



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública (B12.56.1)

TESIS DOCTORAL

**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA DE AMILOIDE CEREBRAL EN DOS FASES EN EL
DIAGNÓSTICO COGNITIVO: UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.**

Raquel Sánchez Vañó

Directores

Manuel Gómez Río

Fermín Segovia Román

Granada, junio 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Raquel Sánchez Vaño
ISBN: 978-84-1195-002-2
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84464>

*Dedico este trabajo a Miguel por acompañarme paciente y activamente
Y a mis padres por su apoyo incondicional.*

*Mi agradecimiento a mi director Manuel Gómez, por estos años de orientación y
por liderar la línea de investigación, y a la generosidad de todos los miembros del
grupo de investigación, especialmente a mi también director Fermín Segovia.*

*Asimismo, mi reconocimiento a Pablo Sopena y a Ramón Sopena, porque su
intervención posibilitó el inicio del proyecto.*

ÍNDICE GENERAL

PREFACIO	09
SIGLAS Y ABREVIATURAS	13
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	21
1. ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS	21
2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	22
3. INCORPORACIÓN DE LA TEORÍA DE LOS BIOMARCADORES A LA HIPÓTESIS DE LA CASCADA DE AMILOIDE PARA SUPLIR EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	33
4. MODELO DE BIOMARCADORES, SECUENCIA FISIOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y CORRELACIÓN CLÍNICA.....	36
5. BIOMARCADORES DISPONIBLES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	38
5.1. BIOMARCADORES DE FLUIDOS.....	39
5.2. BIOMARCADORES DE IMAGEN.....	39
5.2.1. IMAGEN ESTRUCTURAL	40
5.2.2. PET CON [¹⁸ F]FDG.....	41
5.2.3. PET DE AMILOIDE.....	42
5.2.4. PET DE TAU.....	45
6. RECOMENDACIONES DE CONSENSO PARA UN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO Y DE LA DEMENCIA LEVES BASADO EN BIOMARCADORES	46
7. PET DE AMILOIDE EN NUESTRO ENTORNO CLÍNICO: MOTIVACIONES PARA EL DESARROLLO DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN Y MARCO TEÓRICO	47
7.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DEL PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN EN DOS FASES DE LA PET DE AMILOIDE	47
7.2. CUANTIFICACIÓN DE LA PET DE AMILOIDE MEDIANTE LA TC.....	50
7.3. UTILIDAD CLÍNICA DE LA PET DE AMILOIDE	53
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	55
OBJETIVOS.....	57
METODOLOGÍA	59
1. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMUNES DE LOS TRABAJOS.....	59
1.1. DISEÑO.....	59
1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	59
1.3. ASPECTOS ÉTICOS	61
1.4. PROTOCOLO CLÍNICO.....	61
1.5. EVALUACIÓN INICIAL	62

1.6. EVALUACIÓN ESPECÍFICA	63
1.7. EVALUACIÓN FINAL Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO.....	64
1.8. EXPLORACIÓN CEREBRAL MEDIANTE PET/TC.....	64
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE CADA TRABAJO	69
2.1. ESTUDIO 1: “USEFULNESS OF DUAL-POINT AMYLOID PET SCANS IN APPROPRIATE USE CRITERIA: A MULTICENTER STUDY”	69
2.1.1. PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS: REGISTRO ESPACIAL Y NORMALIZACIÓN	69
2.1.2. ANÁLISIS CUALITATIVO DE DATOS DE LAS IMÁGENES: CONCORDANCIA ENTRE EL INFORME CLÍNICO Y EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	70
2.1.3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE DATOS DE LAS IMÁGENES	73
2.1.3.1. ANÁLISIS SECUNDARIO BASADO EN VÓXELES	73
2.1.3.2. ANÁLISIS SECUNDARIO BASADO EN REGIONES DE INTERÉS	73
2.2. ESTUDIO 2: “USING CT DATA TO IMPROVE THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF ¹⁸ F-FBB PET NEUROIMAGES”	75
2.3. ESTUDIO 3: “IMPACT OF AMYLOID-PET IN DAILY CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT FULFILLING APPROPRIATE USE CRITERIA”	76
RESULTADOS	77
1. ESTUDIO 1: “USEFULNESS OF DUAL-POINT AMYLOID PET SCANS IN APPROPRIATE USE CRITERIA: A MULTICENTER STUDY”	77
1.1. VALORACIÓN VISUAL MULTIEXPLORADOR.....	78
1.2. ANÁLISIS DE LA PRUEBA T DE STUDENT.....	79
1.3. ESTIMACIÓN DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON	80
1.4. MÉTODO DEL GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN	81
2. ESTUDIO 2: “USING CT DATA TO IMPROVE THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF ¹⁸ F-FBB PET NEUROIMAGES”	83
2.1. CÁLCULO DE LOS VALORES DE CAPTACIÓN ESTANDARIZADOS RELATIVOS BASADO EN EL MÉTODO PROPUESTO Y ANÁLISIS DE LA PRUEBA T DE STUDENT	84
2.2. ANÁLISIS DE LA VARIANZA Y ANÁLISIS DISCRIMINANTE DE FISHER	86
2.3. CLASIFICACIÓN DE MÁQUINAS DE VECTORES SOPORTE Y CURVA DE CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR	88
3. ESTUDIO 3: “IMPACT OF AMYLOID-PET IN DAILY CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT FULFILLING APPROPRIATE USE CRITERIA”	90
3.1 MEJORA DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA.....	91
3.2. MODIFICACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO.....	97
DISCUSIÓN	99
CONCLUSIONES.....	125
BIBLIOGRAFÍA.....	127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Criterios de Uso Apropiado para la PET-amiloide	27
Tabla 2.	Recomendaciones generales del consenso nacional para la PET-amiloide	27
Tabla 3.	Recomendaciones específicas del consenso nacional para la PET-amiloide	28
Tabla 4.	Perfiles según el sistema A/T/N y correlación con la clasificación diagnóstica y con las categorías de biomarcadores	32
Tabla 5.	Estudios de doble fase con diferentes radiotrazadores, hasta la fecha de publicación de nuestro trabajo	50
Tabla 6.	Número de pacientes por cada centro y en total	60
Tabla 7.	Criterios de exclusión aplicados a la población de estudio	61
Tabla 8.	Detalles del protocolo de adquisición de la PET- ^[18F] FDG y la PET- ^[18F] FBB	65
Tabla 9.	Descripción demográfica de los pacientes incluidos en el estudio 1	77
Tabla 10.	Número de pacientes distribuidos según Criterios de Uso Apropiado	77
Tabla 11.	Detalles demográficos de los pacientes del estudio 2	83
Tabla 12.	Diferencias entre la captación media en las “meta-Regiones De Interés” entre pacientes con y sin enfermedad de Alzheimer. Se incluyen estadísticos F y sus valores p correspondientes	86
Tabla 13.	Medidas de clasificación obtenidas por un clasificador de Máquinas de Vectores Soporte al separar sujetos con y sin enfermedad de Alzheimer utilizando datos de la PET- ^[18F] FBB	89
Tabla 14.	Características basales de la población del estudio 3	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	La fase celular de la enfermedad de Alzheimer	35
Figura 2.	Biomarcadores dinámicos revisados del modelo de cascada patológica de la enfermedad de Alzheimer	38
Figura 3.	Casos ilustrativos del grupo de estudio	72
Figura 4.	Mapa cerebral que codifica con colores las Regiones De Interés	74
Figura 5.	Regiones en las que el análisis de la prueba t de Student no rechaza la hipótesis nula para los datos de PET-FBBp y PET-[¹⁸ F]FDG.	79
Figura 6.	Mapa cerebral que contiene el coeficiente de correlación de Pearson para los datos de PET-FBBp y PET-[¹⁸ F]FDG	80
Figura 7.	Gráficos de Bland-Altman para la intensidad media de 10 “meta-Regiones De Interés”	82
Figura 8.	Valores de captación estandarizados de las regiones de referencia de las 10 “meta- Regiones De Interés”	84
Figura 9.	Áreas con diferencias significativas entre grupos en la PET-[¹⁸ F]FBB	85
Figura 10	Razón discriminante de Fisher para los valores de captación estandarizados de las regiones de referencia de las 10 “meta- Regiones De Interés”	87
Figura 11.	Curvas de Característica Operativa del Receptor para los 4 procedimientos de Máquinas de Vectores Soporte implementados en este trabajo	89
Figura 12.	Confianza diagnóstica antes y después de la PET-amiloide	92
Figura 13.	Confianza diagnóstica antes de la PET-amiloide, según su resultado	93
Figura 14.	Confianza diagnóstica antes y después de la PET-amiloide, según su resultado	94
Figura 15.	Cambio en la confianza diagnóstica antes y después de la PET-amiloide	95
Figura 16.	Cambios en el manejo terapéutico antes y después de la PET-amiloide	98
Figura 17.	Gráfico de probabilidad pre-test/post-test y ganancia diagnóstica	104

PREFACIO

El trabajo que se presenta muestra la labor desarrollada en la línea de investigación sobre el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) empleando radiotrazadores de placa de amiloide (PET-amiloide) para el estudio del deterioro cognitivo (DC) y de la demencia, en concreto de la enfermedad de Alzheimer (EA), que ha fructificado en tres publicaciones científicas. Esta iniciativa nació y se desarrolló en un contexto puramente asistencial y multicéntrico con una única intención: obtener el máximo rendimiento diagnóstico de un procedimiento que en su día se consideró de nueva aparición.

En los inicios del año 2014 se introdujeron en nuestro entorno los compuestos fluorados, marcados con flúor-18 ($[^{18}\text{F}]$), que permitieron obtener imágenes *in vivo* del depósito intracerebral de amiloide-beta ($\text{A}\beta$) mediante la PET. Había pasado una década desde que la literatura científica planteara la posibilidad de obtener información con la PET del depósito de $\text{A}\beta$ con el primer radiotrazador amiloide marcado con carbono-11, el compuesto "B" de Pittsburgh ($[^{11}\text{C}]\text{C-PiB}$), que restringía su uso a centros que dispusieran en su proximidad de un ciclotrón capaz de sintetizar tanto el propio $[^{11}\text{C}]$ como el radiofármaco compuesto $[^{11}\text{C}]\text{C-PiB}$.

Paulatinamente se fueron venciendo los obstáculos iniciales para el uso clínico de los derivados fluorados: reticencias en su incorporación en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud público, la disponibilidad diferente por Comunidades Autónomas y los aspectos relacionados con la financiación del procedimiento.

La secuencia del desarrollo de la línea de investigación es paralela al uso creciente de la PET-amiloide en nuestro entorno asistencial. Ante la progresiva aplicación clínica de los biomarcadores de imagen PET, la cuestión inicial fue si la adquisición de las imágenes precoces de PET-amiloide (en la fase de perfusión cerebral) aportaba una información diagnóstica y de utilidad clínica similar a la obtenida mediante la PET con glucosa (2-flúor-18-fluoro-2-deoxi-2-D-glucosa). Esta pregunta surge a partir de la

aparición de algunos trabajos que proponían modificar el protocolo de adquisición de la PET-amiloide (el protocolo *coffee-break*, *dual-time*, *dual-point* o *one-stop-shop*), consistente en la realización de una adquisición en dos tiempos (doble fase): una precoz, inmediatamente tras la inyección del radiofármaco, y otra tardía o estándar. El intento del grupo de investigación de resolver la cuestión de si un protocolo en doble fase podría ser de utilidad diagnóstica y clínica se plasmó en un primer trabajo, publicado como: ***“Usefulness of Dual-Point Amyloid PET Scans in Appropriate Use Criteria: A Multicenter Study”***¹.

Este trabajo puso en evidencia la bondad tanto del procedimiento PET-amiloide como de la modificación de protocolo propuesta. En términos generales, la exploración era relativamente fácil de valorar: la mayoría de los estudios eran claramente positivos o negativos. No obstante, una mínima proporción de ellos eran difíciles de evaluar. La pregunta que se planteó fue si emplear la Tomografía Computarizada (TC) de la propia exploración PET/TC podría ser útil para disminuir la proporción de estudios indeterminados y resolver las dudas en estos casos. Para responder a dicha pregunta se desarrolló el trabajo que contempla la segunda parte de esta memoria. Los resultados del mismo fueron publicados en su día en ***“Using CT data to improve the quantitative analysis of ¹⁸F-FBB PET neuroimages”***².

A medida que la PET-amiloide se fue incorporando al manejo clínico rutinario, se adquirió experiencia y destreza en el procedimiento, los neurólogos optimizaron su uso en las indicaciones apropiadas y la técnica se fue asentando y extendiendo en nuestro medio. La pregunta que entonces se formuló el grupo de investigación fue si el empleo de la técnica era (o no) realmente útil en la actividad clínica diaria y si ayudaba al facultativo experto en DC. Para resolver la cuestión era preciso abandonar un entorno exclusivo de investigación y volver a la asistencia real. Los resultados obtenidos de este abordaje se presentan en el tercer trabajo publicado e incluido en esta memoria: ***“Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria”***³.

Como se indicó al inicio, la fase conceptual de este trabajo se gesta en la asistencia clínica más inmediata. Los diseños de investigación fueron elegidos para alterar en lo mínimo el quehacer habitual de los servicios implicados. El producto de todo ello está contenido en la presente memoria, en la que se pretende trascender al mero ejercicio expositivo al relacionar la experiencia adquirida y los resultados con el conocimiento más reciente en la materia que nos atañe: la mejora de la atención del paciente con DC.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

A/T/N	Amiloide, Tau, Neurodegeneración
A+	Presencia de amiloide-beta
A-	Ausencia de amiloide-beta
AAL	<i>Automated Anatomical Labeling</i> o Etiquetado Anatómico Automatizado
A β	Amiloide-beta
AIT	<i>Amyloid Imaging Taskforce</i> o Grupo de Trabajo de Imágenes de Amiloide
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> o Técnica de Análisis de la Varianza
ApoE	Apolipoproteína E
AUC	<i>Appropriate Use Criteria</i> o Criterios de Uso Apropriado
AMYPAD	<i>Amyloid Imaging to Prevent Alzheimer disease</i> o Imágenes de Amiloide para Prevenir la Enfermedad de Alzheimer
AP	Anatomopatológico
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i> o Proteína Precursora Amiloidea
BHE	Barrera hematoencefálica
CAD	<i>Computed Aided Diagnosis</i> o Diagnóstico Asistido por Ordenador
CBNU	<i>Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit</i> o Unidad de Neurología Cognitivo-conductual
CMRglc	<i>Cerebral Metabolic Rate of Glucose Consumption</i> o Tasa Metabólica Cerebral de Consumo de Glucosa
DC	Deterioro cognitivo
DCL	Deterioro cognitivo leve
DSM-5-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition text revision</i> o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, revisión del texto de la 5ª edición
EA	Enfermedad de Alzheimer
EMA	<i>European Medicines Agency</i> o Agencia Europea de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> o Administración de Fármacos y Alimentos
FDG	Fludeoxiglucosa
FBB	Florbetaben
Fp	Fracción plasmática
FSC	Flujo sanguíneo cerebral

FSCr	Flujo sanguíneo cerebral regional
IWG	<i>The International Working Group</i> o el Grupo de Trabajo Internacional
IDEAS	<i>Imaging Dementia Evidence for Amyloid Scanning</i> o Evidencia de Demencia por Imágenes para el Escaneo de Amiloide.
INDIA	<i>Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET</i> o Valor diagnóstico Incremental de la PET Amiloide
K1	Tasa de afluencia de primer paso
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i> o Mini-examen del Estado Mental
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> o Instituto Neurológico de Montreal
NIA-AA	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i> o Instituto Nacional sobre el Envejecimiento-Asociación de Alzheimer
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> o Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidente Cerebrovascular-Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados.
N+	Presencia de neurodegeneración
N-	Ausencia de neurodegeneración
NF	<i>No relevant findings</i> o sin hallazgos relevantes
P.i.	Post-inyección
P-tau	<i>Phosphorylated tau</i> o tau fosforilada o fosfo-tau
PCr	Perfusión Cerebral Regional
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> o Tomografía por Emisión de Positrones
PET-FBBp	Adquisición precoz de la PET-amiloide con flúor-18-florbetaben
PET-FBBs	Adquisición estándar o tardía de la PET amiloide con flúor-18-florbetaben o PET-[¹⁸ F]FBB
PiB	<i>Pittsburgh compound-B</i> o compuesto "B" de Pittsburgh
rCMRglc	<i>Regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose Consumption</i> o Tasa Metabólica Cerebral de Consumo de Glucosa regional
RM	Resonancia Magnética
ROIs	<i>Regions Of Interest</i> o Regiones De Interés
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> o Curva de Característica Operativa del Receptor

SNMMI	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> o Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> o Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único
SPMvs12	<i>Statistical Parametric Mapping version 12</i> o Mapeo Paramétrico Estadístico versión 12
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i> o Valor de Captación o Absorción Estandarizado
SUVs	<i>Standardized Uptake Values (plural)</i> o Valores de Captación o Absorción Estandarizados (plural)
SUVR	<i>Standardized Uptake Value Relative to Reference Region</i> o Valor de Captación o Absorción Estandarizado Relativo a la Región de Referencia
SUVRs	<i>Standardized Uptake Values Relatives to Reference Region (plural)</i> o Valores de Captación o Absorción Estandarizados Relativos a la Región de Referencia (plural)
SVM	<i>Support Vector Machine</i> o Máquinas de Vectores Soporte
TDP-43	<i>Transactive response DNA binding Protein of 43 kDa</i> o Proteína de unión a ADN de respuesta Transactiva 43 kDa
T-tau	<i>Total tau</i> o Tau total
T+	Presencia de tau patológica
T-	Ausencia de tau patológica
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
[¹⁸ F]FBB	Flúor-18-florbetaben
[¹⁸ F]FDG	2-flúor-18-fluoro-2-deoxi-2-D-glucosa o flúor-18-fludeoxiglucosa
[¹¹ C]	Carbono-11
[¹¹ C]C-PiB	Compuesto "B" de Pittsburgh marcado Carbono-11 o N-metil-Carbono-11-2- (4-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol
[¹⁸ F]	Flúor-18
[¹⁸ F]FDDNP	2-(1-[6-[(2-[18-fluoro]fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil]etilideno) malononitrilo)
[¹⁸ F]NAV4694	2-[2-[18-fluoro]-fluoro-6-(metilamino)-3-piridinil]-1-benzofuran-5-ol
¹⁵ O	Oxígeno-15

RESUMEN

Los biomarcadores de neuroimagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer (EA). Para esta entidad, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) de amiloide con [¹⁸F]florbetaben ([¹⁸F]FBB) da información del depósito cortical de amiloide-beta (Aβ), y la PET con 2-flúor-18-fluoro-2-deoxi-2-D-glucosa (PET-[¹⁸F]FDG) de la disminución del consumo cortical regional de glucosa que se produce ante la lesión neuronal y sináptica. Sería ideal obtener la información de estas dos modalidades realizando un único procedimiento PET.

En una primera etapa se evaluó si la estimación de la perfusión en un protocolo de adquisición en dos tiempos de la PET-amiloide con [¹⁸F]FBB puede sustituir a la PET-[¹⁸F]FDG, en pacientes que cumplen Criterios de Uso Apropiado (AUC) para la realización de la PET-amiloide, para un potencial uso asistencial y en base al paralelismo bien documentado entre la perfusión cerebral y el metabolismo de la glucosa. Para ello, se seleccionaron 47 pacientes de forma prospectiva, que cumplieran los AUC y se les realizó una PET-[¹⁸F]FDG, una adquisición de la PET-[¹⁸F]FBB precoz (a los 0-10 minutos post-inyección) y otra estándar (a los 90-110 minutos post-inyección). Las exploraciones se informaron visualmente y se analizaron cuantitativamente por Regiones De Interés (ROIs). Los resultados se compararon estadísticamente mediante la correlación de Pearson y la prueba t de Student. La PET-[¹⁸F]FBB precoz y la PET-[¹⁸F]FDG mostraron una buena correlación tanto en los informes visuales ($\kappa > 0,74$) como en el análisis cuantitativo basado en regiones, sin encontrarse diferencias significativas entre ambas exploraciones.

En una segunda fase, se analizó prospectivamente la utilidad de la adquisición estándar de la PET-[¹⁸F]FBB y de la Tomografía Computarizada (TC) de la propia exploración PET/TC para distinguir entre pacientes con EA y sin EA, en 94 pacientes con deterioro cognitivo (DC). Se propuso el cálculo de los valores de captación estandarizados (SUVs) de amiloide, utilizando sólo los vóxeles de materia gris, mediante la información estructural que proporciona la TC adquirida simultáneamente con la PET. Los SUVs calculados de esta forma y mediante el procedimiento estándar

(utilizar todos los vóxeles sin tener en cuenta la información de la TC), fueron comparados mediante diferentes modelos estadísticos con el objetivo de estimar qué método de cálculo permite clasificar mejor a los pacientes. Los resultados obtenidos sugieren que los SUVs calculados con el método propuesto separan sujetos EA de los que no lo son (no EA) de forma más precisa.

En la etapa final de este trabajo se estudió la utilidad de la PET-[¹⁸F]FBB en la práctica clínica habitual, en un entorno real y en una población con DC que cumple los criterios AUC para PET-amiloide. Se realizó un estudio multicéntrico observacional y prospectivo de series de casos de 211 pacientes de dos hospitales de tercer nivel. Se estimó el grado de certeza o confianza diagnóstica aplicando una escala de 5 puntos (Likert) y se revisó el plan del tratamiento (específico o no para la cognición), antes y después de la PET-amiloide. La PET-amiloide fue positiva en 118 pacientes (55,9%) y negativa en 93 (44,1%). La confianza diagnóstica antes de la realización de la PET-amiloide, en relación con los resultados de la PET-amiloide, mostró que tanto en el grupo de PET-amiloide negativa como positiva, la categoría más frecuente fue la probabilidad intermedia (45,7% y 55,1%, respectivamente). Después de la PET-amiloide, la confianza diagnóstica mostró una distribución muy diferente siendo la categoría más frecuente en la PET-amiloide negativa muy baja probabilidad (70,7%) y baja probabilidad (29,3%); mientras que en el grupo con PET-amiloide positiva fue alta probabilidad (57,6%) y prácticamente seguro (39%). Sólo en 14/211 pacientes (6,6%) el resultado de la PET-amiloide no influyó en la confianza diagnóstica, mientras que en 194 pacientes (93,4%) la confianza diagnóstica mejoró significativamente después de los resultados de la PET-amiloide. La intención terapéutica se modificó en 93 pacientes (44,1%). Se inició un tratamiento específico después de la PET-amiloide en 80 pacientes (37,9%).

Nuestros resultados nos permiten concluir que la adquisición precoz de la PET-amiloide proporciona información clínica que conduce a resultados diagnósticos similares a los de la PET-[¹⁸F]FDG por lo que puede sustituirla potencialmente; el uso de los datos de la TC, que se adquiere simultáneamente con la PET-amiloide, mejora el análisis cuantitativo, la interpretación de las imágenes PET-amiloide y la precisión

diagnóstica; la adquisición estándar de la PET-amiloide en pacientes con deterioro cognitivo leve que satisfacen los Criterios de Uso Apropiado y en un contexto clínico real incrementa la confianza diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer y modifica el manejo terapéutico inicial, adecuando dicho tratamiento al diagnóstico del paciente.

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Las investigaciones realizadas en la última década arrojan datos epidemiológicos y demográficos que justifican el empleo de medios y esfuerzo destinados al estudio del deterioro cognitivo (DC) y de la demencia, en concreto de la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA es la causa más frecuente de demencia, representando entre el 60% y el 80% de los casos y su principal factor de riesgo conocido es el aumento de la edad a partir de los 65 años, pero puede tener un inicio en personas más jóvenes conociéndose como EA de inicio temprano⁴.

Se estima que hay un total de 55 millones de personas en todo el mundo con demencia⁴, asimismo, se contempla que en el año 2050 esta cifra se triplicará⁵ y se duplicará la prevalencia actual en Europa⁶ y su incidencia en Estados Unidos⁷. Aproximadamente 9 millones de personas tienen demencia en Europa y 853.000 viven en España⁶. La edad y el envejecimiento global de la población son los mayores factores de riesgo⁴. Sin embargo, algunos estudios han indicado una tendencia a la disminución de la prevalencia en los últimos años, en probable relación con los esfuerzos para mejorar la salud de la población que ha disminuido la exposición a los factores de riesgo⁶. Pero no todos los países cuentan con mejoras en la salud pública, especialmente en aquellos con bajos y medianos ingresos públicos, y en ellos la EA se considera infradiagnosticada⁴. Otros autores señalan que la disminución de la prevalencia de demencia es menos convincente y que lo que disminuye es la incidencia en países de altos ingresos⁸ al tiempo que se incrementa en los de bajos y medianos ingresos⁴.

Por otro lado, la pandemia de COVID-19 ha retrasado el acceso a las evaluaciones diagnósticas y de seguimiento de las personas con demencia, que han empeorado sus capacidades cognitivas (incluso sin contraer el virus) debido al aislamiento social, y que se ha asociado a una mayor mortalidad, comprometiendo a los cuidadores y siendo el motivo del probable cambio en la dinámica de las medidas de frecuencia⁴.

La demencia es un síndrome caracterizado por la alteración de la función cognitiva que implica el deterioro de la memoria, del intelecto, del comportamiento y de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, según la definición de la Organización Mundial de la Salud^{8,9}.

Su etiología es múltiple e incluye enfermedades neurodegenerativas, cerebrovasculares o la coexistencia de ambas¹⁰. Los pacientes con EA sufren pérdida de memoria y de otras habilidades cognitivas que interfieren en la vida cotidiana, así como alteraciones del pensamiento y del comportamiento, siendo el síntoma más precoz la dificultad para recordar la información recién aprendida⁷. El conjunto de estos síntomas empeora progresiva y gradualmente durante varios años⁸. Actualmente, el estándar de diagnóstico es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en la revisión del texto de la 5ª edición (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition text revision* o DSM-5-TR), reconoce dos síndromes cognitivos: el DC leve (DCL) y el DC mayor¹¹. La diferencia entre ambos radica en que en el DC mayor el deterioro neurocognitivo interfiere en la realización de las actividades de la vida diaria complejas¹². El DCL se considera el estadio más precoz de la EA¹⁰ y la pérdida de independencia es la principal característica que diferencia el DCL de la demencia⁸.

2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la EA ha presentado múltiples limitaciones en el contexto clínico¹³. Desde que el Dr. Alois Alzheimer describió por primera vez la enfermedad en el año 1906⁸, los criterios y el enfoque para el diagnóstico del DC y de la EA han experimentado una evolución continua. El diagnóstico definitivo de la EA requiere confirmación anatomopatológica (*post mortem*) de las alteraciones características del tejido cerebral y este hecho ha determinado cambios en los abordajes para realizar dicho diagnóstico durante la vida del paciente⁸.

El patrón estándar era, y sigue siendo, la anatomía patológica de difícil obtención *in vivo*, teniendo que esperar en muchos casos a la evolución clínica durante el seguimiento para obtener más datos que apoyen un posible diagnóstico de sospecha. En el año 1984 el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA o Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidente Cerebrovascular- Asociación de enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados)¹⁴ propuso unos criterios probabilísticos para el diagnóstico de la EA clínica. Estos criterios se basan en la sintomatología y proponen tres grados de certeza diagnóstica a partir de los datos de la historia médica, el examen clínico, las pruebas de laboratorio y las pruebas neuropsicológicas: la EA probable, posible y definida o definitiva. El diagnóstico definitivo se define por los criterios para la EA probable y la evidencia histopatológica obtenida de una biopsia o autopsia *post mortem*. Con estos criterios el diagnóstico de la EA pasa de ser puramente patológico a clínico, con un enfoque excluyente, y la EA se define como una entidad clínico-patológica. Su sensibilidad es de aproximadamente el 80% y la especificidad de hasta el 70%, según la correlación con los hallazgos neuropatológicos¹⁵, pero no permiten diagnosticar la EA hasta que el paciente alcanza un estadio relativamente avanzado de deterioro clínicamente manifiesto con una notable discapacidad funcional, lo cual suele suceder en las etapas finales de la enfermedad¹⁶. Su baja especificidad se explica porque cuando se establecieron no se disponía de criterios clínicos para caracterizar otras demencias y diferenciarlas de la EA, ni de algunos de los biomarcadores que posteriormente se incorporaron¹⁶.

En el año 2007, *The international working group* (IWG o el Grupo de Trabajo Internacional)¹⁷ propuso que la EA podía reconocerse *in vivo*, independientemente del requisito de presentar demencia clínicamente manifiesta, y publicó los primeros criterios para el diagnóstico de la EA prodrómica, mediante la combinación de un fenotipo clínico de alteraciones episódicas de la memoria y uno o más biomarcadores anormales. Un biomarcador o marcador biológico es una característica que se mide y

se evalúa objetivamente, obteniendo como resultado un indicador de los procesos biológicos normales, patológicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Estos indicadores proveen un conjunto de herramientas analíticas para evaluar los parámetros biológicos¹⁸.

El grupo de trabajo IWG consideró como biomarcadores o indicadores de apoyo para el diagnóstico de la EA: la presencia de atrofia del lóbulo temporal medial identificada mediante Resonancia Magnética (RM), alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tales como la concentración baja de la isoforma de la proteína amiloide-beta 42 (A β 42), la concentración alta de la proteína tau total (T-tau) y de la proteína tau fosforilada o fosfo-tau (*Phosphorylated tau* o P-tau), o bien combinaciones de las tres, y un patrón específico de neuroimagen molecular con las técnicas de Medicina Nuclear disponibles en aquel momento¹⁷. Este patrón específico consistía en la reducción del metabolismo de la glucosa en las regiones parietales y temporales bilaterales, visualizado con la Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emisión Tomography* o PET) con 2-flúor-18-fluoro-2-deoxi-2-D-glucosa o flúor-18-fludeoxiglucosa (PET-[¹⁸F]FDG), o en un patrón de incremento de la retención de un radioligando para la visualización de la proteína A β con PET (PET-amiloide) o de la proteína tau cortical con PET (PET-tau), como técnicas emergentes. Los radioligandos específicos o radiofármacos disponibles para PET en aquel momento eran el compuesto "B" de Pittsburgh (*Pittsburgh compound-B* o PiB) marcado con [¹¹C] o el [¹¹C]C-PiB (N-metil-Carbono-11-2- (4-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol), para imagen *in vivo* de A β , y el [¹⁸F]FDDNP(2-(1-[6-[(2-[¹⁸F]fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil]etilideno)malononitrilo) para tau¹⁷.

Este nuevo marco diagnóstico supuso un cambio radical en la concepción de la EA, que pasó de ser una entidad clínico-patológica a una clínico-biológica gracias a la disponibilidad de los biomarcadores de la propia enfermedad^{19,20}.

El IWG ofrece un conjunto de criterios aplicables en todos los estadios clínicos a lo largo del continuo de la enfermedad y proporciona un algoritmo diagnóstico más

refinado, con una buena precisión diagnóstica, del 93% al 100% en comparación con los criterios clínicos clásicos NINCDS-ADRDA¹⁶.

Posteriormente, en el año 2011, el *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA o Instituto Nacional sobre el Envejecimiento-Asociación de Alzheimer) publicó los criterios y las pautas de diagnóstico para cada etapa de la EA, en unas guías independientes para la EA preclínica²¹, el DCL¹⁰ y la EA²². Las guías NIA-AA implican una nueva definición de la EA, considerándola como un *continuum* con tres etapas que representan entidades clínicas distintas, según los procesos neuropatológicos que se van sucediendo, en base a la hipótesis de la cascada de amiloide²³.

En el entorno del marco hipotético de la cascada de amiloide, la EA se considera parte de un continuo de fenómenos biológicos y clínicos. La primera etapa preclínica o presintomática de la EA tiene una duración desconocida y su existencia sólo quedaría definida por cambios en los biomarcadores. La segunda etapa o intermedia se sigue de un período sintomático prodrómico o de "predemencia" en la que se desarrolla un DCL que no compromete la autonomía del paciente y se define por un núcleo consistente de criterios clínicos. Finalmente, se establece la etapa del DC severo y de la demencia manifiesta que cursa con síntomas floridos²². Estas etapas pueden solaparse y la transición entre ellas puede ser difícil de identificar, pero el diagnóstico precoz en la fase preclínica o de DCL (en la que ya se han producido cambios en los biomarcadores), permite ampliar la investigación de nuevas opciones terapéuticas²⁴. La evidencia científica sugiere que los cambios cerebrales por la EA pueden comenzar años, o incluso décadas, antes de que se presenten los síntomas^{8,25}.

Los biomarcadores se clasifican según los criterios NIA-AA en dos categorías principales²². Por un lado, se agrupan los biomarcadores de acumulación de la proteína A β que incluyen la valoración del depósito de A β mediante la PET-amiloide y la disminución de la proteína A β 42 en el LCR (que en su día parecían ser más específicos que las alteraciones en la proteína tau)²². Por otro lado, el grupo de los biomarcadores de la degeneración o de lesión neuronal que incluyen la elevación de proteína tau en

LCR (tanto la P-tau como la T-tau, pero principalmente esta última), la disminución de la captación de la [¹⁸F]FDG en la corteza témporo-parietal visualizada con la PET y la atrofia cerebral significativa en el lóbulo temporal medial, basal y en el córtex parietal medial en las imágenes de RM²².

