constituidas por una forma insoluble de la proteína  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) la cual posee entre 40 y 42 aminoácidos en el centro y células inflamatorias en la periferia, los diámetros de las placas varían de entre 20 y 200  $\mu\text{m}$ . Se cree que la proteína ( $A\beta$ ) juega un papel importante en la fisiopatología, tal vez por efectos directos de neurotoxicidad. Estas placas se localizan en el hipocampo, la amígdala y neocorteza. Los haces neurofibrilares, se encuentran en las neuronas y están compuestos esencialmente por proteínas anómalas en su citoesqueleto (Tau hiperfosforilada) que también causa efectos tóxicos en las neuronas.<sup>20,21</sup>

## Genética de la Enfermedad.

Existen varias evidencias de que los factores genéticos están involucrados en la etiología de la EA, como el hecho de que los familiares de primer grado tienen de 2 a 3 veces mayor riesgo de padecer EA habitualmente a una edad similar a la de sus antecesores. Si bien estudios familiares no muestran un claro patrón hereditario, en algunas familias generalmente con inicio temprano, se ha observado un patrón autosómico dominante con manifestación de la enfermedad en el 50% de los de los niños de cada generación y por lo general el niño afectado tiene un padre con la enfermedad.

Diversos estudios han mostrado que existe una mayor concordancia entre los gemelos monocigotos que en los dicigotos; aunque los gemelos monocigotos no comparten un diagnóstico de EA al mismo tiempo y la edad de presentación puede variar 10 años o más.<sup>20</sup>

En el contexto genético, la EA se puede dividir en inicio temprano y tardío dependiendo de la edad de presentación, que es generalmente entre 60 y 65 años. Estos descubrimientos se mantienen a pesar de controlar el gen de inicio tardío de EA llamado *Apolipoproteína E (APOE)*.

Se han encontrado 4 genes que participan en la EA, 3 autosómico dominantes, que participan en la forma temprana y se presentan en la mitad de los pacientes con EA diagnosticada antes de los 60 años, su hallazgo es devastador para las familias afectadas; entre ellos se encuentra la *Proteína Precursora de Amiloide (APP)* en el cromosoma 21, que fue la primera en descubrirse, presenta 26 mutaciones y afecta a 72 familias. La siguiente en ser descubierta es la *Preseína 1 (PSEN1)* en el cromosoma 14, con 156 mutaciones, con afección a 342 familias, con una edad de presentación entre los 40 y 50 años, aunque también tiene un asociación con EA temprana no hereditaria. La tercera es *Preseína 2 (PSEN2)*, en el cromosoma 1, con 10 mutaciones que afectan a 18 familias. Por último la

APOE, que es un gen de susceptibilidad para EA pero no produce la enfermedad y también se asocia con riesgo cardiovascular, tiene tres alelos 2, 3 y 4. Con el alelo 2 disminuye el riesgo de enfermedad e incrementa la longevidad y con el alelo 4 sucede a la inversa. El efecto del APOE-4 varía con la edad y esta incrementado en pacientes mayores de 60 años quienes presentan dos copias del alelo. Actualmente existen marcadores de PSEN1 para los familiares de pacientes con historia de EA autosómica dominante y presentación clínica antes de los 50 años.

20

### **Características clínicas.**

El cuadro clínico típico de los pacientes con EA es una pérdida progresiva de la memoria. Otras características cognitivas incluyen el deterioro del lenguaje, capacidad visuoespacial y función ejecutiva. Los pacientes pueden ser no concientes de sus déficits, pero puede haber evidencias de conversaciones olvidadas, tener dificultad para las finanzas en el hogar, desorientación en tiempo y espacio o extraviar objetos con frecuencia, se requiere por lo menos la pérdida de dos dominios, incluyendo la pérdida de la memoria para hacer el diagnóstico de EA.<sup>20</sup>

Además de las características cognitivas existen una serie de síntomas neuropsiquiátricos en particular, irritabilidad, apatía, y la depresión son los primeros en aparecer, en cambio la psicosis (alucinaciones y delirios), aparecen en estadios más tardíos de la enfermedad.<sup>20</sup>

Todo esto se puede averiguar en base cuestionarios o entrevistas estructuradas cuidadosamente para determinar la presencia y severidad de los síntomas de la disminución de la memoria y la cognición en la vida cotidiana. Se hacen preguntas, tanto del individuo y por lo general a un informante con conocimiento respecto a si el individuo ha experimentado disminución en su capacidad de recordar los detalles de los eventos o conversaciones recientes, artículos de

compra mientras que las compraba o cómo llegar a lugares que frecuenta.<sup>21</sup> Los síntomas de este tipo sobre todo cuando son corroborados por algún informante coinciden con atrofia de los circuitos neuronales encargados de la memoria y aquellas personas que no presentan deterioro cognitivo en la vida cotidiana pueden presentar signos de deterioro temprano en una prueba neuropsicológica bien detallada las cuales pueden ser positivas incluso entre 5 y 10 años antes de que aparezca la EA.<sup>22</sup>

### **Hallazgos por Resonancia Magnética.**

La resonancia magnética es uno de los mejores métodos para detectar cambios en la morfología general del cerebro, que con el uso de diferentes secuencias se ha convertido en una valiosa herramienta diagnóstica con alta sensibilidad mostrar cambios sutiles en la EA.

Resonancia Magnética Estructural: Es un método para evaluar los cambios de volumen en el cerebro de los pacientes con EA, que incluye la técnica de voxel en relación a la morfometría o de voxel basado en un análisis regional específico para la enfermedad de EA (hipocampo, región temporo/medial. (Fig. 4, 5)), que implican una corrección o transformación a un cerebro normal, con un patrón cortical igualado y con medidas integrales límite del cerebro, con lo cual se pueden detectar cambios sutiles en el volumen. Esta técnica hace posible la diferenciación entre la magnitud de la progresión de la atrofia cerebral en el envejecimiento normal y las tasas de mayor pérdida de volumen presentes en la EA, así como determinar la progresión del deterioro cognitivo a EA, mediante la medición de hipocampo ya que su atrofia se ha relacionado con la pérdida neuronal comprobada histológicamente, sin embargo también se ha encontrado atrofia en el cuerpo calloso en la enfermedad.<sup>8,23</sup>

Estudios de seguimiento han comprobado incremento en la atrofia de la corteza entorrinal, la cual se calcula entre un 6% y 7 % anual, pero las dificultades en la definición de esta forma inequívoca la estructura del cerebro sobre la base de puntos de referencia hacen mediciones corteza entorrinal altamente variables. No obstante, debido a su falta de especificidad, la RM estructural no puede ser considerada actualmente como una herramienta de diagnóstico establecida (Fig 5 y 6).<sup>8</sup>

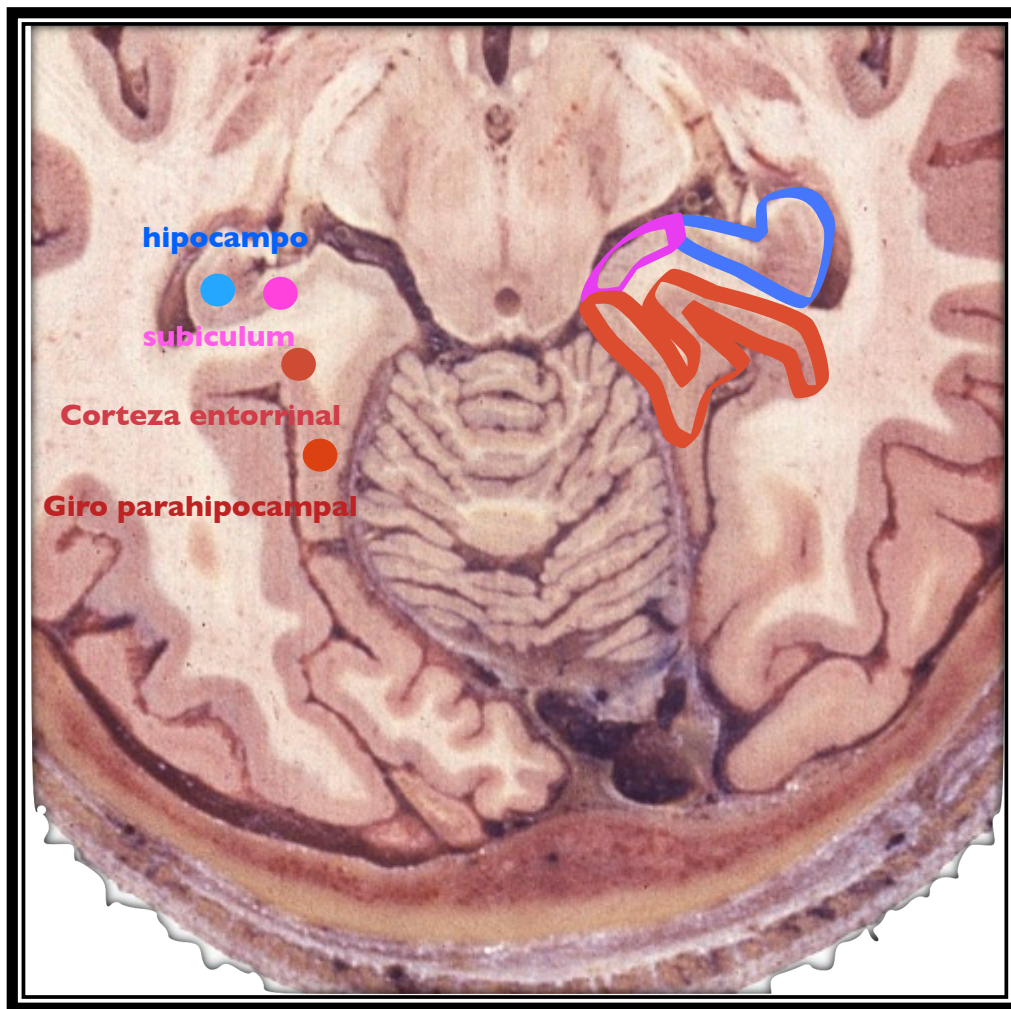


Fig. 4 Corte histológico que muestra la anatomía del hipocampo tomado a literatura con modificaciones (Jürgen K. Mai, George Paxinos. *Atlas of the Human Brain*. 3er Edición. Estados Unidos: Elsevier, 2008; pag 28<sup>25</sup>).

