
TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FLUORDEOXIGLUCOSA (FDG-PET) EN NEUROLOGÍA

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 18
Madrid, Junio de 1999*



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

A|e Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias



**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN
DE POSITRONES CON
FLUORDEOXIGLUCOSA (FDG-PET)
EN NEUROLOGÍA**



Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias Nº 18
Madrid, Junio de 1999



Ministerio de Sanidad y Consumo

Instituto
de Salud
Carlos III

AE Agencia de Evaluación
TS de Tecnologías Sanitarias

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 3
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-99-007-5
I.S.B.N.: 84-920334-9-5
Depósito Legal: M-29402-1999

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección y coordinación:

José L. Conde Olasagasti

Elaboración y redacción:

*Manuel Rodríguez Garrido
José L. Conde Olasagasti
Jesús González Enríquez
Juan Fco. Alcaide Jiménez
Carmen Miguélez Hernández*

Revisores Externos:

*José L. Chamorro Romero
(S. Med. Nuclear. Clínica Univ. Puerta de Hierro)
Rafael García de Sola
(S. Neurocirugía. Hospital Univ. de la Princesa)
Alberto Muñoz González
(S. Neurorradiología. Hosp. Univ. 12 de Octubre)
José R. Ricoy Campo
(S. Neuropatología. Hosp. Univ. 12 de Octubre)
Ramón Sopena Monforte
(S. Med. Nuclear. Hosp. Univ. Dr. Peset)*

Edición y diseminación:

Antonio Hernández Torres

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de la AETS.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en Neurología»
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 1999

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Índice

	Pág.
RESUMEN	7
SUMMARY	9
INAHTA STRUCTURED ABSTRACT	11
1. Introducción y objetivo del Informe	13
2. Metodología	17
3. Resultados Clínicos: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	25
4. Resultados Clínicos: Parkinsonismos	29
5. Resultados Clínicos: Atrofias	33
6. Resultados Clínicos: Patología asociada a trastornos sistémicos	35
7. Resultados Clínicos: Epilepsias	37
8. Resultados Clínicos: Tumores Cerebrales	49
9. Discusión	55
10. Conclusiones	61
11. Recomendaciones	63
12. Abreviaturas	65
13. Referencias	67
ANEXO: Resúmenes de los artículos seleccionados	71

Resumen

1. Objetivo del Informe

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional que se utiliza preferentemente con fines clínicos en Neurología, Cardiología y Oncología. El objetivo de esta técnica es estudiar la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en diversos tejidos, utilizando diversos radionúclidos de vida corta.

La PET se ha utilizado en Neurología con fines de investigación, diagnóstico y seguimiento en diversas situaciones clínicas: enfermedad de Alzheimer y otras demencias, parkinsonismos, epilepsias multifocales y parciales temporales, atrofas cerebro-cerebelosas, narcolepsia y anorexia nerviosa, patologías degenerativo-vasculares y tumores.

El objetivo de este informe es establecer, a la vista de la evidencia científica disponible, la contribución relativa de la PET-FDG al manejo de pacientes neurológicos. Se excluyen de esta revisión trabajos realizados con otros radiotrazadores PET menos usuales y el ámbito de la psiquiatría (excepción hecha de la enfermedad de Alzheimer)

La cuestión que se pretende responder es si esta tecnología es capaz de proporcionar una mejor información diagnóstica que otras tecnologías disponibles similares o distintas, si ello tiene repercusión en el manejo terapéutico del enfermo y, finalmente, si su uso puede aportar mayores beneficios para los pacientes^{2,3,4}.

2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica conforme a una metodología explícita, utilizada y publicada por la *Veteran Health Administration, VHA (MDRC)*⁵. La búsqueda de artículos se ha realizado en MEDLINE (1995-1997), utilizando las palabras clave *PET and Neurology, PET and Central Nervous System, PET and Alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy,*

PET and vascular, PET and epilepsy, PET and tumor, y las lenguas inglés, español, italiano, francés y alemán. La búsqueda se amplió a 1998 para estudios sobre diagnóstico de radionecrosis vs recidiva.

Se recuperaron e incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pares que usaran PET con el radiofármaco FDG en más de 12 personas. Se excluyeron artículos duplicados o con insuficiente información para su valoración. Se realizó una evaluación crítica sobre la calidad de los estudios según criterios de MBE para pruebas diagnósticas, se clasificaron según el tipo de orientación del estudio^{6,7} y se tabularon las características y resultados de los artículos seleccionados.

Se han seleccionado para análisis un total de 48 artículos originales. Aun así, la mayoría de ellos no cumple la totalidad de criterios de MBE para evaluación de pruebas diagnósticas. La comparación del PET con tecnologías alternativas sólo ha sido posible en algunos casos. No se encontraron estudios de suficiente calidad dirigidos a evaluar la eventual mejora en resultados clínicos que puede derivarse del uso de esta tecnología

3. Resultados

Demencias

En la enfermedad de Alzheimer la FDG-PET muestra un patrón de captación hipometabólico característico con un alto nivel de sensibilidad (79 a 96%) y especificidad (88 a 100%), y proporciona alta fiabilidad en la confirmación de un diagnóstico de sospecha clínica. Existe una muy buena concordancia entre los parámetros clínicos que definen la EA y un patrón de neuroimagen FDG-PET. El hallazgo de dicho patrón posibilita el diagnóstico precoz con alto grado de fiabilidad en los casos leves o dudosos, especialmente si se utiliza PET-3D-SSP. Sin embargo, no se puede considerar la FDG-PET como una herramienta clínica mucho más útil que las disponibles en la actualidad para el diagnóstico diferencial y manejo de la enfermedad.

Parkinsonismos

La FDG-PET en parkinsonismos de diversa naturaleza muestra patrones de alteración metabólica definidos, que se correlacionan bien con la clínica y permiten el diagnóstico diferencial con la atrofia sistémica múltiple. Adicionalmente se sugiere una potencial utilidad en el manejo quirúrgico de esta condición clínica, al haberse observado una buena correlación entre los hallazgos metabólicos prequirúrgicos y el resultado de la palidotomía. El papel que esta tecnología pueda jugar en el manejo de este grupo de condiciones es aún muy incierto.

Epilepsias

- En epilepsias parciales temporales refractarias al tratamiento médico, la FDG-PET ictal muestra una buena capacidad para lateralizar y localizar la zona epileptógena a través de la identificación y cuantificación del hipometabolismo de la FDG. La PET es comparable a la SPECT ictal y concordante con la RMN cuando hay lesiones estructurales.
- El hallazgo de hipometabolismo de FDG-PET en una zona topográficamente consistente con la lateralización-localización epileptógena obtenida por neuroimagen estructural y/o clínica-EEG permite predecir con bastante seguridad el éxito de la cirugía.
- En epilepsias focales o multifocales extra-temporales de cualquier tipo, la FDG-PET aporta información complementaria de algún interés pero de escasa utilidad práctica clínica en la mayor parte de los casos. Es destacable el hecho de la pobre concordancia entre datos metabólicos y electrofisiológicos, lo que obliga a mantener como necesarios los estudios EEG invasivos, limitando el potencial ahorrador de exploraciones invasivas inicialmente atribuido a la PET.

Tumores cerebrales

Debe señalarse como hallazgo interesante la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores operados y radiados de diferente naturaleza, especialmente gliomas. En esta específica situación clínica la FDG-PET parece superior a la RMN, aunque debido a la existencia de falsos positivos y ne-

gativos la PET no se puede aún utilizar sola sin el concurso de otras tecnologías.

Al igual que con otros radiotrazadores, existe una correlación positiva entre la actividad celular tumoral (malignidad) y la captación de la FDG-PET. Cuando se compara con otras técnicas escintigráficas (SPECT) que utilizan otros radioisótopos para este mismo fin diagnóstico, la FDG-PET no parece ser superior.

4. Recomendaciones

I. La PET con FDG es una técnica de neuroimagen funcional que ha continuado desarrollándose, mejorando técnicamente y se constituye como herramienta de gran ayuda para la investigación clínica y farmacológica, por lo que debe estar instalada en centros con importante dedicación a estos fines.

II. Las aplicaciones clínicas técnicamente posibles de la PET con FDG en Neurología son muchas; no obstante, las situaciones específicas en las que hasta ahora esta técnica ha mostrado eficacia diagnóstica superior a o complementaria con la de otras técnicas de imagen y eventual utilidad clínica para el manejo de pacientes son dos:

- **Diferenciación entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores (especialmente gliomas) operados y/o radiados.**
- **Lateralización/localización de foco epileptógeno en epilepsias temporales refractarias a tratamiento médico en el seno de una estrategia diagnóstica pluridisciplinar e integrada, dirigida a indicar y planificar tratamiento quirúrgico.**

III. Se constata una notable escasez de estudios de suficiente calidad metodológica orientados a establecer el papel de la PET-FDG en el manejo de situaciones clínicas específicas, y su contribución a mejorar los resultados terapéuticos. Esta situación obliga a recomendar la realización de estudios prospectivos adecuadamente diseñados, y sobre todo dirigidos a responder preguntas de investigación de interés para el Sistema Nacional de Salud, en orden a realizar el uso más eficaz, útil y eficiente de esta técnica. A tales fines, el establecimiento de un marco de uso controlado y evaluativo con registro protocolizado de pacientes puede contribuir a mejorar el nivel de información y conocimiento.

Summary

1. Objective of the Report

Positron Emission Tomography (PET) is a functional diagnostic imaging technique used preferentially in Neurology, Cardiology and Oncology. The objective of this technique is to study metabolic activity and blood flow in tissues, using diverse short life radionucleids.

PET has been used in Neurology in research, diagnosis and follow-up of diverse clinical situations: Alzheimer's disease and dementia, parkinsonism, multifocal epilepsies and partial seizures, brain and cerebellar atrophy, narcolepsy, nervous anorexia, vascular-degenerative pathologies and tumours.

The objective of this report is to assess, in view of the available scientific evidence, the relative contribution of PET-FDG to clinical management of neurologic patients. This review does not include articles involving other less used PET-radionucleids and the psychiatric field (except Alzheimer's disease).

The questions we seek to answer are whether this technology is able to provide a better diagnostic information compared to other available technologies, if it influences the patients' therapeutic management and, finally, if its use can further benefit them.

2. Methodology

A systematic review of the scientific literature has been carried out, according to an explicit methodology used and published by the Veterans Health Administration, VHA (MDRC)⁵. The article search was accomplished using MEDLINE (1995-1997), inserting the key words PET and Neurology, PET and Central and Nervous System, PET and Alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy, PET vascular, PET and epilepsy, PET and tumour, in publications in English, Spanish, Italian, French and German. The search was enlarged to include 1998 for tumour diagnosis studies to distinguish between radionecrosis and tumour relapse.

Original articles published in peer review scientific journals were recovered and included if FDG-PET was used in studies of more than 12 people. Duplicated articles or studies with insufficient information for their evaluation were excluded. A critical evaluation of the quality of the studies was carried out according to EBM criteria for diagnostic tests. The studies were classified according to the type of assessment, and the main characteristics and results of the selected articles were tabulated.

A total of 48 original articles were selected for analysis. Most of these do not complete the EBM criteria for assessment of diagnostic tests. The comparison of PET with alternative technologies has only been possible in some cases. We did not find any study related to PET's contribution to patient management or how PET improves clinical results.

3. Results

Dementia

FDG-PET shows a characteristic pattern of hypometabolic uptake in Alzheimer's disease (AD), with a high sensitivity (79% to 96%) and specificity (88% to 100%). It provides strong reliability in confirming a clinically suspicious diagnosis. A very good agreement exists among the clinical parameters of AD and a FDG-PET neuroimaging pattern. This pattern facilitates the early diagnosis with a high degree of reliability in doubtful cases, especially if the PET-3D-SSP method is used. However, for the differential diagnosis and management of this disease, FDG-PET cannot be considered as a much more useful tool than the clinical tools available at the present time.

Parkinsonism

FDG-PET shows defined patterns of metabolic alterations in parkinsonism that are well correlated with the clinical signs. These allow differential diagnosis with multiple systemic

atrophy. Additionally, a potential use is suggested in the surgical management of this clinical condition. A good correlation between preoperative metabolic data and pallidotomy results has been shown. The contribution of this technology to cope with this group of conditions is still very unclear.

Epilepsies

- In uncontrolled complex partial seizures and temporal epilepsies, interictal FDG-PET shows a good capacity to lateralize and locate the epileptogenic area through identification and quantification of FDG hypometabolism. When structural lesions exist, FDG-PET is comparable to ictal SPECT and concordant with MRI.
- FDG-PET hypometabolism in an area topographically consistent with the lateralization or location of the epileptogenic zone obtained by structural neuroimaging and/or clinical-EEG allows the prediction of successful surgery with a good degree of certainty.
- In focal or multifocal extratemporal epilepsies of any type, FDG-PET contributes additional complementary information of some interest but of scarce clinical practical use in most cases. The poor agreement between metabolic and electrophysiologic data forces the necessary maintenance of invasive EEG studies. This limits the expected potential of avoiding invasive explorations initially attributed to PET.

Cerebral Tumours

As a relevant result we should point out this technique's capacity to differentiate lesions caused by radionecrosis from relapses or residual lesions in operated and radiated tumours, especially gliomas. In this specific clinical situation, FDG-PET appears clearly superior to MRI, but nearly one third of the patients would have been treated inappropriately had the PET scan been the sole determinant for surgery.

