

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2004 - TOMO CXXI
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS
SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Fotocomposición e impresión: Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2004

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**PROBLEMAS ASISTENCIALES QUE PLANTEAN
LOS GRANDES PREMATUROS**

***MANAGEMENT'S PROBLEMS IN THE EXTREMELY
LOW BIRTH WEIGHT ASSISTANCE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

**IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

***MOLECULAR IMAGING FOR EARLY DIAGNOSIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

**PROBLEMAS ASISTENCIALES QUE PLANTEAN
LOS GRANDES PREMATUROS**
***MANAGEMENT'S PROBLEMS IN THE EXTREMELY
LOW BIRTH WEIGHT ASSISTANCE***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Resumen

Debido a los avances de la Perinatología la esperanza de vida de los grandes prematuros se ha incrementado considerablemente en estos últimos años. Pero por nuevos factores que inciden en su prevalencia, ésta ha aumentado, y sobre todo en los que nacen pesando menos de 1.000 g. En este trabajo presentamos los resultados obtenidos en el Servicio de Obstetricia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La prevalencia ha oscilado entre el 6 y el 19 por mil de los partos asistidos, que suman 34.364 entre 1995 y 2003, siendo la media del 11,88 por mil. Los factores que más inciden en estas oscilaciones son el embarazo tras fecundación asistida, la población de mujeres inmigrantes, la rotura prematura de membranas, el embarazo no controlado y el embarazo patológico. La supervivencia fetal por debajo de semana 25 es todavía baja, en torno al 15%, y posteriormente, cuando el feto ha alcanzado los 750 g., asciende bruscamente por encima del 70%, acercándose al 90% en la semana 28. Se describe el protocolo de nuestra asistencia dispensada para obtener estos resultados.

Abstract

Due to the advances of the perinatology, the hope of premature life of the big premature has been increased considerably in these last years. But for new factors that impact in their prevalence, this has increased, and mainly those that are born weighing less than 1.000 gr. In this work we present the results obtained in the service of obstetrics of the University General Hospital Gregorio Marañón. The prevalence has oscilated between 6 and 19/1000 of the attended childbirths that add 34.364 between 1995 and 2003, being

the stocking the 11,88/1000. The factors that more impact in these oscilations are the pregnancy after attended fecundation, the population of immigrant women, the premature break of membranes, the not controlled pregnancy and the pathological pregnancy. The fetal survival below the week 25 are still low, around 15%, and later on, when the fetus has reached the 750 gr., it ascends abruptly above 70%, coming closer to 90% in the week 28. The protocol of our attendance is described excused to obtain these results.

INTRODUCCION

Los avances de la Medicina Perinatal, que engloba fundamentalmente a Obstetras y Neonatólogos, han conseguido la supervivencia de fetos muy prematuros que hasta hace muy poco tiempo se consideraban prácticamente inviábiles. Recordamos que la mortalidad perinatal estándar, también llamada Internacional, elimina los fetos que mueren pesando menos de 1.000 grs. cuando en la actualidad logran sobrevivir más del 50% de ellos. Por ese motivo, ya se tiende a incluir a los fetos que pesan más de 500 grs. en las tasas de la llamada Mortalidad Perinatal Nacional u Hospitalaria. Es evidente que desde este peso hasta los 1.000 grs., su pronóstico oscilará, y estará muy relacionado con el desarrollo corporal conseguido.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) define como fetos de «bajo peso al nacimiento», a todo aquel que pesa menos de 2.500 grs., insinuando con ese nombre que posiblemente necesitaran de cuidados especiales para sobrevivir. En la tabla 1 mostramos la terminología usada para esos niños según el peso alcanzado y, como comenzamos diciendo, nos vamos a referir tan sólo a los dos grupos que pesan menos de 1.000 grs., es decir, a los «nacidos de extremadamente bajo peso» y a los «nacidos de increíble bajo peso» (1).

Por supuesto que el pronóstico fetal no solamente dependerá de su peso, sino también de los medios técnicos y científicos que disponga la unidad de Medicina Perinatal para dispensar los cuidados necesarios para sobrevivir. Por dicho motivo, y éste es el primer problema que se plantea, cada hospital deberá disponer de unas cifras actualizadas: a) del mínimo peso con el que se consigue viabilidad fetal, b) de la mortalidad que se observa tras el nacimiento según el peso y las semanas de gestación, y c) de la incidencia de morbilidad grave que persiste en los niños que sobreviven con esas características (2). Solamente así podremos informar adecua-

DEFINICIONES DE LA F.I.G.O.

Nacidos de bajo peso (low birth weight) =
< 2.500 grs. (aproximadamente antes de la semana 37)

Nacidos de muy bajo peso (very low birth weight) =
< 1.500 grs. (aproximadamente antes de la semana 34)

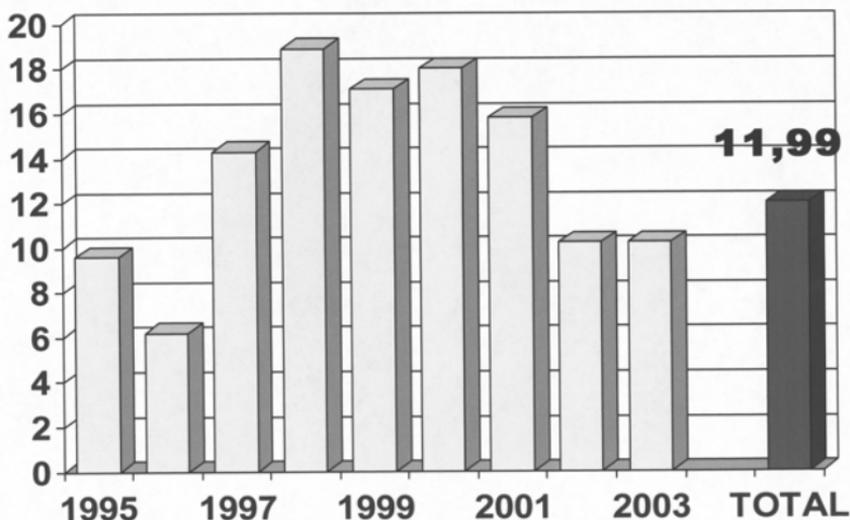
Nacidos de peso extremadamente bajo o de muy muy bajo peso
(extremely or very very low birth weight)=
< 1.000 grs. (aproximadamente antes de la semana 28)

Nacidos de increíble bajo peso (incredible low birth weight) =
< 750 grs. (aproximadamente antes de la semana 24)

PREVALENCIA DE FETOS DE < 1.000 grs EN EL H.G.U. GREGORIO MARAÑÓN

En 34.364 partos , 412 nacen antes de la semana
 28 vivos o muertos

Por mil



damente a los padres para que tomen una decisión sobre el tipo de parto que proponemos, aceptando en su caso, una operación cesárea.

Es, además, necesario disponer de un Comité de Bioética específico para Medicina Perinatal, el cual también nos asesorará a nosotros de los muchos problemas que surgen en estos embarazos, especialmente cuando se asocian a malformaciones fetales compatibles con la vida, cosa frecuente entre estos niños.

PREVALENCIA DE LOS GRANDES PREMATUROS

La importancia que adquieren en cada hospital depende de muchos factores. En primer lugar si aquél es un centro de referencia que recoge las grandes distocias o no lo es. Después dependerá del nivel socio-económico de la población asistida, dada la mayor frecuencia entre clases menesterosas. Relacionado con este factor se encuentra la proporción de gestantes que asiste a la consulta prenatal, y también el de inmigrantes que alberga, pues entre estas suelen darse los dos factores antedichos. Por último, tiene importancia el que dentro del distrito a que pertenece el hospital, existan centros donde se practique la Fecundación Asistida, que es responsable de muchos embarazos múltiples, causa a su vez de parto pretérmino (3). En la Tabla 3 mostramos la incidencia de los factores que se han asociado al nacimiento de estos fetos. Entre ellos, la rotura prematura de membranas es frecuentemente producida por infección de las membranas ovulares, la llamada corioamnioitis, frecuente a su vez entre las clases con niveles económicos bajos. Así pues, estos factores se encuentran generalmente asociados.