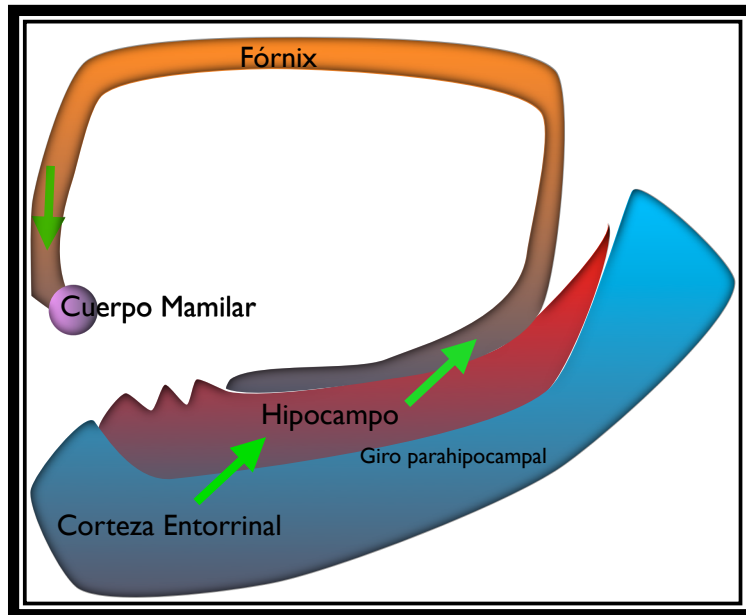


Fig. 5. Imagen lateral del circuito asociado con el hipocampo donde las principales fibras aferentes vienen de la corteza entorrinal, que es parte del giro parahipocampal. La principal vía eferente es el fórnix que se conecta con el cuerpo mamarilar.

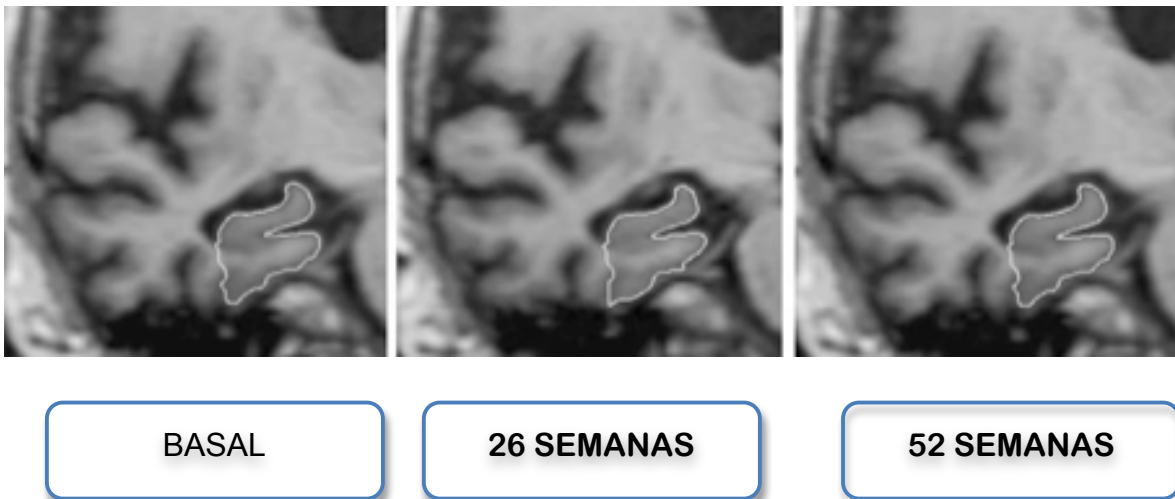


Fig 6. Paciente que muestra atrofia del lóbulo temporal usando la volumetría hipocampal manual en un corte coronal T1 (tomado de la literatura)<sup>8</sup>



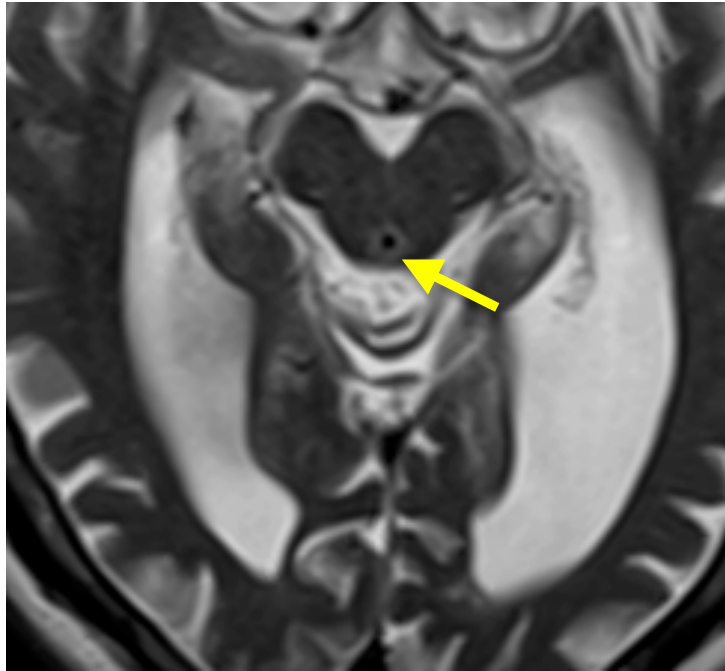


Fig 7. Imagen axial en T2 de RM de paciente de 83 años con antecedente de alteraciones de la memoria; nótese la atrofia de ambos hipocampos de predominio izquierdo en relación con EA y signo del acueducto vacío que indica hidrocefalia normotensa (flecha).

Resonancia Magnética con *Imágenes de Difusión y Tensor de Difusión (TDI)*: Varios estudios han utilizado el coeficiente de difusión aparente o características de difusión derivadas de TDI para obtener información sobre la desmielinización y pérdida axonal en el contexto de la *enfermedad de Alzheimer (EA)*. El coeficiente de difusión aparente proporciona información sobre la movilidad global de agua en los tejidos, mientras TDI proporciona información adicional de la dirección en el proceso de difusión. Varios estudios han mostrado cambios estructurales en pacientes con EA mediante el uso del tensor de difusión, los cuales han revelado un incremento de la difusión y una disminución de la anisotropía en la sustancia blanca del temporal, hipocampo, sustancia blanca posterior y cuerpo calloso en los pacientes con EA leve a moderada, estos hallazgos apoyados con mimimental test pueden ayudar a realizar un diagnóstico temprano.<sup>8</sup>

Resonancia Magnética con Espectroscopia: Esta herramienta proporciona información Bioquímica del metabolismo cerebral, mediante su uso se puede

determinar la presencia de *N-Acetil Aspartato (NAA)* y los niveles de mioinositol en los pacientes con Alzheimer y en personas con envejecimiento cerebral normal. Se cree que el NAA es un marcador de disfunción y pérdida neuronal y el mioinositol de gliosis, los cuales están relacionados con la función cognitiva. Una relación mioinositol/creatina mayor a 0.70 es altamente sugestiva de EA, así mismo se ha observado una disminución de la NAA/creatina (menor a  $1.41 \pm 0.11$ ) e incremento de la relación colina/creatina (mayor de 0.71) en relación con pérdida neuronal. La combinación de la espectroscopía con la volumetría tiene mayor especificidad y sensibilidad diagnóstica.<sup>8, 24</sup>

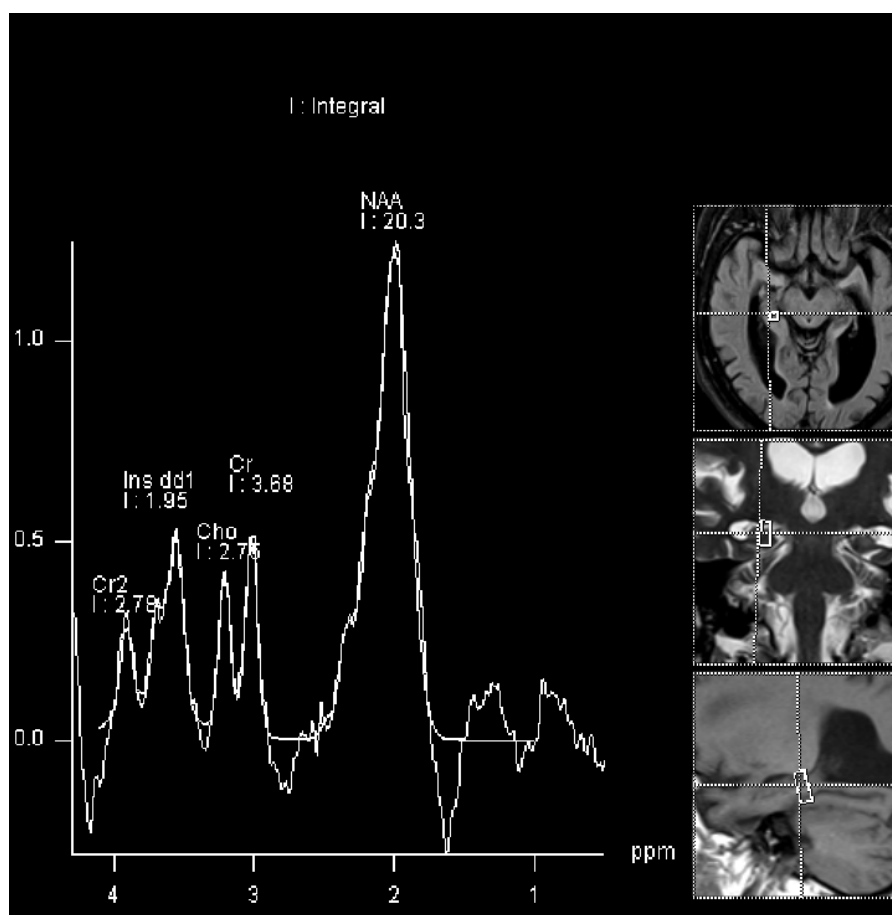


Fig 8. Mismo paciente de la figura 2 el cual muestra espectro conservado, sin embargo con atrofia de ambos hipocampos y resultado de PET-18FDG cerebral con patrón de sugestivo de Alzheimer.