A positive correlation exists among tumoural activity (malignancy) and FDG-PET uptake. When compared with other scintigraphic techniques (SPECT) using other radioisotopes for the same diagnostic objective, FDG-PET does not appear to be superior.

4. Recommendations

I. FDG-PET is a functional neuroimaging technique that has continued to be developed and is improving technically. It is helpful for clinical and pharmacological research, and should therefore be available in centres dedicated to this type of research.

II. There are many technically possible clinical applications of FDG-PET in Neurology. Nevertheless, there are two specific situations, up to now, in which this technique appears to be more effective or complementary to other imaging techniques and in which it has provided some clinical utility for the management of patients:

- Differentiation of lesions caused by radionecrosis from relapses or residual lesions in operated and radiated tumours (especially gliomas)
- Epileptogenic focus lateralization or location in uncontrolled temporal epilepsies in an integrated and diagnostic strategy, intended to indicate and plan surgical treatment.

III. There is a remarkable lack of studies, of methodological quality, guided to establish the utility of PET-FDG in the handling of specific clinical situations, and its contribution to improve therapeutic results. This situation forces us to recommend the development of appropriately designed prospective studies, mainly addressed to answer questions of great interest for the National Health System, in order to use this technique in the most effective, useful, and efficient way. To improve the level of information and knowledge, the use of PET should be controlled according to a research protocol.

INAHTA Structured Abstract

Positron Emission Tomography with Fluorodeoxyglucose (FDG - PET) in Neurology

Author(s): Rodríguez Garrido M, Conde Olasagasti JL, González Enríquez J, Alcaide Jiménez JF, Miguélez Hernández C **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Rodríguez Garrido M. **Date:** June 1999 **Pages:** 149 **References:** 66 **Price:** Free. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 84-920334-9-5 **Technology:** PET (Positron Emission Tomography). **MeSH keywords:** FDG-PET, Positron Emission Tomography, Neurology, Central Nervous System. **Other keywords:** Dementias, Alzheimer, Parkinsonism, Atrophies, Vascular, Degeneration, Epilepsies, Tumours.

Purpose of assessment: The objective of this report is to assess, in light of the existing scientific evidence, the relative contribution of FDG-PET to clinical management of neurologic patients. This report aims to answer if this technology is able to provide a higher diagnostic accuracy compared to other available technologies, if it influences the patients' therapeutic management and, finally, if its use can further benefit them.

Clinical review: Structured and systematic review using the EBM (Evidence Based Medicine) criteria according to an explicit methodology used and published by the Veterans Administration (VA-MDRC). Analysis of the available Spanish, English, French, Italian and German literature on PET and Neurology (Medline & selected references, years 1995-1996-1997, the search was enlarged to include 1998 for tumour diagnosis studies to distinguish between radionecrosis and tumour relapse).

Data Sources: MEDLINE. **Basis for data selection:** Originals containing primary data of more than 12 human subjects, using the radiopharmaceutical 18-FDG (18-Fluoro-deoxy-

glucose), and quality exclusion criteria established by VA-MDRC. **Review process:** Undertaken by experts in different neurology areas. **Cost / economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review

Content of report / Main findings: Of the 1987 references found, 95 articles met the screening criteria, which were further reduced to 48 after applying the exclusion criteria. These articles were classified according to the diagnostic efficacy hierarchy of Fryback & Thornbury and were also classified according to their methodological quality (Kent & Larson) in classes A (0 articles), B (5 articles), C (33 articles) and D (10 articles). Nine articles dealt with the technical efficacy, 38 with the diagnostic efficacy and two with the therapeutic efficacy. The following data were found: **1. Alzheimer's disease (AD)** (7 articles): FDG-PET shows a characteristic pattern of hypometabolic uptake in AD, with a high sensitivity (79% to 96%) and specificity (88% to 100%). It provides strong reliability in confirming a clinically suspicious diagnosis. A very good agreement exists among the clinical parameters of AD and a FDG-PET neuroimaging pattern. However, FDG-PET cannot, at this stage, be considered much more useful than currently available clinical tools for the differential diagnosis and management of this disease. **2. Parkinsonisms** (5 articles): FDG-PET shows defined patterns of metabolic alterations that are well correlated with the clinical signs. These allow differential diagnosis with multiple systemic atrophy. A strong correlation between preoperative metabolic data and pallidotomy results has been shown. The ability of this technology to deal with this group of conditions is still very unclear. **3. Atrophies** (2 articles) and **4. Brain damage associated with systemic diseases** (2 articles): There is not enough scientific evidence yet to yield a conclusion. **5. Epilepsies** (21 articles) In temporal epilepsies, interictal FDG-PET shows a good capacity to lateralize and locate the epileptogenic area through identification and quantification of FDG hypometabolism. When structural lesions exist FDG-PET is comparable to ictal SPECT and concordant with MRI. FDG-PET hypometabolism in an area topographically consistent with the lateralization or location of the epileptogenic zone obtained by structural

neuroimaging and/or clinical-EEG allows the prediction of successful surgery with enough certainty. In focal or multifocal extratemporal epilepsies of any type, FDG-PET adds some complementary information of interest but of little clinical utility in most cases. The frequent lack of agreement between metabolic and electrophysiologic data still requires the use of invasive EEG studies. **6. Brain tumours** (11 articles): A certain capacity of FDG-PET to differentiate lesions caused by radionecrosis from relapses or residual lesions in operated and radiated tumours, is found. In this specific clinical situation, FDG-PET appears superior to MRI, but nearly one third of the patients would have been inappropriately treated had the PET scan been the sole determinant for surgery. When compared with other scintigraphic techniques (SPECT) using other radioisotopes for determining malignancy, FDG-PET does not seem to be superior.

Recommendations/Conclusions: There are many technically possible clinical applications of FDG-PET in Neurology. Nevertheless, there are two specific situations in which this technique appears to be useful for clinical patient management: 1/ Differentiation of radionecrosis from relapses or residual lesions in operated and radiated tumours (especially gliomas), 2/ Epileptogenic focus lateralization or location in uncontrolled temporal epilepsies in an integrated and diagnostic strategy, addressed to indicate and plan surgical treatment.

There is a remarkable lack of studies of methodological quality guided to establish the utility of PET-FDG in the handling of specific clinical situations, and its contribution to the improvement of therapeutic results. Consequently, there is a great need for the development of prospective studies designed to answer questions of interest in order to use this technique effectively.

I. Introducción y objetivo del Informe

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (**PET**) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional que se utiliza preferentemente con fines clínicos en Neurología, Cardiología y Oncología.

El objetivo de esta técnica es estudiar la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en diversos tejidos, utilizando diversos radionúclidos de vida corta, **emisores de positrones**.

Para analizar el metabolismo del cerebro, el PET utiliza habitualmente un metabolito denominado desoxi-glucosa marcado con **flúor 18, ¹⁸F-FDG (FDG)**, que tiene una captación, transporte y fosforilación similar a la de la glucosa, pero que no sigue ulteriormente las vías metabólicas habituales de glucólisis o neoglucogénesis, por lo cual queda atrapado en el tejido cerebral. **La imagen cerebral obtenida con FDG presenta zonas o áreas de mayor o menor captación del radiofármaco inyectado, dependiendo del mecanismo local de la glucosa.**

utilizada consta de unos anillos, generalmente de 4 ó 16, en los que se montan unos pequeños detectores con unos cristales de centelleo de un número atómico elevado. Para que puedan ofrecer una gran eficiencia de detección, deben tener además un tiempo de decaimiento luminoso corto, para limitar el número de coincidencias por azar y poder manejar elevadas tasas de contaje. La eficiencia de un par detector es proporcional al cuadrado de la eficiencia de un detector único, lo que exige una gran eficiencia en los cristales. La mayoría de cámaras utilizan cristales de **Germanato de Bismuto (BGO)** que, por su elevada densidad y no ser material higroscópico, posibilita una colocación más hermética, mejorando su sensibilidad.

4. ORDENADOR. Constituye la unidad de almacenamiento de datos, reconstrucción y visualización de la imagen.

Fundamentos Fisiopatológicos

Descripción de la Técnica

El PET consta de los siguientes bloques funcionales:

1. CICLOTRON. Es un elemento indispensable para la producción de los radionúclidos emisores de Positrones, lo que se consigue acelerando protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesado) lo suficiente como para inducir, **al bombardear un blanco determinado**, reacciones nucleares que llevan a la producción de radionúclidos en el **mismo**.

2. UNIDAD DE PROCESADO RADIOQUÍMICO. Es la unidad donde se producen los compuestos marcados adecuados para su administración a los pacientes.

3. CÁMARA DE POSITRONES. Es la unidad donde se detecta y reproduce la imagen. La cámara de positrones **más frecuentemente**

Tal como se ha dicho, la **FDG** se utiliza para analizar el metabolismo de la glucosa en el cerebro. En el interior de las células, la **FDG** es fosforilada por acción de las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa, pasando a **FDG-6-fosfato**. La **FDG** queda atrapada en el interior de las células durante un tiempo que está en relación inversa al contenido de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Por otra parte, la hipoxia, frecuente en los tejidos patológicos o tumorales, estimula el transporte de **FDG** a través de las membranas y su fosforilación en un intento de potenciar el metabolismo glicolítico, especialmente el anaeróbico. La coincidencia de estímulo al transporte de **FDG**, bajo contenido de glucosa-6-fosfatasa y potenciación del más lento metabolismo anaeróbico, determina un relativo atrapamiento de **FDG** en tejidos tumorales. La aniquilación de los positrones emitidos por la **FDG** da lugar a una radiación de fotones de 511 Kev, emitidos en direcciones opuestas (180°), que son captados por los detectores de la cámara PET

La distribución de la FDG en el cerebro es proporcional al metabolismo de la zona que se investiga, por lo que se utiliza también en las situaciones en que las alteraciones neurológicas (trastornos de la conducta o movimiento, etc.) no están asociadas con alteraciones morfológicas cerebrales. La PET permite así estudiar la actividad metabólica cerebral y monitorizar el efecto del tratamiento sobre dicha actividad local y regional.

El tiempo de espera para una adecuada captación de FDG es de 40 minutos aproximadamente, lo que hace prácticamente imposible la realización de ciertos estudios que exigen inmediatez (por ejemplo, una fase de crisis epiléptica).

El $H_2^{15}O$ -PET sirve para detectar el flujo vascular cerebral. Utilizando simplemente el ^{15}O se pueden calcular las tasas de extracción y de consumo metabólico de oxígeno. El uso de $C^{15}O_2$ permite valorar el volumen sanguíneo.

Se pueden utilizar también radiofármacos capaces de unirse a los receptores del Sistema Nervioso Central (SNC). Actualmente se dispone de trazadores para el estudio de los sistemas gabaérgico, colinérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. Con ^{11}C -Carfentanil se han estudiado los receptores opiáceos (en epilepsias) y con fluomazenil marcado con ^{11}C los receptores benzodiazepínicos.

Aplicaciones en Neurología Clínica

La PET se ha utilizado en Neurología con fines diagnósticos para varios propósitos:

- Diagnóstico, precoz o no, de la enfermedad de Alzheimer y diagnóstico diferencial con otras demencias.
- Diagnóstico y seguimiento del tratamiento en los parkinsonismos.
- Diagnóstico del síndrome epiléptico (especialmente las epilepsias multifocales y las parciales temporales, estas últimas susceptibles a veces de tratamiento quirúrgico).
- Estudio y diferenciación de las atrofas cerebro-cerebelosas y problemas patológicos en la sustancia blanca.
- Estudio de la narcolepsia y la anorexia nerviosa.
- Estudio de patologías degenerativo-vasculares.

- Diagnóstico y diferenciación entre tumores malignos y benignos, definición del grado de malignidad (la captación de FDG se correlaciona con la malignidad del tumor), determinación de la extensión tumoral, seguimiento de la misma y análisis de la respuesta al tratamiento.

Para resolver los problemas existentes en las mediciones cuantitativas o semicuantitativas de la actividad de la FDG en el enfermo/zona lesional se ha propuesto la utilización de los siguientes índices:

1. **MRDGlc** (metabolic rate in tissue)=tasa metabólica en tejidos. Es un procedimiento engorroso, lento y no siempre factible, que consiste en el análisis detallado de la dinámica de la FDG.
2. En la práctica, se utiliza más el **SUV (standard uptake value)** = concentración tisular (bq/g) dividido por la dosis inyectada (en bq)/peso corporal (g), y equivale a concentración lesional/concentración corporal media considerada como unidad. Otros índices utilizados son el **SUR, DAR, DUR**, de similares características. Estos índices no son homologables, es decir, no están estandarizados y sólo son válidos para una misma Institución.
3. También se ha propuesto el **SKM** (Simplified Kinetic Method), que utiliza sólo dos constantes. Se trata de una función tri-exponencial que describe el área bajo la curva de actividad/tiempo de FDG en sangre.
4. En el Sistema Nervioso se utilizan además:
 - GCMRGlc (Global Cerebral Metabolic Rate of Glucose) o tasa global metabólica de glucosa en el cerebro;
 - rCMRGlc y lCMRGlc, que son las tasas regionales o locales metabólicas de la glucosa en el cerebro, respectivamente;
 - GMI (Glucose Metabolic Index) o índice metabólico de la glucosa.

Limitaciones y dificultades de la evaluación del PET en Neurología ¹

Debido a las dificultades técnicas existentes cuando se aplica la PET, lo habitual es estu-

diar el metabolismo cerebral con la FDG-PET en situación basal. En esta exploración el paciente permanece en posición de reposo, de forma que los estímulos sensoriales sean mínimos, así como su actividad motora y su ansiedad.