En comparación con los criterios previos, los NIA-AA distinguen y explican mejor las relaciones entre la EA y otras demencias, integran y reconocen el uso de los biomarcadores para aumentar la certeza diagnóstica de la EA probable como un subtipo de demencia y no requieren explícitamente la presencia del deterioro de la memoria²². Los criterios clínicos, al igual que para el actual DSM-5-TR¹¹, son el deterioro de dos dominios cognitivos o de uno cognitivo y otro conductual asociados a una disminución significativa del funcionamiento cotidiano^{14,22}. También tienen la ventaja de ser aplicables cuando no est  disponible la ayuda de los biomarcadores, aunque a expensas de una menor especificidad diagn stica¹⁶. Estos criterios comparten muchas características con los criterios IWG previos¹⁷, incluyendo la integración de los biomarcadores en el proceso diagnóstico y el reconocimiento de un estado asintomático con un biomarcador positivo. Se diferencian en que los NIA-AA consideran que en las personas asintomáticas los biomarcadores de depósito de A β alterados apoyan el diagnóstico de EA, mientras que los IWG estiman que solo están en riesgo de padecer la enfermedad.

En el año 2013, la *Alzheimer's Association* y la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI o Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular) convocaron al *Amyloid Imaging Taskforce* (AIT o al Grupo de Trabajo de Imágenes de Amiloide) con el objetivo de identificar las circunstancias en las que la PET-amiloide tendría utilidad clínica. Dicho grupo estableció sus recomendaciones de expertos en los Criterios de Uso Apropiado (*Appropriate Use Criteria* o AUC)^{26,27}. El AIT consideró varias situaciones en las que la certeza añadida de la PET-amiloide podría ser útil, modificando el manejo terapéutico de la enfermedad, para pacientes y cuidadores (tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Uso Apropriado para la PET-amiloide

CRITERIOS DE USO APROPIADO
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con DCL persistente o progresivo inexplicable• Pacientes con criterios clínicos de EA posible, pero inicio o curso clínico atípicos o presentación de etiología mixta• Pacientes con demencia de inicio temprano (≤ 65 años)

La tabla incluye los Criterios de Uso Apropriado de Johnson *et al.*^{26,27}.
DCL= deterioro cognitivo leve; EA= enfermedad de Alzheimer.

Los AUC^{26,27} del AIT podría considerarse restrictivos²⁸, pero afianzan la base para el consenso nacional²⁹. En las recomendaciones generales del consenso nacional (tabla 2) se describen los criterios que debe cumplir el paciente con DC para indicar la realización de la PET-amiloide cerebral que descarte o confirme el diagnóstico de EA, o que facilite el diagnóstico diferencial entre la EA y otras entidades neurodegenerativas que cursan con clínica de demencia.

Tabla 2. Recomendaciones generales del consenso nacional para la PET-amiloide

RECOMENDACIONES GENERALES
<ul style="list-style-type: none">• Personas con DC bien caracterizado clínicamente, pero con un origen incierto• Cuando la PET aumente la certeza diagnóstica y facilite el manejo terapéutico• Pacientes con DC progresivo de inicio temprano (≤ 65 años)

La tabla incluye las recomendaciones generales tomadas de Arbizu *et al.*²⁹.
DC= deterioro cognitivo; PET= Tomografía por Emisión de Positrones; EA=enfermedad de Alzheimer.

El DC debe estar caracterizado clínicamente de forma correcta y objetiva, y debe orientar a una etiología neurodegenerativa de origen incierto tras haber descartado razonablemente otras causas de demencia mediante pruebas complementarias estándares (analítica y estudios de neuroimagen estructural, como TC o RM). También se recomienda cuando la información del estudio vaya a aumentar la certeza diagnóstica y facilitar el manejo terapéutico del paciente. Estos criterios no excluyen mayores de 80 años en los que la PET-amiloide negativa permite descartar la presencia de EA y se recomienda la exploración para el diagnóstico diferencial con otras demencias, salvo la asociada a la enfermedad de Parkinson por no existir datos concluyentes de su utilidad para esta entidad. Las recomendaciones específicas del consenso nacional se pueden consultar en la tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones específicas del consenso nacional para la PET-amiloide

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS
<ul style="list-style-type: none">• Personas con DCL persistente o progresivo• Pacientes con DC atípico (EA posible, atípica o mixta)• Pacientes con DC progresivo de inicio temprano (≤ 65 años)• Diagnóstico de otras enfermedades degenerativas que cursan con demencia

La tabla incluye las recomendaciones específicas tomadas de Arbizu *et al.* ²⁹.
DCL= deterioro cognitivo leve; DC= deterioro cognitivo; EA=enfermedad de Alzheimer.

En el año 2014, el IWG se propuso mejorar el diagnóstico de la EA simplificándolo, definiendo los criterios actualizados (IWG-2) en los que se requiere la presencia de un fenotipo clínico apropiado (típico o atípico) y de un biomarcador fisiopatológico compatible (al menos un biomarcador de amiloide anormal, independientemente de la medida de tau)¹⁶. Con esta revisión, los biomarcadores en el LCR (disminución de A β 42 y T-tau o P-tau altas) y la PET-amiloide pasaron a ser de gran relevancia para el diagnóstico de la EA. Los biomarcadores topográficos (RM volumétrica y PET-[¹⁸F]FDG) se asignaron para monitorizar el curso de la EA.

En el año 2016, surgió la propuesta A/T/N (Amiloide, Tau, Neurodegeneración) como la conciliación de un sistema de clasificación descriptiva independiente de la clínica, en respuesta a la falta de consenso entre los especialistas sobre la terminología en el espectro clínico de la EA que va de lo asintomático a la demencia³⁰. Esta clasificación incluye tres grupos con un total de 7 biomarcadores y se contempla añadir otros cuando estén disponibles. Los grupos se diferencian según el proceso patológico que se mide en “A”, “T” y “N”. La “A” hace referencia al depósito de A β (PET-amiloide o A β 42 en LCR); la “T” al tau neurofibrilar patológico (P-tau en LCR o PET-tau) y la “N” a la neurodegeneración o lesión neuronal (PET-[¹⁸F]FDG, imagen estructural con RM o T-tau en el LCR) que se relaciona con peores síntomas cognitivos a lo largo del espectro de la EA. A su vez, los biomarcadores se pueden dividir entre diagnósticos o fisiopatológicos, como la PET-amiloide, y los pronósticos o topográficos que indican la progresión de EA, como la PET-[¹⁸F]FDG. La clasificación incluye la PET-tau dado que la evidencia ya había confirmado que permite obtener imágenes de la topografía de la propagación de la proteína tau del córtex temporal medial al basal y al lateral y, por último, a otras áreas isocorticales, tal como había descrito Braak³¹ en las autopsias. Otro motivo para incorporar la PET-tau es que la unión del ligando tau en la PET se correlaciona bien con el DC en individuos que se encuentran a lo largo del espectro clínico de la EA³⁰.

En el año 2018 el NIA-AA decidió actualizar y unificar las directrices previas del 2011 para integrar al diagnóstico el progreso científico de los últimos años. Esta actualización se concibe desde un "marco de investigación"³², dado que se propuso para la aplicación exclusiva en el contexto de investigación y no para la asistencia clínica rutinaria. Su base consiste en una definición de la EA mediante biomarcadores que se agrupan en el sistema A/T/N. Se busca crear un lenguaje común para la terminología del espectro de la EA que permita generar y probar hipótesis, sin excluir aquellos enfoques alternativos que no utilicen los biomarcadores. Se reconoce que la investigación clínica sin biomarcadores proporciona información valiosa, pero advirtiendo que la EA preclínica no se puede diagnosticar sin ellos.

De esta forma se abrió la posibilidad de documentar *in vivo* mediante biomarcadores los procesos patológicos subyacentes a la EA y no sólo en el examen *post mortem*, cambiando la definición de EA en personas vivas de un constructo sindrómico a uno biológico en todo su continuo (la EA como un *continuum*)³². La definición biológica de la EA se establece con la presencia de A β (A+) y tau patológica (T+), incluso sin síntomas cognitivos. La presencia de A β (A+) con el biomarcador de tau normal (T-) se denomina cambio patológico de EA. El *continuum* de la EA incluye a individuos con biomarcadores de cambio patológico o bien de EA. Las etapas clínicas del *continuum* cognitivo de la EA son aplicables a todos los integrantes de una cohorte de investigación, independientemente de los perfiles de biomarcadores. Estas transcurren de lo cognitivamente normal al DCL, pasando por diferentes grados de DC hasta llegar a la demencia, que es el resultado final de un largo período que abarca de 15 a 25 años, aunque no todos los pacientes sigan esta evolución⁸.

La aplicación del “marco de investigación” ha generado desafíos como la presencia de biomarcadores de A β y tau en pacientes sin DC o en otras enfermedades cerebrales que no son EA, en las que la patología de la EA está presente³³. Los valores de referencia para la positividad de los biomarcadores se han establecido en base al diagnóstico clínico de demencia por EA y pueden no reflejar los cambios neuropatológicos con la misma precisión que el procedimiento de referencia (autopsias)^{32,8}. Por todo ello, el sistema A/T/N es primordial para los ensayos actuales de intervenciones modificadoras de la EA, pero el diagnóstico clínico se ha basado fundamentalmente en los criterios establecidos por el NIA-AA⁸. Véase la tabla 4 modificada de Jack *et al.*^{30,32}.

En el año 2021 el IWG realizó una nueva actualización sobre el uso de biomarcadores de la EA en el entorno clínico³³. Se propone volver a la EA como una entidad clínico-biológica, caracterizada por biomarcadores A β y tau anormales junto con un fenotipo clínico típico^{33,34}. Los individuos asintomáticos con biomarcadores A β y tau anormales se consideran en riesgo de progresión, no como pacientes con EA³⁴. Un aspecto importante de esta actualización es que contempla las dificultades que

puede tener el empleo de los biomarcadores A/T/N en la práctica clínica diaria (incluye un apartado específico de *“Generalisability and accessibility in clinical practice”*), por lo que se invita al colectivo médico a su uso jerarquizado en cada situación clínica precisa³³.

Tabla 4. Perfiles según el sistema A/T/N y correlación con la clasificación diagnóstica y con las categorías de biomarcadores

INDIVIDUOS CON CRITERIOS CLÍNICOS PARA EA PROBABLE			CATEGORÍAS DE BIOMARCADORES	
PERFIL A/T/N	CLASIFICACIÓN NIA-AA	CLASIFICACIÓN IWG-2 2014		
A-/T-/N-	Demencia, improbable debido a EA*	No definido	Biomarcadores normales	
A+/T-/N-	Probabilidad intermedia; Probable demencia por EA*	EA típica (si A+ establecido por PET-amiloide)	Cambio patológico de Alzheimer	
A+/T+/N-	Alta probabilidad de probable demencia por EA*	EA típica	EA	Continuum de la EA
A+/T+/N+	Alta probabilidad Fisiopatología de EA			
A+/T-/N+	Alta probabilidad; probable demencia por EA*	EA típica (si A+ establecido por PET-amiloide)	EA y sospecha concomitante de cambio patológico "no EA"	
A-/T+/N-	Probable demencia por EA*	No definido	Cambio patológico "no EA"	
A-/T-/N+	Probabilidad intermedia; probable demencia por EA*			
A-/T+/N+	Probabilidad intermedia; probable demencia por EA*			

La tabla incluye la la clasificación diagnóstica, según los criterios NIA-AA y los IWG2. Tomado de Jack et al.^{30,32}. *Basado en criterios clínicos (en caso de resultados contradictorios, los biomarcadores se consideran "no informativos" y no alteran la clasificación diagnóstica del individuo basada únicamente en la evaluación clínica). EA= enfermedad de Alzheimer.

3. INCORPORACIÓN DE LA TEORÍA DE LOS BIOMARCADORES A LA HIPÓTESIS DE LA CASCADA DE AMILOIDE PARA SUPLIR EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Como se desprende de la evolución de los diferentes criterios para el diagnóstico del DC y de la EA, el desarrollo de los biomarcadores moleculares y de neuroimagen ha sido el avance más relevante para el diagnóstico de la EA en los últimos años. Estos han demostrado ser decisivos para el diagnóstico precoz en las primeras etapas de la EA entendida como un *continuum*³⁵, han cambiado el manejo clínico^{10,33}, han aumentado la precisión de los criterios diagnósticos y han permitido el desarrollo de la investigación^{16,32}.

La incorporación de la teoría de los biomarcadores³² dentro de la hipótesis clásica de la cascada de amiloide³⁶ produjo un cambio en el paradigma diagnóstico porque permite detectar los cambios fisiopatológicos con biomarcadores específicos antes de que el fallo neuronal produzca síntomas y signos *in vivo*, es decir, antes del inicio de la clínica.

La hipótesis de la cascada de amiloide (*Beyreuther & Masters, 1991; Hardy & Allsop, 1991; Selkoe, 1991; Hardy & Higgins, 1992*) ha sido el modelo más aceptado para explicar la fisiopatología de la EA³⁶. Actualmente ha sido modificada por una comprensión más completa de la fase celular, preclínica de la EA⁸.

Se postula que la EA es el resultado del desequilibrio entre la producción y la eliminación de proteína A β y la inducción de cambios en la proteína tau que conducen a la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares que contienen proteína tau²³. A causa de mutaciones en la Proteína Precursora de Amiloide (*Amyloid Precursor Protein* o APP), de la presenilina o bien por fallos en los mecanismos de aclaramiento p.ej. herencia del gen de la apolipoproteína E4 (ApoE4) se acumularía la proteína A β , fundamentalmente la isoforma A β 42, en el espacio extracelular en forma de placas³⁶. El depósito gradual de A β interfiere en la sinapsis, altera el metabolismo energético y el de la glucosa de las neuronas, activa los astrocitos y la microglía circundante que

liberan citocinas o componentes del sistema del complemento, lo que repercute en la homeostasis iónica neuronal e instaura el estrés oxidativo, además las proteínas cinasas se hiperactivan y las fosfatasas se inactivan, produciendo a continuación la hiperfosforilación de la proteína tau que forma los ovillos neurofibrilares que se acumulan en la sinapsis y en los cuerpos neuronales^{36,37}. Esta acumulación induce la propagación de la patología tau por una vía desconocida que se asocia con la aparición de marcadores de necroptosis en las neuronas y con degeneración granulovacuolar en las mismas⁸. Finalmente se produce una disfunción neuronal y sináptica generalizada, la muerte neuronal o apoptosis selectiva con un déficit de neurotransmisores y la instauración de la demencia^{36,37}.

Por tanto, las respuestas celulares de las neuronas, de la microglía y de la astrogliá a las características definitorias de la EA (la placa de amiloide, la fosforilación de la tau y los ovillos) impulsan la progresión de la enfermedad antes de que se manifieste el DC (fase preclínica) y determinan si un cerebro con patología amiloide funcionará con normalidad o la homeostasis colapsará y se manifestará clínicamente la EA⁸. Estas respuestas están definidas en gran medida por muchos genes que se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la EA porque alteran múltiples vías metabólicas como la de la respuesta glial impulsora de la neuroinflamación (que es el agente crítico y central en la patogénesis), la de la respuesta inmunitaria y la del metabolismo lipídico^{38,39}. Además de la neuroinflamación y de la disfunción del sistema linfático, las alteraciones de los vasos y en la barrera hematoencefálica (BHE), y el envejecimiento, promueven la acumulación de A β ⁸. Una representación gráfica del proceso descrito se expone en la figura 1.

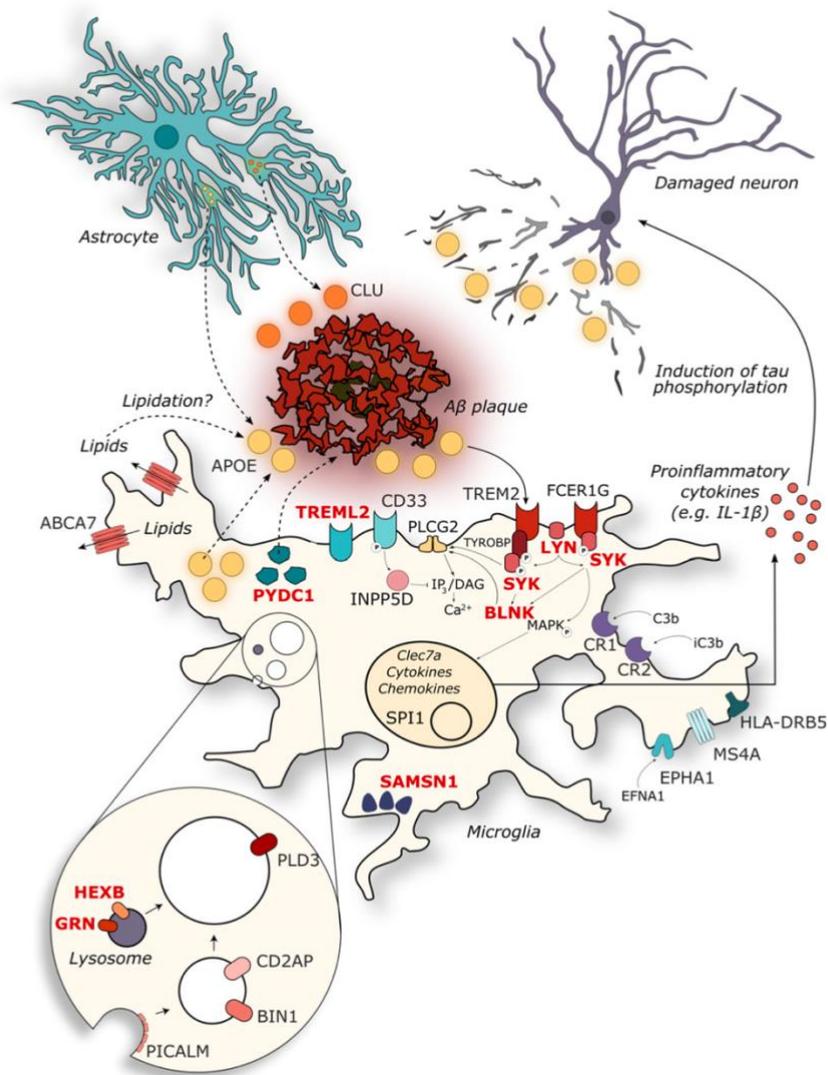


Figura 1. La fase celular de la enfermedad de Alzheimer

Las placas de amiloide (en rojo en el centro de la figura) y la fosforilación de tau y los ovillos (neuronas arriba a la derecha) se consideran las características definitorias de la enfermedad de Alzheimer (EA), pero la inflamación mediada por la microglía centra el foco de la investigación⁸. Muchos de los productos proteicos de genes de riesgo para la EA (mayúsculas en rojo) se expresan y tienen funciones en la microglía⁸. Se indican también otros genes involucrados en la respuesta celular. Tomado de Sierksma *et al.*⁴⁰.

En síntesis, el modelo de la cascada de amiloide es el dominante, pero coexiste con otros paradigmas de la patogenia de la EA entre los que se encuentran, además de aquellos que destacan la implicación de la deficiencia de la inmunidad y del

metabolismo lipídico, los de la insuficiencia del reciclaje endosomal, de la endocitosis y de la disfunción vascular³³. Adicionalmente, estudios recientes señalan que otros factores contribuyen al desarrollo clínico de la enfermedad como las alteraciones en otros sistemas de eliminación del cerebro, la BHE y, potencialmente, el microbioma gastrointestinal⁸.

Independientemente del papel reconocido de estos modelos adicionales para el desarrollo de la EA, el péptido A β y la proteína axonal tau se reconocen claramente en la patogenia y son predictores bien establecidos^{8,41}. Por ello, aunque estos predictores no sean las únicas causas, distinguen a la EA de otros desórdenes que pueden conducir a la demencia, permiten definirla como un constructo biológico en todo su continuo y caracterizan con mayor precisión los eventos que conducen al DC asociado. Esto posibilita abordar vías específicas del proceso de la enfermedad en los ensayos de intervención y en las personas adecuadas^{32,41}.

4. MODELO DE BIOMARCADORES, SECUENCIA FISOPATOLÓGICA DE LA EA Y CORRELACIÓN CLÍNICA.

Existe un modelo teórico de biomarcadores⁴² que es paralelo a la secuencia fisiológica hipotética de la EA²¹. En él se propone que los biomarcadores se vuelven anormales de forma ordenada temporalmente a medida que la enfermedad progresa y pretende estadificar *in vivo* la EA. Los criterios preclínicos NIA-AA de la EA²¹ se basaron en este concepto, según el cual primero se da la amiloidosis β , seguida de la neurodegeneración relacionada con la tau y posteriormente aparecen los síntomas³⁰. En este modelo la acumulación de A β es necesaria pero no suficiente para producir los síntomas de DCL y demencia⁴².

En sus recomendaciones para definir las etapas preclínicas de la EA, el NIA-AA propone que la primera etapa de amiloidosis cerebral asintomática se puede identificar por el análisis de LCR (A β disminuido) o con PET-amiloide (alta retención del radiotrazador), aunque en los portadores del gen de riesgo ApoE4 se pueden detectar anomalías funcionales (RM funcional) antes del depósito de A β ²¹. Por otro lado, la

disfunción sináptica de la segunda etapa, en la que se produce la amiloidosis y la neurodegeneración, se evidenciaría con la PET-[¹⁸F]FDG (patrón de hipometabolismo característico de la EA), con imagen funcional de RM, mediante la T-tau o la P-tau en LCR (elevadas) y con imágenes estructurales de RM (atrofia del hipocampo y adelgazamiento cortical). Por último, en la tercera etapa de amiloidosis habría neurodegeneración y se iniciaría un DC sutil consistente en cambios a nivel cognitivo, pero todavía no se cumplen los criterios para el DCL.

El modelo actualizado propone que los biomarcadores se afectan y se vuelven progresivamente anormales alcanzando una tasa máxima de alteración sucesivamente, pero su secuencia temporal no es lineal⁴³. Es decir, a medida que la enfermedad progresa los biomarcadores se vuelven más anormales de forma gradual y simultánea. Se contempla que el depósito de A β y la hiperfosforilación de la tau pueden ser procesos independientes con sinergia patógena y que la fisiopatología de la tau puede preceder al depósito de A β ⁴³.

Hay evidencias de que la acumulación de placa de A β puede comenzar hasta dos décadas antes de la manifestación de los síntomas de demencia^{8,25}. En el momento en el que la memoria episódica se deteriora, la carga de amiloide alcanza una meseta y permanece relativamente estable, mientras que los biomarcadores de neurodegeneración se hacen positivos por la disfunción sináptica, empeoran y la clínica progresa^{24,43}.

Los criterios NIAA para definir el DCL y la demencia por EA, a diferencia de lo considerado para las etapas preclínicas, atribuyen un peso diagnóstico similar a todos los biomarcadores de la EA³⁰, tal como se puede observar en la figura 2.

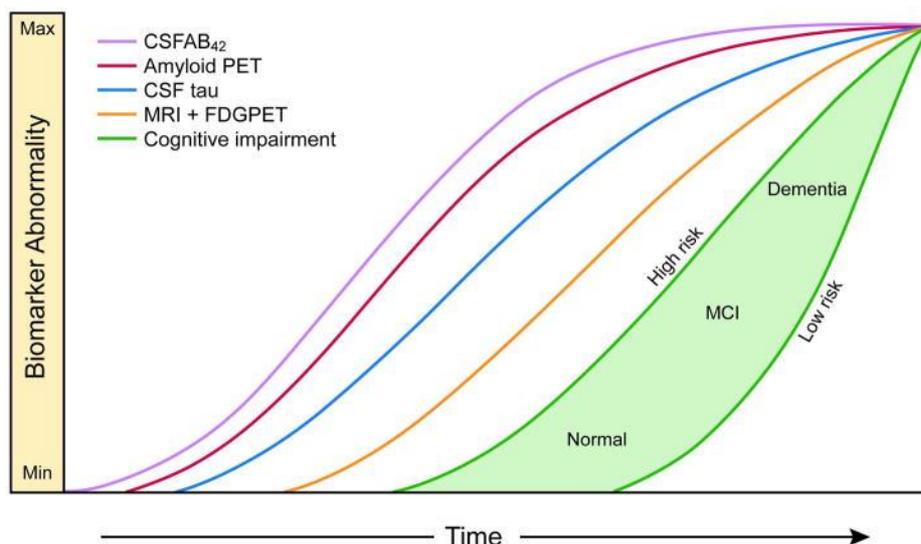


Figura 2. Biomarcadores dinámicos revisados del modelo de cascada patológica de la enfermedad de Alzheimer

El amiloide β se identifica mediante líquido cefalorraquídeo (LCR) $A\beta_{42}$ (del inglés: CSF $A\beta_{42}$, en púrpura) o imágenes de PET-amiloide (del inglés: amyloid PET, en rojo). Tau elevado en LCR (del inglés: CSF tau, en azul). La neurodegeneración se determina mediante PET- $[^{18}F]$ FDG y RM (del inglés: MRI en naranja). Todas las curvas convergen en la esquina superior derecha de la gráfica, que es el punto de máxima normalidad. El eje horizontal de progresión de la enfermedad se expresa como el tiempo. La respuesta cognitiva se ilustra como una zona (área verde) con bordes de bajo y alto riesgo. Tomado de Jack et al.⁴³.

5. BIOMARCADORES DISPONIBLES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En los últimos años se ha trabajado intensamente en la validación analítica y clínica de los biomarcadores de la EA, así como en discernir cuál es la utilidad en la práctica clínica habitual, cuál de ellos es mejor y la secuencia más adecuada de uso^{19,25,44-47}.

Actualmente, la selección de las pruebas diagnósticas es variable y depende de la disponibilidad y de las preferencias de cada profesional⁴⁸. No obstante, múltiples evidencias pueden orientarnos a la elección de los biomarcadores y parece que una adecuada combinación mejora la validez diagnóstica¹⁹.

5.1. BIOMARCADORES DE FLUIDOS

La utilidad diagnóstica de los biomarcadores del LCR (relación A β 42/ A β 40, T-tau y P-tau) está reconocida para la EA en las guías de investigación⁴⁷. La determinación de A β en el LCR en pacientes con DC permite evaluar indirectamente la carga de amiloide del cerebro con una precisión elevada, discriminar entre la EA y el envejecimiento normal y predecir la evolución a demencia en pacientes con DCL^{41,45}. La gran variabilidad en los niveles de A β en LCR, entre mediciones y centros, limitaba que se establecieran valores de corte y la comparabilidad de la prueba⁴⁹. Sin embargo, la aparición de métodos y materiales de referencia para la estandarización y pruebas bioquímicas de alta precisión automatizadas ha permitido la actual disponibilidad de límites de referencia uniformes para la práctica clínica y la mejora de la estandarización de las medidas de LCR en todos los centros mediante protocolos unificados^{8,50,51}. En un estudio reciente se correlacionan los niveles de referencia de los biomarcadores de LCR con los datos neuropatológicos⁵². Además, se está avanzando en la investigación de nuevos biomarcadores en el LCR, en el suero y en el plasma^{8,41,48,50,53}.

Se describen más detalles en la sección 5.2.3 en relación con la PET-amiloide.

5.2. BIOMARCADORES DE IMAGEN

Los biomarcadores de imagen mejor validados para el diagnóstico de la EA son: a) la atrofia del lóbulo temporal medial objetivada en la RM; b) la disminución del metabolismo en el cíngulo posterior y el córtex tèmpero-parietal en la PET-[¹⁸F]FDG (ambas valoran la neurodegeneración) y c) el depósito cortical de A β en la PET-amiloide⁸.

5.2.1. IMAGEN ESTRUCTURAL

La realización de imágenes estructurales, en concreto la RM o la TC, permite identificar causas potencialmente reversibles y/o tratables del DC como la hidrocefalia normopresiva, el hematoma subdural o ciertos tumores^{12,47,48,54}. También son útiles para identificar otras causas secundarias de DC y de demencia como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la encefalitis autoinmune⁴⁵, el daño vascular^{12,47} y otros trastornos neurodegenerativos primarios⁴⁷. Aunque la especificidad de la imagen estructural es baja¹⁹, la TC y la RM, especialmente, permiten calcular el volumen cerebral que se reduce antes del inicio de los síntomas cognitivos⁵⁵. De forma específica, la reducción del volumen de la sustancia gris se ha relacionado con peor puntuación (menor) en el Mini-examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination* o MMSE)⁵⁶ para identificar la demencia⁵⁵. El grado general de atrofia se asocia con características clínicas específicas de la enfermedad neurodegenerativa y permite rastrear el grado de neurodegeneración⁴⁷. La atrofia del lóbulo temporal medial es un hallazgo muy sensible para la EA, aunque no específico dado que otros trastornos pueden producirla como la encefalopatía producida por el depósito de la Proteína de unión a ADN de respuesta Transactiva 43 kDa (*Transactive response DNA binding protein of 43 kDa* o TDP-43), de predominio límbico, relacionada con la edad⁴⁸.

Actualmente no se cuestiona el empleo de estas técnicas⁴⁵, sus recomendaciones siguen vigentes^{8,48} y se proponen como exploración de primera línea^{8,19,47}. Si bien la RM se ha considerado una herramienta superior en comparación con la TC para investigar la demencia⁴⁸, no hay una evidencia fuerte que haga recomendar una frente a otra en la práctica habitual⁴⁷. La RM da información estructural precisa de múltiples trastornos neurológicos, incluso en una etapa prodrómica⁵⁷. En general, se recomienda el uso de TC cuando la RM no está disponible, o bien está contraindicada, y en mayores de 85 años por el bajo impacto de los biomarcadores de imagen en el diagnóstico de pacientes con edades avanzadas⁵⁷.

5.2.2. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON 2- FLÚOR 18- FLUORO -2-DEOXI-2-D-GLUCOSA

En lo relativo a la imagen molecular, la PET-[¹⁸F]FDG está reconocida como herramienta diagnóstica en los criterios existentes para la EA y es la modalidad de neuroimagen más extendida^{16,17,22,30}. Además, cuenta con más de 40 años de experiencia desde su desarrollo inicial, tiene un coste que actualmente es relativamente bajo respecto a otras exploraciones PET y está disponible en muchos centros⁵⁴.

Esta técnica mide el consumo regional de glucosa que está directamente relacionado con la intensidad local de la sinapsis glutamatérgica y la actividad del astrocito⁴⁷. Por ello, permite cuantificar la disminución del metabolismo (hipometabolismo) que sucede ante las alteraciones neuronales y sinápticas⁵⁴. La interpretación del estudio se basa en la localización y la extensión del hipometabolismo obteniéndose un mapa de distribución de las regiones cerebrales afectadas o patrón espacial⁵⁴. El patrón es diferente para cada enfermedad neurodegenerativa y según la gravedad del trastorno cognitivo, por lo que es útil para el diagnóstico diferencial y para la estadificación, pero su principal limitación es que no da información de la neuropatología subyacente¹⁹.

El patrón característico de la EA consiste en el hallazgo de hipometabolismo en la parte posterior del cerebro incluyendo el córtex cingulado posterior, el precúneo, las cortezas de asociación parieto-temporal y el giro angular⁵⁸. Estas regiones se ven alteradas de forma temprana, en la fase prodrómica de la EA, en pacientes con DCL y son indicadores de gravedad y de progresión⁵⁸.

Respecto a otras exploraciones de imagen, el uso de la PET-[¹⁸F]FDG es complementaria a otros biomarcadores⁵⁹, pero es el que ha alcanzado la fase de validación más avanzada al completar la de validez analítica, está al final de su análisis de validez clínica y hay amplia evidencia de su utilidad clínica⁴⁷. La técnica puede excluir otra etiología subyacente al DCL en comparación con otros biomarcadores, incluido el LCR⁵⁸. Su sensibilidad es mayor que la imagen estructural y detecta

precozmente los patrones característicos de neurodegeneración por EA en la etapa de DCL (debidos a cambios en la terminal sináptica y en la propia neurona), antes que el deterioro macroscópico de la sustancia gris en la TC⁵⁴ y la RM^{19,54}. Su Valor Predictivo Negativo (VPN) va del 77% (95% IC 64-87) al 95% (75-100)⁴⁷. Por tanto, se recomienda para la evaluación de sujetos cuyo DCL se sospecha que es causado por la EA ^{47,59}.

Está indicada como primera exploración de imagen molecular si clínicamente se sospecha demencia no EA^{54,59}, para el diagnóstico diferencial cuando la RM y la TC son negativas para causas estructurales^{8,54}, y para estadificar el proceso neurodegenerativo al valorar la extensión y la localización^{8,19}.

En relación con la detección de progresión de la EA a corto plazo (2-3 años) de los pacientes con DCL, la PET-[¹⁸F]FDG tiene capacidad discriminativa para predecir la conversión a demencia EA en sujetos de alto riesgo^{8,47,58}, una mayor sensibilidad y especificidad que la RM para predecir la conversión a demencia⁵⁸, y supone un valor añadido al LCR y a la RM al disminuir los errores de clasificación⁴⁷.