Resonancia magnética Funcional: Permite estudiar de forma no invasiva los cambios en la actividad neuronal durante la realización de alguna actividad

cognitiva. Las aplicaciones clínicas de este método se basan en una respuesta dependiendo del nivel de oxígeno en la sangre, proporcionando de este modo una señal de respuesta de la actividad neuronal secundaria a una hipótesis asociada al componente neurovascular. En cuanto al Alzheimer, la resonancia magnética funcional ofrece la oportunidad de estudiar los procesos funcionales a nivel del sistema neuronal al igual que otras técnicas como el PET, antes de que los cambios morfológicos de la enfermedad aparezcan. Dichos estudios podrían conducir al estudio de fenotipos funcionales de la EA, con diferentes riesgos de desarrollar la enfermedad clínica. Diversos estudios de RM funcionales han encontrado disminución en la actividad del hipocampo en comparación con otros adultos mayores sin enfermedad de EA, sin embargo la cantidad de estudios es muy poca, con resultados inconsistentes. Sin embargo este estudio puede ser considerado para respuesta a tratamiento ya que en pacientes con EA tratados con Rivastigmina mostraron mejoría de la actividad colinérgica, en el área de la cara durante la codificación de rostros y la corteza prefrontal en las tareas de memoria.<sup>8</sup>

### **Hallazgos en PET Cerebral con 18 FDG.**

El PET-18FDG es una valiosa herramienta en el estudio de las demencias, cuando se combina con criterios clínicos, la tasa de falsos positivos en la *enfermedad de Alzheimer (EA)* pueden reducir de un 11-29%.<sup>3</sup> Silverman y colaboradores han reportado una sensibilidad diagnóstica del PET-18FDG cerebral de 94% y una especificidad del 73% los cuales fueron corroborados con estudios histopatológicos.<sup>17</sup>

El patrón clásico de EA en PET es hipometabolismo temporoparietal bilateral y en la corteza posterior del cíngulo, con una especificidad del 93%, sensibilidad del 63% y precisión del 82% al ser corroborados con estudios patológicos según estudios realizados por Hoffman y colaboradores.<sup>26,9</sup> En cambio el tálamo,

cerebelo, los núcleos de la base y la corteza visual se encuentran conservados (Fig. 9).<sup>17</sup>

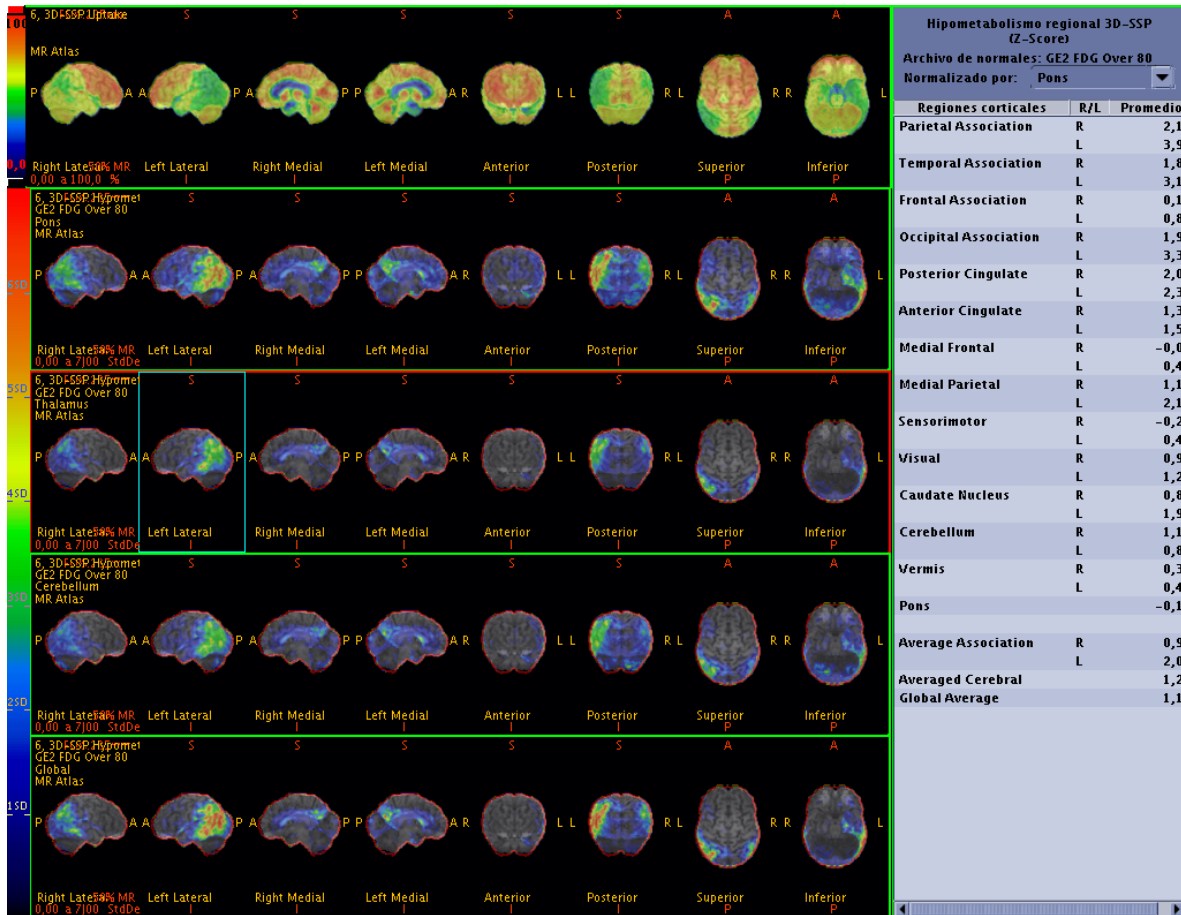


Fig. 9. Imagen de 3D SSP de mismo paciente de las figuras 7 y 8, que muestra hipometabolismo temporal y parietal bilateral de predominio izquierdo en relación con enfermedad de Alzheimer.

La corteza posterior del cíngulo y el precuneus (parte superior del lóbulo parietal), suelen estar afectados en el EA leve (Fig. 10).<sup>17</sup>