Es importante tener en cuenta cualquier medicación administrada que pudiera alterar la distribución del radiotrazador (por ejemplo: el fenobarbital, el diazepam y la fenitoína son capaces de disminuir el metabolismo y el flujo sanguíneo regional en el cerebro).

La sustancia gris cortical y las estructuras subcorticales (ganglios basales, tálamo) presentan normalmente la mayor captación del trazador. Esta actividad habitualmente es simétrica, aunque puede ser algo más activo el hemisferio dominante.

La sustancia blanca presenta mucho menor actividad y los ventrículos laterales no suelen presentar actividad alguna metabólica.

Sin embargo, en sujetos mayores la atrofia cerebral «fisiológica» produce una disminución de la actividad metabólica cortical y los ventrículos laterales pueden estar dilatados en estos casos.

Diferentes patologías pueden, a veces, producir un descenso del metabolismo y flujo sanguíneo global y regional, dando imágenes hipoactivas (por ejemplo, los focos epileptógenos intercrisis). En los mismos pacientes y en otras circunstancias (crisis comiciales), por aumento de la actividad metabólica se deli-

mitan áreas hiperactivas. Por ello, la información PET debe ser contrastada con la proporcionada por otras exploraciones de neuroimagen más anatómicas.

La aplicación cerebral de la PET es la más exigente de todas, por la complejidad de la anatomía y de la topografía funcional del cerebro. La interpretación de las imágenes es fundamentalmente visual y por tanto subjetiva. La aplicación de escalas de colores proporciona un análisis semicuantitativo. El análisis cuantitativo consiste en el cálculo de índices diferenciales de actividad metabólica entre áreas simétricas contralaterales, de cada área con respecto a la actividad cerebral total o a un área específica de referencia.

Objetivo del informe

El objetivo de este informe es establecer, a la vista de la evidencia científica disponible, la contribución relativa de la PET-FDG al manejo de pacientes neurológicos.

La cuestión que se pretende responder es si esta tecnología es capaz de proporcionar una mejor información diagnóstica que otras tecnologías disponibles similares o distintas, si ello tiene repercusión en el manejo terapéutico del enfermo y, finalmente, si su uso puede aportar mayores beneficios para los pacientes^{2,3,4}.

2. Metodología

Las conclusiones de este informe se basan en los hallazgos obtenidos del análisis de la literatura científica tras la realización de una revisión sistemática conforme a una metodología explícita, utilizada y publicada por la *Veteran Health Administration, VHA (MDRC)*⁵. Se excluyen de esta revisión trabajos realizados con otros radiotrazadores PET menos usuales y el ámbito de la psiquiatría (excepción hecha de la enfermedad de Alzheimer).

El método implica:

- Estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Criterios de cribado de estudios (*screening*).
- Criterios de exclusión.
- Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas.
- Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thornbury^{6,7}.
- Análisis y síntesis de los resultados relevantes de los artículos seleccionados.

2.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda corresponde a los años 1995, 1996 y 1997.

Como fuente se ha utilizado Medline.

Las palabras clave que se han utilizado han sido: *PET and Neurology, PET and Central Nervous System, PET and alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy, PET and vascular, PET and epilepsy, PET and tumor*, utilizando como lenguas inglés, español, italiano, francés y alemán.

Esta estrategia fue finalmente ampliada para buscar estudios sobre diagnóstico de radione-

crois vs recidiva durante el año 1998, aspecto considerado de alto interés y del que se había encontrado escasa información en la búsqueda base.

Localización de referencias por años y palabras clave

Año 1995

PET and Neurology	79
PET and Central Nervous System	21
PET and alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy, PET and vascular, PET and epilepsy	121
PET and tumor	87
TOTAL	308

Año 1996

PET and Neurology	53
PET and Central Nervous System	55
PET and alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy, PET and vascular, PET and lepsy	123
PET and tumor	49
TOTAL	280

Año 1997

PET and Neurology and Central Nervous System	714
PET and alzheimer, PET and parkinsonism, PET and degeneration, PET and atrophy, PET and vascular, PET and lepsy	570
PET and tumor	115
TOTAL año 1997	1.399

TOTAL GENERAL 1.987

2.2. Criterios de cribado de estudios (screening) ^{4,5}

Se realizó la recuperación y cribado de estudios utilizando los resúmenes (abstracts) y aplicando los siguientes criterios:

— Artículos (*no resúmenes*) en lengua inglesa, italiana, francesa, alemana o española publicados en revistas de calidad (*revisión por pares*) que suministren datos primarios.

— Estudios con, al menos, un número de sujetos enfermos =>12.

— Estudios que utilicen el radio-fármaco 2-[¹⁸F]-fluoro-2-D-glucosa (FDG).

— Los criterios de cribado excluían trabajos realizados con otros radiotrazadores PET menos usuales y el ámbito de la psiquiatría (excepción hecha de la enfermedad de Alzheimer).

Cumplieron con estos criterios y fueron seleccionados 95 artículos.

2.3. Criterios de exclusión ^{4,5}

Fueron excluidos aquellos artículos que:

1. Estaban duplicados o desfasados por estudios subsiguientes (al mismo nivel de jerarquía y con el mismo propósito) de la misma Institución.

2. Contenían insuficiente información para juzgar sobre:

- la comparación entre casos y controles,
- el protocolo del procedimiento seguido para obtener las imágenes,
- si el análisis era visual o cuantitativo,
- el tipo de datos cuantitativos utilizados.

Al aplicar el primer criterio de exclusión la cifra inicial de 95 artículos se redujo a 78.

Al aplicar el segundo criterio de exclusión la cifra de 78 artículos se redujo a los 57 artículos que fueron finalmente seleccionados.

2.4. Calificación de los artículos seleccionados con arreglo al cumplimiento de criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para pruebas diagnósticas ^{8,9,10,11,12}

Los criterios de la MBE para estudios de evaluación de pruebas diagnósticas son los que se muestran en la Tabla I.

Tabla I

Grupos de comparación claramente identificados, >=1 libres de la patología objeto de estudio.
Estándar diagnóstico objetivo (p. ej.: un resultado de laboratorio) o un estándar diagnóstico clínico simultáneo (p. ej.: un venograma para las trombosis venosas profundas) con criterios reproducibles y demostrables para cualquier componente interpretado subjetivamente (p. ej.: acuerdo entre observadores superior al azar).
Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados de la prueba estándar de referencia.
Interpretación del estándar diagnóstico sin conocimiento del resultado de la prueba.

En cada trabajo se analizó el cumplimiento de cada uno de los cuatro criterios y su presencia o ausencia se hace constar en las tablas de resultados.

Adicionalmente se calificaron los trabajos seleccionados de acuerdo con su calidad metodológica siguiendo las categorías, criterios y requisitos que se exponen en la Tabla II.

Tabla II

Grado	Criterio fundamental	Requisitos
A	Estudios con resultados generalizables a una amplia variedad de enfermos y que no presentan defectos metodológicos significativos	<p>≥35 enfermos y ≥35 sujetos sin la enfermedad analizada (ya que tales números dan un intervalo de confianza del 95% cuyo límite inferior excluye 0,90 si el error estándar es de 1).</p> <p>Pacientes escogidos de una muestra clínica representativa (no filtrados para incluir sólo casos graves) cuyos síntomas sean completamente descritos.</p> <p>Los diagnósticos han de ser definidos por un estándar de referencia apropiado.</p> <p>Los estudios PET han de ser de alta calidad técnica y evaluados independientemente del diagnóstico de referencia.</p>
B	Estudios con un espectro más estrecho de generalización, y con pocos defectos metodológicos que están bien descritos (su impacto en los resultados puede ser evaluado)	<p>≥35 enfermos con y sin patología.</p> <p>Espectro más limitado de pacientes, reflejando típicamente un sesgo de referencia o Centros Universitarios (patología más grave).</p> <p>Libre de otros defectos metodológicos que promuevan interacción entre los resultados de la prueba y el diagnóstico de la enfermedad.</p> <p>Estudios prospectivos.</p>
C	Estudios con varios defectos metodológicos	<p>Muestras pequeñas.</p> <p>Información incompleta.</p> <p>Estudios de exactitud diagnóstica retrospectivos.</p>
D	Estudios con múltiples defectos metodológicos	<p>No existe un estándar de referencia fiable para el diagnóstico.</p> <p>Dependencia entre los resultados de la prueba estudiada y la determinación del diagnóstico final.</p> <p>No se pudo determinar la fuente de la cohorte de pacientes o estaba obviamente influida por los resultados de la prueba (sesgo de verificación).</p> <p>Opiniones no basadas en los datos.</p>

2.5. Asignación de los artículos seleccionados a los niveles que corresponden en la jerarquía de eficacia diagnóstica de Fryback y Thornbury

Se trata de una escala o sistema jerárquico de clasificación de estudios sobre pruebas de diagnóstico por imagen, con arreglo a la cual se puede asignar un estudio a uno u otro nivel

(ocasionalmente a más de uno) de acuerdo con la perspectiva más o menos localizada, global o trascendente del objeto y contenido del estudio.

Fryback y Thornbury entienden que aunque una prueba diagnóstica tiene como finalidad básica e inicial proporcionar las mejores imágenes y los diagnósticos más exactos y precisos posibles, se debería analizar hasta qué punto dicha tecnología permite tratar a los pacientes de modo más eficaz y eficiente. Más aún, se debería conocer la contribución de la prueba diagnóstica a la mejora de la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Imágenes perfectas obtenidas por medios muy sofisticados pueden contribuir de forma muy limitada a la mejora de los resultados clínicos en los pacientes.

Conforme a ese marco conceptual, la escala de Fryback y Thornbury establece seis niveles de eficacia diagnóstica, que van desde la eficacia técnica a la eficacia global o social. En la

Tabla III se presentan dichos niveles así como las medidas de resultados de eficacia que para cada uno de ellos suelen utilizar las publicaciones existentes.

Tabla III

Nivel	Medidas típicas de análisis
I. Eficacia Técnica	<ul style="list-style-type: none"> — Resolución de pares de líneas — Cambio en la función de transferencia de modulación — Rango en la escala de grises — Cantidad de abigarramiento — Nitidez
II. Eficacia en la Exactitud Diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> — Cantidad de diagnósticos normales o anormales en una serie de casos — Exactitud diagnóstica (porcentaje de diagnósticos correctos en una serie de casos) — Sensibilidad y Especificidad en una situación clínica definida — Medidas del área de la curva ROC
III. Eficacia para el Juicio Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> — Número (%) de casos en series en los que la imagen se juzgó útil para realizar el diagnóstico — Cambios en la tendencia de la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial — Diferencias subjetivas clínicas en las probabilidades diagnósticas antes y después de la prueba — Cociente de probabilidades estimado de forma empírica y subjetiva para una prueba positiva y negativa
IV. Eficacia Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> — Número (%) de veces en que la imagen se consideró útil para planificar el manejo de los enfermos en series de casos — Porcentaje de veces en que procedimientos médicos (terapéuticos o diagnósticos) fueron evitados por la información suministrada por la imagen — Porcentaje de veces en que la terapia pre-prueba cambió tras la información de la imagen (inferido retrospectivamente de los informes clínicos) — Porcentaje de veces que cambiaron los clínicos su terapia después de obtener la información de la prueba
V. Eficacia en Resultados para los Enfermos	<ul style="list-style-type: none"> — Porcentaje de enfermos que mejoraron con la prueba diagnóstica en comparación con los que no la usaron — Procedimientos médicos o morbilidad evitados tras la información suministrada por la imagen — Cambios en los (AVACs) QALYs — Coste por (AVACs) QALYs ahorrado por la información suministrada por la prueba diagnóstica
VI. Eficacia Social	Análisis coste/beneficio, coste/efectividad o coste/utilidad realizado desde una perspectiva social

De modo esquemático, las características y requisitos de los niveles de la escala de Fryback y Thornbury se exponen a continuación:

Estudios de Eficacia Técnica (Nivel I)

Aquellos referidos a la capacidad de la técnica para proporcionar imágenes fiables y reproducibles, coherentes con la finalidad diagnóstica perseguida.

La VHA (MDRC) incluye en este apartado estudios que, aunque su propósito explícito sea definir la exactitud diagnóstica, sus resultados se presentan de forma que las medidas de la exactitud diagnóstica no puedan ser duplicadas o interpretadas adecuadamente, o bien aquellos estudios en los que algunos pacientes incluidos en el trabajo no han sido tenidos en cuenta. En este informe se han incluido 18 artículos en este nivel, pero sólo se han tenido en cuenta 9 de ellos para análisis de resultados y conclusiones. Por lo tanto, los otros 9 no se han tenido en cuenta, aunque cumplían los criterios de inclusión, al tratar sobre aspectos puramente técnicos de la imagen.

Los requisitos exigidos para asignar un estudio a este nivel son mínimos, y se incluyen en él trabajos como series de casos sin controles, información sobre las características técnicas de las imágenes o de su proceso de obtención, estudios de posibilidades diagnósticas y estudios de correlación de cambios en las tasas de glucosa tras tratamiento.

Estudios de Eficacia en la Exactitud Diagnóstica (Nivel II)

Son aquellos estudios cuyo propósito es definir la exactitud diagnóstica y proporcionan medidas clínicas útiles (sensibilidad/especificidad), o bien éstas pueden ser calculadas a partir de los datos suministrados.