ASISTENCIA OBSTÉTRICA

Después de exponer los problemas sociales y humanos que plantea esta faceta de la obstetricia, entremos en los propios de nuestra atención médica. En primer lugar, sorprende que en el 14,3% de las mujeres que acuden al hospital, por una amenaza de parto prematuro con menos de 28 semanas de gestación, se descubre en la exploración que el feto está muerto. Así pues, la llamada «muerte fetal» o intrauterina, es elevadísima, 20 veces mayor que el control

Factores asociados a fetos de <1000 grs. al nacer

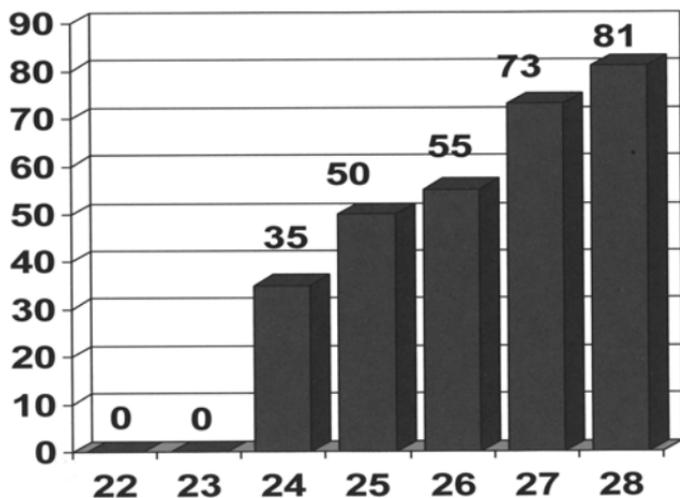
El 26% de las madres de los fetos de < 1000 grs	Fecundación Asistida
El 23,6% “ “ “ “	Inmigrantes
El 34,6% “ “ “ “	Rotura Prematura de Membranas
El 48,7%	Embarazo no controlado
El 56,2%	Embarazo Patológico

(0,7%). En estos casos se ha procedido a la inducción del parto o la evolución espontánea si éste ya se había iniciado.

Cuando el feto estaba vivo el proceder ha sido el siguiente: 1) intentar paralizar las contracciones uterinas con tocolíticos (4-5), para prolongar todo lo posible el embarazo. La maduración fetal es rápida en estas fechas, por lo que ganar unos días resulta vital. Además conseguiremos que el punto siguiente sea eficaz. 2) Intento de acelerar la maduración pulmonar con administración de corticoides a la madre. Se precisan 48 horas para que esta medida surta efecto, además de unos pulmones correspondientes a los de un feto de 23-24 semanas (6). 3) Elección de la vía de parto. Hemos aplicado el siguiente protocolo: a) Vía vaginal si el parto ya estaba iniciado (más de 2 cm. de dilatación y buena dinámica). b) Cesárea si se reiniciaban las contracciones tras 48 horas de haber controlado la amenaza de parto pretérmino, o la bolsa esta rota. Y c) Inducción cuando los padres, tras ser debidamente informados del pronóstico fetal, no aceptaron la cesárea.

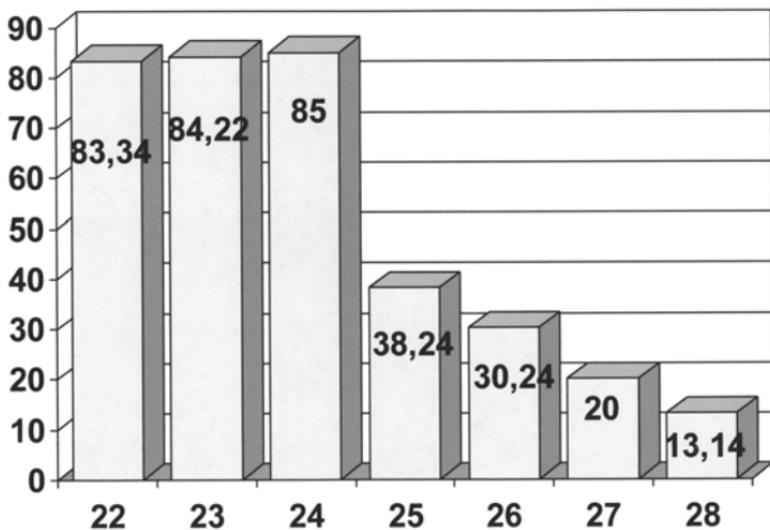
Se administraron tocolíticos al 60% de gestantes, y no se hizo en las venían en franco trabajo de parto o con feto muerto. El más usado ha sido la Ritodrina (60%), como era la norma internacional (7), porque aún no se disponía de la antioxitocina llamada Atosiban (20,3%), que en la actualidad es de elección prioritaria. Tiene el defecto de que su administración precisa de 48 horas, y tener un precio elevado. La Nifedipina se indicó en el 14,1% de pacientes, cuando el parto estaba iniciándose, ya que es de acción rápida. Por

Incidencia de Cesáreas según la edad gestacional



Mortalidad Neonatal

Por cien

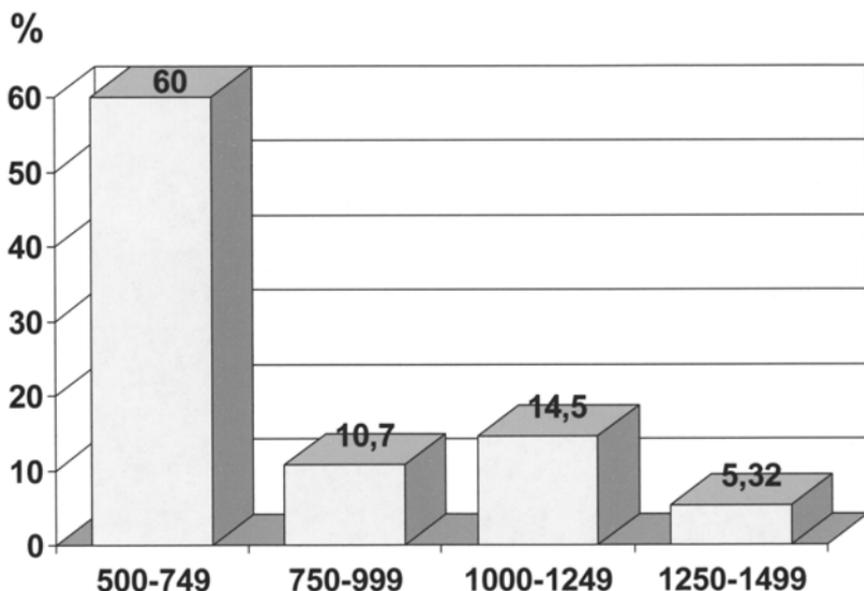


último, el 5% recibió otra medicación, entre ellas el sulfato de magnesio en las preeclampsias graves.