5.2.3. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE AMILOIDE

La exploración PET-amiloide, de aparición más reciente respecto a la PET-[¹⁸F]FDG y los biomarcadores en el LCR, permite visualizar *in vivo* la patología amiloide, cuantificar los depósitos fibrilares de proteína A β desde las primeras etapas patológicas de acumulación o estadios más precoces, y monitorizar la progresión de la EA^{8,20,41,47,50}. Asimismo, ha alcanzado la validez analítica y actualmente se explora su validez clínica⁴⁷.

La primera imagen *in vivo* de A β se obtuvo en el año 2002 con el [¹¹C]C-PiB, un análogo radiactivo de la tioflavina T que se une con alta afinidad a las placas de amiloide⁶⁰. La característica de la imagen [¹¹C]C-PiB patológica es una elevada retención específica cortical cerebral en los pacientes con EA, mayor que en los pacientes controles cognitivamente normales del mismo rango de edad⁶⁰.

Actualmente se dispone de tres radiofármacos marcados con flúor-18 ($[^{18}\text{F}]$), aprobados para el uso clínico por la Administración de Fármacos y Alimentos (*Food and Drug Administration* o FDA) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency* o EMA), que también tienen aprobación reguladora local en otros países como Japón y Corea^{20,48,58}. Estos radiofármacos son el $[^{18}\text{F}]$ AV-45 o $[^{18}\text{F}]$ florbetapir, el $[^{18}\text{F}]$ 3'-F-PiB o $[^{18}\text{F}]$ GE067 o $[^{18}\text{F}]$ flutemetamol y el $[^{18}\text{F}]$ AV-1 o $[^{18}\text{F}]$ BAY94-9172 o $[^{18}\text{F}]$ florbetaben ($[^{18}\text{F}]$ FBB)^{20,48,58}. El $[^{11}\text{C}]$ C-PiB y el 2-[2-¹⁸F-fluoro-6-(metilamino)-3-piridinil]-1-benzofuran-5-ol($[^{18}\text{F}]$ NAV4694 o $[^{18}\text{F}]$ AZD4694), que también es un trazador amiloide, sólo están disponibles para fines de investigación^{20,48,58}.

El $[^{18}\text{F}]$ FBB y el $[^{18}\text{F}]$ florbetapir son derivados del estilbeno y el $[^{18}\text{F}]$ flutemetamol de la tioflavina T, pero en la práctica clínica son equivalentes, incluyendo al $[^{11}\text{C}]$ C-PiB^{20,29,47,48} y han demostrado una alta correlación con los hallazgos neuropatológicos de A β y validez clínica⁴⁸. La vida media más larga del $[^{18}\text{F}]$ de 110 minutos, comparativamente con los 20 minutos de la del $[^{11}\text{C}]$, permite la distribución de estos compuestos y su uso clínico generalizado⁵⁸.

La distribución topográfica característica en los estudios PET-amiloide positivos es el depósito del radiofármaco en el córtex orbitofrontal, en el parietal inferior, en el cíngulo posterior y en el precúneo^{48,58}. En los PET-amiloide negativos hay una ausencia de retención cortical del radiotrazador^{48,58}. Esta distribución topográfica se considera el patrón de referencia⁵⁸ porque es similar al encontrado en estudios histopatológicos, de inmunohistoquímica en las muestras de autopsia y de biopsia cerebrales de pacientes con EA^{58,61}. Para la interpretación de las imágenes se recomienda una interpretación visual binaria que descarte los hallazgos patológicos de A β ^{20,29,48}.

Gracias a estas imágenes sabemos que el depósito de A β no parece seguir una secuencia topográfica de progresión a través de la isocorteza^{30,31}. La acumulación de amiloide comienza en la etapa preclínica de la EA, al menos una década antes del empeoramiento de la actividad sináptica y de la función cerebral, aumenta durante la etapa de DCL y alcanza su máximo a modo de meseta alrededor del momento del diagnóstico (cuando la disfunción de la actividad sináptica y la neurodegeneración

producen clínica significativa en las etapas avanzadas de la EA), sin presentar un aumento adicional cuando la enfermedad progresa^{8,25,43,48,58}. Esto explica que en la EA el depósito de A β no se correlaciona con el DC, ni con la estabilidad o la severidad de los síntomas^{25,48}. La información científica creciente corrobora que no es específico para la presencia de síntomas cognitivos^{48,58}.

En cuanto al valor de las imágenes, el comportamiento del depósito de A β confiere a la PET-amiloide una sensibilidad mayor, en relación con otros biomarcadores, pero su especificidad es relativamente baja^{58,62}. Aunque es capaz de predecir la conversión de DCL a la EA, con mayor sensibilidad que especificidad, y de EA a demencia, la sensibilidad para detectar cambios en el tiempo o en el curso de la EA es baja y el valor de las imágenes de amiloide para la estadificación de la EA podría ser pobre⁴⁷. Hay evidencia de que el 70% de pacientes con DCL y PET-amiloide positivo desarrollan demencia a los 3 años^{58,63}.

Hay que tener en cuenta que sujetos cognitivamente normales pueden presentar una PET-amiloide positiva, lo que afecta al Valor Predictivo Positivo (VPP) de la prueba⁵⁸, y que otras enfermedades neurodegenerativas también pueden presentar depósito de A β patológico como la demencia por cuerpos de Lewy y la angiopatía amiloide^{47,48,58}. Alrededor de un 5% de individuos sanos, entre 50 y 60 años, y más del 59% de individuos mayores de 80 años muestran una PET-amiloide positiva²⁹. Se ha demostrado una retención cortical de [¹¹C]C-PiB del 10-30% en pacientes controles de edad avanzada con un promedio de edad de 64-74 años, siendo del 50-70% en pacientes con DCL y dos veces mayor en pacientes con EA respecto a los controles⁶⁴. Por lo tanto, la presencia de A β cortical en la imagen no garantiza el diagnóstico de EA. No obstante, en la población de edad avanzada y en los pacientes con DCL el depósito de A β tiene una correlación directa con el deterioro de la memoria y un riesgo mayor de DC^{25,48}.

La concordancia entre la PET-amiloide y el LCR es alta (A β 42)⁵⁰ y las cifras de sensibilidad y especificidad son similares⁴⁷, aunque hay que tener en cuenta que la comparación entre medidas no es perfecta⁵⁰. Hay evidencias que sitúan al LCR como un biomarcador de EA más sensible y precoz para detectar el cambio del estado de la

EA de negativo a positivo, o de patología temprana, respecto a la PET-amiloide y los biomarcadores de neurodegeneración^{50,51,65}. Aun así, la sensibilidad del LCR para detectar cambios a lo largo del tiempo en la progresión de la EA o en las etapas más avanzadas de la enfermedad es baja porque se estabiliza relativamente temprano en el curso de la EA^{48,50,53}. Los estudios muestran que el A β 42 del LCR cambia entre 10 y 20 años antes de la demencia y permanece estable durante la fase clínica de la enfermedad^{43,47}. Esto concuerda con los hallazgos de la PET-amiloide cuya transición de prueba negativa a positiva posiblemente responde a una rápida acumulación de A β , a la que sigue un aumento prolongado antes de llegar a su meseta⁴⁷. Algunas discrepancias entre la PET-amiloide y el LCR se podrían explicar porque la PET-amiloide parece mostrar la acumulación continua de A β más allá de la meseta del LCR⁵³. Comparativamente, la PET-amiloide proporciona información sobre la distribución espacial en el cerebro o la topografía de los hallazgos patológicos (extensión y localización) y no es invasiva, a diferencia de la punción lumbar requerida para el LCR^{48,50, 53,65}.

Respecto a PET-[¹⁸F]FDG, la PET-amiloide parece predecir la conversión a demencia por EA con ligera mayor sensibilidad^{47,58,62}. Sin embargo, la PET-[¹⁸F]FDG tiene mayor especificidad y mejor precisión para detectar la conversión a corto plazo⁴⁷. Actualmente se considera que la PET-amiloide sola es insuficiente para predecir el tiempo de conversión a la clínica en estados prodrómicos y asintomáticos⁴⁷. En cambio, en los individuos con DCL o DC que tengan una PET-amiloide positiva, si la PET-[¹⁸F]FDG es negativa se puede predecir la estabilidad durante años^{47,66}.

En definitiva, la PET-amiloide permite el diagnóstico diferencial entre demencia por EA y otras que no presentan depósito de A β ⁵⁸, y es útil para descartar la EA^{8,48} con alto VPN^{47,48}.

5.2.4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE TAU

Los primeros radiofármacos para patología tau, llamados de primera generación, se introdujeron en los estudios de investigación en el año 2013⁵⁰. El [¹⁸F]-Flortaucipir

([¹⁸F]AV1451 o anteriormente [¹⁸F]T807), aprobado para su uso por la FDA en el año 2020^{48,50,58}, es un radiofármaco tau de primera generación. Actualmente es el que más se utiliza en todo el mundo y hay evidencia parcial de su utilidad clínica^{48,67}. Se están valorando radiofármacos de nueva generación más selectivos, sensibles y específicos como [¹⁸F]PI2620, [¹⁸F]MK6240, [¹⁸F]GTP1, [¹⁸F]RO-948 (RO6958948), [¹⁸F]JNJ-311 (JNJ64349311) y [¹⁸F]JNJ-067 (JNJ-64326067)^{8,48,50,58}.

Estos estudios permiten visualizar la distribución espacial de los depósitos tau en el cerebro para predecir la progresión clínica y la neurodegeneración⁴⁸. Por lo tanto, se relaciona la PET-tau con los marcadores de lesión neuronal como la PET-[¹⁸F]FDG o la atrofia cortical de la sustancia gris (visualizada con TC o RM)⁴⁸. Su uso está justificado porque muestra una excelente precisión discriminatoria para el diagnóstico de la EA, alta correlación con los estudios histológicos tau *post mortem* y la evidencia orienta a su capacidad para detectar la EA de forma temprana⁶⁷. Se esperan los resultados de estudios que den evidencia para completar su validación en entornos experimentales y clínicos.

6. RECOMENDACIONES DE CONSENSO PARA UN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO Y DE LA DEMENCIA LEVES BASADO EN BIOMARCADORES

No existe un acuerdo unánime referente al orden en el que deben emplearse los biomarcadores en el diagnóstico etiológico de los trastornos neurocognitivos y cuál puede ser el algoritmo más adecuado que fundamente su uso racional^{19,25,44-47,68,69}. Recientemente se ha publicado la fase preparatoria de la nueva iniciativa de Consenso Europeo para el uso de biomarcadores en el diagnóstico del DC y de la demencia leves⁷⁰. Para la elaboración de este consenso se han extraído de la evidencia científica las cifras de validez diagnóstica de los biomarcadores de trastornos neurocognitivos, según su etapa de validación⁷⁰. El futuro consenso se considera abierto a la posibilidad de incorporar nuevos biomarcadores o innovaciones tecnológicas⁷⁰.

7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE AMILOIDE EN NUESTRO ENTORNO CLÍNICO: MOTIVACIONES PARA EL DESARROLLO DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN Y MARCO TEÓRICO

Tras la aparición del [¹¹C]C-PiB⁶⁰ y de los radiofármacos amiloide marcados con [¹⁸F] o fluorados^{20,58}, el uso de la PET-amiloide cerebral se fue extendiendo⁴³ más allá de las recomendaciones para la investigación⁴². La PET-amiloide llegó a los hospitales españoles, a partir del año 2014²⁹, cuando se aprobó el uso de los compuestos fluorados. Hasta entonces, en nuestros centros se disponía de equipos multimodales PET con TC (PET/TC) y el diagnóstico clínico de la EA solía respaldarse por exploraciones de neuroimagen de diferentes modalidades: fundamentalmente la RM, la TC y la PET-[¹⁸F]FDG²⁹. La validez clínica de los trazadores de placa de amiloide se iba confirmando en múltiples estudios que destacaban su papel en el diagnóstico diferencial de pacientes con EA⁷¹⁻⁷³. La elevada tasa de diagnóstico erróneo de la demencia justificaba el empleo de la técnica. No obstante, algunos factores limitaban la generalización de su uso como el coste⁴⁵ y la falta de información precisa sobre su rendimiento diagnóstico en condiciones clínicas reales^{45,26,75-77}. A su vez, esta escasa evidencia sobre la utilidad clínica perpetuaba su uso restringido.

7.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DEL PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN EN DOS FASES DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE AMILOIDE

La actividad metabólica cerebral se puede representar en términos de la *Cerebral Metabolic Rate of Glucose Consumption* (CMRglc o Tasa Metabólica Cerebral de Consumo de Glucosa), que nos permite valorar el metabolismo de la glucosa y sus anomalías en la EA⁷⁸. Las reducciones en la CMRglc ocurren temprano en la EA, se correlacionan con la progresión de la enfermedad y predicen el diagnóstico histopatológico⁷⁹. La CMRglc se puede obtener mediante imágenes de PET-[¹⁸F]FDG dinámicas (proporcionan un parámetro que se multiplica por los niveles de glucosa en

el plasma) o mediante otros enfoques analíticos que simplifican el anterior procedimiento⁵⁹.

Hay una estrecha relación entre la CMRglc regional (rCMRglc) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional (FSCr) que se ha demostrado tanto en individuos sanos como en aquellos con EA⁸⁰. La correlación entre el metabolismo cerebral y la perfusión está ampliamente reconocida en trabajos que comparan la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (*Single Photon Emission Computed Tomography* o SPECT) de perfusión cerebral con la PET-[¹⁸F]FDG⁸¹. Se ha demostrado que el FSC es anormal en la EA y se relaciona con cambios en el metabolismo de la glucosa cerebral y sinápticos⁸². Los cambios en el FSCr son posteriores a los de la rCMRglc en la cascada de biomarcadores^{30,36,83}. En cambio, la acumulación de amiloide y la disminución del FSCr se muestran como dos procesos patológicos paralelos, independientemente asociados con el DC, sin un orden fijo (antes o después de la acumulación de amiloide), y otros estudios muestran que la patología tau y el FSCr también se asocian independientemente con la cognición en la EA⁸².

Se postula que la adquisición precoz o temprana de los primeros minutos de la PET tras la inyección de los radiofármacos de placa de amiloide no refleja la carga de A β , sino que da información de la perfusión o del flujo sanguíneo cerebral. Esto se explica porque la mayoría de los radiofármacos PET-amiloide son agentes lipófilos que atraviesan la BHE (como los que se utilizan en SPECT para valorar el FSCr), y tienen una alta fracción de extracción en el cerebro que se correlaciona con la tasa de afluencia de primer paso (K1)^{84,85}. La K1 es una constante de velocidad para el flujo de entrada unidireccional a través de la BHE y sirve de medida de perfusión relativa al estar directamente relacionada con el FSC (K1=FSC x extracción)⁸⁴.

Hasta este momento, el [¹⁸F]FBB es el radiofármaco fluorado para la obtención de imágenes *in vivo* de la placa de amiloide con mayor accesibilidad en nuestro medio, lo que explica que se eligiera para el desarrollo de nuestra línea de investigación. El [¹⁸F]FBB muestra una cinética con una disponibilidad desde el compartimento plasmático (K1) relativamente alta (0,20-0,25mL x cm⁻³ x min.⁻¹). Por otro lado, su incorporación cerebral es relativamente baja, en probable relación con una alta unión

a proteínas plasmáticas y una escasa fracción de radiofármaco libre en plasma (fracción plasmática o fp <0,02)⁸⁵, alcanzando un máximo en el cerebro de alrededor del 6% de la dosis inyectada a los 10 minutos post-inyección (p.i.),⁸⁶. En los trabajos iniciales sobre el empleo del [¹⁸F]FBB, se había descrito que su fase de captación inicial era más precoz e intensa en individuos normales (sanos) que en aquellos con DCL o EA y, a su vez, que su aclaramiento desde el neocórtex era más lento en pacientes con EA que en los controles⁸⁷.

Los estudios de los modelos cinéticos de los radiofármacos implican muestreos de sangre arterial invasivos y exploraciones dinámicas de larga duración, como la PET-H₂O, las secuencias de angiografía/perfusión en RM o la SPECT de Perfusión Cerebral Regional (SPECT-PCr)^{80,83,88}. Adicionalmente, la estimación no invasiva del FSC mediante su patrón estándar (la PET-H₂O marcada con 15-oxígeno o [¹⁵O]), tiene el inconveniente de que el tiempo de desintegración del [¹⁵O] (2 minutos) restringe su uso en la práctica clínica habitual exclusivamente a centros que disponen de un ciclotrón⁸⁸.

Algunos autores aportaron abordajes alternativos no invasivos (modelos simplificados) para facilitar el análisis de la cinética del [¹⁸F]FBB^{87,89}. En estos modelos se utiliza como medida de perfusión relativa la tasa de entrega R1 que representa la relación entre la K1 en el tejido diana y en el tejido de referencia, a partir de un estudio PET dinámico^{88,90}. Una alternativa a la R1 sería la doble fase de la PET-amiloide⁸⁹. Las fases precoces de la PET-amiloide se han utilizado para estimar la K1 e indirectamente la perfusión, en base a la correlación entre el metabolismo y la perfusión cerebral⁹⁰.

Estos estudios de cinética simplificados^{87,89} constituyeron el fundamento teórico al inicio de nuestra línea de investigación y, a su vez, se asumió la similitud entre la fase precoz de la PET-[¹⁸F]FBB y la PET-[¹⁸F]FDG en base a publicaciones previas⁹¹⁻⁹³.

En su día, múltiples trabajos^{64,89-103} (ver tabla 5) ahondaban en estos aspectos y en cómo los cambios en la perfusión cerebral (adquisición precoz de la PET-amiloide)

mostraban un paralelismo con los patrones de metabolismo glucídico (rCMRglc estudiados con la PET-[¹⁸F]FDG). Es decir, se estudiaba la similitud entre ambos procedimientos PET, pero la cuestión sobre su uso en condiciones clínicas reales quedaba sin resolver¹⁰⁴.

Tabla 5. Estudios de doble fase con diferentes radiotrazadores hasta la fecha de publicación de nuestro trabajo

[¹¹C]C-PiB	[¹⁸F] florbetapir	[¹⁸F]FBB
Rostomian 2011	Hsiao 2012	Daerr2017
Meyer 2011	Lin K-J 2016	Tiepol 2016*
Forsberg 2012	Kuo 2017	Bullich 2018
Oestreicher 2014		
Fu L2014		
Chen 2015		
Gietl 2015		
Tiepol 2016 *		
Rodriguez-Vieitez 2016 y 2017		
Oliveira 2018		

La tabla referencia los estudios con el apellido del primer autor seguido del año de publicación^{64,89-103}. * Corresponde al mismo estudio.

7.2. CUANTIFICACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE AMILOIDE MEDIANTE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Como se ha expuesto, el diagnóstico por imagen de la EA se apoya en diferentes procedimientos (PET, RM, TC, etc.). Actualmente los equipos PET son multimodales, es decir, combinan la imagen estructural (TC) con la funcional (PET) y permiten la adquisición simultánea de datos de PET y TC. La TC de la PET tiene como principal finalidad la corrección de atenuación y facilitar la localización topográfica de los posibles hallazgos⁵⁹.

La recomendación que consta en la ficha técnica de los radiofármacos PET-amiloide, en concreto del [¹⁸F]FBB¹⁰⁵, consiste en utilizar las imágenes TC corregistradas con la PET/TC o bien la información morfológica de una TC o una RM recientes para la valoración visual únicamente en caso de dudas. La información morfológica permitiría clarificar la relación entre los hallazgos de la PET y la anatomía de la sustancia gris, así como sus límites con la sustancia blanca. Estas dudas aparecen fundamentalmente cuando hay ruido en la imagen PET o debido a la neurodegeneración que asocia atrofia por adelgazamiento de la sustancia gris cortical^{86,105}.

La valoración visual de la PET-amiloide se puede complementar mediante el análisis cuantitativo de las imágenes tomográficas, empleando para ello paquetes de software específicos²⁰.

En la práctica clínica, los datos de la neuroimagen PET se suelen analizar en términos de Valor de Captación o Absorción Estandarizado (*Standardized Uptake Value* o SUV), que a menudo se expresa como una relación entre la captación en una región de interés y una región de referencia. A esta relación se la conoce como el Valor de Captación o Absorción Estandarizado Relativo a la Región de Referencia (*Standardized Uptake Value Relative to Reference Region* o SUVR).

El SUVR es la medida más utilizada para cuantificar la carga de amiloide²⁰. Las regiones objetivo para evaluar la EA con los radiofármacos utilizados en la PET-amiloide incluyen la corteza orbitofrontal medial, el cíngulo anterior, los lóbulos temporales laterales, el precúneo, el cíngulo posterior, el lóbulo parietal y el estriado^{20,92,95,99}.

Habitualmente el cerebelo (en su totalidad, su corteza gris o su sustancia blanca) es la región de referencia de elección, dado que es excepcional su afectación en procesos neurodegenerativos y específicamente en la EA^{20,89}. Como alternativa se puede utilizar la protuberancia o la sustancia gris subcortical²⁰.

Esta metodología de análisis cuantitativo (basado en SUVR) tiene la ventaja de ser fácilmente aplicable en la clínica habitual. Pese a ello, no está exenta de limitaciones

que deben ser tenidas en consideración en la interpretación de los datos que de ella se desprenden²⁰. Los valores de corte del SUV dependen en gran medida del radiotrazador elegido, de la región de referencia, del método de delineación, de la corrección del volumen parcial y de los cambios del FSC^{20,48}.

Con la finalidad de facilitar la estandarización y la posibilidad de comparar resultados entre centros, hace unos años se desarrolló el método *Centiloid*¹⁰⁶. Este método genera una escala continua (0-100) en la que el valor 'cero' se estima mediante exploraciones obtenidas en sujetos jóvenes sanos y el valor 'cien' en una población de pacientes diagnosticados de EA. Si bien este método se desarrolló inicialmente en un entorno de investigación y partiendo de exploraciones realizadas con [¹¹C]C-PiB, en la actualidad puede emplearse con cualquier otro radiofármaco fluorado. Además de permitir la comparabilidad entre centros y radiofármacos⁵⁸, otra ventaja de este método es que permite disponer de los datos de referencia de los propios repositorios del proyecto¹⁰⁷ o que cada centro genere su propia población de referencia (se recomienda la inclusión de al menos 25 sujetos en cada uno de los subgrupos)^{20,33,48,58,106}.

No es el objetivo de la presente memoria profundizar en los aspectos relacionados con los procedimientos de cuantificación de la neuroimagen funcional. Cada uno de los métodos propuestos aporta ventajas e inconvenientes (en ocasiones el principal inconveniente es meramente su disponibilidad). En una reciente y excelente revisión de este tema¹⁰⁸ se subraya la problemática de la correcta segmentación de los principales componentes del cerebro a efectos de cuantificación: LCR, sustancia blanca y sustancia gris. Esta problemática es la que animó en su día al grupo de investigación a analizar la aportación de las imágenes de la TC de la propia PET/TC en el análisis cuantitativo de las exploraciones PET y su contribución diagnóstica para discriminar los sujetos EA de los no EA. En los correspondientes apartados de esta memoria se desarrollan las particularidades de este análisis.

7.3. UTILIDAD CLÍNICA DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES DE AMILOIDE

En el marco del proceso de validación de los biomarcadores puede considerarse que la PET-amiloide prácticamente ha alcanzado la validez analítica, está finalizando su proceso de validez clínica y actualmente está en evaluación su potencial utilidad clínica^{20,47}. Este último aspecto se aborda en el tercer trabajo de la línea de investigación.

El diagnóstico basado en el seguimiento del paciente retrasaba el tratamiento correcto y el basado en la clínica presenta limitaciones¹³. El VPN de la PET-amiloide^{47,48} se considera el valor añadido de la PET-amiloide especialmente en poblaciones jóvenes (<65 años) y en condiciones de alta prevalencia (selección de pacientes en centros específicos)¹⁰⁹. La alta especificidad y el VPN ayudan en el diagnóstico diferencial con otras demencias, sin olvidar que las formas atípicas de EA y las formas más precoces pueden generar falsos negativos²⁶. El AIT^{26,27} y el consenso nacional²⁹ consideraron varias situaciones en las que la certeza añadida de la PET-amiloide puede ser de utilidad. En nuestro trabajo se decidió partir de los AUC^{26,27} para seleccionar a los candidatos para la realización de la de PET-amiloide. Asimismo, se adoptó el punto de vista del especialista con un problema clínico concreto: la disminución de la incertidumbre diagnóstica y la mejora de la idoneidad del tratamiento⁷³.

Durante el transcurso de nuestro proyecto (entre enero del 2014 y junio del 2018), surgieron múltiples estudios investigando el impacto de las imágenes de amiloide en el paciente, algunos en un contexto clínico de rutina (naturalista) y con un tamaño de muestra que superaba los 200 pacientes (N=228¹⁰⁹, N=205⁷³, N=507¹¹⁰). Algunas series informaban de cambios importantes en el diagnóstico¹¹⁰⁻¹¹², de una mejora significativa en la confianza diagnóstica^{73,110,112-119} y de cambios relevantes en el manejo terapéutico^{111,112,117,120,121}. Pese a ello, seguía sin alcanzarse un consenso unánime⁷⁵⁻⁷⁷ sobre la potencial utilidad clínica de la técnica.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El presente proyecto se genera en un marco asistencial en el que cronológicamente coinciden un incremento en la instalación de equipos multimodalidad PET/TC en la mayoría de los Servicios de Medicina Nuclear y la disponibilidad de radiofármacos fluorados para realizar la PET-amiloide. La PET/TC-amiloide se consideró un procedimiento diagnóstico emergente, pero por determinantes de índole tanto científicos como administrativos su implementación en la práctica clínica se realizó de un modo marcadamente restrictivo. Pese a ello, la literatura afín existente en la fase conceptual de este trabajo apoyaba la posibilidad de obtener más información de la técnica realizando mínimas modificaciones en el protocolo estándar de adquisición. Por otro lado, la utilización de la información de la TC de la propia exploración sugería que podría mejorar su interpretación. Si todo esto se confirmaba, en un solo acto se obtendría un rendimiento clínico mayor de la técnica. Paralelamente, la paulatina incorporación de la PET-amiloide a la clínica generó la necesidad de evaluar su utilidad en un contexto de uso real.

En este marco, se plantea como hipótesis general del trabajo que el empleo de la PET/TC-amiloide, en pacientes con deterioro cognitivo que cumplen Criterios de Uso Apropiado, modificando el protocolo PET estándar de adquisición (incluyendo una fase precoz) e integrando la información de la propia TC, aportará información relevante para el diagnóstico. Asimismo, se postula que el empleo de la técnica de forma estándar es útil en el manejo clínico real de estos pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es analizar si la implementación de modificaciones en la exploración PET-amiloide respecto al protocolo estandarizado y la integración de la información proporcionada por la PET/TC son de utilidad tanto en el diagnóstico como en la clínica.

Para la consecución del objetivo general se plantean como objetivos específicos (expuestos cronológicamente):

1. Evaluar si la adquisición precoz de la PET-amiloide con [^{18}F]FBB (PET-FBBp) puede utilizarse como un sustituto de la PET- ^{18}F FDG en pacientes que satisfacen Criterios de Uso Apropriado para la realización de la PET-amiloide.
2. Analizar si los datos procedentes de la TC adquirida simultáneamente con la PET-amiloide pueden mejorar el análisis cuantitativo y la capacidad de distinguir correctamente a pacientes afectados o no por la enfermedad de Alzheimer.
3. Estudiar la modificación en la confianza diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer condicionada por el resultado de la PET-amiloide (PET- ^{18}F FBB), en un contexto clínico de uso real y en pacientes con deterioro cognitivo que satisfacen los Criterios de Uso Apropriado.
4. Estimar la modificación en el manejo terapéutico según el resultado de la PET-amiloide (PET- ^{18}F FBB), en un contexto clínico real y en pacientes con deterioro cognitivo que cumplen los Criterios de Uso Apropriado.

METODOLOGÍA

1. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMUNES DE LOS TRABAJOS

1.1. DISEÑO

El diseño matriz de los trabajos que se exponen es primordialmente una cohorte de casos prospectiva. Dicha cohorte se ha ido ampliando paulatinamente en cada uno de los estudios realizados.

En el primer trabajo *“Usefulness of Dual-Point Amyloid PET Scans in Appropriate Use Criteria: A Multicenter Study”*¹, el diseño elegido fue una serie de casos prospectiva, que incluyó a 47 pacientes reclutados de forma consecutiva, sin randomización, entre enero del 2014 y diciembre del 2015.

Para el segundo trabajo *“Using CT data to improve the quantitative análisis of ¹⁸F-FBB PET neuroimages”*², dicha cohorte de pacientes fue ampliada longitudinalmente, incluyendo un total de 94 pacientes entre enero del 2014 y diciembre de 2016.

El tercer trabajo *“Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling Appropriate Use Criteria”*³ modifica el diseño inicial de un reclutamiento prospectivo incluyendo un total de 211 pacientes como un estudio ambispectivo (18 casos retrospectivamente y el resto prospectivamente), sin aleatorización, en el intervalo comprendido entre enero del 2014 y junio del 2018.

1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes atendidos por neurólogos expertos en cognición que acudieron a la Unidad de Neurología Cognitivo-conductual (*Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit* o CBNU) específica de dos hospitales de tercer nivel: el Hospital 9 de octubre en Valencia (en las publicaciones mencionado como centro “A”, que atiende a una población de $1,75 \times 10^6$ habitantes) y el Hospital Virgen de las Nieves en

Granada (centro “B”; 1,5 x 10⁶ habitantes). El número de pacientes que cada centro aporta a cada uno de los estudios se expone en la Tabla 6.

Tabla 6. Número de pacientes por cada centro y en total

	CENTRO A	CENTRO B	TOTAL
SEGOVIA¹	23	24	47
SEGOVIA²	72	22	94
TRIVIÑO³	112	99	211

La totalidad de los pacientes incluidos satisfacían los AUC para la realización de la PET-amiloide, según el consenso internacional^{26,27} (véase tabla 1) y local²⁹(véanse tablas 2 y 3).

Los casos fueron reclutados de acuerdo con los siguientes criterios clínicos:

- a. Pacientes con DCL persistente o progresivo inexplicable^{10,26,27} definido según los criterios revisados de Petersen¹²².
- b. Pacientes con criterios clínicos básicos de EA, pero con un curso clínico atípico sin progresión documentada en los registros.
- c. Pacientes con criterios clínicos básicos de EA y comorbilidad cerebrovascular, tratamiento farmacológico, trastorno neurológico o cognitivo concomitantes (etiología mixta).
- d. Pacientes con clínica de DC progresivo o demencia y una edad de inicio atípicamente temprana (≤ 65 años).

Para los tres trabajos se consideraron como criterios de exclusión los que se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Criterios de exclusión aplicados a la población de estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Trastorno metabólico (hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico)• Patología psiquiátrica (esquizofrenia o depresión)• Enfermedad cerebrovascular diagnosticada por RM (infarto o hemorragia)• Enfermedad neurológica que afecte a la cognición (síndrome parkinsoniano, epilepsia, etc.)• Embarazo• Glucemia > 160 mg/dl• Antecedentes de abuso de sustancias• Edad <18 años

RM=Resonancia Magnética.

1.3. ASPECTOS ÉTICOS

Ninguno de los pacientes participantes había estado incluido en algún ensayo clínico. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, que cumple con los principios de la Declaración de Helsinki¹²³ y fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación de cada hospital.

1.4. PROTOCOLO CLÍNICO

Los tres trabajos que se desarrollan en la presente memoria parten de la actividad asistencial protocolizada en cada uno de los centros. Sobre la misma sólo se realizaron las modificaciones que se explicitan en el apartado siguiente para la consecución del tercer trabajo. En dicho trabajo los datos fueron recogidos y evaluados no tanto desde

el punto de vista del procedimiento diagnóstico en sí mismo, sino desde la perspectiva asistencial dada la especial relevancia de los aspectos clínicos.

1.5. EVALUACIÓN INICIAL

La evaluación inicial en la CBNU incluyó una anamnesis específica con el propio paciente y la información adicional obtenida de informantes directos: familiares, persona cuidadora principal y/o cuidadores.

Esta anamnesis se complementó con:

- a. Perfil bioquímico específico habitual: serología de lúes, perfil tiroideo, vitamina B12, ácido fólico.
- b. Exploración neurológica dirigida.
- c. Baterías neuropsicológicas estandarizadas específicas para los dominios de orientación, atención, memoria, función ejecutiva, lenguaje, funciones visuales y constructivas y de comportamiento. Para la evaluación cognitiva global en el centro "A" se empleó el test Mini Mental⁵⁶ y en el centro "B" la batería FotoTest¹²⁴.
- d. Evaluación morfológica cerebral con RM o TC.

Para el desarrollo del tercer trabajo, con toda la información ofrecida por lo antedicho se solicitó al neurólogo que estimara la probabilidad inicial o pre-test (grado de certeza o confianza diagnóstica) de que la sintomatología del paciente correspondiera a la EA, o bien a otra demencia (no EA), aplicando una escala tipo Likert.