Los requisitos para incluir los trabajos en este nivel son más estrictos y deben cumplir, al menos en forma modificada, criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), tales como series de casos con controles internos, análisis ciego si la interpretación de la prueba es cualitativa.

Estos estudios pueden determinar el punto de corte óptimo obtenido por los análisis ROC o aplican puntos de corte óptimos previamente obtenidos. No obstante, es obligado ser cautos en la interpretación de parámetros de sensibi-

lidad y especificidad obtenidos de series de casos con controles internos si la prevalencia de la enfermedad en la serie es alta. En este informe se han incluido 38 artículos en este nivel.

Eficacia para el Juicio Diagnóstico (Nivel III)

Se trata de estudios cuyo objetivo es estimar la capacidad de la técnica para modificar el pensamiento diagnóstico del clínico. Para merecer esta calificación, los datos suministrados por el trabajo deben analizar la tendencia de la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial, o estimar diferencias subjetivas clínicas en las probabilidades diagnósticas antes y después de la prueba, o calcular el cociente de probabilidades de un resultado positivo y negativo de forma empírica y subjetiva en una serie de casos.

El requisito para incluir los trabajos en este nivel es que, además de cumplir los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para la evaluación de pruebas diagnósticas, el número de casos sin la enfermedad es mayor (o igual) al número de enfermos, de modo que la probabilidad pre-prueba de la enfermedad es del 50%.

No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.

Eficacia Terapéutica (Nivel IV)

En este nivel se incluyen aquellos estudios en los que se intenta establecer si la prueba diagnóstica modificó el tratamiento, ayudó a planificar el manejo terapéutico de los enfermos o evitó el uso de procedimientos médicos (terapéuticos o diagnósticos).

El requisito para incluir los trabajos en este nivel es que deben cumplir los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) para la evaluación de pruebas diagnósticas o los autores consideran:

- cómo los resultados de la prueba cambiaron (o hubieran podido cambiar) el tratamiento y/o
- el porcentaje de veces que se evitaron procedimientos subsiguientes por los resultados de la prueba y/o
- el porcentaje de veces que se cambiaron los planes del tratamiento después de la prueba.

Se han encontrado 2 artículos que pudieron asignarse a este nivel.

Eficacia en Resultados para los Enfermos (Nivel V)

Se incluyen aquí los estudios en los que se analiza la repercusión sobre la salud de los pacientes atribuible al uso de la prueba diagnóstica, en comparación con los resultados observados en los pacientes en los que no se usó.

Los requisitos para incluir un estudio en este nivel son la presentación de los resultados obtenidos con la PET comparados con aquellos que se hubieran obtenido sin la misma en un estudio de casos-controles, estudio de cohortes, o ensayo clínico randomizado, midiendo cambios en la calidad de la supervivencia (ajustada) o ganancia en años de vida ajustados. No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.

Eficacia Social (Nivel VI)

En este nivel se incluyen los estudios que presentan un análisis coste/beneficio, coste/efectividad o coste/utilidad realizado desde una perspectiva social.

Se incluyen aquí aquellos trabajos o estudios que demuestran que los costes (desde una perspectiva social) y las consecuencias (eficacia, efectividad o utilidad) se determinaron para la PET y otra u otras tecnologías alternativas. No se han encontrado artículos que cumplieran los requisitos de este nivel.

2.6. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De un total de 1.987 referencias bibliográficas recuperadas (años 1995, 1996 y 1997):

a) 98 artículos cumplieron los criterios de cribado establecidos.

Tal como se ha dicho, la revisión sobre tumores se extendió también al año 1998, respecto a la distinción entre radionecrosis y recidivas tumorales debido a la escasa información encontrada en los años 1995-96-97 sobre este tema, encontrándose 4 artículos que cumplieron los requisitos de screening y sólo dos artículos que cumplieron los criterios de inclusión

b) 57 artículos de la revisión cumplieron los criterios de inclusión que se referían a la Eficacia Técnica, Eficacia Diagnóstica (eficacia en la exactitud diagnóstica) y Terapéutica.

c) Finalmente se incluyeron 48 trabajos: 9 sobre Eficacia Técnica, 38 sobre Eficacia Diagnóstica y 2 sobre Eficacia Terapéutica (dan un total de 49 porque un estudio sobre epilepsia se incluyó al mismo tiempo en los niveles II y IV). Nueve artículos referentes a la Eficacia Técnica no se tuvieron en cuenta por no presentar resultados en pacientes. La distribución de artículos de acuerdo con la condición clínica a la que se refieren se muestra en la Tabla IV.

Tabla IV

Patología	Número de artículos incluidos
Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	7
Parkinsonismos	5
Atrofias	2
Patología asociada a trastornos sistémicos	2
Epilepsias	21
Tumores	11
TOTAL	48

En la Tabla V se incluyen el número de artículos desglosados por patologías y niveles.

La mayoría de los estudios PET identificados son trabajos sobre posibilidades de la tecnología o estudios preliminares de precisión diagnóstica, con defectos metodológicos significativos que tendían a sobreestimar dicha precisión. Sólo unos pocos trabajos cumplían algún criterio de MBE y, en general, re-

cibieron calificaciones bajas en su calidad metodológica. Esto, unido a la heterogeneidad del tipo de resultado considerado, hizo considerar inadecuado el uso de técnicas de meta-análisis para sumarización de resultados.

El informe que se desarrolla en los apartados siguientes se basa en el análisis de los resultados de los estudios seleccionados.

Tabla V

Patología	Eficacia en la exactitud diagnóstica	Eficacia técnica	Eficacia terapéutica	TOTAL
Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	5	2		7
Parkinsonismos	2	3		5
Atrofas	2			2
Patología asociada a trastornos sistémicos	2			2
Epilepsias	21		1	22
Tumores	6	4	1	11
TOTAL	38	9	2	49

3. Resultados Clínicos: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Se encontraron 17 artículos que cumplían los requisitos establecidos de cribado y sólo 7 artículos (41%) cumplieron los requisitos de inclusión; de los que 5 eran estudios sobre la Eficacia de la Exactitud Diagnóstica y 2 eran sobre la Eficacia Técnica.

Sólo dos estudios cumplieron con todos los criterios MBE para evaluaciones de pruebas diagnósticas^{13,15}. Estos estudios fueron un estudio retrospectivo randomizado y controlado y un ensayo clínico controlado, que utilizaron 40 y 22 individuos como controles respectiva-

mente y recibieron calificación metodológica B. Los otros estudios también fueron ensayos clínicos controlados^{14,16,17,18,19}. La calificación metodológica fue para todos C, excepto el de Pietrini y cols.¹⁶, calificado como D.

En todos los estudios hubo un grupo control libre del proceso patológico y se refirieron a la enfermedad de Alzheimer, excepto el artículo de Rottenberg y cols.¹⁷, relativo al complejo cerebral del SIDA. La comparación se realizó con la RMN¹⁸, el EEG¹⁹ y los tests clínicos (ver Tabla VI).

Tabla VI
Alzheimer y otras demencias (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Burdette ¹³ (1996)	39 enfermos 40 controles	+Enfermedad de Alzheimer	+	+	+	B
Minoshima ¹⁴ (1995)	37 enfermos 22 controles	+Enfermedad de Alzheimer	+	-	+	C
Minoshima ¹⁵ (1997)	66 enfermos 22 controles	+Estadio muy precoz de la enfermedad de Alzheimer	+	+	+	B
Pietrini ¹⁶ (1996)	32 enfermos 25 controles	+Enfermedad de Alzheimer	+	-	-	D
Rottenberg ¹⁷ (1996)	21 seroposit. 43 controles	+Demencia asociada al SIDA	+	-	+	C
Slansky ¹⁸ (1995)	26 enfermos 9 controles	+Correlación entre pruebas de imagen con atrofia y tests de demencia	+	-	+	C
Valladares ¹⁹ (1995)	36 enfermos 17 controles	+Correlación entre onda Δ del EEG, metabolismo por PET Y tests de memoria en enfermedad de Alzheimer	+	-	+	C

Resultados de los estudios seleccionados según criterios MBE

En la Tabla VII se exponen de modo sintético las características y resultados de los trabajos considerados.

Tabla VII
Resultados en Alzheimer y otras demencias

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Burdette ¹³ (1996) Comparar la utilidad diagnóstica de la PET-3D-SSP con la PET estándar en la enfermedad de Alzheimer*	n=39 pacientes 40 controles	PET-3D-SSP Todos los enfermos Se=94%; Sp=99% En casos dudosos o leves (n=28): Se=94%** PET estándar Todos los enfermos: Se=85%; Sp=88% En casos dudosos o leves (n=28): Se=79%		II	NINCDS-ADRDA ^{***}
Minoshima ¹⁴ (1995) Mejorar el rendimiento diagnóstico (utilizando índices objetivos) de la PET en probables enfermos de Alzheimer	n=37 pacientes 22 controles	PET-3D-SSP Se=97%; Sp=100% (índices Δz unilateralmente promediados) No hubo falsos positivos		II	NINCDS-ADRDA ^{***}
Minoshima ¹⁵ (1997) Investigar el metabolismo cerebral en el estadio muy precoz de probables enfermos de Alzheimer antes de que sea posible un diagnóstico clínico seguro	n=66 enfermos (23 en un estadio muy precoz) 22 controles	Se=100% (n=23) Reducción marcada (de un 22%) respecto a los controles del metabolismo de la FDG en la corteza posterior del cíngulo y en el área transicional cinguloparietal con p=0,0007		II	NINCDS-ADRDA ^{***}

* PET-3D-SSP=PET tridimensional con proyección estereotáctica superficial tridimensional.

** Se=sensibilidad, Sp=Especificidad.

*** NINCDS-ADRDA=Criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Tabla VII (continuación)
Resultados en Alzheimer y otras demencias

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Valladares ¹⁹ (1995) Correlación entre onda Δ del EEG, metabolismo por PET y tests de memoria en probables enfermos de Alzheimer	n=36 enfermos 17 controles	<GMR* (hipometabolismo parietotemporal) con p=0,00001* EEG y PET (amígdala): Se=71% , de 6 a 20% de falsos positivos	EEG Más amplitud de la onda Δ con p=0,01 Tests de memoria Correlación con EEG y PET con p<0,05	II	NINCDS-ADRDA***
Rottenberg ¹⁷ (1996) Desarrollar índices metabólicos clínicos de la afectación del Sistema Nervioso Central en la Demencia asociada al SIDA	n=21 seropositivos 43 controles	Hipometabolismo de la glucosa en el n. Estriado Se=73%; Sp=83%	Tests neuropsicológicos Declinaron significativamente en función del estadio de la Demencia asociada al SIDA (p<0,0001)	II	Criterios Clínicos de Albert
Pietrini ¹⁶ (1996) Investigar si las redes corticales específicas asociadas con los procesos visuales se afectan en un subgrupo de enfermos de Alzheimer con problemas Visuales y determinar las implicaciones clínicas de tal anomalía.	n=32 enfermos 10 con síntomas visuales 22 sin síntomas visuales 25 controles	con rCMRGlc-PET Diferencia significativa entre controles y enfermos con síntomas visuales con p entre <0,01 y <0,0001** diferencia significativa entre enfermos sin síntomas visuales y enfermos con síntomas visuales (en la distribución del metabolismo) con p entre <0,09 y p<0,0001	Tests Clínicos: Diferencia significativa entre controles y enfermos, entre controles y enfermos con síntomas visuales y entre enfermos sin síntomas y con síntomas visuales con p entre <0,002 y <0,0001	I	NINCDS-ADRDA***
Slansky ¹⁸ (1995) Correlación entre la atrofia cerebral (detectada por PET y RMN) y tests neuropsicológicos en probables enfermos de Alzheimer	n=26 enfermos 9 controles	En comparación con tests neuropsicológicos r>0,63 (tras la corrección de Bonferroni y corregido también el metabolismo de la glucosa para la atrofia) con p entre <0,05 y <0,001	En comparación con tests neuropsicológicos RMN: r entre 0,45 y 0,70; P entre ≤0,05 y <0,001	I	NINCDS-ADRDA***

* GMR=Tasa metabólica de la Glucosa.

** rCMRGlc=Tasa regional del metabolismo cerebral de la glucosa.

*** NINCDS-ADRDA=Criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Análisis de la información relativa a enfermedad de Alzheimer (EA)

Exactitud Diagnóstica

Los cuatro trabajos dirigidos a analizar y evaluar la capacidad de la FDG-PET para discernir entre enfermos y controles (Burdette, 1996; Minoshima, 1995; Minoshima, 1997; Valladares, 1995) muestran una notable exactitud de la técnica (hipometabolismo FDG), oscilando su sensibilidad entre el 71 y el 97% y la especificidad entre el 88 al 100%, según el nivel de gravedad de la enfermedad y el grado de refinamiento técnico de la modalidad PET empleada. En el estudio de Minoshima de 1997 se detectó una reducción marcada del metabolismo (22%) de la FDG en la corteza posterior del cíngulo y en el área transicional cinguloparietal en el estadio muy precoz de la enfermedad de Alzheimer.

La PET con proyección estereotáctica superficial tridimensional o PET-3D-SSP es más exacta que la PET estándar especialmente para los casos con enfermedad leve o dudosa. Dicha exactitud mejora, ganando además en precisión, si se asocian al sistema medidas estandarizadas cuantificadoras y localizadoras de la reducción del metabolismo de la FDG.

En el estudio de Burdette el área bajo la curva ROC fue del 0,99, usando PET-3D-SSP, comparando con la PET estándar que tuvo un área bajo la curva ROC del 0,94, la diferencia entre ambas fue significativa a favor del primer método PET ($p=0,043$). En el estudio de Valladares hubo correlación entre PET, EEG (ondas delta) y los tests de memoria.