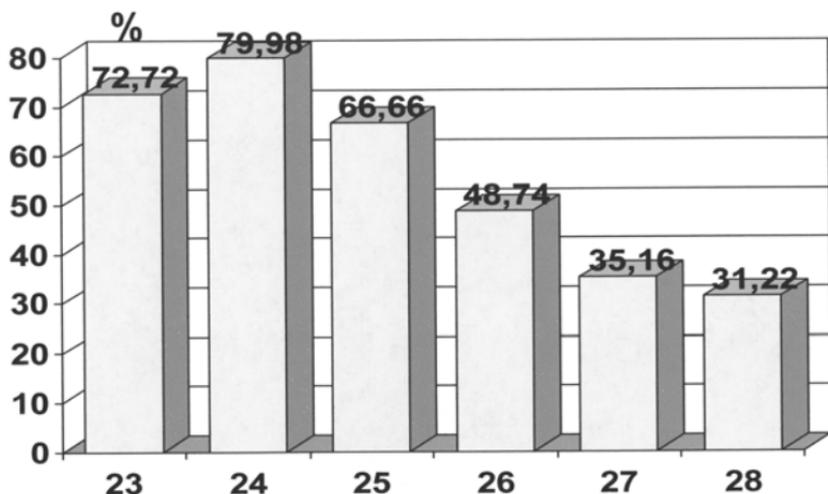
El porcentaje de pacientes que recibieron corticoides es similar a lo visto anteriormente. El 40% que no los recibió es por estar ya de parto o por alguna de las circunstancias que ya hemos dicho.

La forma más frecuente de terminar la gestación ha sido el parto espontáneo (54,3%), seguida de la cesárea (28,6%) y después por la inducción (17,1%). Como puede verse en la tabla 4, ninguna paciente aceptó la intervención hasta la semana 24, entonces solamente lo hicieron la tercera parte de ellas. En las semanas 25 y 26 más de la mitad prefirieron la cesárea, y posteriormente más de los dos tercios. El grado de aceptación por parte de los padres está, desde luego, en relación con la información que se dio acerca de las probabilidades que tenía su hijo de sobrevivir. En la tabla 5 vemos cuáles son esas perspectivas, llamando la atención que en la semana 24 no son mejores que en la 22 y, sin embargo, como hemos dicho, un tercio de mujeres la aceptó. Verdaderamente, el mejor indicador de la supervivencia es el peso fetal, pero, desgraciadamente

Mortalidad Neonatal reciente 2000-2003



Morbilidad grave



Displasia Broncopulmonar
Hemorragia Intraventricular grado III-IV de Page
Retinopatía del prematuro grado III
Sepsis Precoz
Hipoplasia pulmonar grave
Enterocolitis Necrozante

y pese a los progresos de la ecografía, no se puede predecir con seguridad. En la tabla 6 se ve con claridad que los 750 grs. son todavía una barrera difícil de pasar. La mortalidad entre los de menor peso es del 60%, mientras que después se reduce al 10%, lo mismo que entre los niños que pesan más de 1.000 grs.

Es importante saber que, siguiendo nuestro protocolo, la mortalidad neonatal ha sido igual entre los niños nacidos por cesárea o por parto espontáneo. Se plantearía la posibilidad de evitar siempre la cesárea, pero hay que tener en cuenta que se han parteado aquellas pacientes que han llegado al hospital en parto avanzado y con feto vivo, habiendo superado éste la ardua prueba de esfuerzo, que no superaron los que ya había muerto antes de ingresar. Por este motivo creemos que, cuando aún no empezado el parto, debe evitarse el riesgo que supone dicha prueba.

La morbilidad grave que padecen estos niños se expone en la tabla 7. Se acerca al 80% en las semanas 23 y 24, descendiendo progresivamente hasta la 28, que se reduce a un 30%. Si integra-

mos en dos grupos la morbilidad observada entre las semanas 22 y 26 frente a la obtenida en la 27 y 28, encontramos que en el primero aparece en el 67,01 % frente al 33,01 % del segundo grupo. Si la semana 25 marca una frontera con la disminución mortalidad, la 27 lo hace con la morbilidad.

Es muy importante conocer las secuelas neurológicas que persisten en estos niños. Transcurrido el primer año de vida, se han detectado signos de daño cerebral (brain palsy) en el 31,9% de ellos, no existiendo en el 38,8%. El 29,3 restante no volvió a la consulta, pudiéndose interpretar de dos maneras diferentes: que gozaban de perfecta salud, o que por el contrario habían derivado hacia otro centro. El grado de afectación en ese 31,9%, fue leve en el 70%, moderado en el 23,3% y grave en el 6,7%.

Estos niños recibieron tratamiento en forma de Kinesoterapia (el 25%), de Terapia Ocupacional (el 21,9%) y de ambas (el 53%). La respuesta fue decepcionante tanto en los casos moderados como en los graves. Solamente el 48% de los leves mostraron una repuesta claramente favorable, por lo que continúa siendo un grave problema la afectación neurológica que con frecuencia padecen estos grandes prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCHS-Health E. Stats- Supplemental: 14;152, 8 (2.000)
2. AMON, E.: «Limits of fetal viability». *Obstet.Gynecol.Clin North Am.*; 1988; 15: 321-38.
3. BERKIWITZ, G.S.: «Papiernik Epidemiologu of preterm birth», *Epidemiol. Rev.* 1993; 15: 414-43.
4. MONGA, M; CREASY, R.K.: «Pharmacologic management of preterm labor». *Semin Perinatol.*, 1995, 19: 84-96.
5. CREASY, R.K.: «Preterm birth prevention. Where are we?». *Am. J. Obstet. gynecol.*, 1993;168: 1223-30.
6. COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY. «Effects of antenatal dexamethasone administration on prevention of respiratory distress syndrome». *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 276-87.
7. CANDIAN PRETERM LABOUR INVESTIGATION GROUP: «Treatment of preterm labor with the betaadrenergic agonist Ritodrine». *N.Engl j. Med.* 1992; 327: 308-12.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Clavero por traer a la Academia un tema de tanta importancia en la Medicina Perinatal actual.

Como ya se ha dicho, la prematuridad de los fetos nacidos de partos pretérmino es la primera causa de morbimortalidad neonatal, y ello a pesar de los avances en medicina materno fetal.

Es importante la elección de la vía del parto, algo que ha de consensuarse por el obstetra, el neonatólogo y el anestesista con los padres, para lo que es muy interesante de disponer de una unidad de bioética como nos ha dicho que dispone el Prof. Clavero.

El desconocimiento de la fisiopatología de los partos pretérmino hace que haya muchas discrepancias en nuestra forma de actuar en cada caso concreto. Nosotros aceptamos el parto en presentación cefálica por vía vaginal de forma general. No así desde los trabajos de Hannah en las presentaciones de nalgas en las que hacemos más cesáreas.

En una tesis doctoral del Dr. Eloy Asenjo dirigida por nosotros sobre los factores pronóstico en los fetos de bajo peso y de extremado e increíble bajo peso llegamos a las conclusiones que llega el Prof. Clavero, es decir, que influye negativamente la edad gestacional baja y el bajo peso al nacer. Además en nuestra serie son de mal pronóstico los fetos varones, aquellos a los que se le ha hecho una reanimación tipo III, los que han tenido Apgar inferior a 7 a los 5 minutos y los de raza negra.

Pienso que efectivamente hay un desacuerdo en cuanto a la conducta a seguir ante los partos pretérmino en período inevitable, pero lo que hay acuerdo es en que la prolongación de la gestación con betamiméticos, atosiban, etc. en las amenazas de parto pretérmino es el mejor objetivo y el único factor modificable, lo que permite la aplicación de glucocorticoides que facilitan la maduración pulmonar y general del feto.

Nada más; vuelvo a felicitar al Prof. Clavero por su excelente conferencia. Muchas gracias.

Prof. Moreno González

Querido Profesor Clavero: Gracias por su importante conferencia en la que ha demostrado una vez más su gran conocimiento y

experiencia en el área de la tocología y de la perinatología, y la extensa experiencia de su departamento, en especial en el alumbramiento y cuidados de los neonatos con peso inferior a 1.000 y 1.500 gramos.

Como bien ha expuesto, existen sin duda unas consideraciones éticas que no podemos considerar en su conjunto, y otras técnicas, que sólo pueden ser superadas en grandes departamentos de ginecología como el que Vd. dirige, con la experiencia e instrumentación necesaria para obtener este importante éxito como es recuperar con gran frecuencia estos recién nacidos para la vida.