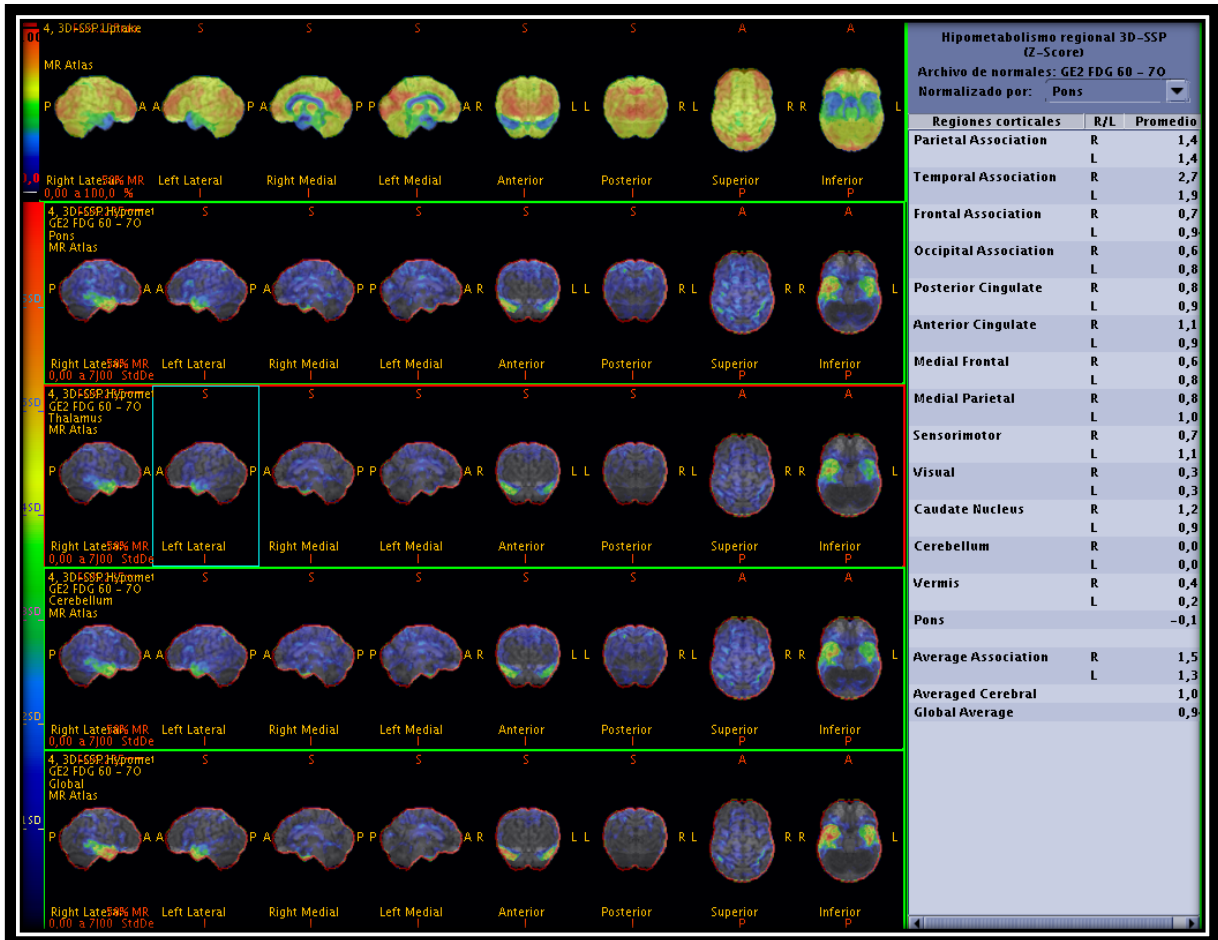


Fig. 10 a. Imagen 3D SSP, de paciente de 64 años con antecedente de pérdida de la memoria, la cual muestra zonas de hipometabolismo en la región temporal bilateral, parietal derecha e hipocampo con un score Z de 4.5, sin evidencia de hipometabolismo en el cíngulo posterior, sugestivo de enfermedad de Alzheimer en etapa temprana

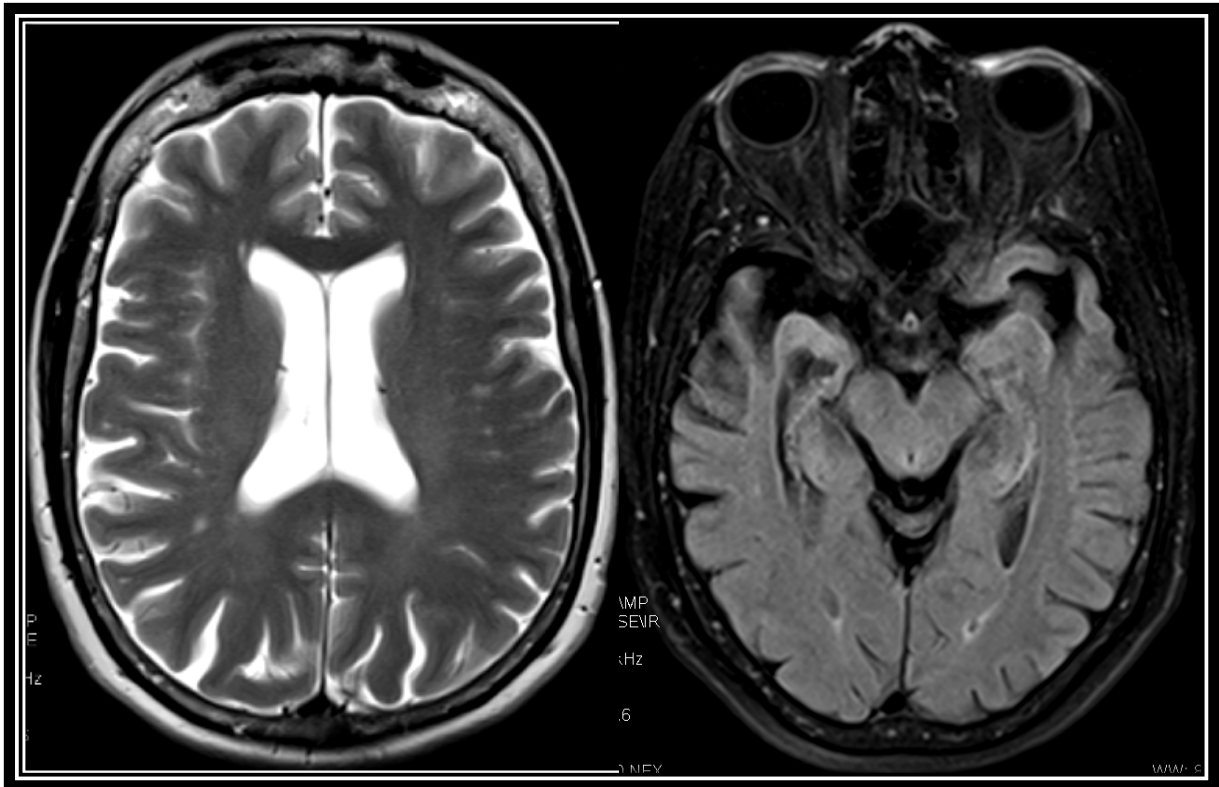


Fig. 10 b. De la misma paciente RM en corte axial en T2 y FLAIR, las cuales muestran solo pequeñas hiperintensidades en sustancia blanca compatibles con enfermedad de pequeño vaso, sin embargo la morfología de ambos hipocampos esta conservada.

La corteza frontal suele estar involucrada en estadios más avanzados de la enfermedad (Fig. 11).<sup>27</sup>

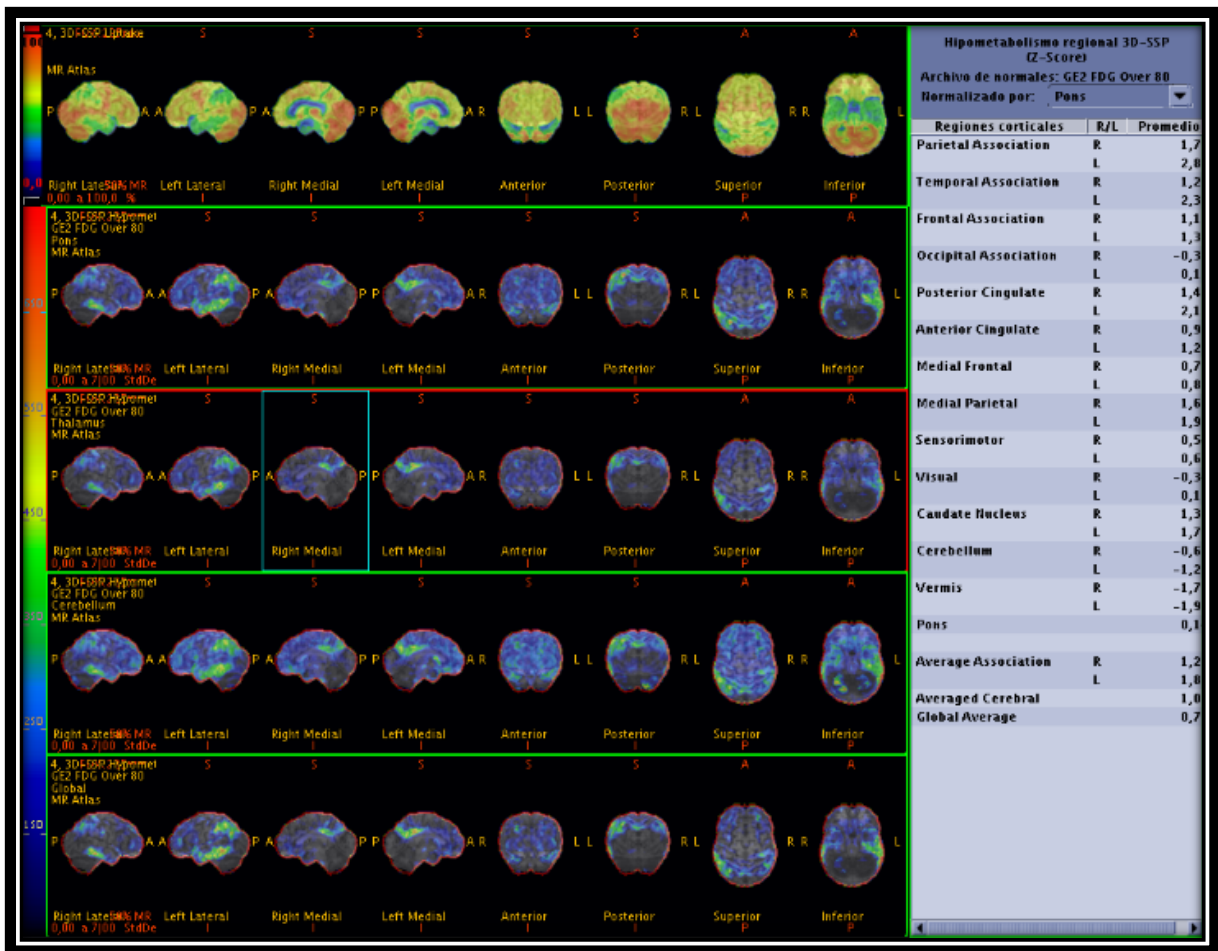


Fig. 11 Estudio de 3D SSP de paciente de 85 años, con diagnóstico de probable demencia senil, muestra importante hipometabolismo temporoparietal bilateral de predominio izquierdo con un score Z de 4-5, así como del frontal con un score Z de 2-3, en relación con Alzheimer moderado a severo

## DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

La demencia por Cuerpos de Lewy (DCL) es una enfermedad progresiva que implica deterioro cognitivo, conductual y motor con origen en el sistema nervioso central.

## **Epidemiología y Factores de Riesgo.**

Es la segunda causa de demencia en ancianos. Algunos estiman que representa en el 20% de las demencias en los Estados Unidos y afecta a más de 800 000 individuos. Afecta más a hombres que a mujeres. El factor de riesgo más importante como en la mayoría de las demencias es la edad, la DCL se presentan en pacientes mayores de 70 años.<sup>17,20</sup>

## **Fisiopatología:**

La principal característica patológica de la DCL son depósitos proteínicos llamados cuerpos de Lewy, llamados así en honor a Frederic H. Lewy, quien los describió por primera vez en el año 1900.