Los cuatro trabajos presentan sin embargo una debilidad metodológica habitual en estudios relativos a pruebas diagnósticas en la enfermedad de Alzheimer, que es la ausencia de un *gold standard* sólido que implica confirmación histológica. Así se asume como diagnóstico cierto de EA, el nivel «probable» (más alto grado) de la escala NINCDS-ADRDA y/o el paso de las categorías «leve» y «dudosa» a las de «posible» o «probable» en la evolución temporal.

Teniendo en cuenta esa limitación, los estudios considerados permiten afirmar que exis-

te una muy buena concordancia entre los parámetros clínicos que definen la EA y un patrón de neuroimagen FDG-PET y que el hallazgo de dicho patrón posibilita el diagnóstico precoz con alto grado de fiabilidad en los casos leves o dudosos, especialmente si se utiliza PET-3D-SSP.

Otros estudios

Dos trabajos (Slansky, 1995; Pietrini, 1996) se orientan al análisis de correlaciones entre las imágenes PET y los resultados de otras pruebas diagnósticas en pacientes con diagnóstico establecido de EA.

En el trabajo de Slansky se comparan las correlaciones entre imágenes FDG-PET y RMN (valoración cuali-cuantitativa) con resultados de tests neuropsicológicos en 26 enfermos así como la correlación entre ambas técnicas de imagen. Ambas técnicas proporcionan resultados similares, paralelos y consistentes con los hallazgos clínicos.

Pietrini, empleando el índice rCMRGlc-PET (tasa regional de metabolismo cerebral de glucosa), observó captación de FDG significativamente diferente entre controles y enfermos con síntomas visuales, así como entre enfermos con y sin síntomas visuales. Con los tests clínicos detectó también una diferencia significativa entre controles y enfermos con síntomas visuales, y entre enfermos con y sin síntomas visuales.

Análisis de la información relativa a otras demencias

Rottenberg, en un estudio sobre la demencia asociada al SIDA, encuentra hipermetabolismo de la FDG en el núcleo estriado como patrón diagnóstico que proporciona una sensibilidad del 73% y una especificidad del 83%, y observa que la rCMRGlc se correlaciona negativamente con la edad, la atrofia y el estadio del Complejo Demencial del SIDA (CDS).

4. Resultados Clínicos: Parkinsonismos

Estudios que cumplen algún criterio MBE

De 8 artículos que cumplieron los requisitos de cribado, sólo 5 (63%) cumplieron los de inclusión; de ellos, 2 eran estudios de la Eficacia en la Exactitud Diagnóstica y 3 de Eficacia Técnica.

Ningún estudio cumplió con todos los criterios MBE para evaluación de pruebas diagnós-

ticas. Se trata de dos estudios prospectivos y tres ensayos clínicos controlados^{20,21,22,23,24} que estudian la aplicación en dos situaciones clínicas: la enfermedad de Parkinson (incluyendo el diagnóstico precoz, el diferencial con la atrofia sistémica múltiple y los resultados post-quirúrgicos) y la enfermedad de Wilson que relaciona el consumo regional de glucosa, las anomalías estructurales detectadas por RMN y el grado de deterioro neurológico (ver Tabla VIII).

Tabla VIII
Parkinsonismos (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Eidelberg ²⁰ (1995)	37 enfermos	-Enfermedad de Parkinson	+	-	+	C
Eidelberg ²¹ (1995)	24 enfermos 15 controles	+Enfermedad de Parkinson (estadio precoz y resistencia a fármacos)	+	-	+	C
Kazumata ²² (1997)	22 enfermos	-Enfermedad de Parkinson	+	-	+	C
Otsuka ²³ (1996)	12 enfermos 8 controles	+Enfermedad de Parkinson	+	-	+	D
Schlaug ²⁴ (1996)	18 enfermos 17 controles	+Enfermedad de Wilson	+	-	+	C

Resultados de los estudios seleccionados según criterios MBE

En la Tabla IX se muestran sintéticamente las características y resultados de los estudios seleccionados.

Tabla IX
Resultados en Parkinsonismos y otras patologías extrapiramidales

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Eidelberg ²¹ (1995) Evaluar un patrón metabólico asimétrico que permite diagnosticar la <i>enfermedad de Parkinson en un estadio precoz</i>	24 enfermos 15 Parkinson estadio precoz (PEP) y 9 Parkinson estadio precoz fármaco-resistente (PEPFR) 15 controles	PET-TPR y SSM Se=100%; Sp=87% (n=39) Aumento del metabolismo de la glucosa en enfermos en estadio precoz (asimetrías regionales en el tálamo y n. lentiforme) Discrimina entre enfermos PEP y PEPFR (p<0,0001)*	F-DOPA-PET Se=91%;Sp=100% (n=26) No discrimina entre enfermos PEP y PEPFR	II	Escala de Hoehn y Yahr + UPDRS**
Otsuka ²³ (1996) Estudiar la utilidad de la PET en la distinción entre <i>probables enfermos de Parkinson y la atrofia sistémica múltiple (ASM)</i>	12 pacientes con Parkinson 11 con atrofia sistémica múltiple 8 controles	Se=100% Hipometabolismo estadísticamente significativo relacionado con el grado de atrofia sistémica múltiple. En la enfermedad de Parkinson el metabolismo fue normal. El metabolismo del cerebelo estuvo 2 DE ¹ por debajo del normal en 6 de 7 enfermos con AOPC (Se=86%) En enfermos con DNE el metabolismo cerebeloso fue normal***		II	Clínica (Clasificación de Greenfield) y RMN

* SSM (Scaled Subprofile Model)=Modelo estadístico que utiliza escalas de valor a base de sub-perfiles, se trata de un índice asimétrico de la rCMRGlc que identifica topográficamente contrastes que representan la covarianza de las asimetrías metabólicas regionales; TPR (Topographic Profile Rating)=Valoración de perfiles topográficos que utiliza los procedimientos computacionales del modelo SSM para calcular valores para un perfil topográfico determinado para cada paciente.

** UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale.

*** AOPC y DNE=Atrofia ponto-olivo-cerebelosa, y Degeneración nigro-estriada.

¹ DE=Desviación estándar.

Tabla IX (continuación)
Resultados en Parkinsonismos y otras patologías extrapiramidales

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Eidelberg ²⁰ (1995) Evaluar la relación entre las medidas metabólicas dadas por la PET-TPR* y la gravedad de los enfermos de Parkinson	37	PET-TPR y SSM* Grupo A: enfermos menos graves (n=23): r=0,59; p<0,004. Grupo B: enfermos más graves (n=14): r=0,57; p<0,04. Distingue entre ambos tipos de enfermos con hipermetabolismo en tálamo y ganglios basales e hipometabolismo premotor y parietal	Clínica (escala UPDRS) Hubo correlación estadísticamente significativa con la FDG-PET 1/para rigidez: Grupo A: =0,59; p<0,004. Grupo B: r=0,59; p<0,04. 2/para bradikinesia: Grupo A: r=0,63; p<0,002. Grupo B: r=0,61; p<0,03**	I	Escala de Hoehn y Yahr y respuesta a levodopa
K a z u m a t a ²² (1997) Evaluación de la utilidad de la PET en la predicción de los resultados posquirúrgicos en la enfermedad de Parkinson	22	Correlación entre la mejoría del enfermo tras palidotomía con la captación preoperatoria de glucosa en el n. lentiforme r=0,71; p<0,0005		I	Escala de Hoehn y Yahr y respuesta a levodopa
Schlaug ²⁴ (1996) Ver la relación de la rCMRGlc con las anomalías estructurales dadas por RMN y el grado de deterioro neurológico en la enfermedad de Wilson***	18 pacientes 17 pacientes	Grupo A (enfermos graves) rCMRGlc=24,6 (hipometabolismo severo) Grupo B (enfermos leves) RCMRGlc***=36,2 (hipometabolismo leve) con p<0,001***	RMN: No hubo correlación con la PET Examen clínico: r=-80; p<0,0005	I	Metabolismo del Cu

* SSM (Scaled Subprofile Model)=Modelo estadístico que utiliza escalas de valor a base de sub-perfiles, se trata de un índice asimétrico de la rCMRGlc que identifica topográficamente contrastes que representan la covarianza de las asimetrías metabólicas regionales; TPR (Topographic Profile Rating)=Valoración de perfiles topográficos que utiliza los procedimientos computacionales del modelo SSM para calcular valores para un perfil topográfico determinado para cada paciente.

** UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale.

*** rCMRGlc=Tasa regional del metabolismo cerebral de la glucosa.

Análisis de la información relativa a parkinsonismos

La FDG-PET detecta aumento del metabolismo de la glucosa en enfermos en estadio precoz (asimetrías regionales en el tálamo y núcleo lentiforme) con un nivel de sensibilidad del 100% y de especificidad del 87%.

En el primer estudio de Eidelberg se estudiaron 15 enfermos con el objetivo de caracterizar metabólicamente el estadio precoz de la enfermedad de Parkinson. Además, se estudiaron 9 enfermos que tenían enfermedad de Parkinson precoz y resistente a fármacos. La PET-SSM demostró ser útil para discriminar entre sí estas dos circunstancias patológicas, al contrario que la FDOPA-PET.

En el segundo estudio de Eidelberg se demostró una correlación entre la escala clínica de severidad de Hoehn & Yahr y la PET-TPR (*topographic profile rating*) con p entre $<0,04$ (enfermos más graves) y $<0,004$ (enfermos menos graves). La sensibilidad de esta modalidad de la FDG-PET (PET-TPR y PET-SSM) fue del 95% y la especificidad del 80%. No hubo correlación estadísticamente significativa entre la intensidad del trastorno metabólico PET-TPR y el síntoma tremórico. Sí la hubo, en cambio, con la rigidez y la bradicinesia. La PET fue capaz

de distinguir el nivel de la gravedad en la enfermedad de Parkinson.

En el estudio de Otsuka se hace el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y la atrofia sistémica múltiple, esta distinción es posible porque en la atrofia sistémica múltiple existe hipometabolismo de múltiples regiones cerebrales (excepto en el tálamo), mientras que en la enfermedad de Parkinson no hay diferencia metabólica de la FDG (en esas regiones) respecto al grupo control de sujetos normales.

En el estudio de Kazumata se evalúan los resultados post-quirúrgicos tras palidotomía postero-ventral en la enfermedad de Parkinson, utilizando la escala clínica CAPIT. Hubo correlación positiva entre la mejoría postquirúrgica y el nivel de captación de glucosa preoperatoria en el núcleo lentiforme ($r=0,71$; $p<0,0005$).

En la enfermedad de Wilson, Schlaug no observó correlación entre la FDG-PET (índice rMCRGlc) y la captación de los receptores de dopamina D2. En este estudio se correlacionaron los hallazgos PET con los de RMN y con la exploración clínica. No se hallaron correlaciones significativas entre las tasas de hipometabolismo FDG-PET y las anomalías estructurales RMN; sí las hubo, en cambio, con los hallazgos clínicos.

5. Resultados Clínicos: Atrofias

Estudios que cumplen algún criterio MBE

De cuatro artículos que cumplieron los requisitos de cribado, sólo dos cumplieron los de inclusión. Ambos son estudios de la Eficacia en la Exactitud Diagnóstica. Ningún estudio cumplió con todos los criterios MBE para eva-

luación de pruebas diagnósticas. Son dos ensayos clínicos controlados para dos situaciones clínicas: atrofia olivo-ponto-cerebelosa (Gilman y cols.²⁵) y atrofia sistémica múltiple (Perani y cols.²⁶). En este último estudio se correlacionan los valores de la captación de FDG con el tipo de atrofia (DNE o degeneración nigro-estriada y AOPC o atrofia olivo-ponto-cerebelosa) y compara la FDG-PET con la RMN en la atrofia sistémica múltiple (Tabla X).

Tabla X
Atrofias (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Gilman ²⁵ (1995)	17 enfermos 21 controles	+Atrofia olivo-ponto-cerebelosa	+	-	+	C
Perani ²⁶ (1995)	17 enfermos 10 controles	+Atrofia sistémica múltiple	+	-	+	C

Resultados de los estudios seleccionados según criterios MBE

En la Tabla XI se muestran de modo sintético las características y resultados de los estudios seleccionados.

Tabla XI
Resultados en Atrofas

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Gilman ²⁵ (1995) Determinar si el lCBF está reducido y si guarda relación con la lCMRGlC en la atrofia olivo-ponto-cerebelar*	17 enfermos 21 controles	LCMRGlC (en vermis cerebeloso) Se=82%; Sp=71% Si hay hipometabolismo: probabilidad predictiva media de estar enfermo=0,78, Id. de estar sano=0,22 Con p<0,001 (valores superiores a los del lCBF)*	lCBF Se=71%; Sp=76%*	II	RMN y exploración analítica-neurológica
Perani ²⁶ (1995) Evaluar la rCMRGlC y su relación con la clínica, el diagnóstico diferencial y la gravedad en la atrofia sistémica múltiple*	17 enfermos tipo DNE=9 tipo AOPC=8 10 controles**	Se=88%; Sp=100% Correlación entre la rCMRGlC y el tipo de atrofia: DNE (n=9) o AOPC (n=8), con p<0,0001; Se=89% para DNE y Se=75% para AOPC. También hubo correlación negativa entre el metabolismo, la duración de la enfermedad (p<0,05 a p<0,02) y la severidad de los síntomas (p<0,05 a p<0,001) y correlación positiva entre el metabolismo y la respuesta a la LDopa con p<0,05	RMN (n=15): Se=100%	II	Clasificación clínica de Quinn

* lCBF=Flujo sanguíneo local cerebral; lCMRGlC=Tasa metabólica local cerebral para la glucosa; rCMRGlC=Tasa metabólica regional cerebral para la glucosa.