La escala tipo Likert estaba compuesta por cinco niveles que se exponen a continuación:

- 0: probabilidad muy baja: 0% -20%
- 1: probabilidad baja: 21% -40%
- 2: probabilidad intermedia: 41% -60%

3: probabilidad alta: 61% -80%

4: prácticamente seguro: 81% -100%

Junto a esta estimación pre-test se consideró la pertinencia de la realización de una PET-amiloide acorde a los AUC^{26,27} antes expuestos.

Para valorar la modificación de la intención terapéutica se consideraron dos grupos: el de tratamiento específico para la cognición (inhibidores de la acetilcolinesterasa y clorhidrato de memantina) y el no específico (por ejemplo: ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos).

1.6. EVALUACIÓN ESPECÍFICA

En ambos centros, cuando la evaluación clínica inicial resultó insuficiente para el diagnóstico, se realizaron procedimientos más específicos. Generalmente, como primera opción se obtuvieron biomarcadores de LCR por punción lumbar y como segunda opción la PET-amiloide.

En un subgrupo de pacientes se contempló la PET-amiloide, al igual que otros autores⁷³, como primera opción: cuando el propio paciente rechazó la realización de la punción lumbar, cuando ésta estaba contraindicada por la toma de anticoagulantes o por patología raquídea (masa espinal o cerebral). Se consideró también el hecho de que en algunos pacientes los resultados obtenidos en el LCR no tuvieron un valor diagnóstico: por problemas técnicos, por ofrecer valores próximos al umbral de referencia, o cuando de las tres determinaciones sólo 1 o 2 eran positivas y/o no eran concordantes con la información clínica.

Tras la realización de la PET-amiloide, al neurólogo se le requirió una reevaluación (post-test) del posible diagnóstico etiológico, del grado de confianza diagnóstica de éste y del plan de tratamiento, utilizando la misma metodología pre-test antes expuesta.

1.7. EVALUACIÓN FINAL Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

El posible diagnóstico definitivo se estableció por neurólogos experimentados en base a la integración de toda la información disponible y a un seguimiento clínico de al menos un año (media: 25,1 meses; desviación estándar: 7,25 meses; rango: 12-43 meses).

Esta información incluye los resultados (y su modificación evolutiva) de la valoración cognitiva-conductual, de las baterías neuropsicológicas específicas y de los informes de los procedimientos de neuroimagen (incluyendo la propia PET-amiloide).

Este diagnóstico definitivo clasificó a los pacientes en:

- a. EA
- b. DC primario no relacionado con la EA: demencia fronto-temporal, demencia vascular y demencia mixta
- c. Patología psiquiátrica
- d. Otro tipo de DC de origen desconocido (demencia no EA / No filiado)

1.8. EXPLORACIÓN CEREBRAL MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES/ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

En ambos centros la realización de la exploración PET se desarrolló siguiendo tanto las recomendaciones internacionales para el uso de PET-amiloide¹²⁵ y PET-[¹⁸F]FDG¹²⁶, como las recomendaciones de los proveedores⁸⁶. Las diferencias entre los protocolos de adquisición de las exploraciones obedecen a las características intrínsecas (principalmente de instrumentación) de cada centro. Los detalles específicos sobre el protocolo de imágenes PET/TC de ambos centros se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Detalles del protocolo de adquisición de la PET-[¹⁸F]FDG y la PET-[¹⁸F]FBB

EXPLORACIÓN	CENTRO A	CENTRO B
PET-[¹⁸F]FDG		
ACTIVIDAD	185 MBq	370 MBq
INICIO DE ADQUISICIÓN	30 min. p. i.	
DURACIÓN DE ADQUISICIÓN	20 min.	
MODO DE ADQUISICIÓN	Modo 3D	
TAMAÑO DE MATRIZ	256 x 256	
ESPESOR DE CORTE	2,56 mm	
NÚMERO DE CORTES	115	109
TAMAÑO DEL VÓXEL	6,25 mm ³	7,08 mm ³
PET-[¹⁸F]FBB		
ACTIVIDAD	300 MBq	
INICIO DE ADQUISICIÓN PRECOZ	Inmediatamente después de la adquisición	
DURACIÓN DE ADQUISICIÓN PRECOZ	10 min.	
MODO DE ADQUISICIÓN PRECOZ	11 frames (adquisición dinámica) 4x15s; 4x20s; 2x60; 1x300s	Modo list
INICIO DE ADQUISICIÓN TARDÍA/ESTÁNDAR	90 min. p.i.	
DURACIÓN DE ADQUISICIÓN TARDÍO	20 min.	
MODO DE ADQUISICIÓN TARDÍA	Modo 3D	
TAMAÑO DE LA MATRIZ	168 x 168	
ESPESOR DE CORTE	4,01 mm	4,06 mm
NÚMERO DE CORTES	70	
TAMAÑO DEL VÓXEL	16,08 mm ³	16,48 mm ³

Tabla 8. Continúa

EXPLORACIÓN	CENTRO A	CENTRO B
PET-[¹⁸F]FDG y PET-[¹⁸F]FBB		
CÁMARA	GE Discovery STE	Siemens Biograph 16
POSICIÓN DEL PACIENTE	Reposo con ojos cerrados	
RECONSTRUCCIÓN	VUE Point (5 it/35 sub)	OS-OM (6 it/21 sub)
FILTRO	z-Axis estándar	
PARA TC		
PARÁMETROS	Baja-dosis; 80 mAs; 120 kV	Baja-dosis; 50 mAs; 120 kV
TAMAÑO DE MATRIZ	512x512	
ESPESOR DE CORTE	1 mm	
RECONSTRUCCIÓN	VUE Point Iterative (5 it/35 sub)	Gaussian + OS-OM (6 it/21 sub)
CORRECCIONES	Dispersión; atenuación de TC; sustracción y normalización de eventos retardados.	Dispersión; atenuación de TC; localización de coincidencia geométrica

P.i.= post-inyección; it= iteraciones; sub=*subset*;

Para el análisis de los datos, todas las exploraciones fueron anonimizadas por los facultativos responsables de la exploración en cada centro de adquisición.

A continuación se describen las exploraciones realizadas en cada estudio por paciente:

- En el estudio 1¹:

Se realizó una PET-[¹⁸F]FDG y en otro día diferente una PET-amiloide cerebral en dos fases: una fase o adquisición precoz de la PET-amiloide con [¹⁸F]FBB (PET-FBBp), adquirida desde la inyección del radiofármaco (0 min.) y durante los primeros 10 minutos subsiguientes; y una adquisición estándar o tardía de la PET amiloide con [¹⁸F]FBB (PET-FBBs o PET-[¹⁸F]FBB), adquirida entre los 90 y los 110 minutos tras la inyección del radiofármaco.

El intervalo medio entre las dos exploraciones (PET-[¹⁸F]FDG y PET-[¹⁸F]FBB) fue de 5,08 semanas (desviación estándar: 2,76 semanas; rango: 1-12 semanas).

En el estudio 2²:

Para valorar la aportación de la TC en el análisis de la exploración PET-[¹⁸F]FDG, se empleó la TC adquirida en la propia exploración PET/TC. En ambos centros los equipos empleados son multimodales (PET/TC) y la exploración TC se realiza rutinariamente para la pertinente corrección de atenuación y para facilitar la localización topográfica de los posibles hallazgos.

- En el estudio 3³:

Se consideró exclusivamente la exploración tardía (PET-FBBs) a los 90 min. post-inyección (p.i.), valorada visualmente de acuerdo con las recomendaciones estandarizadas⁸⁶.

Las imágenes PET-[¹⁸F]FBB estándares (PET-FBBs) se informaron de forma ciega a la información clínica por el médico nuclear. El estudio se consideró positivo cuando no se podía diferenciar la sustancia blanca de la gris (pérdida de diferenciación) o si el radiofármaco se depositaba en cualquiera de las regiones corticales objetivo: temporal, parietal, frontal, cíngulo posterior y precúneo^{86,125}. Se consideró negativo o no concluyente para la presencia de placa de amiloide cuando había buena diferenciación de la sustancia blanca y la gris o si no había captación del radiofármaco en las regiones objetivo^{86,125}.

En los apartados siguientes se expone el abordaje metodológico específico de cada uno de los trabajos.

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE CADA TRABAJO

2.1. ESTUDIO 1: “USEFULNESS OF DUAL-POINT AMYLOID PET SCANS IN APPROPRIATE USE CRITERIA: A MULTICENTER STUDY”

El estudio de la similitud entre las exploraciones PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG se abordó mediante un análisis cualitativo visual multiexplorador (similar al quehacer clínico rutinario) y un análisis cuantitativo basado en algoritmos de Diagnóstico Asistido por Ordenador (*Computed Aided Diagnosis* o CAD).

2.1.1. PREPROCESAMIENTO DE LOS DATOS: REGISTRO ESPACIAL Y NORMALIZACIÓN

En primer lugar, se preprocesaron los datos de neuroimagen de las tres modalidades (PET-FBBp, PET-FBBs y PET-[¹⁸F]FDG) para permitir la comparación de las obtenidas en los dos centros, y se enmascararon. Se llevó a cabo por investigadores no clínicos sin información sobre el paciente, el tipo de modalidad y el centro de origen. El preprocesado incluyó primero un registro espacial y después la normalización de intensidad.

El registro espacial se efectuó utilizando el enfoque de coincidencia con una plantilla (se implementó en *Statistical Parametric Mapping* o SPM o Mapeo Paramétrico Estadístico en su versión 12 o vs12)¹²⁷, el cual transforma las imágenes de manera que cualquier vóxel dado en diferentes imágenes corresponde a la misma posición anatómica. Este procedimiento está basado en el algoritmo de segmentación unificado¹²⁸ e implica una transformación que maximiza la información entre una imagen dada y un mapa de probabilidad de tejido. Se usaron los mapas de probabilidad proporcionados por SPM, obteniendo neuroimágenes con vóxeles de 2×2×2 mm en el espacio del Instituto Neurológico de Montreal (*Montreal Neurological Institute* o MNI).

La normalización en intensidad tiene como función eliminar las diferencias debidas al uso de diferentes protocolos, equipos de adquisición y la actividad de radiofármaco inyectada a cada sujeto¹²⁹. Ésta se realizó dividiendo el valor de intensidad de cada vóxel de una imagen por la intensidad media de los vóxeles del cerebelo del estudio. Al normalizar respecto al cerebelo, como valor de referencia, se espera la misma intensidad máxima o media de los vóxeles para todos los sujetos dado que hay evidencia de que esta región no se ve afectada por la EA y es relativamente constante en su intensidad de captación de [¹⁸F]FBB^{20,89}.

2.1.2. ANÁLISIS CUALITATIVO DE DATOS DE LAS IMÁGENES: CONCORDANCIA ENTRE EL INFORME CLÍNICO Y EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los dos centros llevaron a cabo un protocolo estandarizado similar, registrando las valoraciones visuales de la PET-[¹⁸F]FDG y de la PET-FBBp, de acuerdo con las recomendaciones internacionales^{125,126} y se confeccionó un primer informe en base a ellas.

Para tal fin, se entregaron a los investigadores clínicos los conjuntos de datos de las neuroimágenes tras preprocesar (veáanse detalles en la sección 2.1.1) y aleatorizar. A continuación, tres médicos nucleares expertos valoraron el patrón global de distribución del radiofármaco en las imágenes PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG, de forma visual, que es el procedimiento clínico habitual para informar la PET-[¹⁸F]FDG. Se ha de tener en cuenta que la PET-FBBp no se informa en el protocolo clínico de rutina. Para esta evaluación se utilizó el visor de imágenes MRICron* con escala de grises (blanco para el fondo y negro para el cerebro).

*(<https://www.nitrc.org/projects/mricron>)

A efectos de la estandarización, los estudios PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG se clasificaron en:

- a. Normal, sin hallazgos relevantes (*no relevant findings*= NF)
- b. Compatible con un patrón de EA
- c. No normal/no EA (No N/No EA)
- d. Patrón de hipometabolismo frontal

El patrón de EA consiste en el hallazgo de hipometabolismo en una o más de las siguientes áreas: córtex cingulado posterior, precúneo, corteza tèmpero-parietal posterior y lóbulo temporal medial¹³⁰. El patrón de hipometabolismo del área frontal se agregó como categoría durante el análisis *post-hoc*.

La equivalencia entre las imágenes PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG se comprobó comparando los informes clínicos emitidos para las dos exploraciones con el diagnóstico definitivo. En los casos discrepantes se obtuvieron terceros informes consensuados para la PET-FBBp y la PET-[¹⁸F]FDG, manteniendo las condiciones de cegamiento y solo se utilizaron los resultados en el análisis de datos.

Aunque inicialmente se contempló la posibilidad de enmascarar las dos exploraciones, en la práctica fue imposible dada la facilidad para identificar la exploración PET-FBBp en base a la intensa captación de radiofármaco a nivel de la sustancia gris central (ganglios basales y tálamo), como se puede ver en la figura 3 extraída del primer trabajo¹.

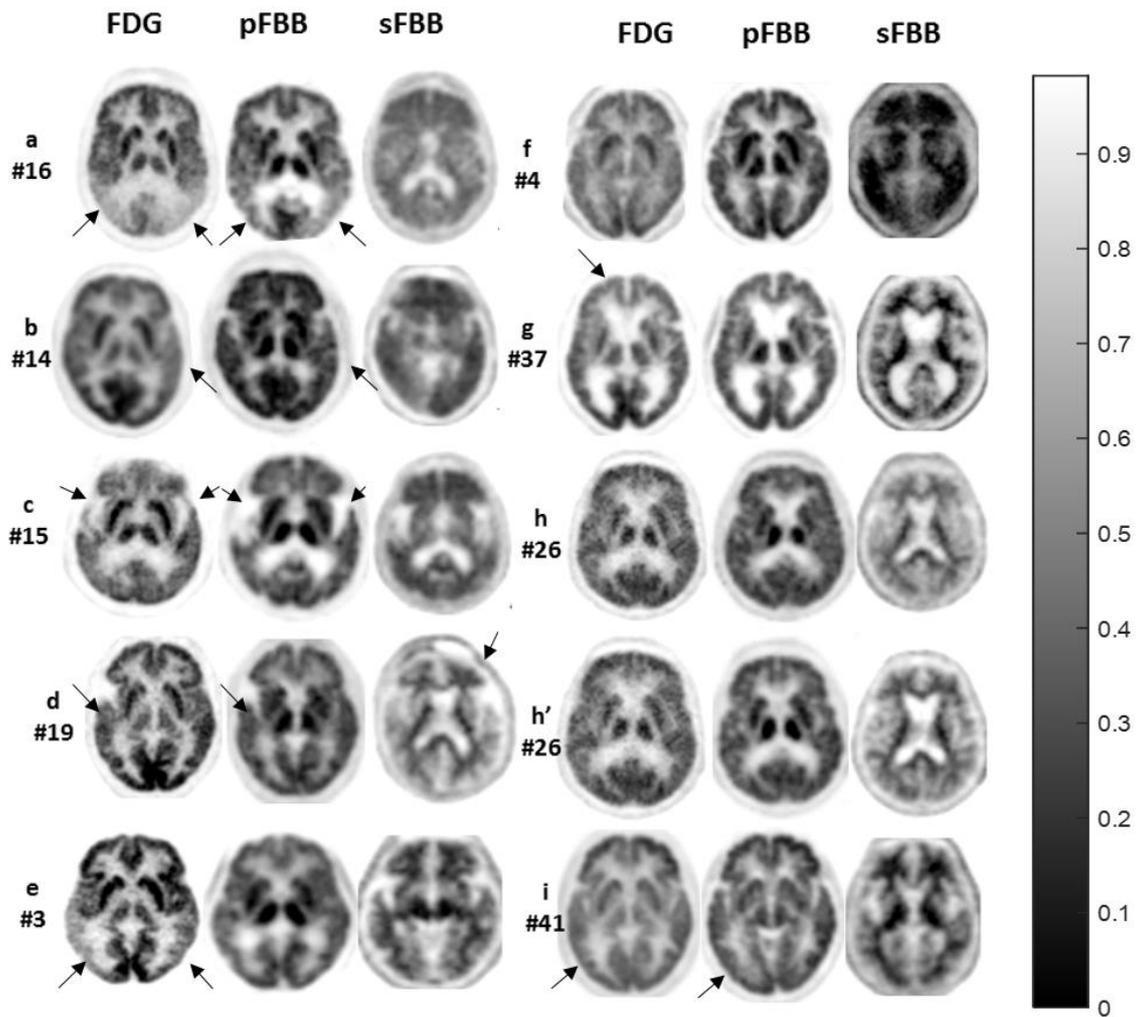


Figura 3. Casos ilustrativos del grupo de estudio

La intensa captación de radiofármaco a nivel de la sustancia gris central (ganglios basales y tálamo) en la PET-FBBp, imposibilita enmascarar la exploración PET-[¹⁸F]FDG y la PET-FBBp. Tomada de Segovia *et al.*¹.

Se obtuvieron índices kappa para la concordancia entre los informes de PET-FBBp y los de PET-[¹⁸F]FDG y se analizó la correlación entre los informes de imagen y el diagnóstico definitivo compatible con EA.

La PET-FBBs se informó, sin datos clínicos, de forma dicotómica como positiva o negativa. Se contempló la posibilidad de que la exploración no fuera concluyente para la presencia de placa de amiloide⁸⁶, tal como se ha descrito previamente (consúltese la sección 1.8).

2.1.3. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE DATOS DE LAS IMÁGENES

2.1.3.1. ANÁLISIS SECUNDARIO BASADO EN VÓXELES

Se descartó la existencia de efectos de confusión debidos al centro de adquisición mediante un análisis estadístico a nivel de vóxel. En concreto, se realizó un análisis factorial 2x2 en SPM para evaluar la presencia de interacciones significativas por centro y modalidad. Para ello, se ajustó un modelo lineal general en cada vóxel con el centro y la modalidad como factores fijos y la edad como covariable.

2.1.3.2. ANÁLISIS SECUNDARIO BASADO EN REGIONES DE INTERÉS

La similitud entre procedimientos se valoró mediante el análisis cuantitativo en base a Regiones De Interés (*Regions Of Interest* o ROIs). Se utilizó el atlas AAL (*Automated Anatomical Labeling* o Etiquetado Anatómico Automatizado)¹³¹ para dividir cada imagen PET del volumen cerebral en 116 ROIs. Se analizaron las 116 ROIs de modo independiente y de forma agrupada en 10 “meta-ROIs” (consideradas objetivo o diana para la EA)⁹³.

Las 10 “meta-ROIs” incluyen el temporal medial (hipocampo, parahipocampo, giro lingual y fusiforme), temporal lateral (superior, medio y giro temporal inferior), el precúneo, el cíngulo posterior, el cíngulo anterior, el frontal (superior y giro frontal medio e inferior), el occipital (cúneo y lo que queda del lateral), el estriado, el tálamo y el parietal (superior, inferior y el resto).

En la figura 4 extraída del trabajo 2² se pueden consultar las “meta-ROIs”.

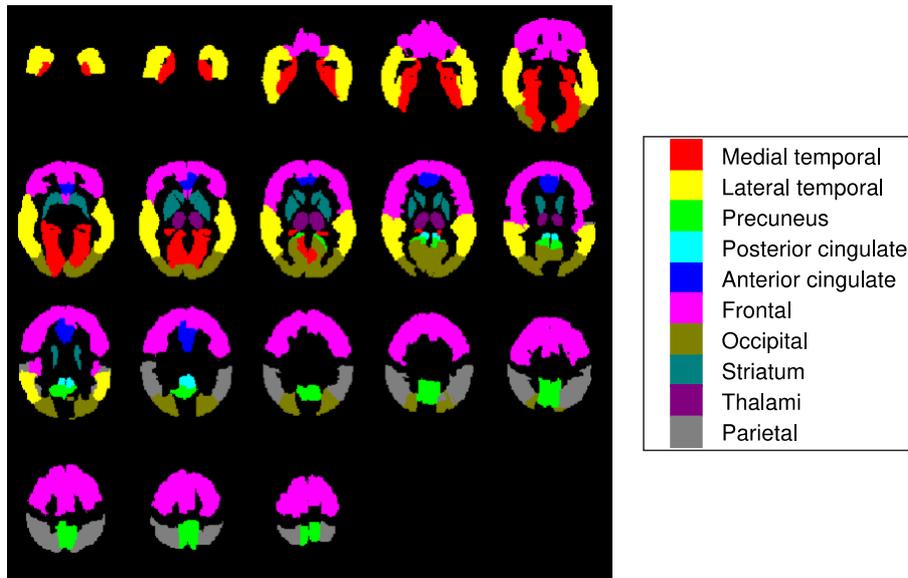


Figura 4. Mapa cerebral que codifica con colores las Regiones De Interés

Se muestran cortes axiales a -36 , -30 , -24 , ..., 66 mm de la comisura anterior. Tomada de Segovia *et al.*².

Para la comparación de la intensidad media de captación de cada región (de las ROIs definidas previamente), tanto de las exploraciones PET-FBBp como de la PET- $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, se emplearon la prueba t de Student, el análisis de correlación de Pearson y el método del gráfico de Bland-Altman.

2.2. ESTUDIO 2: “USING CT DATA TO IMPROVE THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF ¹⁸F-FBB PET NEUROIMAGES”

En el segundo trabajo se emplearon las imágenes de la PET-[¹⁸F]FBB estándar o tardía (denominadas en el primer estudio como PET-FBBs) y la TC de la propia exploración PET/TC.

Se realizó el análisis cuantitativo de las imágenes con el preprocesamiento habitual (al igual que se ha descrito en la sección 2.1.1, en relación con el primer trabajo¹). Las imágenes de la TC se segmentaron mediante el algoritmo de segmentación unificado¹²⁸, utilizando SPMvs12 (también como en el primer trabajo¹). Este algoritmo permite la separación de los tejidos de sustancia gris, sustancia blanca y LCR. Posteriormente, las imágenes de PET-[¹⁸F]FBB también se registraron en un espacio común empleando SPM. Este procedimiento utilizó los campos de deformación obtenidos durante la segmentación de los datos de la TC para lograr una transformación más precisa¹³².

Para el análisis ulterior de los conjuntos de imágenes se realizaron varios experimentos que implican el cálculo del SUV de dos formas:

Por un lado, los datos de la PET-[¹⁸F]FBB se cuantificaron utilizando la información estructural de la TC. Específicamente, se calcularon los SUVs expresados como SUVRs utilizando solo aquellos vóxeles cuya posición corresponde a la sustancia gris de cada región en los datos de la TC (método propuesto). Este proceder permite la estimación de la captación exclusivamente cortical y se descarta la captación de los vóxeles no corticales (sustancia blanca, sustancia gris central y LCR intraventricular) para el análisis. Por otro lado, se estimaron los SUVR utilizando todos los vóxeles de cada región (método estándar o enfoque clásico).

En todos los casos se empleó la captación media del cerebelo como región de referencia^{20,89}.

Posteriormente, se analizaron las diferencias intra- e inter-sujetos (de pacientes con EA *versus* no EA) cuantificando la intensidad de captación en la PET considerando

los datos de la TC y sin considerarlos. Para ello se realizaron varios análisis utilizando la prueba t de Student, la técnica de análisis de la varianza (*Analysis of Variance* o ANOVA), el análisis discriminante de Fisher, el método de aprendizaje supervisado basado en Máquinas de Vectores Soporte (*Support Vector Machine* o SVM) y la Curva de Característica Operativa del Receptor (*Receiver Operating Characteristic* o ROC). En estos análisis se tuvo en cuenta la división de las 10 “meta-ROIs” (véase descripción en la sección 2.1.3.2).

2.3. ESTUDIO 3. “IMPACT OF AMYLOID-PET IN DAILY CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT FULFILLING APPROPRIATE USE CRITERIA”

Como se comentó anteriormente, este trabajo aborda la población de estudio no desde el punto de vista del procedimiento en sí, sino desde el punto de vista del clínico que solicita la exploración. De este modo se comparan el diagnóstico de presunción del paciente, el nivel de confianza en dicho diagnóstico y el tratamiento propuesto, antes y después de la realización de la PET-amiloide (pre y post-test).

El nivel de confianza en el diagnóstico de presunción inicial (y su modificación post-test) se analizó mediante las pruebas para muestras apareadas de Wilcoxon y MacNemar–Bowker. Las diferencias entre el plan de tratamiento inducidas por una exploración positiva o negativa se valoraron mediante una prueba χ^2 .

Una descripción más exhaustiva de los aspectos metodológicos de los tres estudios puede obtenerse específicamente en cada una de las publicaciones^{1,2,3}.

RESULTADOS

1. ESTUDIO 1: "USEFULNESS OF DUAL-POINT AMYLOID PET SCANS IN APPROPRIATE USE CRITERIA: A MULTICENTER STUDY"

En este trabajo se incluyeron un total de 47 pacientes, con una edad media de 63 años y con una proporción mayor de hombres (51,06%), como se puede observar en la tabla 9. Todos cumplían los Criterios de Uso Apropiado (AUC). En la tabla 10 se presenta la distribución de los pacientes según cada uno de los AUC.

Tabla 9. Descripción demográfica de los pacientes incluidos en el estudio 1

	CENTRO A (N=23)	CENTRO B (N=24)	TOTAL (N=47)
EDAD (AÑOS)	66,4	61,08	63,7±8,7* [42-79]
NÚMERO PACIENTES SEGÚN SEXO	Hombre: 14 (60,9%) Mujer: 9 (39,1%)	Hombre: 10 (41,7%) Mujer: 14 (58,3%)	Hombre: 24 (51,06%) Mujer: 23 (48,9%)

N=número de pacientes; * media ± desviación típica [intervalo de confianza];

Tabla 10. Número de pacientes distribuidos según Criterios de Uso Apropiado

AUC	NÚMERO DE PACIENTES (N=47)
DC leve persistente o progresivo inexplicable	11 (23,4%)
Criterios clínicos de EA posible de inicio o curso clínico atípicos	8 (17%)
Etiología mixta	3 (6,4%)
DC progresivo o demencia de inicio temprano (≤65 años)	25 (53,2%)

DC= deterioro cognitivo; AUC= Criterios de Uso Apropiado; N= número de pacientes; EA= enfermedad de Alzheimer

Una exhaustiva descripción de la población puede consultarse en el material suplementario del artículo¹. En síntesis, los resultados obtenidos al valorar la similitud entre la PET-FBBp y la PET-[¹⁸F]FDG muestran una asociación relevante entre ambos procedimientos, con todos los métodos de análisis empleados. A continuación, se detallan los resultados según los diferentes análisis realizados.

1.1. VALORACIÓN VISUAL MULTIEXPLORADOR

En lo referente a los informes elaborados a partir de la valoración visual de las imágenes, los investigadores emitieron el mismo informe para la exploración PET-FBBp en todos los pacientes excepto uno (considerado finalmente no concluyente). Los informes de PET-FBBp y de PET-[¹⁸F]FDG coincidieron en más del 80% de los pacientes. El índice kappa para la concordancia entre los informes de PET-FBBp y los de PET-[¹⁸F]FDG de cada examinador varió entre 0,79 y 0,86 (kappa ponderado: 0,75 - 0,78; $p < 0,001$). Además de esta concordancia global, cabe señalar que al correlacionar los informes de imagen con el diagnóstico definitivo, en términos generales, la PET-FBBp mostró una proporción mayor de exploraciones consideradas como normales respecto a la PET-[¹⁸F]FDG.

1.2. ANÁLISIS DE LA PRUEBA T DE STUDENT

El análisis de prueba t de Student no rechazó la hipótesis nula, es decir, no se observaron diferencias significativas entre los patrones de captación de la de PET-FBBp y de la PET-[¹⁸F]FDG para gran número de regiones que están relacionadas con el diagnóstico diferencial del DC y con la propia EA, con un 5% de significación.

En la figura 5 se representan sobre una plantilla de RM las 50 regiones que proporcionan valores de intensidad media similares (no se rechaza la hipótesis nula) en los exámenes PET-FBBp y en los de PET-[¹⁸F]FDG.

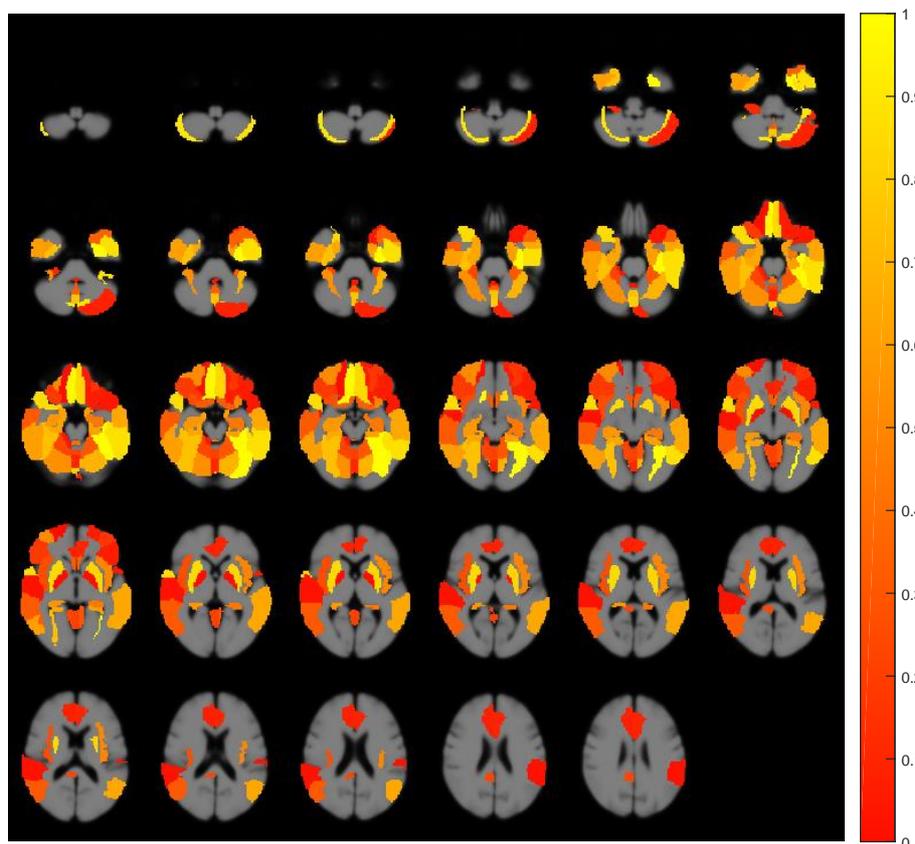


Figura 5. Regiones en las que el análisis de la prueba t de Student no rechaza la hipótesis nula para los datos de PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG

La escala de colores codifica el valor “p” estimado para cada región. Tomada de Segovia *et al.*¹.

1.3. ESTIMACIÓN DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

El cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (calculado para cada una de las 116 ROIs) también sugiere que las dos exploraciones tienen valores (intensidades) similares en estas regiones, coherente con los valores “p” obtenidos en la prueba t de Student. La relación entre las intensidades de PET-FBBp y de PET-[¹⁸F]FDG analizadas mediante este coeficiente se muestra en la figura 6. En este análisis del perfil de intensidad, las dos exploraciones mostraron un alto nivel de similitud.

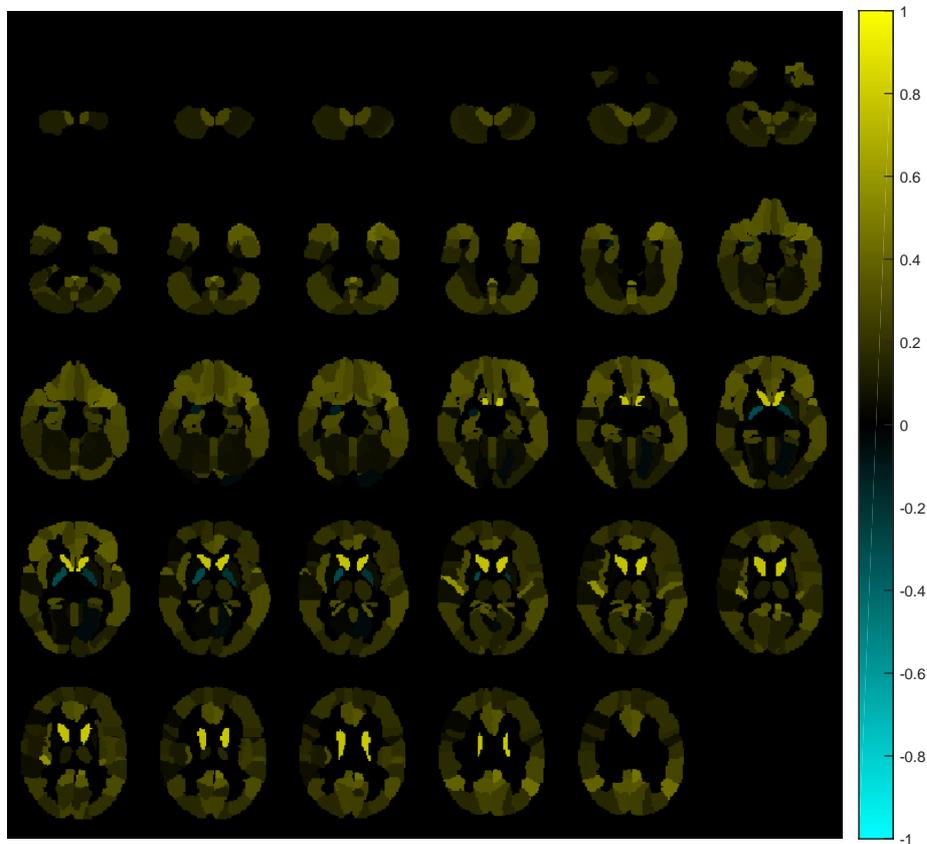


Figura 6. Mapa cerebral que contiene el coeficiente de correlación de Pearson para los datos de PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG

Se muestran cortes axiales en la posición -28, -26, -23, ..., 56 mm desde la comisura anterior. Tomada de Segovia *et al.*¹.