Los cuerpos de Lewy son compuestos de alfa-sinucleasa que se encuentran en la corteza, la amígdala y tronco cerebral. Cuando se asocia a enfermedad de Parkinson estos se encuentran en el tronco cerebral y las células de la sustancia nigra. Como es sabido cuando las proteínas no son necesarias o se encuentran defectuosas estas son eliminadas de la célula por medio del sistema ubiquitina-proteosoma y autofagia, el defecto de estos mecanismos resulta en la acumulación de sinucleína la cual lleva a mayor agregación de proteínas que forman los cuerpos de Lewy, los cuales producen toxicidad neuronal. Así mismo la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo son una parte importante de la apoptosis.<sup>2,21</sup> Las triplicaciones o mutaciones de la alfa-sinucleasa, son una causa rara de DCL, la mayoría es de causa idiopática y se considera que solo un 15 % pueden ser hereditarias. Aunque mecanismos por los cuales los cuerpos de Lewy causan disfunción y muerte neuronal son desconocidos, pero es evidente el daño a los neurotransmisores colinérgicos y dopaminérgicos. La DCL puede coexistir con frecuencia con la demencia por Alzheimer.<sup>4,20</sup>



### **Características clínicas:**

Las características clínicas incluyen alucinaciones visuales con un curso fluctuante, hipersensibilidad a los neurolépticos, desorientación y disfunción ejecutiva y visuoespacial, con el lenguaje y la memoria conservados. Los trastornos del sueño también son comunes sobre todo en el *movimiento ocular rápido (REM)* y los trastornos de conducta son comunes. <sup>4,20</sup>

Los síntomas parkinsonianos son necesarios para el diagnóstico de DCL. Los síntomas motores ocurren generalmente al año del deterioro cognitivo. Sin embargo para hacer el diagnóstico definitivo independientemente de la clínica, se requiere correlación clínico/patológica, con identificación de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral, amígdala y tronco cerebral postmortem. <sup>4,17,20</sup>

### **Hallazgos Por Resonancia Magnética.**

Las imágenes estructurales no son de gran ayuda, los datos como la atrofia suelen no ser evidentes en el inicio de la DCL.

En la RM puede verse palidez en la sustancia nigra y cuando la enfermedad progresa puede observarse atrofia con predominio frontotemporal, a nivel de la ínsula y la corteza visual, estos hallazgos pueden ayudar a diferenciarlo de la enfermedad de Alzheimer. <sup>20</sup>

### **Hallazgos en PET Cerebral con 18 FDG.**

Actualmente los estudios de neuroimagen funcionales son el mejor método para la detección y diagnóstico de esta patología. El patrón consistente con enfermedad de los cuerpos de Lewy, es el hipometabolismo en la corteza de asociación visual en la región occipital medial y preservación del giro posterior del cíngulo, hallazgos que lo diferencian de la enfermedad de Alzheimer, con una 90% de sensibilidad y

una especificidad 80% en estudios realizados por Minoshima y colaboradores quienes comprobaron sus casos con estudios postmortem y encontraron que la sensibilidad y especificidad del PET-18FDG es incluso mayor incluso que los test de diagnóstico clínico, los cuales tienen una sensibilidad del 30-100% y especificidad del 22-75% (fig. 12).<sup>3,17</sup>

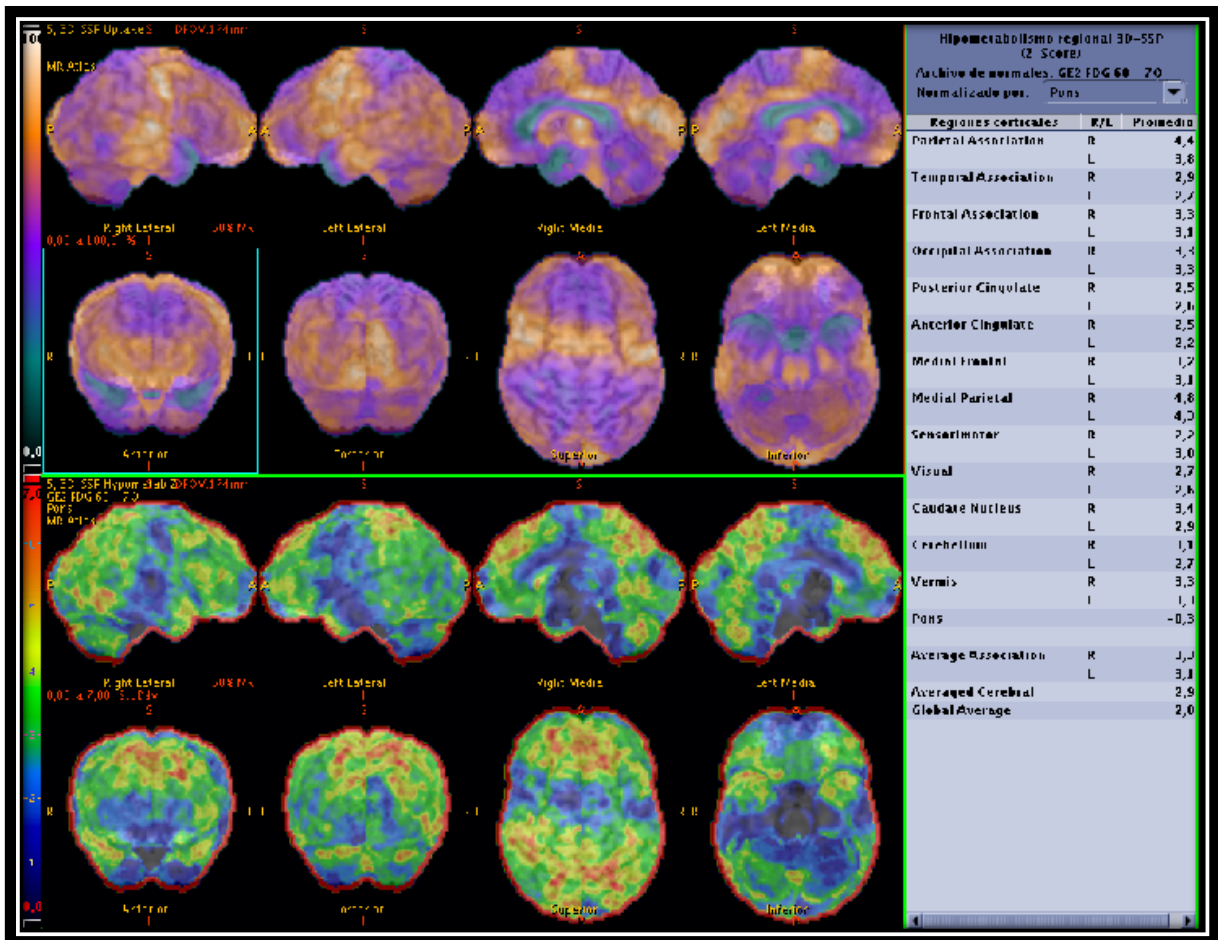


Fig. 12. Imagen de 3D SSP de paciente con antecedente de enfermedad de Adison, el cual muestra hipometabolismo de 18 FDG a nivel de la corteza parietal, temporal, occipital, cíngulo posterior y anterior, corteza sensoriomotora y visual, núcleos caudados cerebelo y vermis de predominio derecho, sugestivos de Alzheimer severo, sin embargo debido a la zona de hipometabolismo en la corteza visual primaria la demencia por cuerpos de Lewy no se puede descartar.

## **DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.**

Se puede entender por *Demencia Frontotemporal (DFT)* a un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos que implican degeneración de las diferentes regiones de los lóbulos frontal y temporal en diferentes grados.<sup>20</sup>

### **Epidemiología y Factores de Riesgo.**

Tiende a manifestarse a una edad más temprana que el resto de las demencias con una edad promedio de presentación en menores de 65 años y un inicio posterior a los 75 años poco frecuente. En ocasiones puede ser hereditaria, entre el 25 y 50% de los pacientes con DFT tienen un familiar de primer grado con la enfermedad y tiene un patrón autosómico dominante, en muchas de estas familias se ha encontrado una mutación en el gen MAPT que es un gen codifica para la proteína tau y se encuentra en los haces neurofibrilares.<sup>20</sup>

Los pacientes con mutaciones de MAPT a menudo tienen un síndrome motor como enfermedad de Parkinson (EP) o parálisis supranuclear progresiva. Hasta hoy se han reportado 40 mutaciones y 113 familiar de la proteína tau DFT puede estar asociada a mutaciones del PSEN1 y CHMP2B<sup>20</sup>

### **Fisiopatología.**

La fisiopatología de la DFT es poco conocida y constituye una constelación de diferentes síndromes que finalmente culminan en disfunción neuronal y muerte. En los pacientes con DFT clínicamente definida, pueden tener diferentes combinaciones anormales de depósitos de proteína tau, incluyendo cuerpo de Pick, inclusiones de ubiquina positivos, gliosis, degeneración espongiiforme no específica y cambios espongiiformes relacionados con priones. Dentro de las causas genéticas de DFT se incluyen mutaciones de tau en el cromosoma 17 (DFT-17), estos casos han asociado a menudo con síntomas de parkinsonismo.