** DNE=Degeneración nigro-estriada; AOPC=Atrofia olivo-ponto-cerebelar.

En la atrofia sistémica múltiple sólo se ha comparado la FDG-PET con la RMN, siendo ésta más sensible (100%) que la PET (88%). La especificidad de la PET varió desde 71 al 100%. La PET mostró correlación del hipometabolismo con la duración de la enfermedad, la gravedad de la misma y la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, la PET permitió establecer patrones FDG útiles para el diagnóstico de los

diferentes tipos de atrofia: la degeneración nigro-estriada (sensibilidad del 80%) y la atrofia olivo-ponto-cerebelar (sensibilidad del 75%).

En el trabajo de Gilman del año 1995 sobre la **atrofia olivo-ponto-cerebelar** la especificidad de la PET fue del 71%. Por último, la sensibilidad del lCBF (flujo sanguíneo cerebral local medido por la PET) fue del **71%** y la **especificidad** del **76%**.

6. Resultados Clínicos: Patología asociada a trastornos sistémicos

Estudios que cumplen algún criterio MBE

De ocho artículos que cumplieron los requisitos de cribado con las palabras clave *vascular and degenerative*, sólo dos cumplieron los criterios de inclusión. Ambos eran encuadrables en la categoría Eficacia en la Exactitud Diagnóstica. Por sus características se han agrupado en una categoría especial (sistémicas).

Ninguno de los estudios cumplía con todos los criterios MBE para evaluación de pruebas

diagnósticas. Se trata de un estudio prospectivo y un ensayo clínico controlado, para dos situaciones clínicas: complejo cerebral relacionado con el SIDA (O'Doherty y cols.²⁷) y enfermedad cerebral del lupus eritematoso diseminado (Otte y cols.²⁸). Éste comparó los valores de la captación de FDG-PET con la RMN en la patología cerebral del Lupus eritematoso diseminado. Los estudios recibieron baja calificación metodológica (D y C) debido a limitaciones en la presentación de los datos y sesgos en el diseño del estudio. Los resultados deben ser interpretados con cuidado (Tabla XII).

Tabla XII
Patología asociada a trastornos sistémicos (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
O'Doherty ²⁷ (1997)	23 enfermos	+SIDA cerebral	+	-	-	D
Otte ²⁸ (1997)	13 enfermos 10 controles	+Lupus eritematoso diseminado	+	-	+	C

Resultados de los estudios seleccionados según criterios MBE

En la Tabla XIII se muestran de modo sintético las características y resultados de los estudios seleccionados.

Tabla XIII
Patología asociada a trastornos sistémicos

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
O'Doherty ²⁷ (1997) Investigar la utilización de la PET en enfermos que presentan infección por VIH, fiebre y confusión (SIDA cerebral)	23 enfermos 16 toxoplasmosis/leucoencefalitis 6 linfomas	Se=100%; Sp=100% (Sólo para linfomas) La captación aumentada de glucosa en relación con los linfomas permite discriminar entre toxoplasmosis/leucoencefalitis (n=16) y los linfomas (n=6) con p<0,00001	¹¹C-MET-PET No contribuyó al diagnóstico diferencial de las lesiones cerebrales*	II	Anatomía Patológica y Respuesta al Tratamiento
Otte ²⁸ (1997) Estudiar la PET y la RMN en enfermos con anomalías cerebrales en el lupus eritematoso diseminado (LED) que presentan patología cerebral	13 pacientes 10 controles	Se=100% Niveles bajos del índice metabólico de glucosa (GMI) en región parieto-occipital de ambos hemisferios con p entre 0,0001 y 0,0002	RMN: Se=15%	II	Examen Neuropsicológico Clasificación clínica de Howes y cols.

* ¹¹C-MET-PET=PET con ¹¹C-metionina.

No existe comparación con otras tecnologías, salvo en el caso del LED (Lupus Eritematoso Diseminado), en el que la RMN es mucho menos sensible. En el SIDA cerebral permite la

FDG-PET discriminar entre toxoplasmosis/leucoencefalitis multifocal progresiva y linfomas con una sensibilidad y especificidad del **100%** para los linfomas.

7. Resultados Clínicos: Epilepsias

Estudios que cumplen algún criterio MBE (Tabla XIV)

De 31 artículos que cumplieron los requisitos de cribado, sólo 21 (68%) cumplían los criterios de inclusión²⁹⁻⁴⁹. De ellos, 15 se referían a epilepsias temporales (eficacia en la exactitud diagnóstica) y 6 a otras epilepsias y patologías epileptiformes (5 sobre la eficacia en la exactitud diagnóstica y 1 sobre eficacia en la exactitud diagnóstica y terapéutica). Hubo un estudio que cumplió al mismo tiempo los requisitos de los niveles II y IV (Snead y cols.⁴⁷).

Sólo 7 estudios cumplieron con todos los criterios MBE para evaluación de pruebas diagnósticas: 1 ensayo clínico controlado (Lucig-

nani y cols.³⁹), 4 estudios prospectivos (Ferrie y cols.³⁴, Schlaug y cols.⁴⁵, Semah y cols.⁴⁶ y Theodore y cols.⁴⁹) y 2 retrospectivos (Delbeke y cols.³³, 1996; Markand y cols.⁴⁰).

Se clasificaron los estudios según la calidad metodológica: 3 de grado B^{33,40,49}, 13 de grado C y 5 de grado D.

Las tecnologías diagnósticas alternativas con las que se compara la PET en la epilepsias temporales fueron:

- la RMN (Arnold, Benbadis, los dos de Gaillard, Ho y Semah);
- la SPECT (Debets, Ho, Markand y Mastin);
- la DEEG o EEG con electrodos profundos (Benbadis, Delbeke y Theodore);
- la SDEEG o Estereo-EEG con electrodos profundos (Lucignani).

Tabla XIV
Epilepsia (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Arnold ²⁹ (1996)	20 enfermos 10 controles	+Epilepsia unilateral temporal mesial	+	-	+	C
Benbadis ³⁰ (1995)	25	-Patología epileptiforme bitemporal	+	+	+	C
Chugani ³¹ (1996)	18 enfermos 10 controles	+Espasmos infantiles criptogénicos no tratables	+	-	-	D
Debets ³² (1997)	23	-Epilepsia con crisis parciales complejas incontrolables	+	-	+	C
Delbeke ³³ (1996)	38 enfermos	-Crisis epilépticas parciales incontrolables	+	+	+	B

Tabla XIV (continuación)
Epilepsia (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Ferrie ³⁴ (1996)	32	+Encefalopatías infantiles epilépticas focales	+	+	+	C
Franceschi ³⁵ (1995)	13 enfermos 13 controles	+Epilepsia temporal idiopática no tratada	+	-	+	C
Gaillard ³⁶ (1995)	18	-Epilepsia parcial compleja	+	-	+	D
Gaillard ³⁷ (1995)	20	-Epilepsia parcial compleja	+	-	+	D
Ho ³⁸ (1995)	35	-Evaluación prequirúrgica en la epilepsia del lóbulo temporal	+	+	+	C
Lucignani ³⁹ (1996)	16 enfermos 17 controles	+Epilepsia parcial fármaco-resistente	+	+	+	C
Markand ⁴⁰ (1997)	36	-Crisis parciales complejas fármaco-resistentes	+	+	+	B
Mastin ⁴¹ (1996)	42	+Epilepsia parcial fármaco-resistente	+	-	+	C
Oliver ⁴² (1996)	17	-Resultados de la cirugía en epilepsia temporal	+	-	+	D
Rintahaka ⁴³ (1997)	23	-Esclerosis tuberosa	+	-	+	C
Rubin ⁴⁴ (1995)	20 enfermos 20 controles	+Topografía metabólica interictal en epilepsia temporal unilateral	+	-	+	C
Schlaug ⁴⁵ (1997)	48 enfermos 15 controles	+Epilepsia neocortical focal fármaco-resistente	+	+	+	C
Semah ⁴⁶ (1995)	22 enfermos 10 controles	+Epilepsia temporal parcial compleja fármaco-resistente	+	-	-	D

Tabla XIV (continuación)
Epilepsia (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Snead ⁴⁷ (1996)	100+ 56 con PET 44 sin PET 13 con DEEG 43 sin DEEG	+Cirugía de la epilepsia pediátrica	+	+	+	C
Swartz ⁴⁸ (1995)	23 enfermos 15 controles	+Epilepsia frontal y frontal plus	+	+(parcialmente)	+(parcialmente)	C
Theodore ⁴⁹ (1997)	46	+Crisis parciales complejas fármaco-resistentes	+	+	+	B

Resultados de los estudios seleccionados según criterios MBE

En la Tablas XV, XVI, XVII y XVIII se muestran de modo sintético las características y resultados de los estudios seleccionados.

Tabla XV
Resultados en epilepsias temporales (I)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Arnold ²⁹ (1996) Mapeo del metabolismo regional de la glucosa en la epilepsia unilateral temporal mesial fármaco-resistente	20 enfermos 10 controles	En <i>epilepsias derechas</i> : Disminución del rCMRGlc (en comparación con los controles): entre 17 y 33% con p<0,01* En <i>epilepsias izquierdas</i> : Disminución del rCMRGlc: entre 11 y 33% con p<0,01	RMN: S=85% Examen Clínico con Tests Verbales (epilepsias izquierdas) disminución de 2,8 DE (desviación estándar) por debajo de los controles; p<0,01	II	VEEG+ Anatomía Patológica**

* rCMRGlc=Tasa regional metabólica de las glucosas.

** VEEG=Video-EEG.

Tabla XV (continuación)
Resultados en epilepsias temporales (I)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Benbadis ³⁰ (1995) Evaluar la FDG en comparación con la RMN y el test de Wada en la lateralización de las epilepsias bitemporales y analizar los resultados post-quirúrgicos	25	Se=67%; Sp=60%; VPP=91% (Valor Predictivo Positivo) Concordancia del 67% con DEEG**	RMN: Se=36% Predicción de Resultados post-quirúrgicos: 1/si DEEG lateralizador=71% de buenos resultados 2/si DEEG /PET coinciden=78% 3/si DEEG/RMN coinciden=66% 4/si DEEG/Wada test* coinciden=50%	II	SEEG+ seguimiento clínico (clasificación de Engel)***
Debets ³² (1997) Valorar la contribución de la FDG-PET, la ¹¹ C-flumazenil-PET y la ¹²³ I-iomazenil-SPECT a la focalización en la epilepsia con crisis parciales complejas fármaco-resistentes	23	Se=95%	¹¹C-flumazenil-PET: Se=100% Iomazenil-SPECT (n=19); Se=32%	II	Anatomía Patológica
Delbeke ³³ (1996) Evaluar la relación entre un foco epileptógeno hipometabólico y los resultados posquirúrgicos en las epilepsias parciales fármaco-resistentes	38	Predicción de Resultados post-quirúrgicos: Considerando un IA (índice asimétrico) del 15% 94% de buenos resultados quirúrgicos si existe un foco de hipometabolismo con la FDG-PET Se=97%; Sp=93% VPN=50%; PP=94% valores predictivos - y + PD=92% . (exactitud diagnóstica)****	DEEG Concordancia del 86% EEG Concordancia del 83% PET/EEG correlativos Se: 93%; Sp: 33% VPN: 12%; VPP: 93% PD: 76%	II	Anatomía Patológica y Clasificación clínica de Engel

* Wada test=Inyección de amobarbital intracarotídeo para realizar pruebas de memoria y ver su lateralización.

** DEEG=EEG con electrodos profundos.

*** SEEG=Estereo-electroencefalografía (EEG con electrodos profundos).

**** VPP, VPN y PD=Valor Predictivo Positivo, Negativo y Precisión Diagnóstica.

Tabla XVI
Resultados en epilepsias temporales (II)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Franceschi ³⁵ (1995) Evaluar la FDG en epilepsias temporales complejas idiopáticas no tratadas	13 enfermos 13 controles	Se=100%; Sp=100% RCMRGlc interictal (en una red neuronal bilateral) más elevado en pacientes con p<0,00001 . Se observó un efecto de grupo con p<0,001 y un efecto regional (no hemisférico) con p<0,0001 (análisis discriminante)*		II	VEEG+RMN**
Gaillard ³⁶ (1995) Comparar la FDG-PET y la RM volumétrica en focos epileptógenos identificados por Video-EEG en epilepsias parciales complejas	18	Se=89%	RMN volumétrica: Se=50% 1/correlación con PET-CMRGlc(IA) (establecido en 12,8%) r=0,67 - 0,72; p<0,01 2/correlación con PET-rCMRGlc r=0,119 - 0,539; p<0,33 a p<0,006***	II	VEEG
Gaillard ³⁷ (1995) Comparar la FDG-PET y la 15OH2-PET en focos temporales identificados por Video-EEG en epilepsias parciales complejas	20	Hipometabolismo ipsilateral Se=80% Por el índice asimétrico (IA)	RMN volumétrica Se=70% H₂^{15o}-PET (flujo sanguíneo disminuido): Se=40% Correlación entre LCMRGlc-PET y rCBF-PET con ^{15o} H2 r=0,84, p<0,001****	II	VEEG

* rCMRGlc=Tasa regional del metabolismo de la glucosa cerebral.