1.4. MÉTODO DEL GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN

El análisis de similitud entre los valores de la PET-FBBp y los datos de PET-[¹⁸F]FDG mediante el método del gráfico de Bland-Altman, para la intensidad media de las 10 “meta-ROIs” para la EA⁹³, se muestra en la figura 7.

Este método mostró que para las 10 “meta-ROIs”, todas menos dos medidas están dentro de los límites del acuerdo del modelo (una de ellas es claramente un valor atípico). Los pacientes con EA parecen tener medias más pequeñas (en ambas exploraciones) en el córtex parietal, en el córtex occipital y en el precúneo.

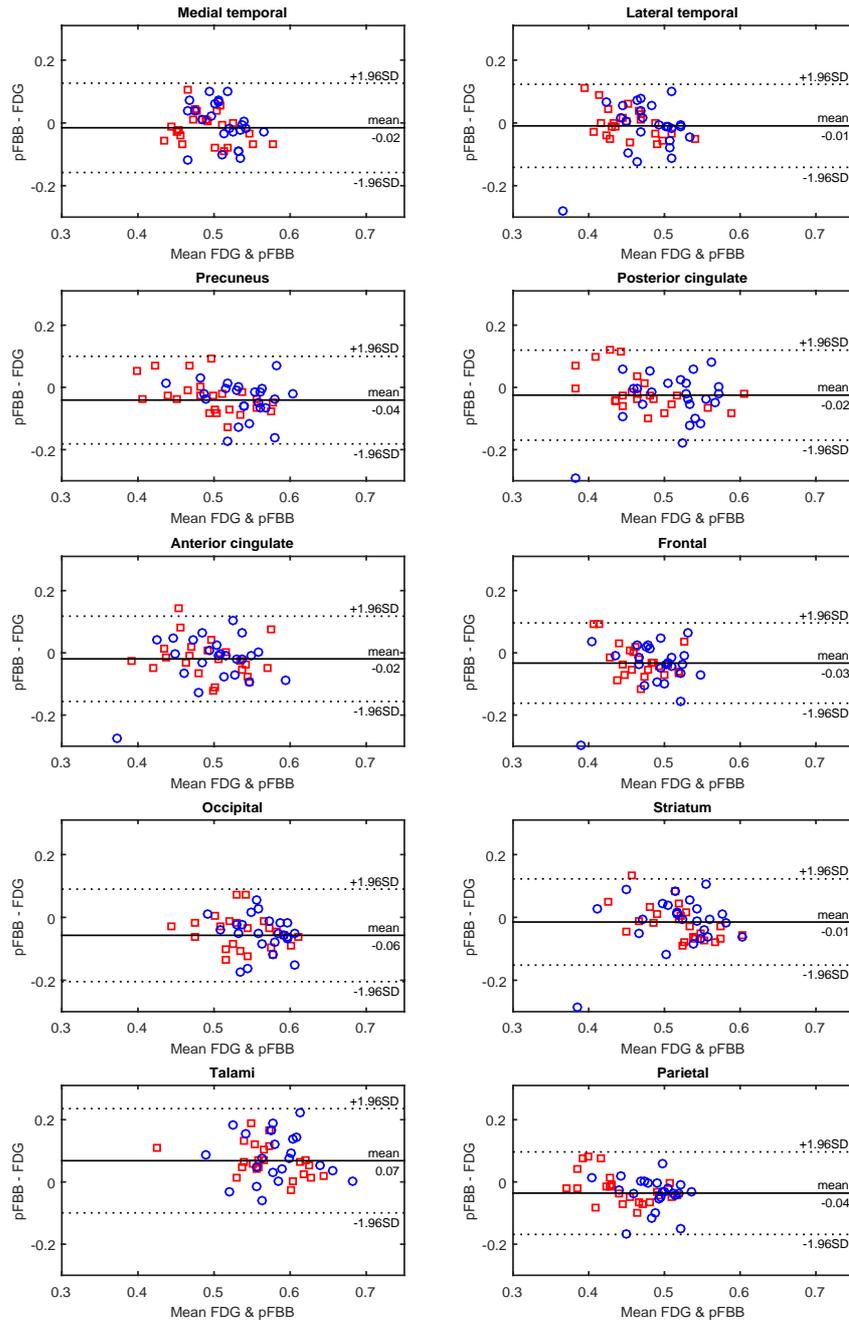


Figura 7. Gráficos de Bland-Altman para la intensidad media de las 10 “meta-Regiones De Interés”

Se emplearon los límites de acuerdo habituales (definidos como $\pm 1,96 \times$ desviación típica) y se representaron con una línea de puntos. Los pacientes con EA (enfermedad de Alzheimer) y sin EA están representados respectivamente por cuadrados rojos y círculos azules. Tomada de Segovia *et al.*¹

2. ESTUDIO 2: “USING CT DATA TO IMPROVE THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF ¹⁸F-FBB PET NEUROIMAGES”

Los detalles demográficos y la distribución de grupos de la población de estudio, constituida por 94 pacientes (72 del centro “A” y 22 del centro “B”), en su mayoría varones (54%), se exponen en la tabla 11. En el subgrupo de pacientes finalmente considerados como no enfermedad de Alzheimer (no EA), es necesario subrayar que se incluye una población relativamente heterogénea que contempla trastornos cognitivos finalmente adscritos a otros procesos: complejo demencia+Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o pacientes finalmente considerados psiquiátricos, entre otras afecciones.

Tabla 11. Detalles demográficos de los pacientes del estudio 2

ENFERMEDAD ALZHEIMER	SEXO		PACIENTES	EDAD		
	HOMBRE	MUJER		MEDIA	DE	RANGO
SI	23	28	51	63,43	6,32	49-74
NO	28	15	43	62,91	8,27	42-79

DE=desviación estándar.

Todos los análisis refrendan que el empleo de la TC en la evaluación semicuantitativa (cálculo de los SUVs) mejora la capacidad de clasificar correctamente a pacientes como EA frente a los no EA, tanto en términos de validez diagnóstica global (número de pacientes correctamente diagnosticados) como en la confianza de dicho diagnóstico (disminución en los intervalos de confianza). En los siguientes apartados se detallan los resultados obtenidos a partir de cada uno de los métodos de análisis.

2.1. CÁLCULO DE LOS VALORES DE CAPTACIÓN ESTANDARIZADOS RELATIVOS BASADO EN EL MÉTODO PROPUESTO Y ANÁLISIS DE LA PRUEBA T DE STUDENT

En la figura 8 se exponen gráficamente las ventajas de calcular los SUVRs a partir de los datos de la PET-[¹⁸F]FBB utilizando sólo vóxeles de la sustancia gris (método propuesto). Las diferencias entre grupos son mayores cuando se utiliza el cálculo de SUVRs sólo de los vóxeles de la sustancia gris.

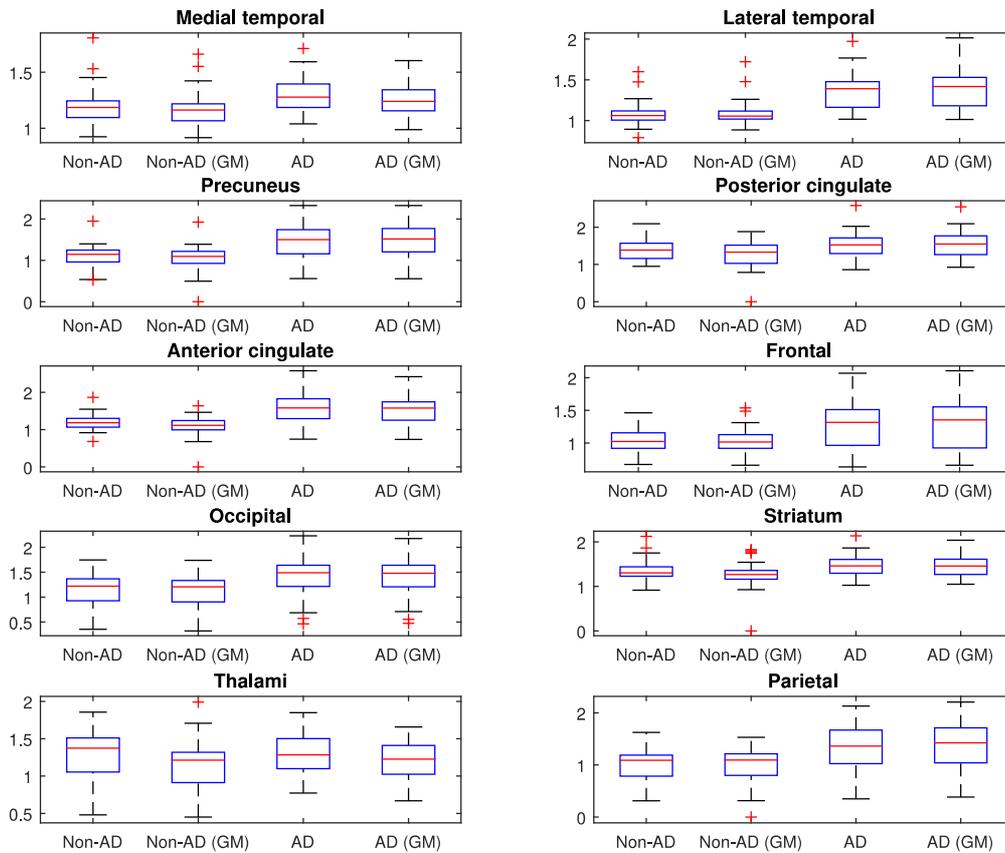


Figura 8. Valores de captación estandarizados de las regiones de referencia de las 10 “meta-Regiones De Interés”

Se puede apreciar los valores de captación estandarizados de las regiones de referencia (SUVrs) de las 10 meta-Regiones de Interés. *Non-AD*= no EA (enfermedad de Alzheimer); *GM*= *Gray matter*= sustancia gris. En cada cuadro azul, la marca central indica la mediana y los bordes superior e inferior del cuadro indican los percentiles 25 y 75, respectivamente. Los valores se agrupan según la clase a la que pertenecen (EA o no EA) y según cómo se calcularon: mediante todos los vóxeles (método estándar) y únicamente vóxeles de la sustancia gris (método propuesto). Tomada de Segovia *et al.*².

El análisis de la prueba t de Student comprobó que las regiones objetivo de la EA (área temporal lateral, el précuneo, el cíngulo posterior y el anterior) muestran diferencias significativas entre grupos de pacientes con EA y sin EA en las imágenes de la PET-[¹⁸F]FBB, pero no en la TC. Véase la figura 9.

Las imágenes PET-[¹⁸F]FBB de los pacientes con EA tienen una carga amiloidea mayor que aquéllos que no tienen EA. Sin embargo, la TC del subgrupo EA no mostró ser significativamente diferente de la del subgrupo no EA

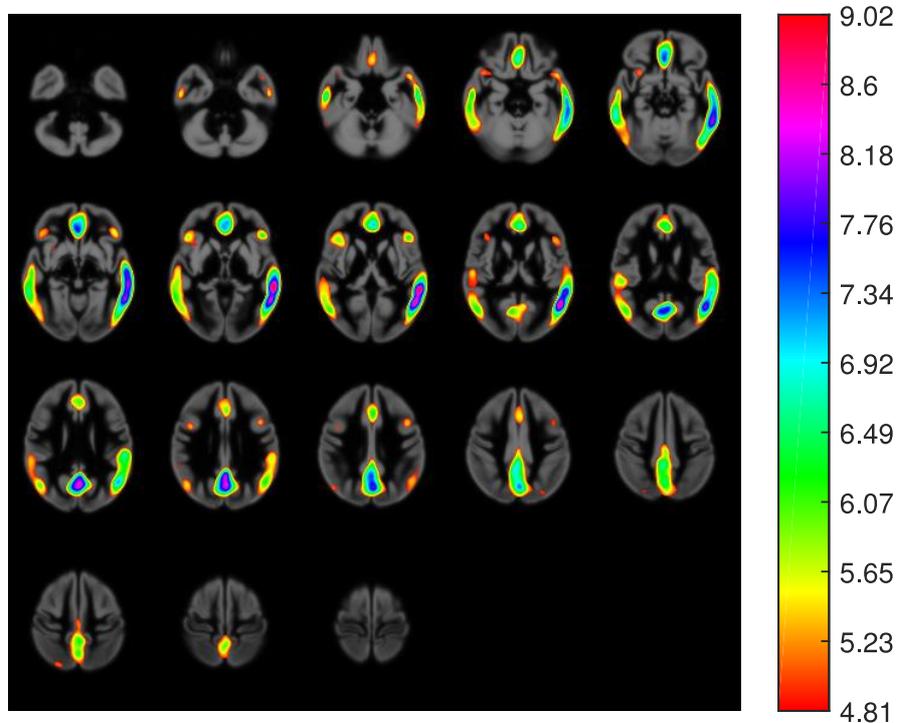


Figura 9. Áreas con diferencias significativas entre grupos en la PET-[¹⁸F]FBB

Las diferencias significativas corresponden a una $p < 0,05$, con corrección por comparaciones múltiples. La escala de colores codifica los valores del estadístico t (valores por debajo de 4.81 no son significativos). Tomada de Segovia *et al.*².

2.2. ANÁLISIS DE LA VARIANZA Y ANÁLISIS DISCRIMINANTE DE FISHER

El ANOVA (véase tabla 12) y el análisis discriminante de Fisher (véase figura 10) corroboraron que el cálculo del SUVR con el método propuesto, a partir de los datos PET-[¹⁸F]FBB analizando solo los vóxeles de sustancia gris con la información que suministra la TC de la PET/TC, separa mejor los pacientes EA de los no EA (las diferencias entre los grupos son mayores).

Tabla 12. Diferencias entre la captación media en las “meta-Regiones De Interés” entre pacientes con y sin enfermedad de Alzheimer. Se incluyen estadísticos F y sus valores p correspondientes

REGIÓN	SUVR MÉTODO ESTÁNDAR		SUVR MÉTODO PROPUESTO	
	ESTADÍSTICO F	VALORp	ESTADÍSTICO F	VALOR p
TEMPORAL MEDIAL	7,9922	0,0058	6,6137	0,0117
TEMPORAL LATERAL	50,3387	0,0000	53,6227	0,0000
PRECÚNEO	27,7957	0,0000	34,3257	0,0000
CÍNGULO POSTERIOR	4,5438	0,0357	13,6022	0,0004
CÍNGULO ANTERIOR	37,1421	0,0000	41,8245	0,0000z
FRONTAL	15,2235	0,0002	18,1024	0,0001
OCCIPITAL	17,4945	0,0001	17,9269	0,0001
ESTRIADO	6,2384	0,0143	12,1945	0,0007
TÁLAMO	0,0437	0,8349	0,7259	0,3964
PARIETAL	19,0551	0,0000	22,6125	0,0000

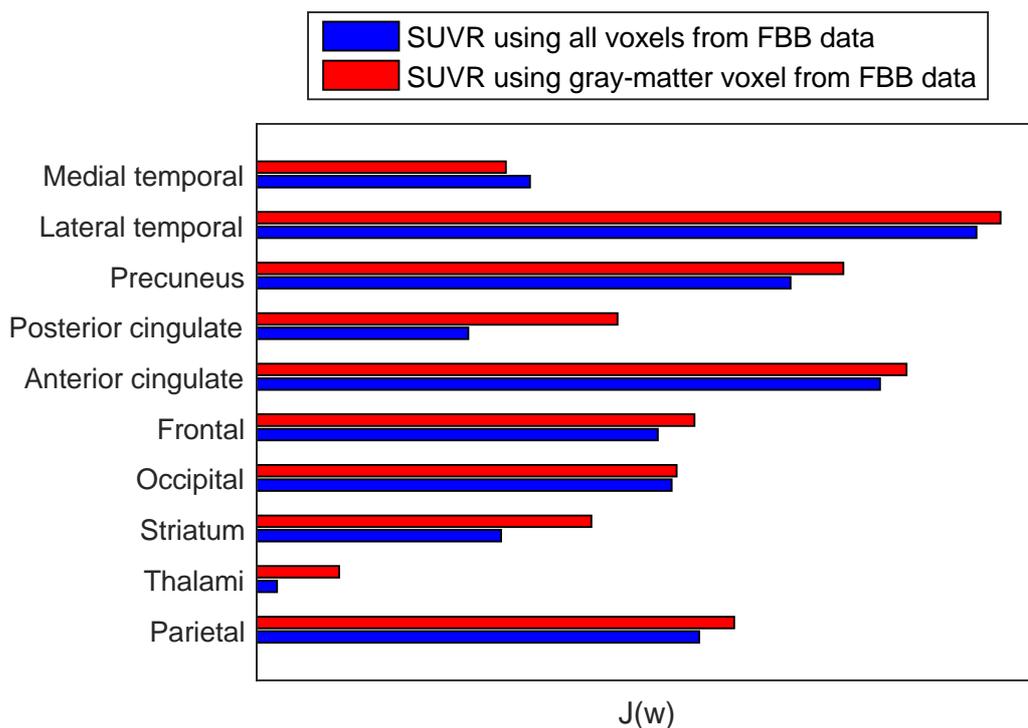


Figura 10. Razón discriminante de Fisher para los valores de captación estandarizados de las regiones de referencia de las 10 “meta- Regiones De Interés ”

Valores de la razón discriminante de Fisher para los valores de captación estandarizados de las regiones de referencia (SUVRs) calculados utilizando sólo los vóxeles de sustancia gris (rojo) y todos los vóxeles (azul). Para 9 de las 10 Regiones De Interés, el cálculo de SUVR que consideró sólo la sustancia gris de los datos de la PET- ^{18}F FBB (método propuesto) separó a los grupos de pacientes en mayor medida que al calcular con el método estándar. Tomada de Segovia *et al.*².

2.3. CLASIFICACIÓN DE MÁQUINAS DE VECTORES SOPORTE Y CURVA DE CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR

La clasificación mediante SVM y las curvas ROC mostraron que, cuando se usan como características los SUVRs calculados con el método propuesto (utilizando sólo los vóxeles de la sustancia gris) se obtienen tasas de precisión mayores (véase la tabla 13).

Tabla 13. Medidas de clasificación obtenidas por un clasificador de Máquinas de Vectores Soporte al separar sujetos con y sin enfermedad de Alzheimer utilizando datos de la PET-^[18F]FBB

DATOS DE PET-^[18F]FBB UTILIZADOS COMO CARACTERÍSTICAS	PRECISIÓN (%)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
SUVR (TODOS LOS VÓXELES)	81,91	78,43	86,05
SUVR (VÓXELES DE LA SUSTANCIA GRIS)	82,98	76,47	90,70
INTENSIDAD DEL VÓXEL (TODOS LOS VÓXELES)	81,91	80,39	83,72
INTENSIDAD DEL VÓXEL (VÓXELES DE LA SUSTANCIA GRIS)	86,17	84,31	88,37

A continuación, en la figura 11 se exponen los resultados del análisis mediante curvas ROC de los datos procedentes del abordaje con SVM. Como se ha expuesto anteriormente, la mayor área bajo la curva la ofrece el empleo exclusivo de los vóxeles de la sustancia gris tras la segmentación con la TC.

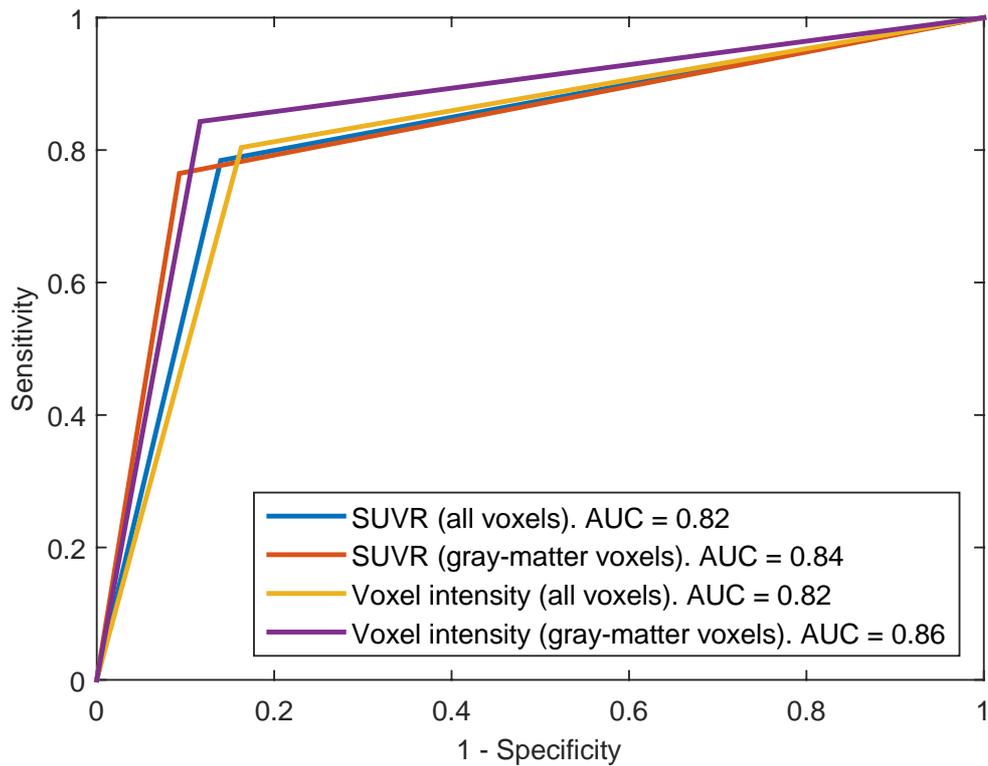


Figura 11. Curvas de Característica Operativa del Receptor para los 4 procedimientos de Máquinas de Vectores Soporte implementados en este trabajo

AUC= área bajo la curva. Tomada de Segovia *et al.*².

La clasificación SVM realizó una separación precisa de los grupos (precisión superior al 80% para los 4 conjuntos de características estudiados).

3. ESTUDIO 3. “IMPACT OF AMYLOID-PET IN DAILY CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT FULFILLING APPROPRIATE USE CRITERIA”

Del conjunto de la población atendida (entre enero del año 2014 y junio del año 2018) en ambas CBNU (7200+3600 = 13500), en 211 pacientes se consideró pertinente realizar una exploración PET-amiloide. La edad media del grupo de estudio fue de 63,54 años y un 55% del total fueron mujeres. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Características basales de la población del estudio 3

	CENTRO A (N=112)	CENTRO B (N=99)	TOTAL (N=211)
EDAD	61,8 ± 6,5 [60,6-6]	65,5±5,7 [64,3+66,6]	63,54±6,4 [62,7-64,4]
SEXO	Hombre: 55 (49%) Mujer: 57 (51%)	Hombre: 41 (41%) Mujer: 58 (59%)	Hombre: 96 (45%) Mujer: 115 (55%)
PACIENTES CBNU	7200	6300	13500

N=número de pacientes; CBNU= Unidad de neurología cognitivo-conductual.

En la celda de la edad: media ± desviación típica [intervalo de confianza]; en la de pacientes de CBNU: estimación de pacientes atendidos durante el período de reclutamiento (Enero/2014-Junio/2018).

Tabla 14. Continúa

AUC	CENTRO A (N=112)	CENTRO B (N=99)	TOTAL (N=211)
DC LEVE PERSISTENTE O PROGRESIVO INEXPLICABLE	17 (15,2%)	33 (33,3%)	50 (23,7%)
CRITERIOS CLÍNICOS DE EA POSIBLE DE INICIO O CURSO CLÍNICO ATÍPICOS	22 (19,6%)	33 (33,3%)	55 (26,1%)
ETIOLOGÍA MIXTA	15 (13,4%)	5 (5,1%)	20 (9,5%)
DC PROGRESIVO O DEMENCIA DE INICIO TEMPRANO (≤65 AÑOS).	58 (51,8%)	28 (28,3%)	86 (40,7%)

AUC= Criterios de Uso Apropriado; DC= deterioro cognitivo; EA= enfermedad de Alzheimer.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron muy elocuentes y se consideran de utilidad práctica para el facultativo experto en DC en la medida que mejora la confianza diagnóstica y modifica el abordaje terapéutico. Se describen los resultados en los siguientes apartados.

3.1. MEJORA DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA

La PET-amiloide fue positiva en 118 pacientes (55,9%) y negativa en 93 (44,1%).

La PET-amiloide modificó significativamente la confianza en el diagnóstico. Las categorías de mayor confianza diagnóstica aumentaron significativamente.

Antes de la PET-amiloide, el grado de confianza diagnóstica más frecuente fue el de probabilidad intermedia (51,2%), y después fue el de probabilidad alta (32,2%), como se puede observar en la figura 12³.

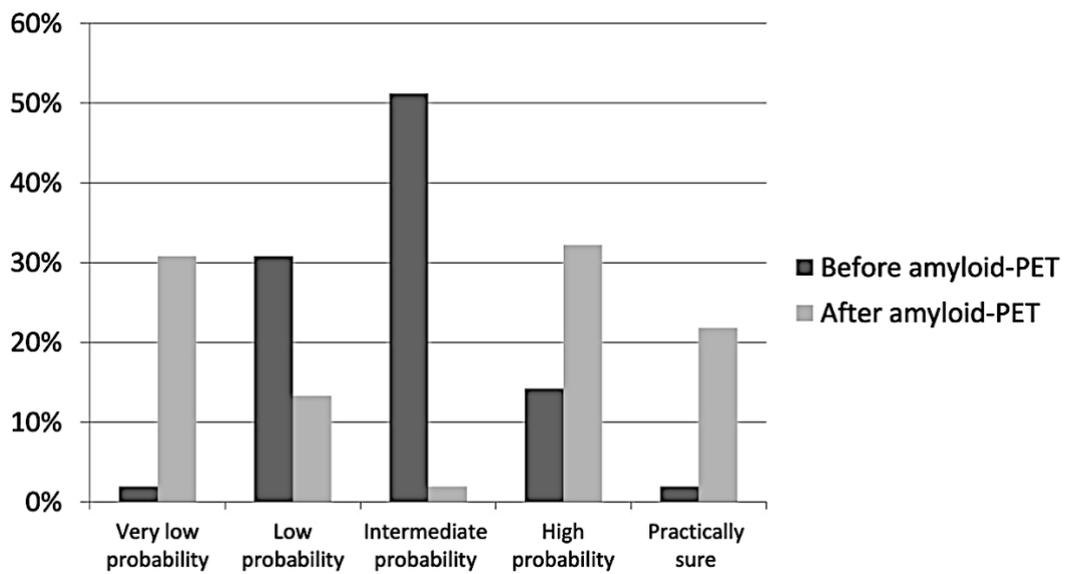


Figura 12. Confianza diagn3stica antes y despu3s de la PET-amiloide

p=0,05; Wilcoxon test. Tomada de Trivi3o et al.3.

Tambi3n se evalu3 el an3lisis de la confianza diagn3stica en funci3n de los resultados de la PET-amiloide. Antes de la realizaci3n de la PET-amiloide, tanto en el grupo con resultado negativo como positivo, la categor3a m3s frecuente fue la de probabilidad intermedia (45,7% y 55,1%, respectivamente), como se observa en la figura 13³.

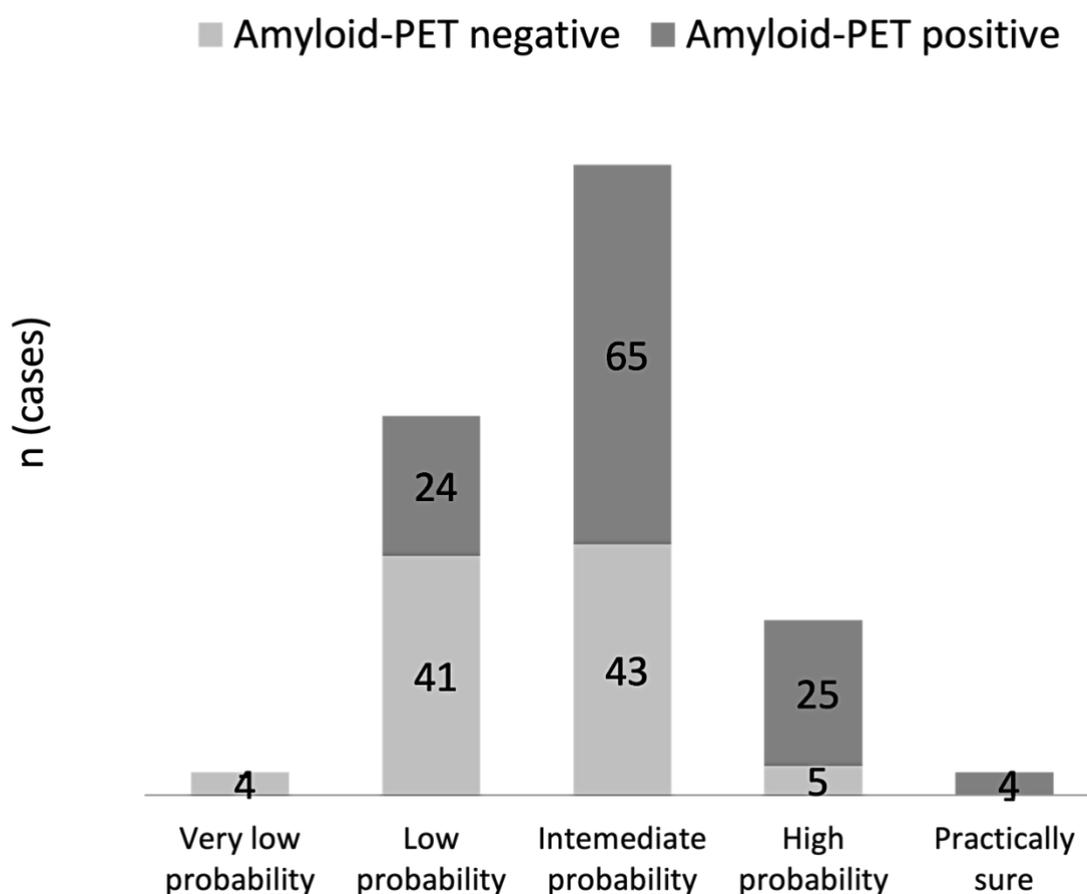
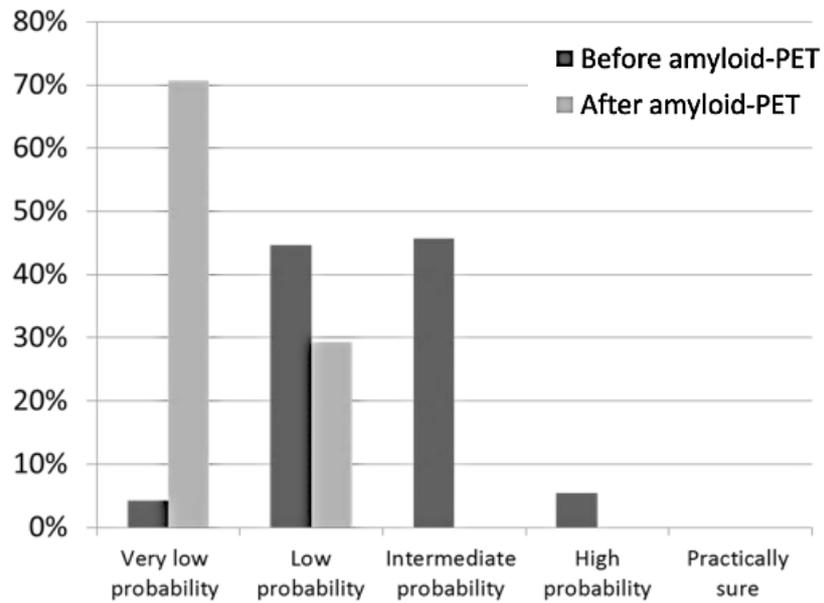


Figura 13. Confianza diagnóstica antes de la PET-amiloide, según su resultado

Tomada de Triviño et al.3.

El análisis de la confianza diagnóstica después de la realización de la PET-amiloide mostró una distribución muy diferente. En el grupo con resultado PET-amiloide negativo las categorías más frecuentes fueron probabilidad muy baja (70,7%) y baja (29,3%); mientras que en el grupo con resultado PET-amiloide positivo fueron probabilidad alta (57,6%) y prácticamente seguro (39%). Estos resultados se exponen gráficamente en la figura 14³.