También hay vínculos entre DFT y variaciones genéticas en los cromosomas 3 y 9.<sup>20</sup>

### **Características Clínicas.**

Los síntomas comunes de la DFT son cambios del comportamiento y amnesia, con afasia progresiva no fluente. La aparición es generalmente lenta con pérdida progresiva del juicio, desinhibición, mala conducta, pérdida de la conciencia y comportamiento retraído. Otros síntomas típicos son estereotipias, exploración oral/manual excesiva, hiperfagia, pasión por los viajes, la jovialidad excesiva, conductas sexualmente provocativas, y palabras o acciones inapropiadas, en este caso afecta a los lóbulos frontal, temporal y la corteza presilviana. Dependiendo de si la DFT afecta más al hemisferio izquierdo los pacientes pueden presentar diferentes grados del deterioro del lenguaje, denominación, sintaxis o incapacidad para comprender textos. En si la presentación clínica varía dependiendo del hemisferio y el lóbulo afectados.<sup>20,28</sup>

### **Hallazgos por Resonancia Magnética**

Los estudios de RM estructural revelan atrofia progresiva de los lóbulos temporal y frontal. Actualmente el valor de la resonancia magnética radica en el diagnóstico diferencial, mediante la detección de características más típicas en otros tipos de demencia. Por el momento en único indicio de demencia frontotemporal por RM es el signo del “filo de cuchillo”.<sup>8</sup>

### **Hallazgos en PET Cerebral con 18F DG**

El patrón mostrado en el PET-18 FDG en los pacientes con demencia frontotemporal, por lo general muestra un hipometabolismo marcadamente asimétrico de en la corteza frontolateral y polo anterior del lóbulo temporal; un estudio realizado por Yong Jeong y colaboradores encontró que de un total de 29

pacientes con DFT 26 mostraron asimetría, y de estos 18 presentaron hipometabolismo de predominio en el hemisferio izquierdo y los 8 restantes en el derecho.<sup>3,17,28</sup> Estudios con validación postmortem han señalado que el diagnóstico realizado con la ayuda del PET-18 FDG, tiene mayor sensibilidad y especificidad que los estudios clínicos, con una sensibilidad de hasta el 95% según estudios realizados por Panegyres y colaboradores (Fig. 13 y 14).<sup>17,28</sup>

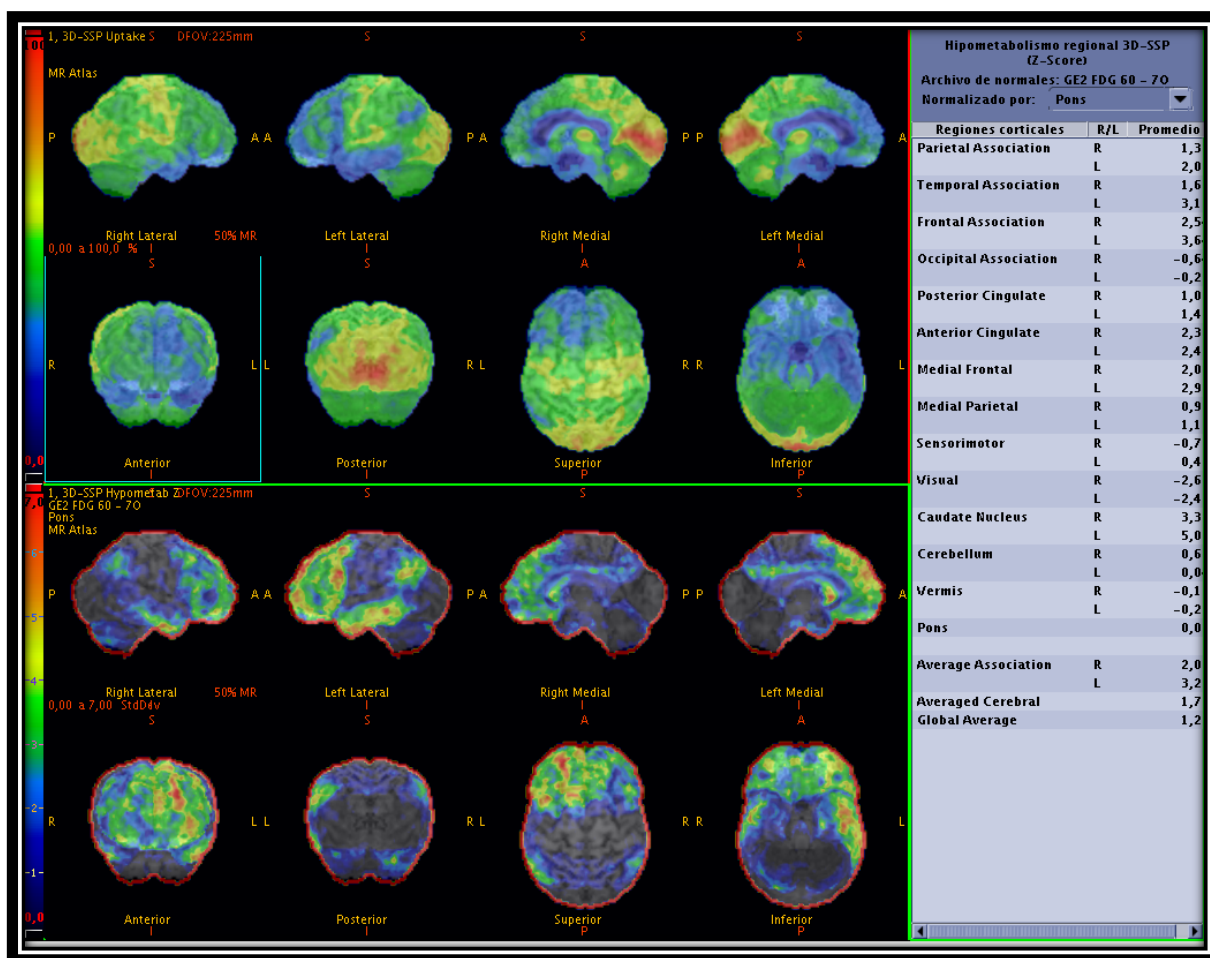


Fig. 13. Imagen de 3D SSP de paciente de 64 años con antecedente de déficit cognitivo el cual muestra hipometabolismo de 18-FDG en las regiones frontal bilateral de predominio izquierdo y temporoparietal izquierda, en relación con demencia frontotemporal.

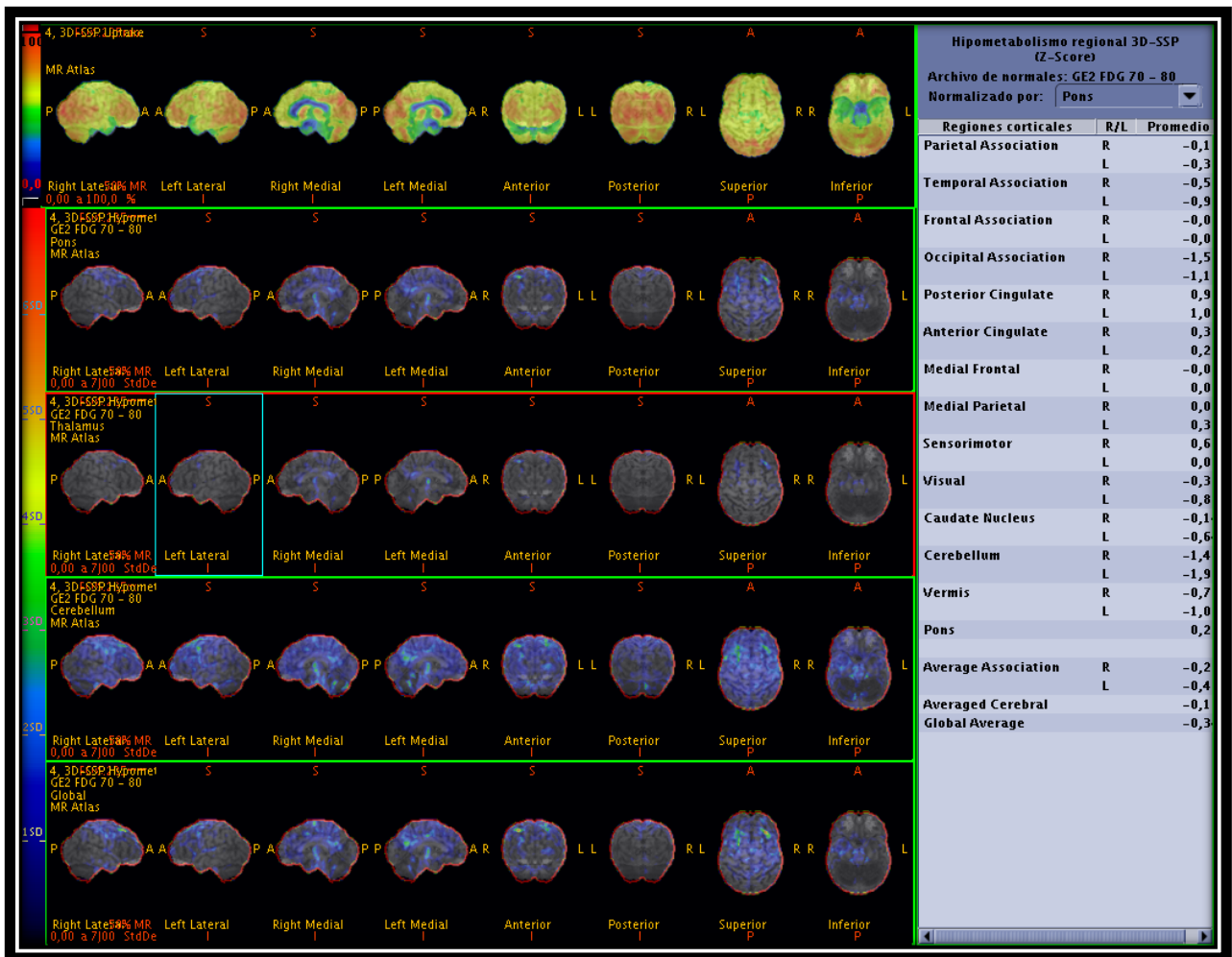


Fig. 14. Imagen de 3D SSP de paciente con antecedente de conducta desinhibida, la cual muestra leve hipometabolismo de 18-FDG en la región frontal bilateral.

## DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular es un término general que abarca una serie de causas vasculares asociadas con la demencia, incluyendo la enfermedad multiinfarto enfermedad del pequeño vaso.<sup>20</sup>

### Epidemiología y factores de riesgo.

La demencia vascular representa aproximadamente el 20% de los casos de demencia por lo cual se encuentra entre la segunda y tercer causa. No tiene

predominancia en ningún sexo, sin embargo se ha reportado de forma mas frecuente en hombres afroamericanos. Los factores de riesgo son iguales a los de la enfermedad cardiovascular (incluyendo diabetes, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, hipertensión, tabaquismo y la inactividad física). Aunque varios de estos factores son hereditarios no se ha demostrado que algunas enfermedades como la dislipidemia familiar causen isquemia vascular en la sustancia blanca como la causa la hipertensión arterial.<sup>20,17</sup>

### **Fisiopatología.**

Existen varias causas de enfermedad cerebrovascular. Los eventos cerebrovasculares recurrentes o territoriales a partir de placas de ateroma en el corazón, carótida o trombosis de vasos intracraneales. Estas causas están estrechamente ligadas con la enfermedad multiinfarto. Pequeños infartos subcorticales (Infartos lacunares) en la sustancia gris y blanca también pueden conducir a demencia vascular. Enfermedades de la sustancia blanca profunda sin una sintomatología clara de infarto o un daño importante en el tejido pueden causar deterioro cognitivo. Es importante tener en cuenta que las hemorragias debidas a enfermedad hipertensiva o depósitos de amiloide pueden causar deterioro cognitivo, sin embargo requieren un manejo clínico diferente. Se han identificado mutaciones genéticas específicas como el *notch 3* que causa formas particulares de demencia vascular como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), pero es muy raro.<sup>8,20</sup>

### **Características clínicas.**

La presentación clínica de la demencia vascular tiene un espectro variado ya que depende de la localización de las lesiones vasculares. Las lesiones del hemisferio izquierdo causan problemas de lenguaje y las del derecho problemas visuoespaciales. El tiempo de progresión y el tipo de déficit cognitivo son

variables. La demencia relacionada con el accidente cerebrovascular cardioembólico puede progresar paso a paso, con periodos de estabilidad interrumpidos por descensos bruscos de la función cognitiva y el tipo de síntomas dependerá de las zonas con mayor afección. Múltiples infartos subcorticales pueden ser asintomáticos, sin embargo si se localizan en los núcleos de la base condicionan un deterioro cognitivo importante y síntomas motores. La enfermedad del pequeño vaso o microvascular que implica la materia blanca, particularmente el centro semioval y la región periventricular es considerada causa de demencia vascular, en este caso la sintomatología suele ser más gradual e insidiosa.<sup>20</sup>

### **Hallazgos por Resonancia Magnética.**

Actualmente la resonancia magnética es de gran ayuda en determinar la progresión de la enfermedad y el control terapéutico, el advenimiento de nuevas técnicas como el tensor de difusión, la transferencia de magnetización y la RM funcional, que pueden mostrar la interrupción de las fibras de sustancia blanca y el daño axonal en una zona determinada, actualmente la técnica más utilizada es el tensor de difusión (TDI). Generalmente la enfermedad de pequeño vaso muestran imágenes hiperintensas en FLAIR en sustancia blanca, principalmente en el centro semioval y periventriculares .<sup>8</sup>

### **Hallazgos en PET Cerebral con 18 FDG.**

El patrón de la demencia vascular suele mostrar zonas de hipometabolismo corticales y subcorticales, así como áreas del cerebelo.<sup>18</sup>



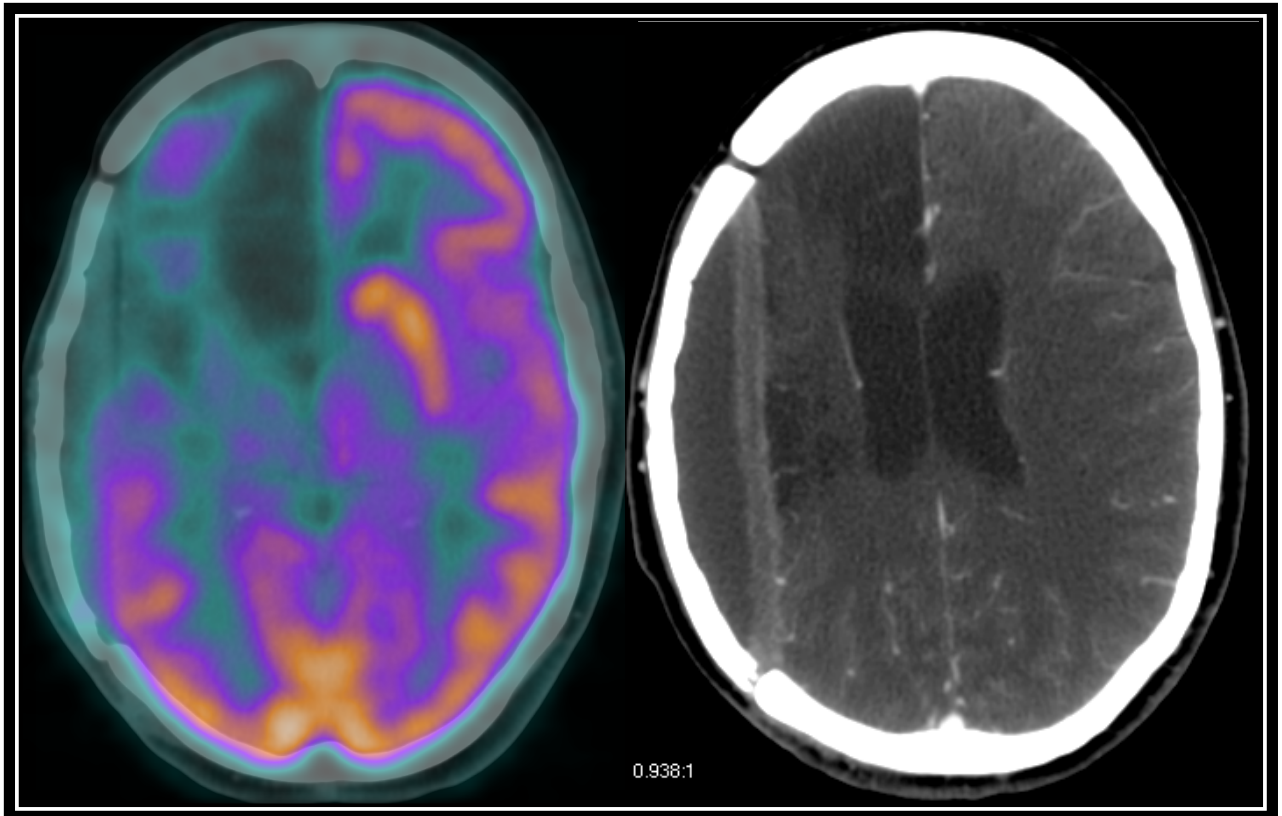


Fig 15 a). Imágenes de tomografía computada y PET-CT en corte axial. La imagen de tomografía muestra imágenes hipodensas en el lóbulo frontal y parietal derecho sugestivo de zonas de infarto, así como cambios secundarios a drenaje de hematoma subdural. La imagen de de PET-CT muestra un marcado hipometabolismo de 18-FDG en la zona afectada en relación con demencia vascular.