** VEEG=Video-EEG.

*** CMRGlc(IA)=Tasa metabólica cerebral de la glucosa (índice asimétrico); LCMRGlc=Id local; rCBF=Flujo sanguíneo cerebral regional.

**** CMRGlc(IA)=Tasa metabólica cerebral de la glucosa (índice asimétrico); LCMRGlc=Id local; rCBF=Flujo sanguíneo cerebral regional.

Tabla XVI (continuación)
Resultados en epilepsias temporales (II)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Ho ³⁸ (1995) Comparar la PET y la SPECT ictal en la evaluación prequirúrgica (lateralización) en <i>epilepsia temporal parcial compleja y refractaria</i>	35 enfermos	Se=63%-83% Con patología en RMN: Se=87% Sin patología en RMN: Se=60%	Tc-HMPAO-SPECT (ictal): Se=89%-94%*		Clínica + EEG ictal Seguimiento, RMN y Anatomía Patológica
Lucignani ³⁹ (1996) Comparar la FDG y la SEEG en la lateralización de la <i>epilepsia parcial resistente**</i>	16 enfermos 17 controles	Lateralización correcta en el 87,5% de los casos. Visualmente hubo hipometabolismo en el 87,5% de los casos en el mismo hemisferio explorado por la SEEG**	SEEG Normometabolismo en el 62% de las áreas anormales en SEEG. Metabolismo anormal en el 23% de las áreas normales en SEEG**	II	VEEG+RMN+ Anatomía Patológica
Markand ⁴⁰ (1997) Comparar la sensibilidad de la FDG-PET con la SPECT ictal en la focalización de las <i>crisis parciales complejas fármaco-resistentes</i>	36	Interictal Se=80-86%; VPP=100% En el 17% de los enfermos ambas tecnologías (PET y SPECT) fueron complementarias	HMPAO-SPECT Ictal: Se=86%; VPP=97% Interictal: Se=70%; VPP=88%*	II	VEEG+RMN

* SPECT con 99mTc-HMPAO (tecnecio 99m hexametil-propil-eneamina-oxima).

** SEEG=Estereo-electroencefalografía (EEG con electrodos profundos).

Tabla XVII
Resultados en epilepsias temporales (III)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Mastin ⁴¹ (1996) Correlacionar prospectivamente los resultados de los métodos de imagen funcionales y ver también su relación con los resultados quirúrgicos en la epilepsia parcial in-tratable	35+ PET (n=25) SPECT interictal (n=33) SPECT postictal (n=23)	Se=60%; VPP=83% (Valor Predictivo Positivo) No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la PET y la SPECT interictales con p=0,999 y p=0,625 Resultados post-quirúrgicos: Si la localización es correcta=100% de buenos resultados	HMPAO-SPECT Interictal Se=61%; VPP=71% Postictal Se=52%; VPP=55% Resultados post-quirúrgicos: Si la localización es correcta=90% de buenos resultados*	II	Cirugía (Anatomía Patológica) y Seguimiento (Clasificación de Engel)
Oliver ⁴² (1996) Evaluar la estadística paramétrica con la FDG para predecir los resultados de la cirugía en epilepsia temporal	17+ Grupo A: 13 (con buenos resultados quirúrgicos) Grupo B: 4 (con malos resultados)	Lateralización: Global: Se=94% Predicción de resultados quirúrgicos Utilizando un valor umbral z de -1,5 Grupo A: (por debajo de -1,5) Se=85%; Sp=100%; PD: 92 Grupo B: (igual o por encima de 1,5) Se=75%		II	Clínica+EEG+RMN+ Seguimiento
Rubin ⁴⁴ (1995) Evaluar la topografía metabólica interictal en epilepsia temporal compleja unilateral fármaco-resistente	20 enfermos con medicación 20 controles	Se=95% El IA (índice asimétrico) fue muy significativo (en comparación con controles) con p=0,0005		II	Clínica y VEEG+RMN**
Semah ⁴⁶ (1995) Comparar la RM y la FDG-PET para detectar la EMT en las epilepsias parciales temporales complejas intratables***	22 enfermos 10 controles	FDG-PET (IA=índice asimétrico) Se=95% [asimetría en la red temporolímbica, utilizando un umbral de 3DE (desviación estándar) en relación con los controles]	RMN (volumétrica) Correlación significativa r=0,442; p<0,05 (sólo en la red temporolímbica)	II	Clínica y VEEG+RMN

* SPECT con 99mTc-HMPAO (tecnecio 99m hexametil-propil-eneamina-oxima).

** VEEG=Video-EEG.

*** EMT=Esclerosis mesial temporal.

Tabla XVII (continuación)
Resultados en epilepsias temporales (III)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Theodore ⁴⁹ (1997) Focalización en las crisis parciales complejas fármaco-resistentes no localizables por EEG de superficie Y evaluación de resultados post-quirúrgicos	46	IA ≥ 15% en el 54% de los casos con Video-EEG no lateralizador y se distinguió entre focos temporales o frontales en el 67% de los casos con Video-EEG no focalizador Valor predictivo de resultados del IA (en TIL) con p<0,05*	SEEG 78% de buenos resultados post-quirúrgicos si concordancia con la PET 29% de buenos resultados post-quirúrgicos si no hay concordancia**	II	VEEG+RMN+ Seguimiento

Tabla XVIII
Resultados en epilepsias temporales (IV)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Ferrie ³⁴ (1996) Estudiar el valor de la FDG-PET en la focalización de las encefalopatías infantiles epilépticas focales no detectables	32	El 37,5% de los enfermos presentaron un foco hipometabólico. Unilateral no focal		II	Clínica y VEEG***
Chugani ³¹ (1996) Evaluar el papel pronóstico de la FDG-PET en espasmos infantiles criptogénicos no tratables	18+ 10-	Valor pronóstico El hipometabolismo bilateral con p <0,001 e hipermetabolismo en n. Lenticular bilateral con p<0,05 revelan un grupo de enfermos no operables y con mal pronóstico		II	Clínica +VEEG y RMN/TAC

* TIL=Región temporal inferior lateral.

** SEEG=Estereo-electroencefalografía (EEG con electrodos profundos).

*** VEEG=Video-EEG.

Tabla XVIII (continuación)
Resultados en otras epilepsias (IV)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Rintahaka ⁴³ (1997) Evaluar el papel de la FDG-PET, en comparación con otras tecnologías en la esclerosis tuberosa	23	Se global=91% 21 enfermos tuvieron hipometabolismo bilateral, 2 focales y 1 unilateral	EEG: Correspondencia con la PET= 56% . La RMN/TAC no se correspondió con la PET en el 26% de los casos	II	CNTSA (criterios clínicos)*
Schlaug ⁴⁵ (1997) Valorar la relación entre las manifestaciones ictales iniciales motoras y el metabolismo de la FDG en epilepsia neocortical focal refractaria al tratamiento	48 + 28 con síntomas lateralizadores 20 sin lateralización 15-	Se=86% (n=28) en enfermos con síntomas/EEG lateralizados Se=90% (n=20) en enfermos sin síntomas/EEG lateralizadores	RMN: Se=50% (n=20)	II	Clínica + VEEG**
Swartz ⁴⁸ (1995) Evaluar 3 técnicas de análisis de la FDG-PET comparando con la RMN en epilepsias frontales	N=23 enfermos 15 controles	PET lineal-cualitativa Se=52%; PD=48% PET normalizada-Cualitativa Se=69%; PD=43% PET cuantitativa Se=96%; PD=74-78	RMN: (n=12) Se=54%; PD=39%	II	SEEG***
Snead ⁴⁷ (1996) Comparar la SEEG con la FDG en la evaluación preoperatoria de la epilepsia pediátrica y analizar los resultados del tratamiento***	100+ 56 con PET 44 sin PET De los 56 con PET 13 con SEEG 43 sin SEEG***	Se=15% (n=13, en comparación con SEEG)	SEEG No hubo concordancia con la PET No hubo diferencias entre ambos grupos (con FDG-PET y sin FDG-PET) en cuanto a resultados quirúrgicos, número de enfermos operados o número de enfermos sometidos a SEEG***	II y IV	Anatomía Patológica+ RMN+TAC+ Seguimiento clínico (Clasificación de Engel)

* CNTSA=Committee of the National Tuberos Sclerosis Association.

** VEEG=Video-EEG.

*** SEEG=Estereo-electroencefalografía (EEG con electrodos profundos).

Análisis de la información relativa a epilepsias parciales complejas (temporales)

Los estudios considerados pueden, según su objetivo predominante, agruparse en tres categorías:

A) *Estudios orientados a evaluar la capacidad de la FDG-PET para localizar el foco epileptógeno.*

B) *Análisis de correlación entre hipometabolismo FDG-PET y estereoelectroencefalografía con electrodos profundos (SDEEG).*

C) *Análisis de correlación entre resultados de la cirugía y los hallazgos de FDG-PET.*

A) Estudios orientados a evaluar la capacidad de la FDG-PET para localizar el foco epileptógeno.

En esta categoría se incluyen aquellos trabajos en los que se utilizó la **FDG-PET** en pacientes diagnosticados de esta condición (criterios clínicos más VEEG), refractarios o no al tratamiento médico, a los que se aplicó o no otra prueba diagnóstica dirigida al mismo objetivo localizador.

A.1. Estudios que comparan y/o correlacionan el poder localizador de FDG-PET con otras técnicas

a) **Con RMN** (Gaillard, 1995; Semah, 1995; Arnold, 1996; Benbadis, 1995).

En el estudio de Gaillard (sin controles), que utiliza como prueba de referencia el diagnóstico VEEG, se obtiene una **Se** del **89%** con FDG-PET, siendo alta la correlación entre la RMN volumétrica y el IA (Índice Asimétrico) de la PET-CMRGlc, si bien se observó solamente en áreas temporales inferior lateral e inferior mesial.

Semah y cols. aplican PET y RMN volumétrica a 22 pacientes con epilepsia parcial compleja intratable y sospecha de lesión mesial temporal y a 10 controles libres de enfermedad, utilizando como prueba de referencia la combinación de clínica y VEEG. Analizando el hipometabolismo de FDG con índices semicuantitativos (IA o índice asimétrico) obtienen en la localización con la FDG-PET una **Se** del **95%** considerando el área de la red temporolímbica. Existe además una correlación estadísticamente significativa del hipometabolismo (detectado con la FDG-PET) y la esclerosis temporal mesial (detectada por RMN).

Un trabajo similar (Arnold y cols., 1996) con RMN y tests verbales en pacientes y controles, y estudio anatomopatológico en pacientes, reveló una reducción significativa de la rCMGlc tanto en las epilepsias derechas (17-33%) como en las izquierdas (11-33%) y obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre la rCMRGlC y los Tests Verbales.

Benbadis evalúa la eficacia diagnóstica de la FDG-PET en la lateralización del foco en epilepsias bitemporales en las que un DEEG (Deep-EEG o EEG con electrodos profundos) finalmente pudo lateralizar el foco. La eficacia de la FDG-PET fue comparada con las de la RMN y el test de Wada. Los valores de la **Se** fueron de **67%** (PET), **36%** (RMN) y **28%** (Wada).

b) **Con SPECT** (Debets, 1997; Markand, 1997; Ho, 1995).

En el estudio de Debets (1997), con prueba de referencia quirúrgica, se compara la eficacia diagnóstica de FDGPET con la de otros radio-trazadores, la ¹¹C-flumazenil-PET y la ¹²³I-iomazenil-SPECT. Se localizó el foco epileptógeno con unos valores de **Se** respectivos de **95, 100 y 32%**, siendo por tanto equivalente la FDG-PET a la ¹¹C-flumazenil-PET y muy superior a la ¹²³I-iomazenil-SPECT.

Markand (1997), comparando la FDG-PET interictal con la HMPAO-SPECT ictal, observó que en el 17% de los casos ambas tecnologías fueron complementarias en la localización y que entre ellas no hubo una diferencia significativa.

Resultados similares obtienen Ho y cols. (1995) en un estudio en el que además se realiza RMN y se dispone de prueba de referencia quirúrgica.

A.2. Estudios FDG-PET no comparativos con otras técnicas (Rubin, 1995; Franceschi, 1995; Gaillard, 1995).

Rubin (1995), estudiando asimetrías metabólicas regionales en pacientes con medicación frente a controles normales, detecta hipometabolismo ipsilateral en región mesial-basal e hipermetabolismo contralateral (en corteza lateral temporal y región mesial-basal).

El trabajo de Franceschi (1995) reviste un particular interés por cuanto es el único realizado con pacientes afectados de epilepsia parcial compleja leve, no tratada, en los que la exploración se realizó tras un período de al menos tres días sin crisis. Incluye controles sanos. En esta situación no se detecta hipometabolismo focal sino hipermetabolismo generalizado, lo

que los autores interpretan como una situación de hiperexcitabilidad cortical no artefactada por tratamientos.

Un segundo trabajo de Gaillard (1995) compara en el mismo grupo de pacientes la eficacia localizadora del trazador FDG frente a la de $H_2^{15}O$, ambos con PET. La FDG se mostró superior con una **Se** del **80%** frente al **40%** de $H_2^{15}O$.

B) **Análisis de correlación entre hipometabolismo FDG-PET y estereoelectroencefalografía (SEEG)** (Lucignani, 1996).