En relación con los problemas éticos que esta recuperación conlleva y que ha expuesto con gran claridad, le entiendo ya que hemos realizados tres trasplantes de hígado en neonatos a los 21, 23 y 40 días del nacimiento con pesos entre los 2.100 y 2.300 gramos. Dos de ellos fueron trasplantados con hígado total y otro con los segmentos II y III procedentes de hígado de cadáver. Se sumaban en estas tres intervenciones a los problemas de la viabilidad inmediata al nacimiento, los que conllevaban la donación, extracción e implante en el receptor. De la misma forma los gastos producidos por sus al menos dos meses de hospitalización se sumaban a los que conlleva el trasplante hepático en estas situaciones.

Por todo ello me gustaría conocer sus reflexiones al respecto. ¿Podemos decidir o cuestionar la viabilidad de estos niños, tanto en los cuidados posparto, como en la indicación de una terapéutica de tanta complejidad como el trasplante hepático?, o ¿debemos aceptar y favorecer, como yo pienso, el nacimiento y cuidados posteriores, realizando los procedimientos terapéuticos necesarios para mantener estos niños con vida, independientemente de su coste?

De nuevo mi agradecimiento por esta excelente conferencia que ha colmado sin duda mis expectativas.

Prof. Rey Calero

Hemos tenido la gran satisfacción de escuchar la excelente comunicación del Prof. Clavero, en un problema considerado «emergente» por su trascendencia médica, obstétrica, sociogénica y económica. Quisiera incidir en algún aspecto epidemiológico. El porcentaje de Niños de Bajo peso al Nacer NBPN, se han considerado como un claro exponente del desarrollo sanitario .Se estiman unos 22 M

de niños que nacen con bajo peso. En la Unión Europea viene a ser del 5% como en España, en el R.U. 6 %, en Francia, EE.UU. el 7%, en Latinoamérica alrededor del 11 %, en Africa el 15 %, en Sudán el 31 % y algunos de Asia el 20 %, en estos países por escasa alimentación y cuidados de las madres. Los indicadores sanitarios se consideran los de *Exposición*, entre los cuales están los socio-demográficos, los de *Protección* y los de *Resultados*.

Cuando se estudian los Factores de Riesgo FR, que pueden coincidir con los NBPN globalmente en algunos casos, con los que específicamente ha tratado de very *Low* de 1.500 g por debajo de la 34 semana. Para ello se podría estudiar si el FR presente en la Incidencia de los expuestos en relación con la Incidencia de los No expuestos, esta relación se expresa como la Odds Ratio, OR. Si esta es 1 quiere decir que no influye el FR, si es superior a 1 indica que dicho factor es de Riesgo, y si es menos de 1 es de Protección. Lo que se puede hacer mediante la Regresión logística, con la técnica del *Forward stepwise* (paso hacia adelante). A finales de los 80 dirigimos la Tesis doctoral del Dr. Conde Herrera en este sentido con niños NBPN atendidos en el Hospital La Paz, eran entonces del 4 %. Recientemente Dominguez Rojas y col. han analizado estos FR.

Se destacan en estos estudios cómo los antecedentes de haber tenido NBPN pueden suponer unas OR altas de 4, y también los embarazos múltiples de la fecundación asistida. En cambio, el control durante el embarazo de 6 visitas viene a ser un factor de protección. Siendo importantes los factores sociodemográficos, como nos ha indicado, pues la inmigración con otras culturas son un importante factor determinante en la incidencia actual. A veces se implican una coincidente causalidad en su determinismo, así las madres solteras tenían hacia unos 15 años un OR de 2, 7, recientemente 1,7, posiblemente por un retraso en los cuidados prenatales inadecuados o tardíos. Los intervalos intergenésicos menores de 1 año, también jugaban un importante papel, el peso de la madre < 50 Kg, y la ganancia ponderal disminuida, lo que se puede evaluar por el peso semanal durante el embarazo. Riesgos médicos podían ser aparte de cardiovasculares, renales, tiroideos, infecciones con fiebre de más de 38°, etc.

El consumo de tabaco, alcohol y drogas ha sido otros aspectos a valorar. Incluso en el Fumar la dosis dosis-respuesta, que oscila en menos de 150 a 320 g si la madre consume 10 o mas cigarrillos diarios.

Así pues los FR en los NBPN y dentro de ellos los de muy bajo peso pueden tener, en diferente medida, aspectos epidemiológicos coincidentes. Su exposición tan clara e importante en su gran trascendencia como señalaba, nos ha enseñado la importancia de este tema «emergente». Enhorabuena y muchas gracias.

Prof. Pérez Pérez

En primer lugar, quiero felicitar al Prof. Clavero por su magnífica disertación, expuesta con sencillez, claridad y sugerente.

Desde el punto de vista de neonatología comparada, tengo que señalar que la alcalinización del recién nacido, que en veterinaria recomendamos por sistema en partos distóficos (vaginales), operación cesárea mediante inyección intraperitoneal de una solución tamponizada y alcalina, proporciona excelentes resultados, acelerando la recuperación de los ritmos cardio-respiratorios, reduciendo el tiempo de actividad ambulatoria, primera mamada, etc.

En relación con la **mayor labilidad** de fetos machos, tenemos que señalar que si bien en el pasado pensábamos que la naturaleza en circunstancias difíciles (años de climatología alterada, deficiencias alimenticias, estrés, etc.) generaba mayor número de nacimientos a feto hembra, hoy tenemos comprobado que los embriones XY resultan muy vulnerables al efecto de la congelación por frío, tiempo de conservación, etc.

El trasplante de embriones nos ha demostrado que el riesgo (importación de embriones) sexados machos tienen mayor precio, recargo en los seguros, etc., lo cual demuestra que es precisamente el XY quienes determinan la referida labilidad.

Prof. Moya Pueyo

Quiero felicitar al Profesor Clavero por lo mucho que hemos aprendido con su interesante y oportuna conferencia. Una de las responsabilidades que ha experimentado un mayor incremento en el terreno de la obstetricia es la de contribuir al descenso de la mortalidad y morbilidad perinatal, lo que se consigue, sin duda, con los estudios y actuaciones que acaban de exponerse.

Ahora bien, los propios obstetras son objeto de exigencia de respon-

sabilidad, encontrándose en la cúpula de estas exigencias en comparación con los demás especialistas médicos y de una manera concreta en no pocos casos de diagnóstico de parálisis cerebral infantil, que, como hemos visto se dan de forma acusada en estos casos de nacidos con menos de 1.500 gramos e incluso menos de 1.000 y de 750.

Desde mi punto de vista, como especialistas en Medicina Legal, me interesa que el Profesor Clavero conteste a la siguiente pregunta:

¿En los hallazgos obtenidos a través de los estudios realizados sobre el tema que trae aquí, ha encontrado correlación entre el incremento de casos de parálisis cerebral infantil y el descenso del peso en el momento del nacimiento?

Prof. Vidart Aragón

Permítame felicitarle Prof. Clavero, por su magnífica conferencia y por la actual oportunidad del tema. No deseo hacerle ninguna pregunta, dada la claridad de su exposición. Sólo comentar, al hilo de los embarazos y partos de alto riesgo, cómo los obstetras también estamos sometidos al alto riesgo obstétrico, dado que cada vez son más numerosas las denuncias contra nosotros, a pesar de que en la gran mayoría de las ocasiones los problemas y consecuencias indeseables de la asistencia obstétrica no son debidos a una mala praxis médica.

**IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**
***MOLECULAR IMAGING FOR EARLY DIAGNOSIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE***

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL ÁNGEL POZO GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

El envejecimiento progresivo de la población y la dificultad en el diagnóstico y tratamiento la enfermedad de Alzheimer (EA) augura un aumento exponencial de la prevalencia de ésta. Una forma de actuación ante este problema socio-sanitario es el desarrollo de técnicas diagnósticas que permitan detectar la enfermedad en fases pre-clínicas e instaurar un tratamiento precoz que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. La imagen molecular, y en particular la generada por la tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (PET-FDG), ha demostrado ser altamente sensible a los cambios de la actividad metabólica cerebral en las fases tempranas de la EA, y permite distinguirla de otras demencias y de los cambios fisiológicos que acompañan al envejecimiento normal.