PET (-) cases



PET (+) cases

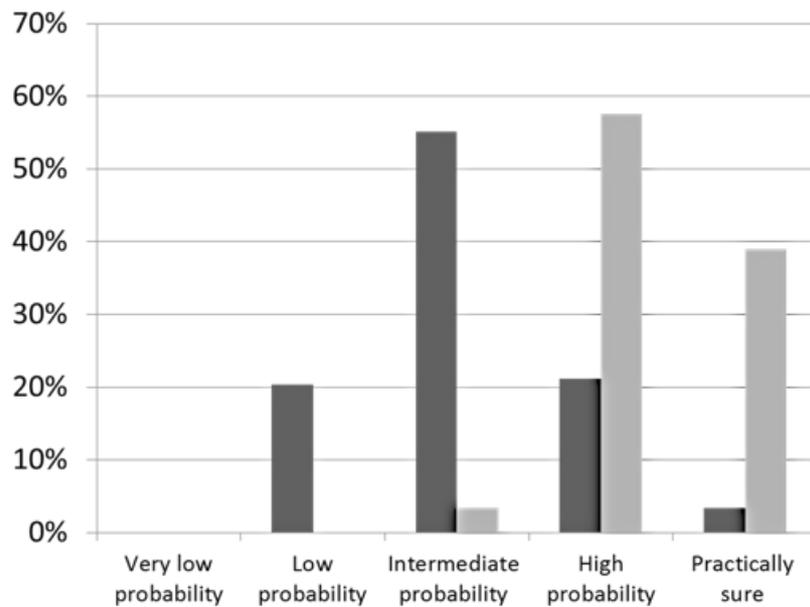


Figura 14. Confianza diagn3stica antes y despu3s de la PET-amiloide, seg3n su resultado

Tomada de Trivi3o *et al.*³.

Evidentemente, la PET-amiloide tiene mayor repercusión en las categorías de probabilidad intermedia que habitualmente están relacionadas con un mayor nivel de incertidumbre (véase figura 15³).

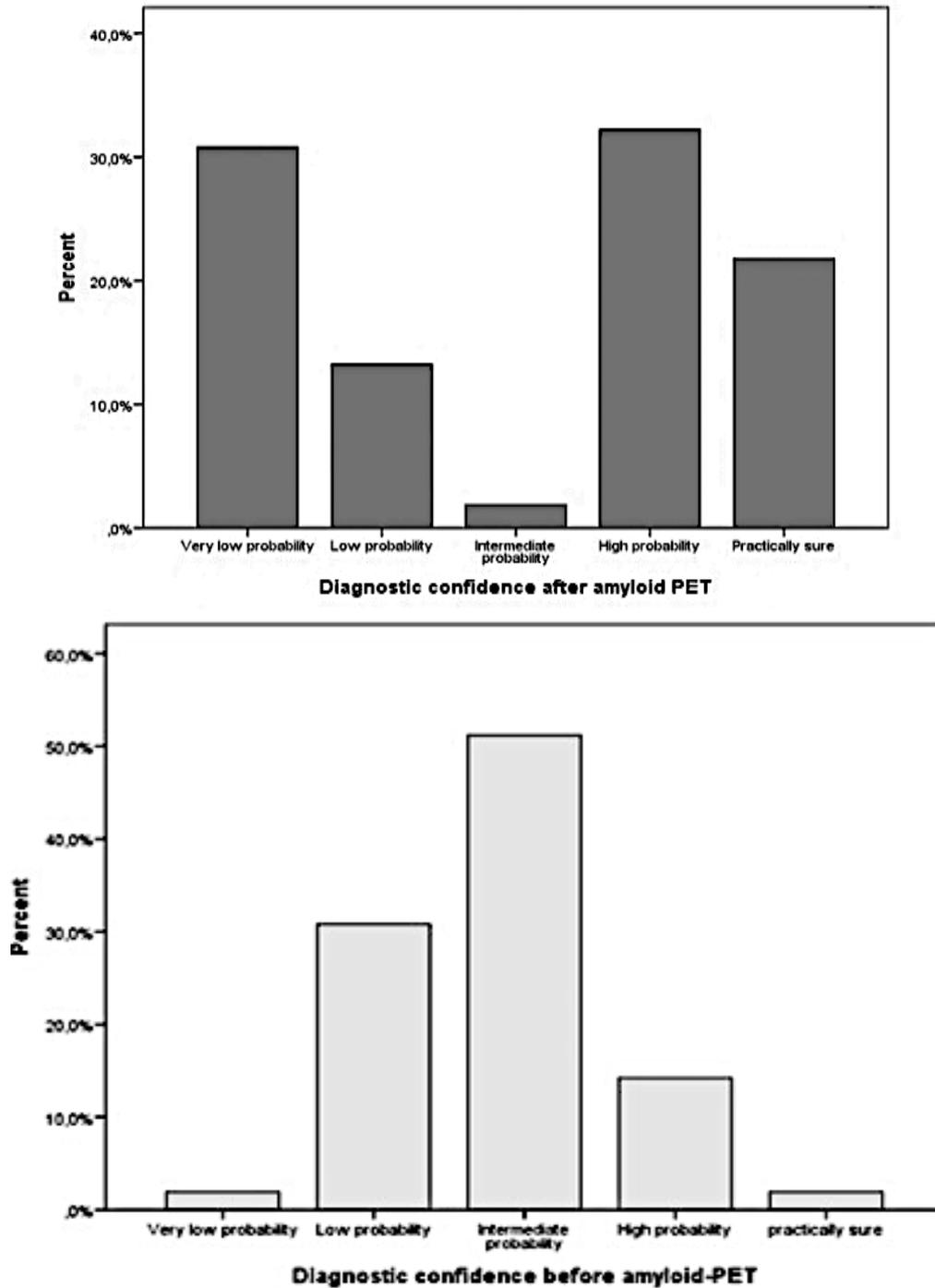


Figura 15. Cambio en la confianza diagnóstica antes y después de la PET-amiloide Tomada de Triviño *et al.*³.

	Very low probability	Low probability	Intermediate probability	High probability	Practically sure
Very low probability	4	0	0	0	0
Low probability	38	3	3	20	1
Intermediate probability	19	24	1	48	16
High probability	4	1	0	0	25
Practically sure	0	0	0	0	4

Figura 15. Continúa

Cambio en la confianza diagnóstica antes y después de la PET-amiloide
Tomada de Triviño et al.³.

El resultado de la PET-amiloide influyó en la confianza diagnóstica de la mayoría de la muestra, es decir, en 194 pacientes (93,4%). Únicamente el resultado de la PET-amiloide no influyó en 14 de 211 pacientes (6,6%).

Se valoró la modificación de la confianza diagnóstica agrupando las categorías de mayor confianza (probabilidad muy baja y prácticamente seguro) y las de menor confianza (probabilidad baja, intermedia y alta). Se encontró que la confianza diagnóstica no se modificó para aquellos casos con una mayor confianza pre-PET (8 pacientes). Sin embargo, en el 50,7% de los casos con menor confianza diagnóstica pre-PET, los resultados de la PET-amiloide condicionaron un aumento del grado de confianza ($p < 0,001$, prueba de McNemar).

3.2. MODIFICACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO

La realización de la PET-amiloide supuso una modificación significativa en el abordaje terapéutico de los pacientes.

Antes de la PET amiloide 80 pacientes (37,9%) recibían un tratamiento específico para la EA y 131 pacientes no lo habían iniciado (62,1%). Después de la PET-amiloide 119 pacientes recibían un tratamiento específico y 92 pacientes no lo recibían.

La intención terapéutica se modificó en 93 pacientes (44,1%) porque 27 pacientes (33,8%) de los 80 pacientes con tratamiento específico antes de la PET-amiloide dejaron de recibirlo tras la PET-amiloide (resultado negativo); mientras que 66 pacientes (50,4%) de los 131 sin tratamiento específico antes de la PET-amiloide, lo iniciaron tras la PET-amiloide (resultado positivo).

En los restantes 118 pacientes no se modificó la intención terapéutica (55,9%), de los cuales 52 pacientes (44,1%) obtuvieron un resultado PET-amiloide positivo y en 66 pacientes (55,9%) el resultado de la PET-amiloide fue negativo.

Un total de 118 pacientes tuvieron un resultado PET-amiloide positivo (66 de 93 pacientes que iniciaron tratamiento y 52 de 118 pacientes sin modificación de la intención terapéutica). En 93 pacientes la PET-amiloide fue negativa (en 27 de 93 pacientes que modificaron la intención terapéutica y 66 de 118 pacientes en los que no se modificó). Por tanto, un resultado positivo en la PET-amiloide condicionó cambios en el manejo terapéutico en 66 de 118 pacientes (55,9%) frente al resultado negativo en 27 de 93 pacientes (29%) ($p < 0,001$, prueba χ^2).

Los cambios en el manejo terapéutico de los pacientes, antes y después de la PET amiloide, se representan gráficamente en la figura 16.

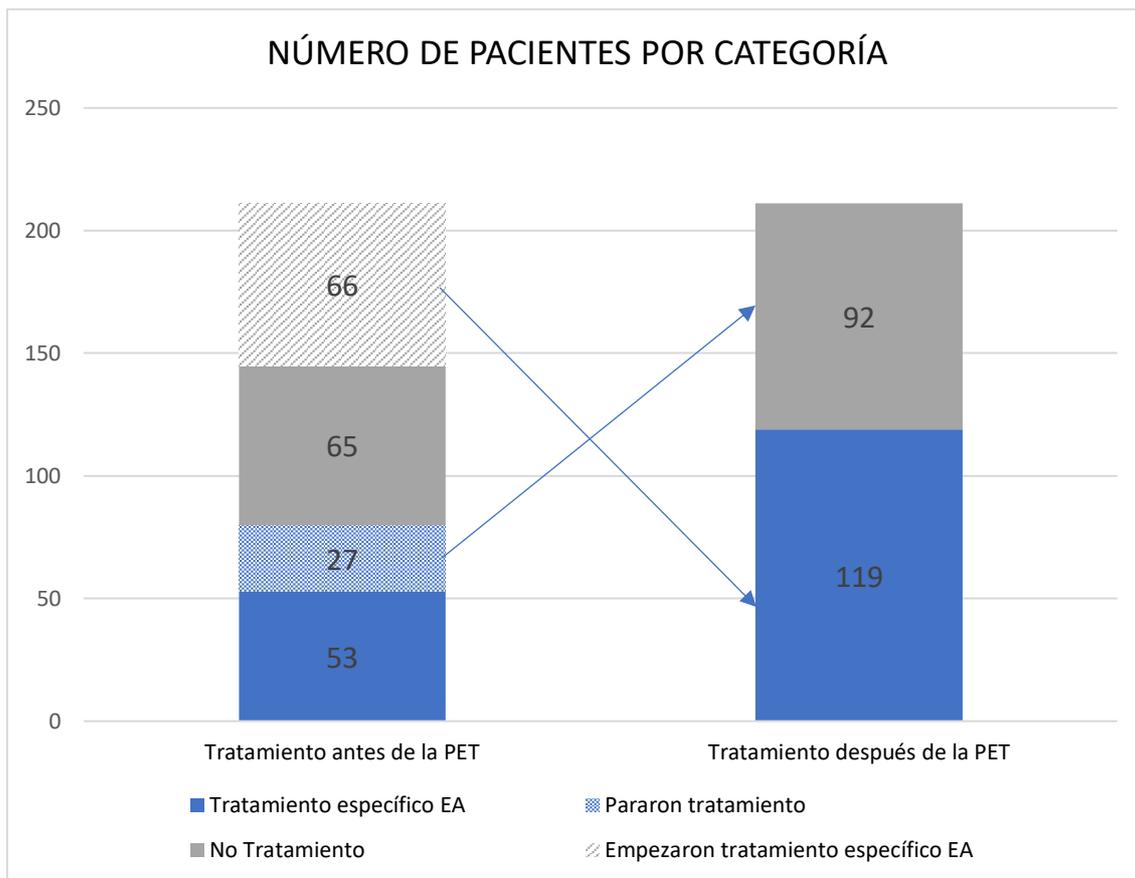


Figura 16. Cambios en el manejo terapéutico antes y después de la PET-amiloide

El tratamiento en el subgrupo de confianza diagnóstica de probabilidad intermedia pre-PET se modificó en más de la mitad de los pacientes (56 de 108 pacientes=51,9%). De estos, 42 pacientes (75%) tuvieron un resultado de PET-amiloide positivo, mientras que en los 14 pacientes restantes (25%) fue negativo. En 52 de 108 pacientes (48,1%) no se modificó el manejo terapéutico: 23 pacientes (44,2%) con resultado PET-amiloide positivo y 29 pacientes (55,8%) con PET-amiloide negativo.

La totalidad de los resultados de la línea de investigación se puede consultar en cada una de las publicaciones^{1,2,3}.

DISCUSIÓN

El grupo de trabajo en el que se desarrolla la presente línea de investigación contempló en su momento realizar la discusión de esta memoria en términos similares a los empleados en cada uno de los artículos que en ella se consideran. Sin embargo, se valoró de mayor interés comentar los aspectos más destacables de dichos trabajos no tanto por su importancia en el momento en el que se elaboraron, sino por su posible aportación en la actualidad.

Nuestro primer trabajo “*Usefulness of Dual-Point Amyloid PET Scans in Appropriate Use Criteria: A Multicenter Study*”¹, ha sido citado en siete publicaciones relevantes en la materia, externas al grupo de investigación¹³³⁻¹³⁹. En ellas se hace referencia a los aspectos metodológicos y clínicos de su empleo.

La pregunta de investigación que subyace en todas estas publicaciones es similar a la que se realizó el grupo de investigación en el año 2014-2015: ¿es útil emplear la técnica de doble fase de la PET-amiloide? Nuestra respuesta fue clara y afirmativa y la de otros autores también.

Desde el momento de la publicación de nuestros resultados, ha habido un incremento significativo de publicaciones, aparte de las mencionadas, que apoyan la utilización del protocolo de doble fase (*coffee-break, dual-time, dual-point o one-stop-shop*) para el diagnóstico del DC y de la EA de modo sistemático. En estos estudios se han utilizado el [¹⁸F]FBB¹⁴⁰⁻¹⁴³, el [¹⁸F]florbetapir^{88,134,144,145}, el [¹⁸F]flutemetamol^{141,145}, el [¹¹C]C-PiB¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ y el [¹⁸F]florapronol¹⁴⁹.

Si bien la relativa heterogeneidad en la metodología empleada en estos trabajos limita su comparabilidad absoluta, la evidencia existente corrobora la tendencia de los estudios iniciales^{64,89-103} (véase la tabla 5 de la introducción de esta memoria): las imágenes de perfusión cerebral dinámicas obtenidas en los primeros 10 minutos tras la inyección del radiofármaco^{90,95,97,100,145,147,148} o estáticas^{136,145} (incluso las adquisiciones dinámicas exclusivamente en los dos primeros minutos^{88,101} o estáticas

de un minuto postinyección¹³⁶) ofrecen un patrón similar al obtenido mediante la exploración del metabolismo glucídico cerebral con PET-[¹⁸F]FDG.

Esta similitud no está exenta de repercusiones, la principal es que esta imagen precoz (a caballo entre la perfusión y el metabolismo glucídico cerebral, en opinión del grupo de investigación¹), puede considerarse como una herramienta válida para valorar el deterioro cerebral (los defectos pueden interpretarse como reflejo de la neurodegeneración^{134,145,147}). Por tanto, estas imágenes de doble fase se consideran una ventaja de la imagen PET-amiloide, como potencial biomarcador de disfunción neuronal, incluso comparativamente con los biomarcadores de LCR⁴⁷, están listas para ser implementadas en los ensayos clínicos⁴⁸ y tienen un gran potencial para impactar en el futuro algoritmo diagnóstico de las demencias^{19,47}.

El conocimiento sobre las imágenes precoces de amiloide continúa ampliándose. Recientemente, se han comparado las primeras fases de perfusión de un radiotrazador tau ([¹⁸F]PI-2620) con las precoces de un radiofármaco de amiloide ([¹⁸F]flutemetamol), comprobando su similitud para mostrar defectos de perfusión en pacientes con diversas enfermedades neurodegenerativas (incluyendo la propia EA o taupatías del grupo 4R)¹⁵⁰.

Empleando una metodología similar a la descrita en los trabajos de nuestro grupo, algunos autores proponen aplicar algoritmos de inteligencia artificial (en concreto el aprendizaje profundo o *deep learning*) en las imágenes de la fase precoz. Mediante dichos procedimientos la inclusión de las imágenes precoces en modelos predictivos (como apoyo complementario al resultado de las imágenes PET-amiloide), mejora la validez diagnóstica de la EA (vs controles)¹⁵¹ e incluso permite predecir los patrones de captación de la PET-amiloide tardía¹⁵².

Una importante limitación de este trabajo consiste en la falta de confirmación de la similitud entre ambos procedimientos (PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG), al no haber contrastado los resultados con estudios específicos de cinética basada en extracciones múltiples o con otras estimaciones no invasivas del FSCr (*v.gr.* RM). En el momento de

la concepción de este trabajo, el grupo de investigación consideró que el paralelismo de ambos procedimientos con el FSCr había sido razonablemente constatado mediante estudios de cinética simplificados^{87,89}. Del mismo modo, esta similitud ya había sido asumida por otros grupos que, al igual que el nuestro, pretendían ahondar no tanto en aspectos de farmacocinética sino en el carácter sustitutivo entre ambas exploraciones⁹¹⁻⁹³.

En este sentido (relación entre la PET-FBBp \approx FSCr \approx PET-[¹⁸F]FDG), cabe mencionar que en nuestra serie existe una proporción mayor de exploraciones PET-FBBp consideradas como normales respecto a la PET-[¹⁸F]FDG. Este dato está en consonancia con otros estudios que apuntan a una menor sensibilidad de la PET-[¹⁸F]FDG^{88,134,142} (para el [¹¹C]C-PiB^{95,97,99}, el [¹⁸F]florbetapir¹⁰¹ y, como nosotros pudimos comprobar, para el PET-[¹⁸F]FBB¹). Dicho de otra manera, el estudio del metabolismo glucídico (la PET-[¹⁸F]FDG) es superior a los estudios de perfusión (FSCr estimada con PET-FBBp) para discriminar la demencia por EA y el DCL con presencia de A β respecto a los controles^{88,95,99}.

Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que las imágenes PET-[¹⁸F]FDG pueden mostrar una disminución más severa de la captación del radiofármaco en la neurodegeneración¹⁴² dado que la rCMRglc refleja no solo el FSC (déficit de perfusión sanguínea) sino también “procesos adicionales que requieren glucosa” como el deterioro por la disminución de la actividad neuronal y por la pérdida de neuronas^{88,95,134,145}.

Además, los cambios en el FSCr se producen más tarde que los del metabolismo (rCMRglc) en la cascada de biomarcadores^{30,36,83} por lo que con la gravedad el patrón hipometabólico empeora más que el patrón de hipoperfusión⁸². Nuestra población más joven (EA prodrómica) podría presentar un patrón de hipometabolismo más acusado que de hipoperfusión. Otro hecho que podría acontecer es un aumento paradójico de la perfusión en las fases tempranas y preclínica de la EA, que se ha informado y explicado como una respuesta compensatoria a la patología por A β ¹⁴³. Sería interesante contar con series largas de pacientes a los que se les realice el protocolo de doble fase con una metodología homogénea (se precisan protocolos

estandarizados que incluyan, entre otros, el marco de tiempo de realización de la exploración óptimo y la región de referencia idónea para calcular el SUV), incluso que se adquiriera en los nuevos equipos PET/RM (dado que la combinación de estos dos biomarcadores de imagen mejora la precisión diagnóstica^{19,47,134}) e idealmente utilizando softwares para extraer la información dual¹³⁴.

Pero fuera de estas consideraciones propias de un contexto exclusivo de investigación, no debe olvidarse que estas imágenes pueden emplearse en la clínica habitual y que aportan una información complementaria con valor diagnóstico (precoz y diferencial) y pronóstico¹⁵³. Estudios recientes proponen su uso en condiciones clínicas reales de forma sistemática para sustituir a la PET-[¹⁸F]FDG, que sólo se realizaría en caso de discrepancia entre las imágenes y la clínica como un estudio adicional ¹⁴⁵.

Más allá de la respuesta afirmativa con respecto a la utilidad del protocolo de doble fase, es relevante realizar algunas consideraciones referentes a su empleo y rendimiento diagnóstico.

En un marco teórico, ante una exploración PET-amiloide con un resultado positivo [A+], la adquisición precoz sólo puede aportar información en tres sentidos según su resultado^{30,32} (Ver tabla 4):

- Normal ([A+, N-]): sugiere que probablemente el paciente se encuentra en las fases precoces del proceso de neurodegeneración (etapas iniciales de la cascada de amiloide)[N-] y las manifestaciones clínicas y en las técnicas de imagen son escasas. Esto se explicaría debido a que los hallazgos patológicos de la EA pueden preceder al inicio de la demencia entre 15 y 20 años^{8,25,48}.
- Patrón de perfusión/metabolismo similar al descrito para la EA ([A+, N+]): en este caso, probablemente el proceso de neurodegeneración está en curso [N+]. La exploración precoz mejoraría la precisión diagnóstica para una probable EA [A+] y añadiría el valor pronóstico de progresión [N+]¹⁵³.

- Patrón de perfusión/metabolismo alterado, pero no asignable a una forma de deterioro primario ([A+, N-]).

Se pueden realizar reflexiones similares en sentido contrario, es decir, en el caso de una exploración PET-amiloide negativa [A-], que descarta la EA⁴⁸, la adquisición precoz aportaría la siguiente información según su resultado^{30,32} (ver tabla 4):

- Normal ([A-, N-]): apoya la compatibilidad con la normalidad.
- Patrón de perfusión/metabolismo similar al descrito para la EA ([A-, N+]): Cabe plantearse cualquier entidad (no EA [A-]) que pueda ofrecer este patrón (v.g. enfermedad por cuerpos de Lewy). En nuestra serie ningún paciente mostró este resultado¹.
- Patrón de perfusión/metabolismo alterado, pero no asignable a una forma de deterioro primario ([A-, N-]): v.g. hipocaptación frontal global difusa adscrita a un proceso depresivo. Esta situación hace poco probable que la sintomatología pueda deberse a una EA.

Estas reflexiones se realizan en la discusión específica del artículo mencionado¹ y también en los subsiguientes^{2,3}. Evidentemente, en esta secuencia de razonamientos no se debe olvidar que, a efectos diagnósticos, el peso principal de la exploración de doble fase lo aporta la adquisición tardía o estándar de la PET-amiloide (PET-FBBs o PET-[¹⁸F]FBB). Si la fase tardía (PET-FBBs) es positiva, el empleo de la fase precoz (PET-FBBp) aporta información diagnóstica complementaria dado que puede ayudar a estimar la severidad del deterioro en este subgrupo de pacientes^{92,102}. Si la fase tardía (PET-FBBs) es negativa, coincidimos con otros autores^{91,145} en que la fase precoz (PET-FBBp) puede facilitarnos un patrón de distribución del radiofármaco que oriente a un DC específico de causa no EA.

Sin embargo, en la realidad asistencial diaria la PET-amiloide no se realiza en condiciones ideales de investigación y la utilidad del procedimiento depende de otros factores que hay que tener en cuenta. Para ilustrar esta idea se extrae la figura 3 de la publicación en la prestigiosa revista *Seminars in Nuclear Medicine* de Satoshi

Minoshima, uno de los mayores referentes mundiales en el tema que nos atañe: “Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer’s Disease and Other Types of Dementing Disorders”⁵⁴. En esta publicación se subraya lo diferente que puede ser el rendimiento diagnóstico de un procedimiento (en su análisis hace referencia a la PET-[¹⁸F]FDG), según la probabilidad pre y post-test, incluyendo curvas específicas para poder establecer la ganancia diagnóstica o valor añadido (véase figura 17).

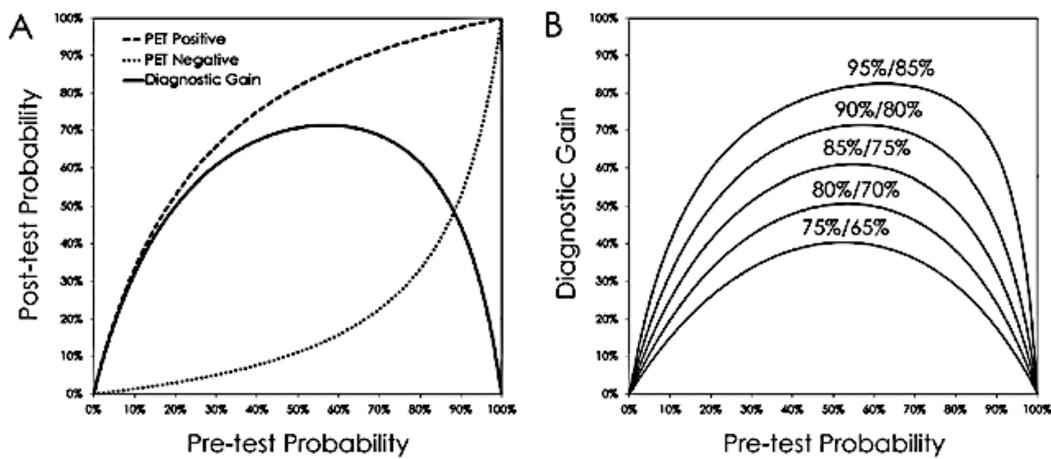


Figure 3 Pretest / post-test probability graph and diagnostic gain. In A, ¹⁸F-FDG PET sensitivity and specificity to detect disease is assumed to be 90% and 80%, respectively. At a high pretest probability, for example, at a pre-test probability of 90% on the horizontal axis (90% likelihood of the patient having AD), a negative PET result gives a 53% post-test probability on the vertical axis) and a greater change in absolute probability (90% to 53%, 37% change on the vertical axis) than a positive PET result (90%-98%, 8% change on the vertical axis). The overall diagnostic gain by PET is 45% (37% change with a negative PET result and 8% by a positive result) at a pretest probability of 90%. Similarly, at a low pretest probability, for example, 10%, a positive PET result gives a greater change in absolute probability (10%-33%, 23% change) than a negative PET result (10% to 1%, 9% change). The overall diagnostic gain is 32% (23% + 9%) for a pretest probability of 10%. The maximum diagnostic gain of 71% by PET is observed at a pretest probability of 56%-58%. In B, the curves represent the diagnostic gain for the ¹⁸F-FDG PET sensitivity / specificity of 95%/85%, 90%/80%, 85%/75%, 80%/70%, and 75%/65%, respectively. When the accuracy (sensitivity and specificity) of the ¹⁸F-FDG PET interpretation decreases, the diagnostic gain decreases substantially across the wide range of pre-test probabilities (horizontal axis). Quantitative interpretation with improved accuracy, such as employing 3D-SSP, is able to increase the diagnostic gain of ¹⁸F-FDG PET.

Figura 17. Gráfico de probabilidad pre-test/post-test y ganancia diagnóstica

Tomada de Minoshima et al⁵⁴.

Los autores de este trabajo dedican cuatro de un total de once páginas a este tipo de consideraciones, que van más allá de un análisis adscrito a la metodología propia de la valoración de los procedimientos diagnósticos (probabilidad pre-test, VPP y VPN,

odds ratio...) al reflejar sus importantes repercusiones e implicaciones clínicas en la realidad asistencial.

La figura 17 representa un supuesto práctico del Teorema de Bayes, por el cual la eficacia real de cualquier prueba diagnóstica depende de la probabilidad previa a la prueba de padecer la enfermedad (prevalencia o probabilidad pre-test) más allá de su sensibilidad y especificidad.

Al hilo de lo expuesto, en la práctica clínica, si un especialista dado solicita la PET-amiloide para confirmar la sospecha de EA se parte de una probabilidad pre-test alta y lo esperado es una proporción elevada de exploraciones positivas ([A+]). En este caso se podría obtener una valoración complementaria de su proceso neurodegenerativo con la fase precoz ([N+/-])¹⁵³, que podría dar información sobre la gravedad del deterioro^{92,102}.

El razonamiento anterior se invierte en el caso de que se solicite la PET-amiloide para descartar la EA. En este supuesto se parte de una probabilidad pre-test baja y el estudio ofrecerá un resultado negativo en una proporción dada que probablemente será alta ([A-]). En este subgrupo la realización de la PET-amiloide en fase precoz aportará una información adicional ([N+/-]) que puede ser de valor diagnóstico para orientar sobre el origen de los síntomas del paciente (otra demencia o trastorno no EA)^{91,145}.

En consecuencia, la utilidad real y el valor añadido del procedimiento estandarizado (PET-FBBs) o de su fase precoz (PET-FBBp) depende en gran medida de la hipótesis diagnóstica del especialista peticionario. Este aspecto se aborda en el tercer trabajo, con el que se culmina la línea de investigación³. En él se solicita al neurólogo peticionario que realice el esfuerzo de ubicar a cada paciente concreto en un intervalo de probabilidad pre-test (confianza diagnóstica), como punto de partida, para evaluar la utilidad clínica de la fase tardía o adquisición estándar de la PET-amiloide³.

Hay otro aspecto que no se puede obviar cuando se pretende obtener el máximo rendimiento de la exploración PET-amiloide en condiciones reales de uso clínico. Incluir la adquisición precoz determina un empleo de recursos humanos y de instrumentación muy superior. De hecho, acorde al protocolo empleado en nuestros centros, sólo pueden obtenerse las exploraciones precoces en el intervalo de adquisición de 0 a 90 minutos desde el momento de la inyección hasta la adquisición estándar del primer paciente. Nuestro protocolo es similar al de otros autores^{91,92}. Esto determina que en la práctica no puedan realizarse más de cuatro estudios precoces en cada sesión de trabajo asistencial si contamos con un solo equipo PET, puesto que se solaparían temporalmente las adquisiciones tardías de los primeros pacientes con las precoces de los últimos. Por ello, si el servicio de Medicina Nuclear puede satisfacer la demanda y mantener la oferta de la exploración, nuestra experiencia (compartida por otros autores^{91,92,142,145}) apoya la adquisición sistemática de las fases precoces del estudio. Sin embargo, si no se disponen de estos recursos (principalmente del tiempo de instrumentación), se debería realizar la selección de los pacientes que pueden beneficiarse de la exploración PET-amiloide y emplear el protocolo de doble fase en este subgrupo. La evolución tecnológica de los nuevos equipos PET/TC más veloces podrían reducir el tiempo de instrumentación y favorecer la implantación de este protocolo dual. En este sentido, son muy interesantes las publicaciones que proponen, con resultados similares a los expuestos, adquisiciones de imágenes cortas^{88,101,136}. Destaca la publicación del grupo de Seiffert con adquisiciones de 1 minuto postinyección que puede simplificar los protocolos de adquisición¹³⁶.

Recientemente, el grupo de Satoshi Minoshima¹⁵² planteó esta problemática a la inversa. Es decir, predecir cuál es el patrón de captación de la PET-amiloide tardía en base a las imágenes precoces (primeros 20 min), lo que puede contribuir a acortar el tiempo de adquisición y a una imagen más eficiente con beneficio para los pacientes, cuidadores y para el sistema de salud en general¹⁵².

Según nuestra experiencia, expuesta en el artículo objeto de estos comentarios¹, la subpoblación que más podría beneficiarse de un protocolo en doble fase correspondería a los pacientes con una probabilidad pre-test baja para una

exploración positiva. Es decir, pacientes en los que la exploración se solicita para descartar la posibilidad de la EA y en los que los hallazgos en la fase precoz (perfusión/metabolismo) pueden orientar el diagnóstico clínico: pseudodemencia depresiva, degeneración lobar fronto-temporal de predominio amnésico, enfermedad por cuerpos de Lewy, etc.

Nuestro segundo trabajo² también intenta incidir directamente en la asistencia clínica diaria. La incorporación progresiva de equipos mixtos de tomógrafos PET junto a una Tomografía Computarizada (PET/TC) sembró la pregunta de si esta TC puede aportar información adicional a la exploración PET-amiloide. Esta pregunta es, en sí misma, el título de este trabajo: *“Using CT data to improve the quantitative analysis of ¹⁸F-FBB PET neuroimages”*².

La cuestión posicionó al grupo de investigación en contra del conocimiento existente en aquel momento y vigente actualmente, que desaconseja el uso sistemático de la imagen estructural para la lectura de las imágenes PET-amiloide.

La utilización clínica de rutina de los radiofármacos amiloide implica la evaluación y la categorización o lectura binaria de la exploración, basada en las directrices específicas de los fabricantes de cada radiofármaco^{20,48}. Las autoridades reguladoras exigen a los lectores que completen y superen los programas de formación específica para los radiofármacos disponibles (el [¹⁸F]florbetapir, el [¹⁸F]florbetaben y el [¹⁸F]flutemetamol), por lo que son de realización indispensable para su uso en la práctica clínica²⁰. Se desaconseja la valoración de las imágenes PET-amiloide junto con cualquier estudio estructural disponible (esto incluye a la propia TC de la PET/TC u otro que se haya realizado previamente y que habitualmente es una RM), como puede comprobarse en la información de cada producto^{105,154,155}, y se relega el uso de la información estructural únicamente en caso de duda sobre la localización de la sustancia gris o del límite entre la sustancia gris y la blanca en el estudio PET. El interés de este consejo es facilitar el entrenamiento del médico nuclear en la identificación de los patrones que clasifican a una exploración como positiva o negativa. Según estos expertos, la destreza en la valoración visual se adquiere y se desarrolla evaluando

exclusivamente la exploración PET-amiloide. En líneas generales compartimos esta opinión, pero según nuestra experiencia no se puede aceptar de un modo categórico.