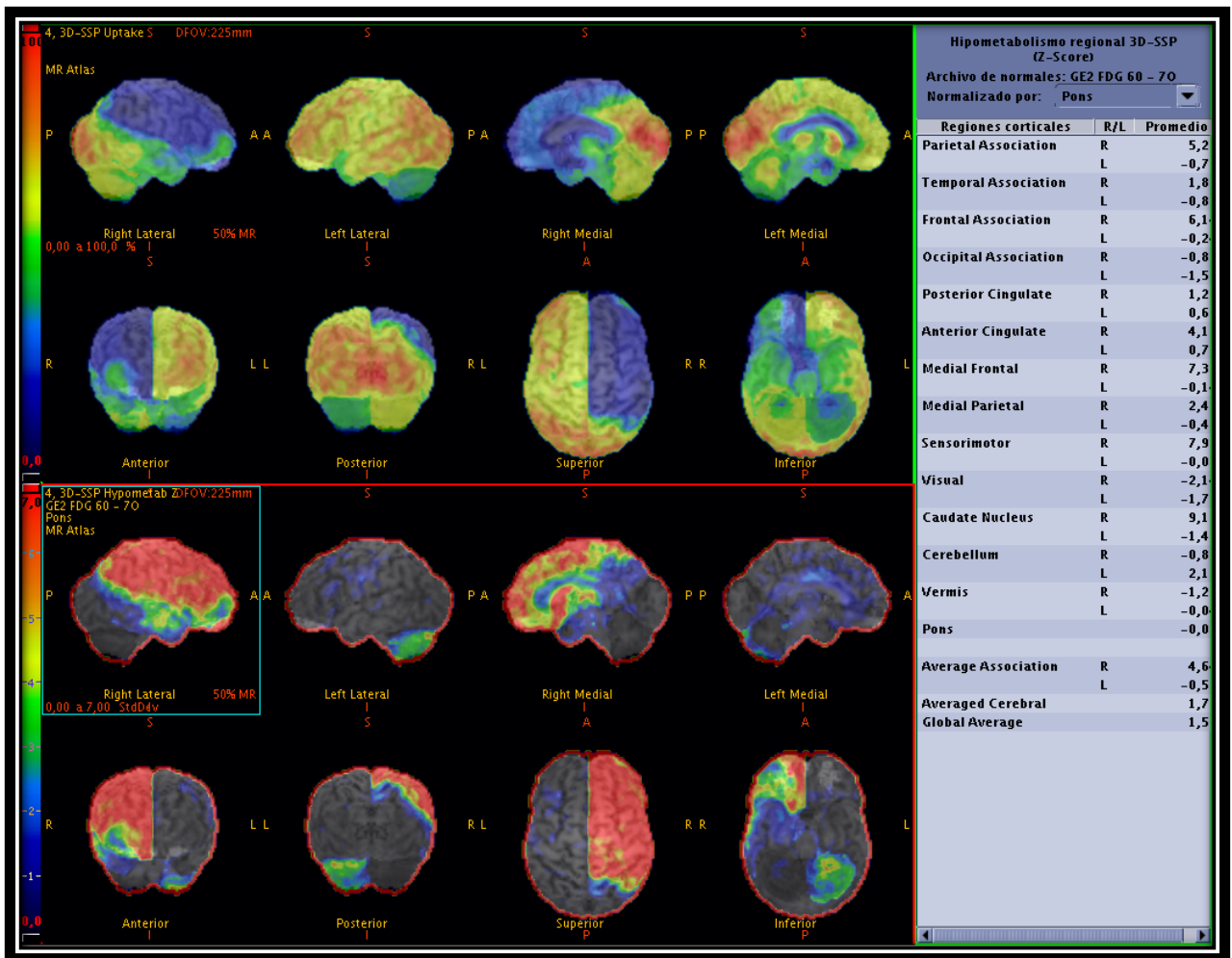


Fig. 15 b). Del mismo paciente imágenes de 3D SSP que muestran marcado hipometabolismo frontoparietal derecho.

## **CONCLUSIÓN.**

En nuestro país aunque ha habido un incremento de la cantidad de pacientes con demencia y ha llegado a ser un problema de salud pública muy importante, los estudios estadísticos al respecto son pobres, sin embargo la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de deterioro cognitivo, un diagnóstico temprano etiológico de demencia puede ayudar a mejorar el pronóstico en este tipo de pacientes.

Estudios estructurales como la resonancia magnética o la tomografía computada, solo ayudan a descartar lesiones estructurales como los tumores o las hemorragias, aunque no son de utilidad como métodos de cribado debido a que el paciente puede tener cambios en el deterioro cognitivo o funcionales antes de que aparezcan los cambios estructurales, por lo cual se limitan solo como estudios de seguimiento o respuesta al tratamiento en pacientes con demencia previamente establecida.

El desarrollo de nuevos biomarcadores si bien es de utilidad para un diagnóstico temprano, sobre todo para aquellas demencias que tienen componente hereditario, como lo son la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, no determinan la progresión de la enfermedad.

En la actualidad el PET cerebral con 18-FDG ha demostrado ser el método funcional con mas sensibilidad y especificidad diagnóstica en las diferentes demencias, determinando incluso el tipo y la progresión de la enfermedad dependiendo del patrón de hipometabolismo, como en el caso de los pacientes con Alzheimer, con un una precisión diagnóstica incluso mayor que otros métodos diagnósticos como los son los test clínicos y los estudios estructurales, no obstante la sospecha clínica y el descarte de otras etiologías es fundamental. Con el desarrollo de nuevas tecnologías de fusión como lo son PET-CT y PET-RM se puede tener un diagnóstico más preciso de los diferentes patrones de demencia y

su correlación estructural, sin embargo este tipo de métodos son costosos y aun no se encuentran disponibles en toda la población.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Juan J Llibre Rodriguez, Cleusa P Ferri, Daisy Acosta, Mariella Guerra, Yueqin Huang, K S Jacob, E S Krishnamoorthy. *Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey*. The lancet. 2008; 372(9637): 464-474.
2. Karl Herholz. *PET studies in Dementia*. Annals of Nuclear Medicine 2003;17 (2): 79–89.
3. Lina Mehta, MD, Smitha Thomas, MD *The Role of PET in Dementia Diagnosis and Treatment*. Appl Radiol. 2012; 41(5):8-15.
4. William E. Reichman, M.D., and Jeffrey L. Cummings, M.D. *Practice of Geriatrics*. 4th edición. Philadelphia: Elsevier; 2007: 319-334.
5. Howard Chertkow MD, Fadi Massoud MD, Ziad Nasreddine MD, Sylvie Belleville PhD. *Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia*. CMAJ 2008; 178(10):1273-85.
6. John A. Marx, MD. Rosen's; *Emergency Medicine Concepts and clinical practice*. 7<sup>a</sup> edición. Estados Unidos: Elsevier; 2009:1367-1378.
7. Valery N. Kornienko, Igor Nicolaevich Pronin. *Diagnóstico Neuroradiology*. 1 edición. Berlin: Springer;2008:1075-1076.
8. Reinhold Schmidt, MD, Daniel Havas, MSc, Stefan Ropele, PhD, Christian Enzinger, MD, Franz Fazekas, MD. *MRI in Dementia*. Neurol Clin. 2008; 27: 221–236.
9. Jennifer L. Whitwell, PhD, Clifford R. Jack, Jr, MD. *Neuroimaging in Dementia*. Neurol Clin. 2007; 25: 843–857
10. Alan D. Waxman, MD; Karl Herholz, MD; David H. Lewis, MD; Peter Herscovitch, MD; Satoshi Minoshima, MD; PhD, Masanori Ichise, MD; Alexander E. Drzezga, MD; Michael D. Devous, Sr., PhD; James M. Mountz, MD, PhD. *Procedure Guideline for FDG-PET Brain Imaging V1.0*. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging Version 1.0, approved February 8, 2009
11. Ahmadul Kadirand, Agneta Nordberg. *Target-Specific PET Probes for Neurodegenerative Disorders Related to Dementia*. J Nucl Med 2010; 51:1418–1430

12. Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al. *PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders*. Am J Psychiatry. 1999;156: 1871–1878.
13. Kepe V, Barrio JR, Huang SC, et al. *Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients*. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103: 702–707.
14. Kempainen N, Ruottinen H, Nagren K, Rinne JO. *PET shows that striatal dopamine D1 and D2 receptors are differentially affected in AD*. Neurology. 2000;55:205–209.
15. Koeppe RA, Gilman S, Junck L, Wernette K, Frey KA. *Differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with (1)-[<sup>11</sup>C]dihydrotrabenazine positron emission tomography*. Alzheimers Dement. 2008;4(1, suppl 1):S67–S76.
16. Philipp T, Meyer Sabine Hellwig, Florian Amtage. *Dual-Biomarker Imaging of Regional Cerebral Amyloid Load and Neuronal Activity in Dementia with PET and <sup>11</sup>C-Labeled Pittsburgh Compound B*. J Nucl Med. 2011; 52: 393-400.
17. Nicolaas I. Bohnen, David S.W. Djang, Karl Herholz, Yoshimi Anzai, and Satoshi Minoshima. *Effectiveness and Safety of <sup>18</sup>F-FDG PET in the Evaluation of Dementia: A Review of the Recent Literature*. J Nucl Med 2012; 53: 59–71.
18. Donna J. Cross, Satoshi Minoshima, Shintaro Nishimura, Akihiro Noda, Hideo Tsukada, and David E. Kuhl. *Three-Dimensional Stereotactic Surface Projection Analysis of Macaque Brain PET: Development and Initial Applications*. J Nucl Med 2000; 41: 1879–1887.
19. T. Nakashima, N. Nakayama, K. Miwa, A. Okumura, A. Soeda, T. Iwama. *Focal Brain Glucose Hypometabolism in Patients with Neuropsychologic Deficits after Diffuse Axonal Injury*. AJNR Am J Neuroradiol Feb 2007; 28:236 – 242
20. Christopher I. Wright, Nhi Trihn, Deborah Blacker. Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. 1er edición. Filadelfia: Mosby; 2008, 231-246.
21. Gary W. Duncan, MD. *The Aging Brain and Neurodegenerative Diseases*. Clin Geriatr Med. 2011;27: 629–644

22. B.C. Dickerson, T.R. Stoub, R.C. Shah, R.A. Sperling, R.J. Killiany, M.S. Albert, B.T. Hyman, PhD D. Blacker, ScD L. deToledo-Morrell. *Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults*. *Neurology*. 2011;76:1395–1402.
23. M. Gonçalves Pereira, E. Oliveira, R. Insausti. *Análisis volumétrico mesiotemporal: valores normativos del hipocampo, la amígdala y el córtex entorrinal en la población adulta portuguesa*. *Rev Neurol*. 2006; 42 (12): 713-722.
24. Lara A. Brandao, Roberto Cortes Dominguez, Alice C. Brandao. *MR Spectroscopy of de Brain*. 1 er Edición. Tijuca Rio de Janeiro: Lippincot Williams Wilkins, 2004; 18-29.
25. Jürgen K. Mai, George Paxinos. *Atlas of the Human Brain*. 3er Edición. Estados Unidos: Elsevier, 2008; 28.
26. John M. Hoffman, Kathleen A. Welsh-Bohmer, Michael Hanson, Barbara Crain, Christine Hulette, Nancy Earl. *FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia*. *J Nucl Med* 2000; 41:1920–1928.
27. James M. Mountz, MD, PhD. *PET/CT neuroimaging applications in dementia*. *Appl Radiol*. 2007; 36(6): 4-12.
28. Yong Jeong, Sang Soo Cho, Jung Mi Park, Sue J. Kang, Jae Sung Lee, Eunjoo Kang, Duk L. Na, MD, and Sang Eun Kim. *<sup>18</sup>F-FDG PET Findings in Frontotemporal Dementia: An SPM Analysis of 29 Patients*. *J Nucl Med* 2005; 46:233–239.