Abstract

The progressive aging of the population and the difficulty of diagnosing and treating Alzheimer's disease (AD) portends an exponential increase in the prevalence of this illness. One way to approach this social and health problem is to develop diagnostic techniques that allow us to detect the disease in its pre-clinical stages and apply early treatment that can slow down AD advance. Molecular imaging, in particular that generated by positron emission tomography with 2-fluoro-2 deoxi-D-glucose (PET-FDG) has shown high sensitivity in detecting changes in cerebral metabolic activity in the early stages of AD, and allow other dementias and physiological changes that accompany normal aging to be distinguished from AD.

BREVE INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria caracterizada por un deterioro global y progresivo de múltiples funciones cognitivas entre las que se incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y otras. Asociado a este déficit cognitivo aparece un deterioro en el control emocional, del comportamiento social y de la motivación de los pacientes.

La instauración de la EA es de naturaleza insidiosa, con una sintomatología que puede ser incierta y con una evolución de la enfermedad lenta y progresiva. La progresión del deterioro cognitivo es inexorable: al principio se afecta con más frecuencia las funciones cognitivas como la memoria, la nominación y la orientación visuoespacial, pero en el transcurso de la enfermedad todos los aspectos de la vida diaria e incluso los más básicos, como la higiene y el vestido, se ven afectados. La progresión de la EA conduce a la pérdida de la independencia del paciente y a la necesidad de una atención personalizada que implica costes muy elevados, tanto de manera directa, como son los gastos de hospitalización, consultas médicas, residencias, etc., como indirectos que afectan no sólo al paciente y a su entorno, sino a toda la sociedad. Actualmente se considera que la demencia es la tercera enfermedad que más gasto económico genera detrás de las enfermedades vasculares y el cáncer. En España, el coste socio-sanitario de la enfermedad es de unos 25.000 € por paciente al año, y en otros países como Francia o Alemania el coste llega a los 54.000 €, y este gasto crece de manera exponencial a medida que la enfermedad progresa.

Entre las diferentes enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, la EA es la más frecuente, aproximadamente el 60-70% de todas las demencias. La magnitud de sus cifras es escalofriante, 2,5 millones de europeos y alrededor de 25 millones de personas en el mundo padecen la enfermedad. Aunque la demencia no es una consecuencia natural del envejecimiento, tanto su incidencia como prevalencia aumenta dramáticamente con la edad. En nuestro país, la prevalencia de la EA oscila entre 2,2 al 7% de la población mayor de 65 años, con un aumento exponencial de la incidencia de la enfermedad con la edad (Lobo y col., 2000).

UNA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

Pero la alarmante magnitud del problema socio-sanitario de la EA está por venir. En el siglo XX se produjo un notable avance social y económico que han contribuido a una mejora de la salud y un aumento de la esperanza de vida en la población del mundo occidental. En España, la esperanza de vida ha pasado a ser de 40 años al inicio de siglo XX, a los 80 años de principios del siglo XXI. Si a esto último añadimos un descenso en los índices de la natalidad, la población española y en general la sociedad occidental ha experimentado una notable transformación hacia un envejecimiento progresivo de la población y, por tanto, un elevado factor de riesgo para padecer la EA.

Otro aspecto principal a tener en consideración cuando hablamos de la EA es la dificultad en el diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad. El diagnóstico de certeza de la EA sigue siendo anatomo-patológico, mediante la identificación a través de autopsia de depósitos de sustancia amiloide y ovillos neurofibrilares en el hipocampo y en la corteza entorrinal que se extienden a la corteza asociativa (Ball *et al.*, 1997). Es por esta razón que el diagnóstico clínico de la EA sea un diagnóstico de posible o probable EA, que se basa en criterios clínicos y en la evaluación neuropsicológica exhaustiva que poseen una fiabilidad aceptable sólo en los estados avanzados de la enfermedad (Knopman *et al.*, 2001). El estudio clínico incluye criterios de evolución de la enfermedad, referida a meses o años, y de afectación de la memoria y de la capacidad de aprendizaje. Referente a los criterios de evolución de la enfermedad parece contradictorio un diagnóstico en las fases iniciales de la EA cuando éste debe constatar que el desarrollo de la enfermedad es lento y progresivo. Algo similar puede argumentarse referente al criterio de la afectación cognitiva, ya que la pérdida de memoria y de capacidad de aprendizaje aparece como resultado de una afectación neuronal previa en los niveles organizativos molecular, celular y de redes neuronales. Todo esto hace que los criterios diagnósticos actuales sean claramente insuficientes para el diagnóstico temprano de la enfermedad y, en particular, para la detección de los casos subclínicos o pre-sintomáticos (Silverman *et al.*, 2002).

Si este escenario no se modifica, es decir, una población envejecida con alto riesgo de contraer la EA, un diagnóstico clínico en las fases avanzadas de la enfermedad, y la no existencia de un tra-

tamiento efectivo, las perspectivas de la enfermedad para mediados de este siglo son alarmantes, lo que alguno ha denominado la epidemia del siglo XXI. Más de 1 millón de nuevos casos cada año y un total de 9 millones de europeos padecerán la enfermedad.

DETECCIÓN DE LAS FASES TEMPRANAS DE LA EA

Parece existir consenso en que la forma de actuar contra la EA es la detección de las fases iniciales de la enfermedad y la instauración precoz de un tratamiento capaz de retrasar el curso progresivo de la EA. Por ello, el procedimiento diagnóstico debe ser sensible a los primeros síntomas de la enfermedad o, mejor aún, a los cambios degenerativos responsables de la aparición de estos síntomas. Además, debería diferenciar las fases iniciales de la EA del proceso de envejecimiento normal y de otras enfermedades neurodegenerativas o que se asemejen a la EA como la depresión.

El síntoma inicial más frecuente en la EA es la pérdida de memoria; sin embargo, en muchas ocasiones resulta difícil diferenciar este síntoma con la pérdida de memoria relacionada con la edad que se asocia al envejecimiento normal. La progresión desde el estado de envejecimiento normal a la EA ocurre de manera sutil, un periodo de transición que puede durar entre meses y dos años, antes de que se establezca el diagnóstico de probable EA. Este estado de transición se denomina trastorno cognitivo leve (TCL) y se caracteriza por una clínica heterogénea, siendo la más frecuente la forma amnésica, una pérdida de memoria significativa por debajo de la media de la población, sin cumplir los criterios diagnósticos de EA. Aunque se discute si el TCL es un estado inicial, pre-clínico de la EA o si bien es una entidad independiente (Petersen, 2003), lo que sí se ha constatado es que los sujetos con TCL presentan un riesgo diez veces mayor que la población normal para desarrollar la EA. (Nestor *et al.*, 2004). Por ello, este estado puede ser considerado como pródromo de la EA en una fase con síntomas incipientes, difíciles de distinguir en muchas ocasiones de los cambios cognitivos asociados con la edad. Sin embargo, no todos los TCL progresan de igual manera a EA. De ahí el extraordinario interés que posee el estudio de las personas con TCL en el diagnóstico temprano de la EA. Si existiera un procedimiento diagnóstico que permitiera establecer en una población de alto riesgo de padecer la EA, como es el TCL, se podría diagnosticar la EA de

forma precoz, antes del desarrollo clínico de la enfermedad, lo que permitiría instaurar tratamientos en las fases iniciales de la enfermedad que puedan ser más efectivos que los administrados en las fases más avanzadas de la EA.