Para un médico nuclear con cierta experiencia en PET-amiloide, aunque no sea específica y exclusiva, estas imágenes son relativamente fáciles de interpretar. El estudio emula considerablemente a una exploración de SPECT de perfusión cerebral. De una forma simplificada, el estudio es positivo cuando hay unión del radiofármaco en una o más regiones corticales cerebrales, o negativo si se encuentra el típico patrón de captación arboriforme en la sustancia blanca en ausencia de retención cortical^{20, 156}. Las medidas cuantitativas/semicuantitativas como el SUVR pueden apoyar a la evaluación visual especialmente ante lectores de imagen menos experimentados, en los casos equívocos o con captación regional aislada, cuando hay una baja confianza diagnóstica o se tiene la necesidad de incluir a pacientes en los ensayos clínicos y monitorizar la respuesta a la terapia²⁰.

La proporción de una exploración PET-amiloide positiva o negativa [A+/A-] está en relación con el motivo de la petición del estudio por parte del especialista y con la probabilidad pre-test del resultado (en esta situación se pueden aplicar las consideraciones realizadas previamente sobre la eficacia del procedimiento en función de la hipótesis diagnóstica). Es decir, si el especialista pide un diagnóstico fundamentalmente para confirmar la EA ante una alta sospecha, la proporción de resultados positivos será significativamente mayor (y viceversa).

Sin embargo, esto no ocurre así en la práctica clínica de rutina en la que el médico nuclear se va a enfrentar a una proporción considerable de casos en los que puede que la exploración no sea tan fácil de valorar como antes se ha expuesto. El especialista en DC no suele solicitar la PET-amiloide como un procedimiento de mera confirmación o de exclusión. Se suele solicitar ayuda a la Medicina Nuclear en los casos de mayor incertidumbre, que además suelen cumplir y constituyen los Criterios de Uso Apropiado (AUC)^{26,27}.

Añadido al evidente sesgo de selección que supone pedir la exploración en los casos de duda, se contempla una proporción de casos con un diagnóstico dudoso o no

concluyente cuando hay discrepancias entre los valores de LCR y la PET-amiloide (principalmente en forma de positividad aislada de A β en el LCR)^{51,157}. Este hecho podría explicarse por una mayor sensibilidad del LCR para detectar patología por A β temprana, en probable relación con que los cambios en los niveles de A β en el LCR pueden preceder al depósito de amiloide en el cerebro⁶⁵.

Se advierte que en las primeras etapas de la EA (incluyendo la preclínica) la valoración visual de la PET-amiloide y/o las medidas semicuantitativas como el SUVR podrían no detectar la presencia de placas de A β por tratarse de un depósito inicial o focal²⁰. Por consiguiente, estas herramientas de evaluación podrían no ser adecuadas para monitorizar la progresión de la enfermedad y a los pacientes en los ensayos clínicos (en los que se precisa medir los efectos de las intervenciones como el cambio de A β en el tiempo)^{20,53,158}, así como para valorar la proporción creciente de pacientes con predemencia que se evalúan en las clínicas especializadas en cognición, habitualmente por problemas de memoria²⁰. De hecho, se ha demostrado que la evaluación visual es más útil y precisa en los estadios avanzados y finales de la EA al correlacionarla con las autopsias²⁰.

Adicionalmente, la evaluación visual puede ser más difícil en una población heterogénea por los efectos del volumen parcial, agravados por el adelgazamiento cortical (atrofia) y por la comorbilidad²⁰. También es proclive a la subjetividad, porque depende de la experiencia previa del médico nuclear, que puede contribuir a una mayor variabilidad entre evaluadores²⁰. Si bien los datos en la literatura señalan una excelente concordancia entre los lectores de imagen PET-amiloide, en la realidad asistencial, ante una exploración dudosa es usual recurrir a la evaluación conjunta (más de un lector) y a la ayuda de herramientas de semicuantificación^{157,159}.

En este sentido, es interesante que la FDA recomiende, para la óptima calidad del análisis y del informe de las imágenes PET-amiloide, la evaluación cuantitativa con bases de datos validadas y específicas para cada radiofármaco como complemento a la evaluación visual cualitativa para garantizar la variabilidad mínima entre lectores y la reproducibilidad óptima de los resultados cuantitativos²⁸.

La valoración semicuantitativa (SUVRs) de las regiones corticales objetivo para la EA puede apoyar la valoración visual, pero está limitada, entre otros factores, por la falta de reproducibilidad (se han definido diferentes valores umbrales para clasificar los estudios como positivos o negativos) y porque su utilidad no ha sido completamente evaluada^{20,48,159}.

La cuestión que dilucidar entonces es si una exploración como la TC, de la que ya disponemos por el estudio PET/TC, podría servir de ayuda. Nuestro trabajo, publicado en modo abierto, confirmó esta hipótesis, ha sido ampliamente consultado y ha sido citado en al menos tres artículos^{160,161,162} que, al igual que el nuestro, pretenden establecer patrones de distribución de la PET-amiloide que faciliten el diagnóstico.

Emplear la TC de la propia exploración PET/TC implica dos abordajes diferentes: la valoración visual y la semicuantitativa. Cada uno de ellos supone un consumo de recursos distintos:

1) Valoración visual:

La superposición de la exploración PET-amiloide con la TC del propio paciente evita la necesidad de pasos intermedios de normalización y realineamiento geométrico. Ambas exploraciones se adquieren simultáneamente y con el paciente colocado en la misma posición. Esto facilita mucho cualquier valoración, incluyendo la visual, debido a que el signo diagnóstico en el que se basa la clasificación de una exploración como positiva es la presencia del radiofármaco en la sustancia gris cortical^{48,58}. Según nuestra experiencia, disponer de la TC simultánea del paciente siempre es de gran utilidad para identificar el mencionado signo, en contra de lo recomendado^{105,154,155}. También en aquellos casos que puedan generar dudas y comprometer la evaluación como cuando hay problemas técnicos de la exploración en sí, como el ruido o el exceso de suavizado, o cuando hay atrofia cortical pronunciada en la que la sustancia gris se adelgaza y es difícil diferenciar el límite entre la sustancia gris y la blanca, conllevando a errores en la interpretación^{86,105}. O bien, en las exploraciones en las que no se aprecia una captación cortical difusa global, sino que existe una moderada captación cortical en áreas específicas para la EA o en una única región cortical principal que hace que toda la

exploración sea positiva (patrón focal)⁸⁶. Otros autores han comprobado que la PET-amiloide con la TC corregistrada mejora la clasificación correcta en comparación con la exploración PET aislada¹⁶³.

Como se desprende de lo anterior, disponer de la TC de la PET/TC no supone en modo alguno un uso adicional de recursos. No obstante, nuestro trabajo no estuvo dirigido al apoyo que la TC puede brindar a la valoración visual de la exploración sino al análisis semicuantitativo.

2) Valoración semicuantitativa:

Como se desarrolla en el trabajo², cualquier proceso de cuantificación parte de un registro espacial en un espacio virtual común y de una normalización de intensidad, y finalmente se realiza la comparación entre subgrupos poblacionales. Cada uno de estos pasos implica una pérdida de la información contenida (píxel a píxel) en la exploración. Tal como comentamos en la discusión del artículo original, realizar todo el procedimiento con la TC del propio paciente evita el registro espacial y la necesidad de contrastarlo en un espacio virtual común². Esto es aún más determinante en pacientes con atrofia cortical, dada la ausencia específica de bases de datos de pacientes con esta característica²⁰.

Esta aproximación semicuantitativa sí supone un empleo adicional de recursos. Habitualmente cualquier tipo de análisis no puede realizarse en la estación de trabajo en la que la exploración ha sido obtenida y se precisa el traslado de los datos a plataformas específicas de evaluación²⁰. En estas plataformas es necesario implementar previamente los programas o algoritmos de análisis pertinentes, y en ocasiones sus resultados finales no pueden volcarse en las estaciones de consulta diagnóstica.

Por todo lo anterior, pese a que el empleo de la TC de la propia PET/TC supone una ventaja objetiva y cuantificable, su utilidad inmediata está limitada por la facilidad de su uso. Tal vez por este hecho, el empleo de abordajes similares como el análisis semicuantitativo se ha ido restringiendo a un entorno exclusivo de investigación, tanto

en nuestro medio¹⁵⁹ como en el de otros autores¹⁶⁴, y para monitorizar la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos²⁰.

Pero las perspectivas futuras apuntan a un cambio de paradigma. Los estudios recientes han encontrado que el uso conjunto de la cuantificación y de las lecturas visuales mejora la confianza en el diagnóstico y la precisión para detectar amiloide en los estadios precoces, en los lectores menos experimentados y en los casos más difíciles de interpretar^{20, 159,164}.

Los grandes estudios multicéntricos en curso apoyan el uso de estrategias de medición cuantitativa de A β y orientan sus esfuerzos para optimizar el uso de la cuantificación de la PET-amiloide, tanto en ensayos clínicos como en el uso clínico habitual^{158,165}. A su vez, cuestionan la validez de estos métodos cuantitativos para valorar la carga de A β , más aún cuando se aplican con el uso de diferentes trazadores⁴⁸. Se requiere una estandarización entre las diferentes medidas utilizadas para facilitar la evaluación multicéntrica de pacientes, las colaboraciones y la evaluación longitudinal. Con este fin, recientemente se ha desarrollado un método para producir un único resultado cuantitativo común llamado *Centiloid*¹⁰⁷. Este método no requiere una RM o una referencia morfológica *a priori*, pero se precisa una validación más amplia en estudios multicéntricos²⁰. Sería deseable que esta evolución de la cuantificación de la PET-amiloide vaya acompañada de maximizar la circunstancia de interaccionar libremente entre las distintas plataformas específicas de evaluación cuantitativa para obtener el mayor rendimiento de cada exploración adquirida. Algunas alternativas ya están disponibles, aunque son de acceso restringido (Hermes, MIM, NeuroCloud, etc.)²⁰, y orientan a esta posibilidad en un futuro no lejano.

La PET/MRI cerebral está en curso de desarrollo, con el potencial de impactar en el algoritmo diagnóstico de la EA¹⁹, y el progreso apunta a las técnicas de predicción de EA con PET-amiloide a partir del aprendizaje automático^{20,159,164,166}. Desde esta perspectiva, seguimos recomendando el uso de la TC de la propia PET/TC por el apoyo que puede brindar al análisis semicuantitativo a pesar del empleo adicional de recursos que supone.

A juicio del grupo de trabajo, la publicación más relevante clínicamente de esta línea de investigación ha sido la tercera incluida en esta memoria: “*Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria*”³, que materializa la obsesión del grupo por obtener todo el rendimiento de la exploración PET-amiloide y ayudar con el procedimiento a cualquier colectivo profesional (fundamentalmente neurólogos expertos en DC y médicos nucleares) en el manejo clínico habitual.

Esta publicación ha sido citada en dos revisiones sobre el tema, divulgadas en las revistas de mayor prestigio de nuestra especialidad: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Journal Impact Factor (JIF) Rank 5/133; JIF quartile Q1; JIF percentile 96,62]¹⁶⁷ y *Seminars in Nuclear Medicine* [JIF Rank 30/133; JIF quartile Q1; JIF percentile 77,82]¹⁶⁸. También se ha realizado otra mención reciente en una nueva investigación médica¹⁶⁹.

En el momento de la concepción, desarrollo y publicación del trabajo, la PET-amiloide había sido autorizada en España, pero su utilización y financiación en el Sistema Sanitario Público estaba condicionada a si estaba incluida en la cartera de servicios de cada Comunidad Autónoma (lo cual se especificaba en la ficha técnica del radiofármaco amiloide disponible)¹⁷⁰. La razón principal para esta restricción era la falta de evidencia de la utilidad clínica del procedimiento⁴⁵. Esta limitación ya no se incluye en la actualización de la ficha técnica¹⁰⁵. Indudablemente, estas circunstancias dimensionaron nuestro trabajo.

Hay un dato difícilmente divulgable en términos de investigación. La *COCHRANE Library* en 2017^{75,76,77} realizó informes del procedimiento PET-amiloide considerando la literatura disponible para cada radiofármaco amiloide por separado ([¹⁸F]florbetapir, [¹⁸F]florbetaben y el [¹⁸F]flutemetamol), a pesar de que, a efectos de uso clínico, todos los radiofármacos amiloide se pueden emplear indistintamente^{25,48,50,61} independientemente de sus diferencias farmacocinéticas. En cada informe se menciona el elevado coste del procedimiento, los escasos datos disponibles y la falta de evidencia. La pregunta legítima fue si se obtendrían los mismos resultados al unificar toda la evidencia de la PET-amiloide.

Parecía sensato pensar que la PET-amiloide era útil en la práctica clínica diaria^{16,26,29,30,111,112}. Afortunadamente, se contó con el sostén de la Administración Local pertinente para el desarrollo de la línea de investigación, que confió en la experiencia de los profesionales implicados. Se apoyó la implantación de la técnica en cada centro en condiciones más que estrictas, en base a los AUC^{26,27} publicados.

Cuando nuestro trabajo se publicó en 2019, los resultados reforzaron la evidencia creciente de la utilidad de la PET-amiloide en condiciones de uso clínico. En términos generales nuestro trabajo está en consonancia con las primeras series que abordan esta problemática, pero las diferencias en las herramientas de medida y los resultados aportados seguían alimentando la reticencia a la implantación del procedimiento^{111,112,171}.

La mayoría de las series publicadas hasta la fecha tienen un abordaje metodológico similar (series de casos) y se diferencian principalmente en los criterios de inclusión, en la variabilidad propia de la práctica clínica y en el estándar de referencia para evaluar la validez diagnóstica de la PET-amiloide. Algunos de los factores concretos que contribuyen a la variabilidad son el momento en el que se ubica el procedimiento PET en el algoritmo diagnóstico (v.g. antes o después de los biomarcadores de LCR), el motivo de la petición (confirmación o exclusión de la EA) y la etapa del *continuum* del proceso de deterioro (inclusión de pacientes con DCL, diversos grados de severidad clínica o en fases iniciales de demencia)¹⁷². Hay series que incluyen exclusivamente pacientes que satisfacen los AUC y otras que incluyen de modo genérico pacientes con DCL sin restringirse a los AUC^{158,171}.

Algunos estudios valoran como nosotros la certeza diagnóstica y el manejo terapéutico antes y después del resultado de la PET-amiloide y comparten la limitación que supone tener la evaluación clínica como estándar de referencia^{51,73,117,165}.

La inevitable heterogeneidad de las muestras y de los entornos clínicos hace que los resultados no se puedan comparar de forma absoluta. Existen varios intentos loables de integrar la información disponible por diferentes grupos de

trabajo^{111,112,167,171}, pero las diferencias descritas no permiten agrupar las series de modo concluyente.

Recopilando la información disponible hasta el momento de la publicación de nuestro trabajo³ sobre la utilidad de la PET-amiloide en la práctica clínica real, se mantiene una misma tendencia. En las series que proceden de abordajes clínicos en entornos reales (naturalísticos), incluyendo el estudio ABIDE¹¹⁰ con 507 pacientes, la PET-amiloide produce porcentajes de cambio en la etiología diagnóstica de aproximadamente el 25-35%^{110-112,171}, un incremento en la confianza diagnóstica del 16 al 60%^{111,112,171}, e incluso en algunas series del 80 al 89 %¹¹⁰.

Respecto al manejo terapéutico del paciente se informa de cambios entre el 24 y el 72% (específicamente del 24 al 40% para cambios en la medicación)^{110-112,117,120,165,171}. Hay evidencia de que los pacientes pueden beneficiarse de la PET-amiloide, incluso aunque se prescriba sin tener en cuenta los AUC¹⁷³.

En el momento en que se publicó nuestro trabajo, la comunidad científica aún vivía con expectación la presentación de los resultados definitivos de dos grandes series internacionales que acabarían por sentar definitivamente la evidencia sobre el empleo de la PET-amiloide: el proyecto americano *Imaging Dementia Evidence for Amyloid Scanning* (IDEAS o Evidencia de Demencia por Imágenes para el Escaneo de Amiloide)¹⁶⁵; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02420756) y el europeo *The Amyloid Imaging to Prevent Alzheimer's Disease (AMYPAD)—diagnostic and patient management study* o Imágenes de Amiloide para Prevenir la Enfermedad de Alzheimer—estudio de diagnóstico y manejo del paciente)^{158,174}. Ambos proyectos habían ido avanzando sus resultados preliminares/intermedios, pero crecía la expectación respecto a sus resultados definitivos.

Nuestro grupo de investigación considera que IDEAS¹⁶⁵ viene a ser el primer estudio que da evidencia concluyente en el tema de la utilidad clínica de la PET-amiloide, principalmente en base a la magnitud del proyecto (595 centros de trabajo públicos vinculados a Medicare, 946 especialistas en DC y demencia y un total de

16008 pacientes) que minimiza cuanto menos el factor de confusión “variabilidad clínica”.

“De los 16008 participantes registrados, un total de 11409 (71,3 %) completaron los procedimientos del estudio y se incluyeron en el análisis (mediana de edad, 75 años [rango intercuartílico, 71-80]; 50,9% mujeres; 60,5% con DCL). Los resultados de la PET amiloide fueron positivos en 3817 pacientes con DCL (55,3%) y 3154 pacientes con demencia (70,1%)”.

“Acorde a la variable resultado (... tratamiento específico para la EA, otra terapia y consejo y asesoramiento para planificación futura), la PET-amiloide cambió en 4159 de 6905 pacientes con DCL (60,2% [IC 95%, 59,1%-61,4%]) y en 2859 de 4504 pacientes con demencia (63,5 % [IC 95 %, 62,1 %-64,9 %]), superando significativamente el umbral del 30 % en cada grupo (P < 0,001, unilateral)”.

“El diagnóstico etiológico cambió de enfermedad de Alzheimer a enfermedad no-Alzheimer en 2860 de 11409 pacientes (25,1 % [IC 95 %, 24,3 %-25,9 %]) y de enfermedad no-Alzheimer a enfermedad de Alzheimer en 1201 de 11409 (10,5 % [IC 95 %, 10,0 %-11,1 %])”.

Los cambios en el manejo terapéutico en IDEAS (tasas de cambio del 30%) son comparables a los datos aportados por estudios previos^{110-112,171}. En general, sus resultados mantienen la línea de publicaciones precedentes^{111,112,171}.

El tamaño de la población incluida no deja lugar a dudas, no obstante IDEAS fue un estudio no aleatorizado, no controlado y su cohorte no puede considerarse totalmente representativa de la población que acude a una CBNU.

La serie AMYPAD^{158,174} en su abordaje metodológico contempla la aleatorización de los pacientes (quejas subjetivas de memoria, DCL y demencia posible debida a EA) en tres grupos o brazos del estudio: PET-amiloide realizado precozmente en el algoritmo diagnóstico; PET-amiloide a los 8 meses de ser incluido en el estudio; y PET-amiloide en cualquier momento que el médico especialista decida solicitarlo.

Además de la aleatorización en tres grupos (que garantiza aún más minimizar la heterogeneidad de los resultados relacionada con la variabilidad clínica), la fortaleza

de este trabajo consiste en que a las variables de resultado clásicas (modificación del diagnóstico etiológico, de la confianza en el mismo y de la actitud terapéutica) se añaden la valoración de aspectos económicos (análisis de coste-efectividad), el impacto en la evolución clínica del paciente y la aportación de los métodos de cuantificación de la propia PET-amiloide¹⁵⁸.

Las primeras publicaciones de este proyecto fueron realmente alentadoras¹⁵⁸, tanto en lo referente a sentar las bases para un algoritmo diagnóstico racional⁵⁷, como a diseñar trabajos que aborden la utilidad clínica de la PET-amiloide¹⁶⁷ o a cómo emplear los procedimientos de cuantificación de la PET-amiloide para ayudar a comprender la enfermedad⁵³.

Los resultados definitivos de la serie AMYPAD se han publicado recientemente (prueba de impresión disponible digitalmente desde el 8 de mayo de 2023)¹⁷⁴ y apoyan la implementación de la PET-amiloide en la práctica clínica y en las primeras etapas del diagnóstico de los pacientes que acuden a la CBNU, denominada por los autores como Clínica de Memoria, y sin restricciones dado que se seleccionaron pacientes más allá del cumplimiento de los AUC.

“Se examinaron un total de 844 participantes y se inscribieron 840 (291 en el brazo 1, 271 en el brazo 2, 278 en el brazo 3). Los datos de referencia y de la visita de 3 meses estaban disponibles para 272 participantes en el brazo 1 y 260 en el brazo 2 (mediana [rango intercuartílico] de edad: 71 [65-77] y 71 [65-77] años; 150/272 hombres [55%] y 135/260 hombres [52%]; 122/272 mujeres [45%] y 125/260 mujeres [48%]; mediana [rango intercuartílico] educación: 12 [10-15] y 13 [10-16] años, respectivamente). Después de 3 meses, 109 de 272 los participantes (40 %) en el brazo 1 tenían un diagnóstico con confianza muy alta frente a 30 de 260 (11 %) en el brazo 2 ($p < 0,001$). Esto fue consistente en todas las etapas cognitivas (deterioro cognitivo subjetivo: 25/84 [30%] vs 5/78 [6%]; $p < 0,001$; deterioro cognitivo leve: 45/108 [42 %] frente a 9/102 [9 %]; $p < 0,001$; demencia: 39/80 [49%] vs. 16/80 [20%]; $p < 0,001$)”.

Teniendo en cuenta las publicaciones más recientes, el valor diagnóstico adicional de la PET-amiloide para los médicos en términos de cambio de diagnóstico es del 19-

79%, aumenta la confianza diagnóstica del 9 al 49% y se revisan los planes de manejo terapéutico en 24-89% de los casos¹⁶⁷. Nuestro porcentaje de aumento de la confianza diagnóstica sigue siendo superior a la evidencia (93,4%), en probable relación con las características de la población. Este hecho puede deberse, como ya explicamos en la correspondiente publicación³, a las peculiaridades de nuestra población y al alto porcentaje de casos en los que se parte de un diagnóstico no concluyente o insuficiente (un 50% de los pacientes tenían una probabilidad pre-test intermedia de tener EA) por lo que se modificó mucho la confianza diagnóstica tras la exploración PET. La intención terapéutica en nuestra serie se modificó en 44,1%, concordante con otras series similares^{167,174}.

Se puede cuestionar el valor absoluto de las cifras, la metodología del diseño o del análisis, pero cuando los trabajos proceden de entornos y abordajes clínicos reales (naturalísticos), la totalidad de las series orientan a que la PET-amiloide es útil en el diagnóstico^{110,120,165}, para aumentar la confianza del mismo y para indicar el tratamiento adecuado (incluso en individuos con EA clínicamente probable^{110,165}), así como para asesorar la planificación futura de paciente y cuidadores¹⁶⁷. También contribuye a reducir el uso de otras exploraciones^{47,165,171}. Los estudios IDEAS y AMYPAD apoyan estas afirmaciones con contundencia^{165,174}.

Innegablemente, el escenario para el uso clínico de los derivados fluorados ha cambiado y actualmente incluso hay opiniones positivas sobre el reembolso de la PET-amiloide en algunos sistemas sanitarios, como la reciente publicación de la Autoridad Nacional de Salud de Francia, que destacan su contribución en la era de la medicina de precisión para el diagnóstico personalizado de la EA y la búsqueda e introducción de posibles terapias modificadoras¹⁷⁵ que aumentarían la demanda de uso¹⁷⁶. Tampoco se puede obviar que la PET-amiloide mejora el cribado para los ensayos clínicos¹⁶⁵, evita la inclusión errónea en ensayos anti-amiloide^{70,177} y es el modelo de referencia (*gold standard*) para investigar los mecanismos de enfermedad⁵⁸.

Los estudios para evaluar la utilidad clínica de la PET amiloide y la rentabilidad (coste-efectividad) proliferan^{174,178} y están en auge (como la propia iniciativa *New-*

IDEAS)¹⁷⁹. Se están investigando las diferencias entre grupos raciales y étnicos como en *the Health & Aging Brain among Latino Elders* (HABLE o la Salud y el Envejecimiento del Cerebro entre los Ancianos Latinos)¹⁸⁰ o en la próxima fase de IDEAS¹⁸¹.

En el contexto de todo lo anterior, la aportación del tercer trabajo que se expone en la presente memoria es modesta, dado que es fruto de aunar esfuerzos entre dos centros y jamás podrá alcanzar la magnitud de los proyectos antes citados. No obstante, sí posee una fortaleza única: su aplicabilidad clínica inmediata en un entorno clínico real, sutilmente diferente al francés⁷³, o el italiano *Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET* (INDIA o Valor diagnóstico Incremental de la PET Amiloide)¹⁰⁹. Nuestra experiencia puede ser de utilidad dado que el contexto fácilmente puede ser el escenario de muchos pacientes que precisan ayuda especializada para el estudio del DC cuando la evaluación clínica es insuficiente para el diagnóstico. Muestra de ello es que las PET-amiloide se indicaron utilizando los AUC y se interpretaron por especialistas de imagen del ámbito hospitalario local, como en el proyecto IDEAS¹⁶⁵, mientras que la mayoría de los estudios se utilizan lecturas centralizadas^{111,171}. De cualquier modo, el planteamiento debe estar cambiando en la medida que los beneficios del procedimiento ya se contemplan en el actual Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)¹⁸². Toda la información de nuestro trabajo queda disponible en la correspondiente publicación³, al igual que el apoyo de todos los implicados en esta investigación

El grupo de investigación que ha desarrollado estos trabajos es conocedor de sus limitaciones que merecen atención.

La primera limitación concierne a la población de estudio. Con las peculiaridades específicas de cada uno de los trabajos, la población estudiada pudiera considerarse como notablemente restrictiva. Esto es así, tanto por el empleo estricto y exclusivo de los criterios AUC como por el hecho de que supone una subpoblación muy reducida del total de los pacientes que son atendidos en una clínica específica de neurología cognitiva o CBNU (algo menos del 2% de la población atendida en estas unidades). Es decir, existe un evidente sesgo de selección que limita su validez externa respecto a

una población general afectada por un problema cognitivo con independencia de la severidad del mismo.

Los pacientes han sido incluidos en centros de referencia terciarios, con una alta proporción de presentaciones clínicas atípicas y de inicio temprano, lo que puede dificultar la extrapolación a la atención primaria y secundaria, que son niveles de atención donde las poblaciones tienden a ser de edad y evolución más avanzadas y menos complejas en el diagnóstico. Pese a ello, en nuestra opinión la PET-amiloide debe ser realizada sólo después de protocolos estandarizados aplicados por personal entrenado²⁶. Por otro lado, pese al carácter multicéntrico de los trabajos, el tamaño muestral debe considerarse necesariamente pequeño. Ambos hechos (considerable sesgo de selección y pequeño tamaño muestral) obligan a interpretar con cautela cualquier conclusión que pueda derivarse de nuestros resultados.

En estrecha relación con esta población existe otra limitación que deriva del diseño de estudio empleado: marcadamente observacional y naturalístico. Evidentemente la potencia de nuestros resultados hubiese sido mayor si se hubiera realizado una aleatorización de pacientes en diferentes grupos (*v.gr.* con o sin PET-amiloide), una estratificación por severidad de la clínica (*v.gr.* quejas subjetivas de memoria, DCL, demencia posible atribuible a EA), una estratificación temporal (*v.gr.* incluyendo la PET-amiloide en diferentes fases del algoritmo diagnóstico), el empleo de grupos de contraste homogéneos en otras patologías o si se hubiera contrastado frente a grupos de controles sanos, etc. Estas propuestas de mejora del diseño hubiesen sido deseables, pero realmente quedaban (y aún quedan) fuera de nuestro marco de investigación estricto y carecían de fondos específicos para su desarrollo. A los investigadores implicados en este proyecto nos habría gustado participar en el estudio AMYPAD^{158,174}, pero nos satisface que nuestros resultados hayan sido incluidos en las revisiones sobre el tema^{167,168}. El punto de partida del grupo de investigación fue recoger sistemáticamente la información originada de la implantación de un nuevo procedimiento, analizarla y revertir los resultados de nuevo en la clínica.

Ambas limitaciones (población y diseño) han obligado al empleo con mucha cautela de los conceptos “utilidad clínica” o “validez diagnóstica”, algo que se plasma tanto en cada uno de los trabajos citados como en la redacción de la presente memoria. Las estimaciones realizadas si bien proceden de modelos subóptimos para su cálculo, han sido los mejores disponibles a partir de un marco meramente asistencial.

Por ejemplo, en un sentido estricto, para hablar de validez diagnóstica se precisa de un criterio de certeza (modelo de referencia o *gold standard*) que irrefutablemente para la EA no puede ser otro que la histopatología del cerebro del paciente, ausente en cualquiera de nuestras series. Como sustituto se ha empleado un criterio de certeza imperfecto basado en la integración por expertos de la información disponible, en la que irremediamente también se incluye el procedimiento testado: el resultado de la propia PET-amiloide. Dentro de este diagnóstico definitivo por integración se incluye además la evolución clínica del paciente. Si bien una media de seguimiento de algo más de dos años pudiera considerarse un término prudente en un proceso neurodegenerativo, lo deseable hubiese sido poder realizar una valoración en un intervalo cronológico mayor (*v. gr.* 4 años) en el que la propia secuencia temporal de la sintomatología hubiese reforzado el diagnóstico definitivo del paciente. Como conclusión de todo lo anterior, parece razonable deducir que la variable diagnóstico definitivo muestra la existencia de un marcado sesgo de verificación.

Pese a que dicho sesgo de verificación es conocido, hay algunas series representativas con comprobación histológica final¹⁸³⁻¹⁸⁵, pero son escasas y en la investigación *in vivo* de la EA (y de otros procesos neurodegenerativos) lo habitual es recurrir a un diagnóstico clínico basado fundamentalmente en el control evolutivo^{62,114}.

Otro error sistemático mantenido en nuestros trabajos debe enmarcarse en el concepto de sesgo de medición, en este caso del instrumento de medida: el resultado de la PET-amiloide. Salvo abordajes específicos (comparación de similitud entre la FBBp y la PET-[¹⁸F]FDG, empleo de la TC, etc.), en términos generales la PET-amiloide

ha sido clasificada como positiva/negativa, exclusivamente en base al análisis visual de las exploraciones.

En este sentido, el uso unificado de controles PET-[¹⁸F]FDG con lectores entrenados para identificar un patrón normal con la valoración visual y compararla con la PET-FBBp, proporciona resultados robustos y es una metodología que ya se había utilizado⁹¹ y que se sigue utilizando¹⁸⁶. El hecho de que el informe de las exploraciones PET-FBBp y PET-[¹⁸F]FDG se haya realizado según el criterio de especialistas cualificados y entrenados del mismo modo para la evaluación visual (capacitación preceptiva para el uso del procedimiento^{187,188,189}), sin asistencia de procedimientos cuantitativos, garantiza la homogeneidad de los resultados (menos sesgos en variabilidad interobservador). En la fase de planificación de este proyecto se decidió no modificar el protocolo estándar utilizado en la práctica diaria basado principalmente en el análisis visual, y de este modo maximizar la validez externa de los resultados a cualquier otro centro asistencial que careciera de herramientas de análisis cuantitativo.

Del mismo modo, como se ha comentado en el apartado de metodología, a pesar de anonimizar las imágenes PET-[¹⁸F]FDG y la PET-FBBp, estas se pueden distinguir visualmente después de un breve período de entrenamiento debido a la mayor captación de los ganglios basales, el tálamo y la fosa posterior en la PET-FBBp¹⁰¹, lo que podría explicarse por su mayor perfusión con respecto a su rCMRglc^{190,191}. Estas diferencias entre exploraciones que permiten distinguirlas visualmente han sido informadas por otros autores en el mesencéfalo y el tálamo, utilizando un enfoque similar⁹². Consideramos que, en la práctica, la diferenciación de ambas exploraciones no compromete la identificación de los patrones visuales habituales en el estudio del DC.

Aunque todas estas consideraciones referentes a las limitaciones de nuestros trabajos pudieran parecer meramente un ejercicio metodológico, no hay nada más lejos de la realidad. Un buen ejemplo del impacto de la confluencia de los sesgos mencionados puede apreciarse en la lectura crítica de nuestro segundo trabajo

simplemente a partir de la pregunta de si hubieran sido similares los resultados de la implementación de la TC si en vez de en la población de estudio empleada se hubiera aplicado en pacientes mayores de 80 años o con formas más avanzadas de la propia EA.