DESAFÍO DE LA NEUROIMAGEN: EL DIAGNÓSTICO EN LAS FASES TEMPRANAS DE LA ENFERMEDAD

Las técnicas diagnósticas por imagen han supuesto uno de los más notables descubrimientos en Medicina. Los rayos X y posteriormente la tomografía axial computadorizada (TAC) son técnicas habituales en la práctica clínica para visualizar estructuras anatómicas del cuerpo humano vivo. La resonancia magnética (RM) ha incorporado la imagen de los tejidos blandos produciendo imágenes estructurales que representan la anatomía con exquisito detalle. Sin embargo, esta excelente resolución espacial que poseen la TAC y la RM, que nos permite detectar estructuras en el límite de nuestra agudeza visual, no son capaces de detectar el inicio de la enfermedad si ésta no se acompaña de alteraciones estructurales. Éste es el caso de la EA, que en el inicio de la enfermedad se asocia a cambios funcionales que preceden a las lesiones anatómicas, por lo que estas técnicas estructurales sólo podrán detectar anormalidades en las fases avanzadas de la enfermedad, en las que no se ha encontrado un tratamiento efectivo para la enfermedad.

La incorporación de las técnicas de neuroimagen funcional, que permiten visualizar los procesos moleculares *in vivo*, ha contribuido de manera decisiva al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades nerviosas y a la valoración de los pacientes neurológicos (Mazziotta, Toga y Frackowiak, 2000). Este es el caso de la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés positron emission tomography) con 2-fluoro-2 deoxi-D-glucosa (FDG) marcada con el emisor de positrones ^{18}F Fluor, un análogo a la glucosa que permite evaluar *in vivo* el metabolismo celular de glucosa (Wagner Jr., 1993).

Las neuronas cerebrales captan ^{18}F -FDG que compite con la glucosa endógena. Dentro de la célula, ^{18}F -FDG es fosforilada por la hexoquinasa a ^{18}F -FDG-6P, y ésta queda atrapada dentro de la célula, con una desfosforilación muy lenta. La concentración de ^{18}F -FDG está, por tanto, relacionada con la actividad glucolítica de las

neuronas. Considerando que la glucosa es el mayor sustrato para el metabolismo cerebral, la medida de ^{18}F -FDG es un índice apropiado para determinar el metabolismo cerebral normal y sus alteraciones. Una disminución de la actividad glucolítica esta asociada con enfermedades neurodegenerativas; por tanto, la FDG-PET proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución del metabolismo neuronal y determina en su caso, los cambios metabólicos observados en muchas enfermedades neurológicas (Phelps, 2000).

LA PET-FDG DETECTA CAMBIOS EN EL METABOLISMO CEREBRAL EN LAS FASES TEMPRANAS DE LA EA

Como se ha comentado al inicio de esta conferencia, el diagnóstico de las demencias en la fase inicial de la enfermedad es objeto de discusión. Los criterios clínicos que definen las demencias primarias y las medidas diagnósticas empleadas son claramente insuficientes, y en particular en el diagnóstico temprano de la EA. Particular interés posee el diagnóstico del trastorno cognitivo leve (TCL), como estado clínico con deterioro en la memoria pero que no cumplen los criterios para el diagnóstico de EA (Knopman *et al.*, 2001). La existencia de TCL se observa en los años previos a la aparición de la EA en más del 30% de los casos, por lo que resulta de gran importancia en el diagnóstico precoz de la EA. Pero como se ha comentado anteriormente, no todas las personas que presentan un TCL van a desarrollar EA, ni todos los pacientes diagnosticados de TCL poseen la misma evolución clínica. El poder detectar cual va a ser la progresión de los sujetos con TCL es de extremo interés para el diagnóstico temprano de la EA y es la cuestión principal que intenta contestar la imagen molecular con FDG-PET.

La FDG-PET nos ofrece datos sobre los cambios en la actividad cerebral en el proceso de envejecimiento. Se han descrito disminuciones en la actividad metabólica asociadas con la edad en la zona mesial del lóbulo frontal, áreas dorso-parietal y fronto-temporal (perisilviana) (Herholz *et al.*, 2004). Este patrón de afectación metabólica se diferencia claramente del que se aparece en la EA caracterizado por una marcada afectación metabólica en la corteza asociativa parietal y temporal (Figura 1). En las fases precoces de la enfermedad, incluso antes de dar síntomas clínicos, las neuronas corticales

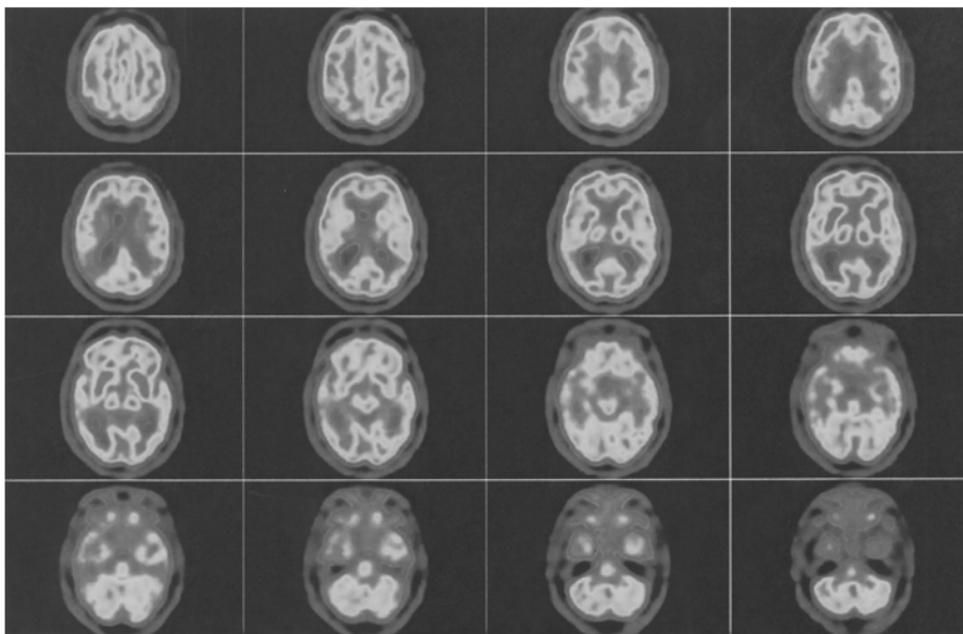


FIGURA 1. Estudio FDG PET en un paciente con EA. Hipometabolismo de la corteza parietal bilateral y afectación de la corteza del lóbulo temporal. (Imagen cedida por Centro PET Complutense).

presentan alteraciones en el metabolismo de glucosa que son detectables por FDG-PET (Herholz *et al.*, 2002), y que se han correlacionado con las regiones de mayor afectación histológica.

En la EA, la imagen FDG-PET demuestra un hipometabolismo de la corteza asociativa parieto-temporal, con el giro angular como centro del hipometabolismo (De Leon *et al.*, 2000; Reiman *et al.*, 2001). Aunque estos hallazgos pueden observarse también en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (Hoffman *et al.*, 2000; Herkel *et al.*, 2002), ambos tipos de demencia pueden distinguirse fácilmente con criterios clínicos (Silverman & Phelps, 2000). Las alteraciones en corteza asociativa fronto-laterales se ven en fases avanzadas de la enfermedad, mientras que en los estadios iniciales se afecta la corteza asociativa parietal y temporal. Hay autores que indican que la corteza cingulada posterior y el giro parahipocámpico pueden afectarse muy precozmente, incluso antes del comienzo de los síntomas, en fase preclínica. Estos hallazgos permiten identificar a los sujetos con TCL y predecir cuáles van a evolucionar a EA (Wolf *et al.*, 2003).

Además, el patrón de hipometabolismo de la imagen PET-FDG

diferencia la EA de otras demencias primarias como la demencia frontal (Santens *et al.*, 2000), la demencia con cuerpos de Lewy (Minoshima *et al.*, 2001) y la enfermedad de Parkinson con demencia (Hu *et al.*, 2000).

RELACIÓN ENTRE LA IMAGEN PET-FDG Y EL DETERIORO COGNITIVO DE LA EA

La magnitud de los cambios de la actividad metabólica cortical en los sujetos con TCL y en los pacientes con EA se correlacionan con el grado de deterioro cognitivo que padecen. Diferentes autores han analizado el metabolismo de las regiones corticales implicadas en la memoria con PET-FDG y la sintomatología clínica evaluada con test neuropsicológicos, hallando que el grado de afectación hipometabólica se correlaciona con la intensidad del deterioro cognitivo (Herholz *et al.*, 1999; Desgranges *et al.*, 2002) y que la imagen PET-FDG es un marcador sensible de la progresión de la EA (Alexander *et al.*, 2002).

Otro de los factores de riesgo de la EA es el genético. En una población de ancianos sanos con genotipo ApoE4 se ha podido analizar los cambios cognitivos y la alteración metabólica a lo largo de tres años. Los resultados de estos estudios sugieren que en una población de riesgo de padecer EA, los cambios en el metabolismo en la corteza temporo-parietal preceden a la alteración de las pruebas de memoria, es decir, la imagen metabólica con PET-FDG puede predecir el deterioro cognitivo (Small *et al.*, 2000; De Leon *et al.*, 2001, Reiman *et al.*, 2001).

LA IMAGEN PET-FDG EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA EA

En una reciente revisión de la Academia Americana de Neurología (Knopman *et al.*, 2001) basado en estudios prospectivos, se evaluó la capacidad de las pruebas estándar en el diagnóstico de las demencias. Estas incluyen la historia clínica, el examen físico-neurológico, tests psicométricos, análisis de sangre y fluidos cerebrales, y pruebas de imagen estructural (TAC o RM). De acuerdo a estos criterios (NINCDS-ADRDA), la sensibilidad obtenida en el diagnóstico de probable EA está en el rango de $66\pm 17\%$ (Jobst *et al.*, 1998;

Lim *et al.*, 1999), mientras que la sensibilidad de la FDG-PET está en el rango $91\pm 3\%$ (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001). Si se amplía el diagnóstico NINCDS-ADRDA a posible EA, la sensibilidad aumenta a $90.5\pm 5.5\%$, pero a expensas de la especificidad $55.5\pm 5.5\%$ (Jobst *et al.*, 1998; Lim *et al.*, 1999); sin embargo, la especificidad de la FDG-PET es de $70\pm 3\%$ (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001). Además, se ha de resaltar que la sensibilidad y especificidad de acuerdo con los criterios NINCDS-ADRDA no reflejan la exactitud diagnóstica en la fase precoz de la enfermedad, sino en la evaluación repetida a lo largo de los años.

Referencias	Pacientes	Resultados	Comentarios
Hoffman et al.2000	16 EA 6 no-EA	Sens 93% Espc 67%	14 EA 1 EA + CL 1 EA + PSP
Silverman et al.2001	97 EA 41 no-EA Sub-grupo de 55 sujetos con TCL	Sens 94% Espc 73% Sens 95% Espc 71%	Estudio multicéntrico

TABLA 1. Sensibilidad y especificidad de la FDG-PET en el diagnóstico de la demencia confirmada por anatomía patológica.

Estudios prospectivos y multicéntricos en los que han participado más de 300 pacientes, con un seguimiento superior a los dos años y con confirmación histológica en la mayoría de los casos (Hoffman *et al.*, 2000; Silverman *et al.*, 2001), han obtenido unos valores de sensibilidad y especificidad de la imagen FDG-PET en el diagnóstico de la EA en fases iniciales de la enfermedad que varía entre un 93-94% y un 63-73% respectivamente (Tabla 1).

NUEVAS APORTACIONES DE LA IMAGEN MOLECULAR PET AL ESTUDIO DE LA EA

La potencialidad de la técnica PET para marcar agonistas o antagonistas de neurotransmisores con isótopos emisores de positrones abre nuevas perspectivas en la generación de mapas funcionales de la

actividad de la acetilcolina, de la dopamina, de la serotonina o de otros sistemas de neurotransmisión en un el cerebro integro, consciente. Recientes estudios han demostrado la eficacia de nuevas compuestos marcados con isótopos emisores de positrones capaces de detectar las placas seniles y los ovillos neufobrilares *in vivo*. Análogos del malonitrilo (FDDNP) y el compuesto B de Pittsburg son radiofármacos con gran afinidad por la proteína β amiloide y sus imágenes mediante PET hacen visible lo que hasta ahora solo era posible mediante una biopsia o en la autopsia (Agdeppa *et al.*, 2003; Klunk *et al.*, 2004). Estos nuevos marcadores biológicos de la EA tienen un valor en la selección de pacientes con alto riesgo de sufrir la EA y, además, pueden evaluar *in vivo* el curso de la enfermedad y la posible eficacia de los tratamientos actuales o nuevas terapias administradas en las fases muy tempranas de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Todo lo expuesto anteriormente nos permite afirmar que el diagnóstico temprano de la EA es un factor determinante para la posible actuación terapéutica, y que la imagen metabólica PET-FDG posee una alta exactitud en el diagnóstico de la EA en las fases tempranas. Como conclusión, la imagen metabólica PET-FDG es un factor determinante en la posible actuación terapéutica de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- AGDEPPA, E.R.; KEPE, V.; LIU, J. *et al.* (2003): «2-Dialkylamino-6-Acylmalononitrile Substituted Naphthalenes (DDNP Analogs): Novel Diagnostic and Therapeutic Tools in Alzheimer's Disease». *Molecular Imaging and Biology* 5 (6): 4004-417.
- ALEXANDER, G.E.; CHEN, K.; PIETRINI, P. *et al.* (2002): «Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies». *Am J Psychiatry* 159 (5) 738-745.
- BALL, M.; BRAAK, H.; COLEMAN, P. *et al.* (1997): «Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease». *Neurobiol Aging* 18 (Suppl.4): S1-S2.
- DE LEON, M.J.; CONVIT, A.; WOLF, O.T. *et al.* (2001): «Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET)». *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 98 (19) 10966-10971.

- DESGRANGES, B.; BARON, J.-C.; LALEVÉE, C. *et al.* (2002): «The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration». *Brain* 2002 125 (5) 1116-1124.
- HENKEL, K.; ZERR, I.; HERTEL, A. *et al.* (2002): «Positron emission tomography with [18F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)». *J Neurol* 249 6, 699-705.
- HERHOLD, K.; HERSCOVITCH, P. & HEISS, W.-D.: *NeuroPET. PET in Neuroscience and Clinical Neurology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004.
- HERHOLD, K.; SCHOPPHOFF, H.; SCHMIDT, M. *et al.* (2002): «Direct Comparison of Spatially Normalized PET and SPECT Scans in Alzheimer's Disease». *J Nucl Med* 43 (1) 21-26.
- HOFFMAN, J.M.; WELSH-BOHMER, K.A.; HANSON, M. *et al.* (2000): «FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia». *J Nucl Med* 41(11) 1920-1928.
- HU, M.T.M.; S. D. TAYLOR-ROBINSON, K.; RAY CHAUDHURI, J. D. *et al.* (2000): «Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study». *Brain* 2000 123(2) 340-352.
- JOBST, K.A.; BARNETSON, L.P.; SHEPSTONE, B.J. (1998): «Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray, CT, apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging». *Int Psychogeriatr*. 10: 271-302.
- KLUNK, W.E.; ENGLER, H.; NORDBERG, A. *et al.* (2004): «Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B». *Ann Neurol*. 2004 Mar. 55(3): 306-19.
- KNOPMAN, D.S.; DEKOSKY, S.T.; CUMMINGS, J.L. *et al.* (2001): «Practicer parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology* 56: 1143-1153.
- LIM, A.; TSUANG, D.; KUKULL, W. *et al.* (1999): «Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series». *J Am Geriatric Soc* 47: 564-569.
- LOBO, A.; LAUNER, L.J.; FRATIGLIONI, L. *et al.* (2000): «Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts». *Neurology* 54 (supl. 5): S4-S9.
- MINOSHIMA, S.; FOSTER, N.L.; SIMA, A.A.F. *et al.* (2001): «Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation». *Ann Neurol* 50, 358-365.
- NESTOR, P.J.; SCHELTENS, P. y HODGES, J.R. (2004): «Advances in the early detection of Alzheimer's disease». *Nature Reviews Neuroscience* 5 suppl.: S34-S41.
- PETERSEN, R.C.: *Mild Cognitive impairment*. Oxford University Press, New York, 2003.
- PHELPS, M.E. (2000): «Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes». *PNAS* 97(16): 9226-33