El sesgo de selección se hubiera acentuado: en ausencia de una aleatorización, de grupos, tanto de control como de intervención, o brazos de estudio y de otros grupos de contraste (como controles sanos o enfermos de otras patologías). En el rango de edad (o severidad clínica), el sesgo de verificación habría aumentado (mayor dificultad para obtener un diagnóstico clínico de confianza y/o menor tiempo de control evolutivo). Ante niveles de atrofia cortical mayores (esperables acordes a la edad o por la severidad del proceso) que incrementarían el sesgo introducido por el instrumento de medida se plantea si hubiera sido suficiente la valoración visual y si sería precisa la valoración cuantitativa sistemática.

Aisladamente cada limitación parece “controlable”, aunque, la confluencia entre ellas nos anima a recomendar la cuidadosa valoración del fruto de nuestra investigación clínica. Y es en este entorno asistencial (fuente principal de nuestros sesgos) en el que consideramos que la principal fortaleza de nuestro trabajo es su aplicabilidad inmediata en aquellos centros con las mismas limitaciones que los nuestros. Por todo ello, y con las limitaciones reconocidas, consideramos que del proyecto de investigación desarrollado pueden extraerse las conclusiones que se exponen a continuación.

CONCLUSIONES

La adquisición precoz de la PET-amiloide con [¹⁸F]FBB proporciona información clínica que conduce a resultados diagnósticos similares a los de la PET-[¹⁸F]FDG, por lo que puede sustituirla potencialmente.

El uso de los datos de la TC, que se adquiere simultáneamente con la PET-amiloide en la mayoría de los equipos, mejora el análisis cuantitativo, la interpretación de las imágenes PET-amiloide y la precisión diagnóstica, ya que permite calcular los SUVs únicamente de los vóxeles de la materia gris, sustituyendo el enfoque estándar que emplea todos los vóxeles.

La adquisición estándar de la PET-amiloide en pacientes con deterioro cognitivo que satisfacen los Criterios de Uso Apropiado y en un contexto de uso real incrementa la confianza diagnóstica en la enfermedad de Alzheimer.

Por último, el resultado de la PET-amiloide modifica el manejo terapéutico inicial (pre-PET-amiloide), adecuando dicho tratamiento al diagnóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segovia F, Gómez-Río M, Sánchez-Vañó R, Górriz JM, Ramírez J, Triviño-Ibáñez E, et al. Usefulness of dual-point amyloid PET scans in appropriate use criteria: A multicenter study. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(3):765-79.
2. Segovia F, Sánchez-Vañó R, Górriz JM, Ramírez J, Sopena-Novales P, Testart Dardel N, et al. Using CT data to improve the quantitative analysis of ¹⁸F-FBB PET neuroimages. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10:158.
3. Triviño-Ibáñez EM, Sánchez-Vañó R, Sopena-Novales P, Romero-Fábrega JC, Rodríguez-Fernández A, Carnero Pardo C, et al. Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(29): e16509.
4. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, & Webster C. World Alzheimer Report 2021 Journey through the diagnosis of dementia. *Alzheimer's Disease International [Internet].* 2021 [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>
5. Alzheimer's Disease International, Patterson C. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: new frontiers. *www.alzint.org [Internet].* 2018 Sep 21. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>
6. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf/
7. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2022 Mar 14;18(4):700-789.
8. Scheltens P. Alzheimer's disease. *The Lancet [Internet].* 2021 Apr 24;397(10284):1577–90. *The Lancet [Internet].* 2021 Apr 24;397(10284):1577–90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620322054>
9. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. *www.who.int.* 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.

11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR) [Internet]. 2022 Mar 18;5(5). Available from:
<https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
12. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(2, Dementia):419-34.
13. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-73.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939.
15. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-29.
17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46.
18. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
19. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Lammertsma AA, Law I, et al. Finding our way through the labyrinth of dementia biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(8):2320-4.
20. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvadó G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state of the art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(10):3508-28.
21. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
22. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.

23. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
24. Jiménez Bonilla JF, Carril Carril JM. [Molecular neuroimaging in degenerative dementias]. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 2013;32(5):301-9. Spanish.
25. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):357-67.
26. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. 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. *J Nucl Med*. 2013;54(3):476-90.
27. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Update on Appropriate Use Criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *J Nucl Med*. 2013;54(7):1011-3.
28. Booij J, Arbizu J, Darcourt J, Hesse S, Nobili F, Payoux P, et al. Appropriate Use Criteria for amyloid PET imaging cannot replace guidelines: on behalf of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(7):1122-5.
29. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. [Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnostic process of neurodegenerative diseases associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus document]. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 2015;34(5):303-13. Spanish.
30. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-47.
31. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 Years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(11):960-9.
32. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeblerlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
33. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. junio de 2021;20(6):484-96.
34. Dubois B, Villain N, Frisoni G, Rabinovici GD, Sabbagh MN, Cappa S, et al. Recommendations of the International Working Group for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement [Internet]*. 2021 [citado 3 de mayo de 2023];17(S5).

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.057538>

35. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292-323.
36. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608.
37. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. [A review of the advances in the therapeutics of Alzheimer's disease: strategy against the β -amyloid protein]. *Neurología*. 2018;33(1):47-58. Spanish.
38. Naj AC, Schellenberg GD, for the Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: an overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(1):5-26.
39. Verheijen J, Sleegers K. Understanding Alzheimer disease at the interface between genetics and transcriptomics. *Trends Genet*. 2018;34(6):434-47.
40. Sierksma A, Lu A, Mancuso R, Fattorelli N, Thrupp N, Salta E, et al. Novel Alzheimer risk genes determine the microglia response to amyloid- β but not to TAU pathology. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2020 Mar 6. [citado 3 de mayo de 2023];12(3). Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/emmm.201910606>
41. Hameed S, Fuh JL, Senanarong V, Ebenezer EGM, Looi I, Dominguez JC, et al. Role of fluid biomarkers and PET Imaging in early diagnosis and its clinical implication in the management of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4(1):21-37.
42. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28.
43. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
44. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017;16(8):661-76.
45. Morbelli S, Bauckneht M, Scheltens P. Imaging biomarkers in Alzheimer's disease: added value in the clinical setting. *Q J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 [citado 3 de mayo de 2023];61(4). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R39Y2017N04A0360>
46. Boccardi M, Dodich A, Albanese E, Gayet-Ageron A, Festari C, Ashton NJ, et al. The strategic biomarker roadmap for the validation of Alzheimer's diagnostic biomarkers: methodological update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2070-85.

47. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):951-62.
48. Villemagne VL, Barkhof F, Garibotto V, Landau SM, Nordberg A, van Berckel BNM. Molecular imaging approaches in dementia. *Radiology.* 2021;298(3):517-30.
49. Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease fluid biomarkers. Perry G, Avila J, Tabaton M, Zhu X, editores. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1125-40.
50. Garibotto V, Boccardi M, Chiti A, Frisoni GB. Molecular imaging and fluid biomarkers of Alzheimer's disease neuropathology: an opportunity for integrated diagnostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(7):2067-9.
51. Leuzy A, Ashton NJ, Mattsson-Carlsson N, Dodich A, Boccardi M, Corre J, et al. 2020 update on the clinical validity of cerebrospinal fluid amyloid, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(7):2121-39.
52. Vromen EM, De Boer SCM, Teunissen CE, Rozemuller A, Sieben A, Bjerke M, et al. Biomarker A+T-: is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. *Brain.* 2023;146(3):1166-74.
53. Lopes Alves I, Collij LE, Altomare D, Frisoni GB, Saint-Aubert L, Payoux P, et al. Quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease: the AMYPAD prognostic and natural history study. *Alzheimers Dement.* 2020;16(5):750-8.
54. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: differential diagnosis of Alzheimer's Disease and other types of dementing disorders. *Semin Nucl Med.* 2021;51(3):230-40.
55. Pettemeridou E, Kallousia E, Constantinidou F. Regional brain volume, brain reserve and MMSE performance in healthy aging from the NEUROAGE Cohort: Contributions of sex, education, and depression symptoms. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:711301.
56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
57. Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa S, Chiasserini D, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):475-83.
58. Bao W, Xie F, Zuo C, Guan Y, Huang YH. PET Neuroimaging of Alzheimer's Disease: radiotracers and their utility in clinical research. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:624330.

59. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, Van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [¹⁸F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):632-51.
60. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: imaging amyloid in AD with PiB. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19.
61. Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. *J Nucl Med*. 2011;52(11):1733-40.
62. Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, Barthel H, Chételat G, Schuff N, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1037-53.
63. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nagren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An 11C-PiB PET study. *Neurology*. 2009;73(10):754-60.
64. Chen YJ, Rosario BL, Mowrey W, Laymon CM, Lu X, Lopez OL, et al. Relative ¹¹C-PiB Delivery as a proxy of Relative CBF: quantitative evaluation using single-session ¹⁵O-water and ¹¹C-PiB PET. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1199-205.
65. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O, for the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016;139(4):1226-36.
66. Laccarino L, Sala A, Perani D, the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG - PET. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(6):1113-20.
67. Wolters EE, Dodich A, Boccardi M, Corre J, Drzezga A, Hansson O, et al. Clinical validity of increased cortical uptake of [¹⁸F]flortaucipir on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase biomarker development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2097-109.
68. Chiotis K, Dodich A, Boccardi M, Festari C, Drzezga A, Hansson O, et al. Clinical validity of increased cortical binding of tau ligands of the THK family and PBB3 on PET as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2086-96.
69. Ashton NJ, Leuzy A, Karikari TK, Mattsson-Carlsson N, Dodich A, Boccardi M, et al. The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2140-56.
70. Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: preparatory phase. *Alzheimers demet*. 2022; alz.12798.
71. Timehe Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Landau SM, Thomas BA, Thurfjell L, Schmidt M, Margolin R, et al. Amyloid PET imaging in Alzheimer's

- disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1398-407.
72. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease—a systematic review. *Eur J Radiol*. 2017; 94:16-24.
 73. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of ¹⁸F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: a naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):293-305.
 74. Sommerlad A, Perera G, Singh-Manoux A, Lewis G, Stewart R, Livingston G. Accuracy of general hospital dementia diagnoses in England: sensitivity, specificity, and predictors of diagnostic accuracy 2008–2016. *Alzheimers Dement*. 2018;14(7):933-43.
 75. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Nov 22 [citado 4 de mayo de 2023];2017(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012883>
 76. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Nov 22 [citado 4 de mayo de 2023];2017(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012884>
 77. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Nov 22 [citado 4 de mayo de 2023];2017(11). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012216.pub2>
 78. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995;36(7):1238-48.
 79. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, De Leon MJ. Pre-Clinical Detection of Alzheimer's Disease Using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *De La Torre JC, editor. J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):843-54.
 80. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *NeuroImage*. 2009;47(4):1196-206.
 81. Gómez-Grande A, Camacho V. Early phase amyloid PET or “two birds with one Stone”. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed*. 2022;41(4):213-4.

82. Ebenau JL, Visser D, Verfaillie SCJ, Timmers T, Van Leeuwenstijn MSSA, Kate MT, et al. Cerebral blood flow, amyloid burden, and cognition in cognitively normal individuals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(2):410-22.
83. Silverman DHS. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004;45(4):594-607.
84. Blomquist G, Engler H, Nordberg A, Ringheim A, Wall A, Forsberg A, et al. Unidirectional influx and net accumulation of PiB. *Open Neuroimaging J*. 2008;2(1):114-25.
85. Becker GA, Ichise M, Barthel H, Luthardt J, Patt M, Seese A, et al. PET Quantification of ¹⁸F-Florbetaben binding to β -Amyloid deposits in human brains. *J Nucl Med*. 2013;54(5):723-31.
86. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):964-74.
87. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al. Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):129-35.
88. Ottoy J, Verhaeghe J, Niemantsverdriet E, De Roeck E, Wyffels L, Ceyskens S, et al. ¹⁸F-FDG PET, the early phases and the delivery rate of ¹⁸F-AV45 PET as proxies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease: validation against ¹⁵O-H₂O PET. *Alzheimers Dement*. 2019;15(9):1172-82.
89. Bullich S, Barthel H, Koglin N, Becker GA, De Santi S, Jovalekic A, et al. Validation of noninvasive tracer kinetic analysis of ¹⁸F-Florbetaben PET using a dual-time-window acquisition protocol. *J Nucl Med*. 2018;59(7):1104-10.
90. Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, Jagust WJ. Early ¹¹C-PiB Frames and ¹⁸F-FDG PET measures are comparable: a study validated in a cohort of AD and FTLD patients. *J Nucl Med*. 2011;52(2):173-9.
91. Daerr S, Brendel M, Zach C, Mille E, Schilling D, Zacherl MJ, et al. Evaluation of early-phase [¹⁸F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *NeuroImage Clin*. 2017; 14:77-86.
92. Tiepolt S, Hesse S, Patt M, Luthardt J, Schroeter ML, Hoffmann KT, et al. Early [¹⁸F]florbetaben and [¹¹C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1700-9.
93. Rodriguez-Vieitez E, Leuzy A, Chiotis K, Saint-Aubert L, Wall A, Nordberg A. Comparability of [¹⁸F]THK5317 and [¹¹C]PiB blood flow proxy images with [¹⁸F]FDG positron emission tomography in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(2):740-9.
94. Meyer PT, Hellwig S, Amtage F, Rottenburger C, Sahm U, Reuland P, et al. Dual-biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in

- dementia with PET and ^{11}C -Labeled Pittsburgh Compound B. *J Nucl Med.* 2011;52(3):393-400.
95. Forsberg A, Engler H, Blomquist G, Långström B, Nordberg A. The use of PiB-PET as a dual pathological and functional biomarker in AD. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2012;1822(3):380-5.
 96. Oestreicher D, Daerr S, Brendel M, Zach C, Patt M, Barthel H, et al. Amyloid-PET imaging in clinical routine cases. *Journal of Nuclear Medicine [Internet].* 2014 May 1 [cited 2023 May 6];55(supplement 1):1849–9. Disponible en: https://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement_1/1849
 97. Fu L, Liu L, Zhang J, Xu B, Fan Y, Tian J. Comparison of dual-biomarker PiB-PET and dual-tracer PET in AD diagnosis. *Eur Radiol.* 2014;24(11):2800-9.
 98. Gietl AF, Warnock G, Riese F, Kälin AM, Saake A, Gruber E, et al. Regional cerebral blood flow estimated by early PiB uptake is reduced in mild cognitive impairment and associated with age in an amyloid-dependent manner. *Neurobiol Aging.* 2015;36(4):1619-28.
 99. Rodriguez-Vieitez E, Carter SF, Chiotis K, Saint-Aubert L, Leuzy A, Schöll M, et al. Comparison of Early-Phase ^{11}C -Deuterium-l-Deprenyl and ^{11}C -Pittsburgh Compound B PET for assessing brain perfusion in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2016;57(7):1071-7.
 100. Oliveira FPM, Moreira AP, De Mendonça A, Verdelho A, Xavier C, Barroca D, et al. Can ^{11}C -PiB-PET Relative Delivery R1 or ^{11}C -PiB-PET Perfusion replace ^{18}F -FDG-PET in the assessment of brain neurodegeneration? *J Alzheimers Dis.* 2018;65(1):89-97.
 101. Hsiao IT, Huang CC, Hsieh CJ, Hsu WC, Wey SP, Yen TC, et al. Correlation of early-phase ^{18}F -florbetapir (AV-45/Amyvid) PET images to FDG images: preliminary studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* abril de 2012;39(4):613-20.
 102. Lin KJ, Hsiao IT, Hsu JL, Huang CC, Huang KL, Hsieh CJ, et al. Imaging characteristic of dual-phase ^{18}F -florbetapir (AV-45/Amyvid) PET for the concomitant detection of perfusion deficits and beta-amyloid deposition in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1304-14.
 103. Kuo HC, Hsiao IT, Hsieh CJ, Huang CY, Huang KL, Wai YY, et al. Dual-phase ^{18}F -florbetapir positron emission tomography in patients with primary progressive aphasia, Alzheimer's disease, and healthy controls: a preliminary study. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(12):964-72.
 104. Valentina G, Silvia M, Marco P. Dual-phase amyloid PET: hitting two birds with one stone. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1300-3.
 105. European Medicines Agency. Neuraceq florbetaben (18F). Product information [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 5 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neuraceq-epar-product-information_en.pdf/

106. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD, Jagust WJ, et al. The Centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement.* 2015;11(1):1.
107. The Global Alzheimer's Association Interactive Network [Internet]. Gaain.org.2015 [citado 6 de mayo 2023]. Disponible en: <https://www.gaain.org/centiloid-project>
108. Zhang T, Wu S, Zhang X, Dai Y, Wang A, Zhang H, et al. Spatial normalization and quantification approaches of PET imaging for neurological disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(11):3809-29.
109. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B, et al. Assessment of the incremental diagnostic value of florbetapir F18 imaging in patients with cognitive impairment: the incremental diagnostic value of amyloid PET with [¹⁸F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1417.
110. De Wilde A, Van Der Flier WM, Pelkmans W, Bouwman F, Verwer J, Groot C, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: The ABIDE Project. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1062.
111. Fantoni ER, Chalkidou A, O' Brien JT, Farrar G, Hammers A. A systematic review and aggregated analysis on the impact of amyloid PET brain imaging on the diagnosis, diagnostic confidence, and management of patients being evaluated for Alzheimer's Disease. Pike K, editor. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):783-96.
112. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):424-35.
113. Schipke CG, Peters O, Heuser I, Grimmer T, Sabbagh MN, Sabri O, et al. Impact of beta-amyloid-specific Florbetaben PET Imaging on confidence in early diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(6):416-22.
114. Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YAL, Lemstra AW, Flier WM, Adriaanse SF, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement.* 2013;9(4):414-21.
115. Zannas AS, Doraiswamy PM, Shpanskaya KS, Murphy KR, Petrella JR, Burke JR, et al. Impact of ¹⁸F-florbetapir PET imaging of β -amyloid neuritic plaque density on clinical decision-making. *Neurocase.* 2014;20(4):466-73.
116. Bensaïdane MR, Beauregard JM, Poulin S, Buteau FA, Guimond J, Bergeron D, et al. Clinical utility of amyloid PET imaging in the differential diagnosis of atypical dementias and its impact on caregivers. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1251-62.
117. Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E, Van Der Flier WM, Lammertsma AA, Verhey FRJ, et al. Diagnostic impact of [¹⁸F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):2.

118. Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M, et al. Effectiveness of florbetapir PET Imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(3-4):129-43.
119. Weidman DA, Zamrini E, Sabbagh MN, Jacobson S, Burke A, Belden C, et al. Added value and limitations of amyloid-PET imaging: review and analysis of selected cases of mild cognitive impairment and dementia. *Neurocase*. 2017 Jan 2;23(1):41–51
120. Grundman M, Johnson KA, Lu M, Siderowf A, Dell’Agnello G, Arora AK, et al. Effect of amyloid imaging on the diagnosis and management of patients with cognitive decline: impact of appropriate use criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1-2):80-92.
121. Pontecorvo MJ, Siderowf A, Grundman M, Dubois B, Nobili F, Sadowsky CH, et al. DT-02-03: A randomized, controlled, multicenter, international study of the impact of florbetapir (¹⁸F)PET amyloid imaging on patient management and outcome. *Alzheimer’s & Dementia* [Internet]. 2015 Jul[citado 7 de mayo de 2023];11(7S_Part_7): 334.
Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2015.08.159>
122. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6.
123. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191.
124. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, Feria Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. [Diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia]. *Neurol Barc Spain*. 2007;22(10):860-9. Spanish.
125. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for amyloid PET imaging of the brain 1.0. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1316-22.
126. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [¹⁸F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2103-10.
127. Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., Nichols, T. E., and Penny, W. D(Eds.). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images* [Internet]. Academic Press; 2007. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123725608/statistical-parametric-mapping#book-info>
128. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005;26(3):839-51.
129. Salas-Gonzalez D, Górriz JM, Ramírez J, Illán IA, Lang EW. Linear intensity normalization of FP-CIT SPECT brain images using the α -stable distribution. *NeuroImage*. 2013; 65:449-55.

130. Morbelli S, Brugnolo A, Bossert I, Buschiazzo A, Frisoni GB, Galluzzi S, et al. Visual versus semi-quantitative analysis of ^{18}F -FDG-PET in amnesic MCI: an European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) Project. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):815-26.
131. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage.* 2002;15(1):273-89.
132. Ashburner, J., and Friston, K. (2007). "Non-linear registration," in statistical parametric mapping, eds K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, and W. Penny (London: Academic Press), 63–80
133. Gómez-Grande A, Seiffert AP, Villarejo-Galende A, González-Sánchez M, Llamas-Velasco S, Bueno H, et al. Static first-minute-frame (FMF) PET imaging after ^{18}F -labeled amyloid tracer injection is correlated to [^{18}F]FDG PET in patients with primary progressive aphasia. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed* 2023; S2253-8089(23)00014-9.
134. Vanhoutte M, Landeau B, Sherif S, De La Sayette V, Dautricourt S, Abbas A, et al. Evaluation of the early-phase [^{18}F]AV45 PET as an optimal surrogate of [^{18}F]FDG PET in ageing and Alzheimer's clinical syndrome. *NeuroImage Clin.* 2021; 31:102750.
135. An YS, Yoon JH, Son SJ, Hong CH, Lee SJ, Yoon JK. Early-phase ^{18}F -FP-CIT and ^{18}F -flutemetamol PET were significantly correlated. *Sci Rep.* 2021;11(1):12297.
136. Seiffert AP, Gómez-Grande A, Villarejo-Galende A, González-Sánchez M, Bueno H, Gómez EJ, et al. High Correlation of static first-minute-frame (FMF) PET imaging after ^{18}F -labeled amyloid tracer injection with [^{18}F]FDG PET Imaging. *Sensors.* 2021;21(15):5182.
137. Jeong J, Jeong YJ, Park KW, Kang DY. Correlation of early-phase F-18 florapronal PET with F-18 FDG PET in Alzheimer's disease and normal brain. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53(5):328-33.
138. Seiffert AP, Gómez-Grande A, Sánchez-González P, Dghoughi W, Villarejo-Galende A, Bueno H, et al. Quantitative analysis of brain ^{18}F -fluorodesoxyglucose and early-phase ^{18}F -florbetapir positron emission tomography. IFMBE proceedings. *Proceedings of MEDICON.* 2019 Sep 25 [citado 4 de mayo de 2023]; 76: 427-36. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-31635-8_52/
139. Sánchez-González P, Dghoughi W, Villarejo-Galende A, Bueno H, Gómez, E. J. quantitative analysis of brain. IFMBE proceedings. *IFMBE proceedings. Proceedings of MEDICON.* 2019 Sep 26-28; 76: 427-36
140. Florek L, Tiepolt S, Schroeter ML, Berrouschot J, Saur D, Hesse S, et al. Dual time-point [^{18}F]Florbetaben PET delivers dual biomarker information in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(3):1105-16.

141. Heeman F, Yaqub M, Lopes Alves I, Heurling K, Berkhof J, Gispert JD, et al. Optimized dual-time-window protocols for quantitative [¹⁸F]flutemetamol and [¹⁸F]florbetaben PET studies. *EJNMMI Research*. 2019;9(1):32. 1.
142. Son SH, Kang K, Ko PW, Lee HW, Lee SW, Ahn BC, et al. Early-phase 18F-florbetaben PET as an alternative modality for 18F-FDG PET. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1): e8-14.
143. Yoon HJ, Kim BS, Jeong JH, Kim GH, Park HK, Chun MY, et al. Dual-phase 18F-florbetaben PET provides cerebral perfusion proxy along with beta-amyloid burden in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. 2021; 31:102773.
144. Albano D, Premi E, Peli A, Camoni L, Bertagna F, Turrone R, et al. Correlation between brain glucose metabolism (18F-FDG) and cerebral blood flow with amyloid tracers (18F-Florbetapir) in clinical routine: preliminary evidences. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed*. 2022;41(3):146-52.
145. Boccalini C, Peretti DE, Ribaldi F, Scheffler M, Stampacchia S, Tomczyk S, et al. Early-Phase ¹⁸F-Florbetapir and ¹⁸F-Flutemetamol Images as proxies of brain metabolism in a memory clinic setting. *J Nucl Med*. 2023;64(2):266-73.
146. Joseph-Mathurin N, Su Y, Blazey TM, Jasielc M, Vlassenko A, Friedrichsen K, et al. Utility of perfusion PET measures to assess neuronal injury in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2018;10(1):669-77.
147. Peretti DE, Vallez García D, Reesink FE, Van Der Goot T, De Deyn PP, De Jong BM, et al. Relative cerebral flow from dynamic PiB scans as an alternative for FDG scans in Alzheimer's disease PET studies. Ginsberg SD, editor. *Plos one*. 2019;14(1): e0211000.
148. Ponto LLB, Moser DJ, Menda Y, Harlynn EL, DeVries SD, Oleson JJ, et al. Early Phase PiB-PET as a surrogate for global and regional cerebral blood flow measures: early PiB as surrogate for CBF. *J Neuroimaging*. 2019;29(1):85-96.
149. Jeong J, Jeong YJ, Park KW, Kang DY. Correlation of early-phase F-18 florapronal PET with F-18 FDG PET in Alzheimer's disease and normal brain. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(5):328-33.
150. Volter F, Beyer L, Eckenweber F, Scheifele M, Bui N, Patt M, et al. Assessment of perfusion deficit with early phases of [¹⁸F]PI-2620 tau-PET versus [¹⁸F]flutemetamol-amyloid-PET recordings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1384-94.
151. Kang H, Kang DY. Alzheimer's Disease prediction using attention mechanism with dual-phase 18F-Florbetaben images. *Nucl Med Mol Imaging*. 2023;57(2):61-72.
152. Komori S, Cross DJ, Mills M, Ouchi Y, Nishizawa S, Okada H, et al. Deep-learning prediction of amyloid deposition from early-phase amyloid positron emission tomography imaging. *Ann Nucl Med*. 2022;36(10):913-21.
153. Valentina G, Silvia M, Marco P. Dual-phase amyloid PET: hitting two birds with one stone. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1300-3.

154. European Medicines Agency. Amyvid florbetapir (18F). Product information. Accedido 7 de mayo de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amyvid-epar-product-information_en.pdf
155. European Medicines Agency. Vizamyl flutemetamol (18F). Product information. Accedido 7 de mayo de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizamyl-epar-product-information_en.pdf
156. Kolanko MA, Win Z, Loreto F, Patel N, Carswell C, Gontsarova A, et al. Amyloid PET imaging in clinical practice. *Pract Neurol*. 2020;20(6):451-62.
157. Chincarini A, Peira E, Morbelli S, Pardini M, Bauckneht M, Arbizu J, et al. Semi-quantification and grading of amyloid PET: a project of the European Alzheimer's Disease Consortium (EADC). *NeuroImage Clin*. 2019; 23:101846.
158. Frisoni GB, Barkhof F, Altomare D, Berkhof J, Boccardi M, Canzoneri E, et al. AMYPAD diagnostic and patient management study: rationale and design. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):388-99.
159. García Vicente AM, Tello Galán MJ, Pena Pardo FJ, Amo-Salas M, Mondejar Marín B, Navarro Muñoz S, et al. Increasing the confidence of 18F-Florbetaben PET interpretations: machine learning quantitative approximation. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed*. 2022;41(3):153-63.
160. Chung SJ, Lee S, Yoo HS, Baik K, Lee HS, Jung JH, et al. Different patterns of β -amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease according to the presence of mild parkinsonism. *Neurobiol Aging*. 2021; 101:199-206.
161. Li Z, Song S, Zeng T, Lu J, Hu L, Chen Q. A comparative study of PET-MRI brain quantitative accuracy: the effect of MRI based segmentation and PET based segmentation on SUVR calculation. *He Jishu/Nuclear Techniques*. 2020 May ;43.
162. Cho K, Kim WG, Kang H, Yang GS, Kim HW, Jeong JE, et al. Classification of ¹⁸F-florbetaben amyloid brain PET image using PCA-SVM. *Biomed Sci Lett*. 2019;25(1):99-106.
163. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):287.
164. Kim JP, Kim J, Kim Y, Moon SH, Park YH, Yoo S, et al. Correction to staging and quantification of florbetaben PET images using machine learning: impact of predicted regional cortical tracer uptake and amyloid stage on clinical outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(10):2480-2480.
165. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among Medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. *JAMA*. 2019;321(13):1286.

166. Kim JY, Oh D, Sung K, Choi H, Paeng JC, Cheon GJ, et al. Visual interpretation of [¹⁸F]florbetaben PET supported by deep learning–based estimation of amyloid burden. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1116-23.
167. Cotta Ramusino M, Perini G, Altomare D, Barbarino P, Weidner W, Salvini Porro G, et al. Outcomes of clinical utility in amyloid-PET studies: state of art and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2157-68.
168. Van Waarde A, Marcolini S, De Deyn PP, Dierckx RAJO. PET agents in dementia: an overview. *Semin Nucl Med*. 2021;51(3):196-229.
169. Handels RLH, Zwan MD, Pelkmans W, Biessels GJ, van Domburg P, Hoff E, et al. Added diagnostic accuracy after [¹⁸F]flutemetamol PET scanning in young patients with dementia in an academic memory clinic setting [Internet]. *Neurology*; 2021 Dec 3; [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.11.30.21266815/>
170. Florbetaben N. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Assessment report for an initial marketing authorisation application [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/neuraceq-epar-public-assessment-report_en.pdf
171. Shea YF, Barker W, Greig-Gusto MT, Loewenstein DA, Duara R, DeKosky ST. Impact of Amyloid PET Imaging in the Memory Clinic: a systematic review and meta-analysis. Hornberger M, editor. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(1):323-35.
172. Pena Pardo FJ, García Vicente AM, Amo-Salas M, Mondéjar Marín B, Navarro Muñoz S, García Hortelano P, et al. Correlation of Global and Regional Amyloid Burden by 18F-Florbetaben PET/CT with cognitive impairment profile and severity. *Clin Nucl Med*. 2022;47(11):923-30.
173. Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Muscio C, Padovani A, et al. Quantitative appraisal of the Amyloid Imaging Taskforce Appropriate Use Criteria for amyloid-PET. *Alzheimers Dement*. 2018;14(8):1088-98.
174. Altomare D, Barkhof F, Caprioglio C, Collij LE, Scheltens P, Lopes Alves I, et al. Clinical effect of early vs late amyloid positron emission tomography in Memory Clinic patients: The AMYPAD-DPMS randomized clinical trial. *JAMA Neurology* [Internet]. 2023 May 8 [cited 2023 May 20]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2804755>
175. Garnier-Crussard A, Flaus A. Positive opinion of the French National Authority for Health on the reimbursement of amyloid tracer (Flutemetamol). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(2):253-4.
176. Verger A, Yakushev I, Albert NL, Van Berckel B, Brendel M, Cecchin D, et al. FDA approval of lecanemab: the real start of widespread amyloid PET use? — the EANM Neuroimaging Committee perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(6):1553-5.

177. Khoury R, Ghossoub E. Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. *Biomark Neuropsychiatry*. 2019; 1:100005.
178. Van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, Bakker ED, De Wilde A, Bouwman FH, et al. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. *Alzheimers Dement*. 2022; alz.12846.
179. American College of Radiology, Alzheimer's Association. New IDEAS: Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning Study - a study to improve precision in amyloid PET coverage and patient care [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04426539>
180. O'Bryant SE, Johnson LA, Barber RC, Braskie MN, Christian B, Hall JR, et al. The Health & Aging Brain among Latino Elders (HABLE) study methods and participant characteristics. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* [Internet]. 2021 Jan [citado 4 de mayo de 2023];13(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dad2.12202>
181. Windon C, Dilworth-Anderson P, Carrillo MC, Apgar C, Gatsonis C, Gareen IF, et al. IDEAS and New IDEAS: Amyloid PET in diverse populations. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Dec;17(S4).
182. Sanidad 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
183. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):669-78.
184. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):964-74.
185. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 Trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):287.
186. Schmitt J, Palleis C, Sauerbeck J, Unterrainer M, Harris S, Prix C, et al. Dual-phase β -Amyloid PET captures neuronal injury and amyloidosis in corticobasal syndrome. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:661284.
187. Buckley CJ, Sherwin PF, Smith APL, Wolber J, Weick SM, Brooks DJ. Validation of an electronic image reader training programme for interpretation of [^{18}F]flutemetamol β -amyloid PET brain images. *Nucl Med Commun*. 2017;38(3):234-41.

188. Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, et al. Impact of training method on the robustness of the visual assessment of ¹⁸F-Florbetaben PET Scans: results from a phase-3 study. *J Nucl Med.* junio de 2016;57(6):900-6.
189. Lilly Eli. Amyvid Reader Training Program [Internet]. Amyvid.myregistrationp.com. [citado 6 de mayo 2023]. Disponible en: <https://amyvid.myregistrationp.com/amyvid/login.do>
190. Gur RC, Ragland JD, Reivich M, Greenberg JH, Alavi A, Gur RE. Regional differences in the coupling between resting cerebral blood flow and metabolism may indicate action preparedness as a default state. *Cereb Cortex.* 2009;19(2):375-82.
191. Wong C yee O, Thie J, Gaskill M, Ponto R, Hill J, Tian H yan, et al. A statistical investigation of normal regional intra-subject heterogeneity of brain metabolism and perfusion by F-18 FDG and O-15 H2O PET imaging. *BMC Nucl Med.* de 2006;6(1):4.