- REIMAN, E.M.; CASELLI, R.J.; CHEN, K. *et al.* (2001): «Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease». *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 98 (6) 3334-3339.
- SANTENS, DE BLEECKER, J.; GOETHALS, P. *et al.* (2001): «Differentail Regional Cerebral Uptake of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucosa in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia at Initial Diagnosis». *Eur. Neurol.* 45 (1), 19-27.
- SILVERMAN, D.H.S. and PHELPS, M.E. (2000): «Invited Commentary Evaluating Dementia Using PET: How Do We Put into Clinical Perspective What We Know to Date?». *J Nucl Med* 41 (11): 1929-1932.
- SILVERMAN, D.S.; SMALL, G.W.; CHANG, C.Y. *et al.* (2002): «Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome». *JAMA*. 2001; 286 (17) 2120-2127.
- SMALL, G.W.; ERCOLI, L.M.; SILVERMAN, D.H.S. *et al.* (2000): «Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease». *Proc Natl Acad Sci* 97 (11): 6037-6042.
- WAGNER, Jr. H. (1993): «The New Molecular Medicine». *J Nucl Med*, 1993, 34: 165-166.
- WOLF, H.; JELIC, V.; GERTZ, H.J. *et al.*, 2003: «A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment». *Acta Neurol Scand Suppl.* 179: 52-76.

INTERVENCIONES

Prof. Moya Pueyo

Todo cuanto contribuya a luchar contra la plaga del siglo XXI cual es la enfermedad de Alzheimer es de enorme actualidad e interés y esto es lo que termina de darnos a conocer el Dr. Pozo García con sus estudios tendentes a conseguir un diagnóstico precoz de esta enfermedad mediante la técnica de PET.

Hemos visto imágenes encefálicas de estos enfermos correspondientes a distintas fases y localizaciones de la enfermedad, lo que se utiliza ya en el campo diagnóstico y que de una manera tan clara y detallada nos ha expuesto el conferenciante, aunque no ha expuesto las imágenes correspondientes a otros procesos patológicos con cuadros lesivos análogos o próximos, como otras formas de demencia o incluso las imágenes que pueden aparecer en casos de psicosis endógenas y particularmente en diagnósticos de esquizofrenia o ciertas formas de enfermedades epilépticas.

¿Qué es posible precisar sobre ello en los momentos presentes?

Prof. Blázquez Fernández

He seguido con gran interés su brillante disertación acerca de un tema de gran trascendencia y actualidad, que afecta a un número elevado de personas en los países desarrollados. Por ello un diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), utilizando ^{18}F -desoxiglucosa como trazador del metabolismo de la glucosa en distintas áreas cerebrales, puede ser importante para el diagnóstico y la instauración precoz de medidas terapéuticas apropiadas. A la luz de estos hallazgos, moléculas como la acetilcolina u otras sustancias que se alteran en el curso de la enfermedad podrían ser candidatas como marcadores de los trastornos que ocurren en el inicio o en el desarrollo de la enfermedad. A este respecto me gustaría conocer si se han desarrollado procedimientos diagnósticos orientados en esta dirección.

De nuevo reitero mi felicitación por su extraordinaria presentación.

CONTESTACIÓN DEL PROF. POZO A LOS PROFESORES MOYA Y BLÁZQUEZ

Agradezco las intervenciones de los Profesores Moya y Blázquez y paso a contestar sus preguntas. Al Prof. Moya: la neuroimagen PET con FDG ha demostrado su eficacia en el diagnóstico y evaluación del tratamiento de tumores cerebrales y en la evaluación de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico. Recientemente, Medicare en EE.UU. incluye entre sus servicios la prueba PET para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en ciertos supuestos y en el diagnóstico diferencial con otras demencias. Pero sin duda, el extraordinario avance de esta técnica de imagen está en la posibilidad de marcar con isótopos emisores de positrones, como el ^{18}F , moléculas que nos puedan informar de manera específica de los sistemas de neurotransmisión, como por ejemplo los de la serotonina, la dopamina, la acetilcolina y otros, que pueden estar alterados en las enfermedades neuro-psiquiátricas y, de este modo, ayudarnos a conocer mejor estas enfermedades. Siguiendo con este discurso, aprovecho para contestar la pregunta del Prof. Blázquez: la investigación de nuevos trazadores es el desafío que tiene en este momento la tecnología PET, moléculas más

sensibles y específicas que nos ayuden a detectar los primeros cambios bioquímicos y moleculares que acontecen en la enfermedad. Pero a pesar de esto, no podemos olvidar el presente de la PET y la evaluación del metabolismo cerebral, sino también en el metabolismo de las células tumorales y, por consiguiente, su aplicación clínica en el diagnóstico y evaluación del cáncer, lo que ha hecho que se considere a la FDG como la *molécula del siglo XX* dentro de la Medicina Nuclear.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Felicitemos por las dos magníficas intervenciones en el día de hoy.

El Prof. Clavero ha tenido una exposición excelente; prueba de ello son las múltiples intervenciones de todos nuestros colegas. Excelente en su presentación y en la manera de contestar a todos y cada uno en este importante problema. Mi felicitación por ello y a todos los que han intervenido en esta concurrencia de opiniones.

El Prof. Pozo García, cuya ponencia está relacionada con la enfermedad que tanto preocupa a los investigadores y clínicos de todas las especialidades, la enfermedad de Alzheimer. De antiguo siempre se leía en los libros, de decía por los neurólogos con mucha razón las dificultades en fase precoz de diagnosticar esta enfermedad, y en fase no tan precoz las diferencias con las otras neuropatologías, la enfermedad vascular, los problemas isquémicos cerebrales, la aterosclerosis cerebral con sus múltiples formas. El diagnóstico diferencial sigue siendo difícil también en la fase temprana a nuestra manera de entender.

La prevalencia de la enfermedad alcanza cifras preocupantes. Las estadísticas de hace años de este tipo de enfermedades hay clara diferencia con lo de ahora. Entonces diagnosticaban muy bien, estudiaban muy bien histopatológicamente los cerebros.

Hoy la frecuencia es distinta, porque es una enfermedad relacionada con el envejecimiento, con la evolución biológica y neuronal, con la edad. Al vivir más años, la frecuencia de esta enfermedad se ha incrementado mucho.

Es impresionante ver las imágenes que nos ha mostrado el Prof. Pozo García en cuanto a los estudios isotópicos, el PET... Ese camino, junto a las alteraciones fisiopatológicas o biopatológicas puede

ir añadiendo poco a poco el conocimiento de una enfermedad tremenda, porque afecta a gran número de personas.

Le felicito por ello, ha sido una magnífica exposición y lo que todo este tipo de exploraciones actuales que se conocen en estos últimos años bien en sus resultados y en su comparación con la histopatología, aumenta el conocimiento de esta enfermedad y sobre todo apoyan todas las visicitudes pronósticas y terapéuticas.

Se levanta la sesión.