Aunque es éste un aspecto considerado en varios trabajos^{30,33,49}, nos referiremos en este apartado al estudio que se centra únicamente en el mismo.

En el estudio de Lucignani se analizan las correlaciones existentes entre los hallazgos EEG y metabólicos FDG-PET en epilepsias severas parciales, considerando, por una parte, la concordancia en la lateralización del foco (hemisferio cerebral) mediante interpretación visual y, por otra, los niveles de hipometabolismo FDG presentes en las diferentes áreas involucradas en la génesis de las crisis caracterizadas mediante SEEG (zona epileptógena, zona irritativa, zona lesional).

Con arreglo a los resultados de este trabajo, la interpretación visual de la FDG-PET demuestra hipometabolismo temporal correctamente lateralizado en el 87,5% de los casos de modo concordante con los hallazgos SEEG. Sin embargo, en el análisis cuantitativo área a área se encontró metabolismo normal en el 62% de las áreas con hallazgos SEEG anormales y hasta 23% de metabolismo anormal en áreas con SEEG normal, sugiriendo una limitada capacidad de la FDG-PET para delimitar la zona responsable (y por tanto resecable) de las crisis.

C) **Análisis de correlaciones entre resultados de la cirugía y los hallazgos de FDG-PET** (Theodore, 1997; Mastin, 1996; Delbeke, 1996; Oliver, 1996).

Con carácter general, una buena concordancia entre los hallazgos de hipometabolismo FDG y los de SEEG permite predecir un buen resultado de la cirugía, configurándose la técnica como un importante predictor auxiliar.

En el estudio de Delbeke sobre la capacidad de la PET para predecir la mejora post-cirugía, la sensibilidad fue del 97% (buenos resultados=PET positivo) y la especificidad del 93% (malos resultados=PET negativo). Sin embargo, el valor predictivo negativo fue del 50% (sólo la mitad de los PET negativos tuvieron

malos resultados). La concordancia con el EEG fue del 83%.

En el trabajo de Theodore la congruencia del DEEG (EEG invasiva con electrodos profundos) con la FDG-PET fue del 96%.

Mastin no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas tecnologías (FDG-PET y HMPAO-SPECT o SPECT con tecnecio 99m hexametil-propil-eneamina-oxima).

Oliver, utilizando técnicas de estadística paramétrica para sumarizar y normalizar los niveles de captación de FDG (valor **z** o **z-score**), establece como asimetría metabólica significativa un umbral de $z < -1,5$. De este modo encontró una sensibilidad global para la lateralización del 94% (en 16 de 17 pacientes el foco fue correctamente lateralizado). En cuanto a la predicción de resultados postquirúrgicos en enfermos con buenos resultados, la sensibilidad fue del 85% con una especificidad del 100% (en ningún paciente de este grupo el valor **z** de captación de FDG fue menor de $-1,5$ en el lóbulo no operado, situándose por debajo del mismo en 11 de los 13 lóbulos operados). En el grupo de 4 pacientes con malos resultados, 3 lóbulos operados mostraban un valor **z** mayor de $-1,5$ (**Se**=75%)

Análisis de la información relativa a otras epilepsias

Seis artículos se han considerado en este apartado. Dos de ellos se refieren a estudios sobre epilepsias extratemporales, siendo el resto agrupables en una categoría amplia que incluye trabajos referidos a la edad pediátrica en situaciones diversas.

A) **Epilepsias frontales y/o extratemporales** (Swartz, 1995; Schlaug, 1997; Snead, 1996).

En el trabajo de Swartz se compara la precisión diagnóstica (PD) de localización de tres técnicas FDG-PET (lectura cualitativa, cualitativa normalizada o cuantitativa) en diversas formas de epilepsia frontal focal utilizando como prueba de referencia (*gold standard-like*) para el establecimiento de localización de la zona epileptógena un conjunto de datos constituidos por Video-EEG, SEEG, y resultado quirúrgico. Con arreglo a sus resultados, sólo la FDG-PET con lectura cuantitativa proporciona un nivel de información significativamente superior (**Se** del **96%** y **PD** del **74-78%**) al obtenido con RMN (**Se**: **56%**; **PD**: **39%**).

Schlaug valora con PET interictal (cuantitativa) las relaciones existentes entre las localizaciones de las alteraciones del metabolismo FDG y las manifestaciones ictales iniciales en epilepsias neocorticales clínicamente lateralizadas o no. Este estudio muestra que la FDG-PET lateraliza congruentemente en 24 de los 28 pacientes que clínicamente presentaban manifestaciones ictales iniciales lateralizadas, proporción (86%) muy superior a la conseguida con EEG ictal (42%) y RMN (50%). En 20 pacientes sin manifestaciones clínicas ictales lateralizadas, la PET lateralizó en 18, siendo la lateralización congruente con EEG ictal en 9 y con daños estructurales RMN en 10.

Del conjunto de estos trabajos puede concluirse que la FDG cuantitativa tiene una cierta capacidad localizadora de zona epileptógena eventualmente tratable quirúrgicamente, también en epilepsias extratemporales.

B) **Epilepsias pediátricas** (Snead, 1996; Ferrie, 1996; Rintahaka, 1997; Chugani, 1996).

El trabajo de Snead tiene bastante interés práctico, aun contando con las limitaciones metodológicas que implica el que se trate de un análisis retrospectivo. El estudio valora la influencia que pudo tener la realización de FDG-PET en 56 niños de una serie de 100 incluidos en programas de evaluación para cirugía de la epilepsia. En todos los casos se habían aplicado las técnicas convencionales EEG, neuropsicológicas y de imagen, y cuando se consideró indicado, diversas técnicas de EEG invasiva. La mayor parte de los casos eran extratemporales. Como resultado global, lo primero que se concluye es que ambos grupos fueron similares en términos de edad, distribución de tipos de epilepsia, proporción

de operados y resultados, de donde parece inferirse una escasa influencia de la FDG-PET en el manejo quirúrgico de la epilepsia pediátrica.

Un análisis más detallado de los 13 pacientes en los que simultáneamente se había realizado FDG-PET interictal y mapa EEG subdural ictal mostró que sólo en dos (15%) hubo concordancia entre hipometabolismo y zona epileptógena (epilepsia tuberosa y epilepsia temporal mesial). En el resto la concordancia era pobre, o el metabolismo FDG-PET era normal en zonas epileptógenas localizadas con EEG y extirpadas quirúrgicamente. El trabajo concluye respondiendo a algunas preguntas de orden práctico, de entre las que merece destacarse el que, según estos autores, una zona de hipometabolismo FDG-PET bien delimitada, en pacientes candidatos a resección cortical focal, no permite la omisión de monitorización EEG crónica invasiva para indicar la cirugía.

Los otros tres trabajos son de carácter descriptivo y de menor interés práctico:

Ferrie estudia los hallazgos FDG-PET en encefalopatías epilépticas infantiles (Lennox-Gastaut y otros), encontrando una alta incidencia de defectos metabólicos FDG lateralizados en casos inicialmente considerados como crisis generalizadas o de origen multifocal.

Rintahaka observó con la FDG-PET en esclerosis tuberosa infantil que el 9% de los casos presentaban lesiones focales y el 4% lesiones unilaterales.

En el estudio de Chugani en espasmos infantiles criptogénicos no tratables de sintomatología epileptiforme se detectó hipometabolismo de la FDG-PET en el giro superior temporal e hipocampo.

8. Resultados Clínicos: Tumores Cerebrales

Estudios que cumplen algún criterio MBE

De diecinueve artículos que cumplieron los requisitos de cribado, sólo nueve (47%) cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro son estudios de la Eficacia en la Exactitud Diagnóstica (*diagnostic accuracy*), uno sobre la Eficacia Terapéutica y cuatro sobre la Eficacia Técnica⁵⁰⁻⁵³.

Sólo un estudio⁵⁷ cumplió con todos los criterios MBE para evaluación de pruebas diagnósticas (era un estudio prospectivo).

La calidad metodológica de todos los artículos se valoró como grado C, excepto en tres calificados como de grado D^{52,54,56}, por lo que los resultados han de ser interpretados con precaución. Sólo se ha comparado el PET con la IMT-SPECT en dos estudios sobre tumores cerebrales (incluidos los primarios) y con la MIBG-gammagrafía en un estudio sobre neuroblastomas periféricos (sólo 3 casos tuvieron afectación craneal) que se contabilizó en este apartado aunque no ha sido considerado en el análisis^{57,58,56}. En el resto de los estudios sobre otros gliomas^{50,52,54}, tumores cerebrales^{53,51} y meningiomas⁵⁵ no hay comparación con otras tecnologías (ver Tabla XIX).

Tabla XIX
Tumores Cerebrales (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Barker ⁵⁰ (1997)	55	-Glioma maligno recidivado	+	+	+	C
Delbeke ⁵¹ (1995)	32 enfermos 26 controles	+Tumores cerebrales (distinción de malignidad)	+	-	+	C
Deshmukh ⁵² (1996)	75	-Gliomas (resultados de la PET en referencia al manejo terapéutico)	+	-	-	D
Ericson ⁵³ (1996)	31	-Metástasis cerebrales	+	+	-	C
Goldman ⁵⁴ (1996)	20	-Tumor cerebral (gliomas)	+	+	-	D
Lippitz ⁵⁵ (1996)	48 tumores primarios 14 recurrentes	+Meningiomas (determinación del grado)	+	-	-	C

Tabla XIX (continuación)
Tumores Cerebrales (criterios MBE)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Shulkin ⁵⁶ (1996)	17	-Neuroblastomas	+	-	-	D
Weber ⁵⁷ (1997)	19	+?Tumores cerebrales	+	+	+	C
Woesler ⁵⁸ (1997)	23	+Tumores cerebrales	+	+SPECT +?PET	+	C

Resultados de los estudios que cumplen algún criterio MBE

En la Tabla XX se presentan los rasgos y resultados más relevantes de los trabajos seleccionados.

Tabla XX
Resultados en Tumores Cerebrales

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Delbeke ⁵¹ (1995) Determinar el nivel óptimo en la captación de FDG para el estadíaje en tumores cerebrales	58+ 32 tumores de alto grado 26 tumores de bajo grado	Utilizando un valor de corte de 1,5 para la relación T/SB* o de 0,6 para T/C* Se=94%; Sp=77% VPP=83% (Valor Predictivo positivo) VPN=91% (Valor Predictivo Negativo)		II	Anatomía Patológica
Weber ⁵⁷ (1997) Comparar la IMT-SPECT y la FDG-PET para ver cuál identifica mejor los tumores cerebrales **	19	Se=62,5%	IMT-SPECT: Se=100% Todas las ratios de captación fueron más altas que con la PET con p<0,01**	II	RMN

* T/SB y T/C=Cociente entre tumor y sustancia blanca cerebral y cociente entre tumor y corteza cerebral.

** IMT-SPECT=¹²³I-alfa-metil-tirosina-SPECT (Single Photon Emmission Tomography).

Tabla XX (continuación)
Resultados en Tumores Cerebrales

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Woesler ⁵⁸ (1997) Comparar la IMT-SPECT y la FDG-PET para el estadiaje no invasivo de tumores primarios cerebrales*	23	Precisión (exactitud) diagnóstica=91% con un umbral de 0,8. No hubo diferencias entre ambos métodos (PET y SPECT) por la curva ROC (p<0,4)	IMT-SPECT Precisión (exactitud) diagnóstica=83% con un umbral de 1,8. Hubo correlación significativa entre la PET y la SPECT con p<0,001*	II	Anatomía Patológica
Barker ⁵⁰ (1997) Estudiar el valor predictivo respecto a la supervivencia de la FDG-PET en gliomas probablemente recidivados operados y radiados en los que la RMN mostraba lesiones	55	Utilizando análisis de Cox: 1/ Correlación con la escala de funcionamiento neurológico de Karnofsky con p=0,026 . 2/ Correlación con la supervivencia con p=0,005 . 3/ Correlación con la edad, supervivencia y número de recurrencias con p<0,019		I	Seguimiento Clínico
Ericson ⁵³ (1996) Evaluar el papel de la FDG en la supervivencia de tumores cerebrales que no responden a la terapia o que recidivan	31	Significación estadística inversa entre la captación de la glucosa y la supervivencia con p<0,05 (Kaplan-Meier)		I	Anatomía Patológica
Goldman ⁵⁴ (1996) Investigar si el Metabolismo de la glucosa en los gliomas está relacionado con el grado de anaplasia	20	Correlación del metabolismo de la glucosa y el grado de anaplasia del tumor, p entre <0,005 y <0,0001		I	Anatomía Patológica

* IMT-SPECT=¹²³I-alfa-metil-tirosina-SPECT (Single Photon Emmission Tomography).

Tabla XX (continuación)
Resultados en Tumores Cerebrales

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Lippitz ⁵⁵ (1996) Medir el metabolismo de la glucosa y correlacionarlo con la tasa de proliferación y la celularidad en meningiomas para determinar la potencialidad de recurrencia y las características de crecimiento del tumor	62+ 48 tumores primarios 14 recurrentes	No existe mayor incremento en la captación de glucosa en los tumores recurrentes respecto de los primarios. Correlación entre la celularidad ($p<0,01$), grado de los meningiomas (I vs II-III) e índice de proliferación ($p<0,0025$)		I	Anatomía Patológica
De sh mu k h ⁵² (1996) Evaluar el papel de la FDG en la toma de decisiones terapéutica en gliomas	75	La PET cambió la terapia en 28 casos (31%). En el 10% de los casos se llegó a la cirugía por la PET y en el 28% la decisión terapéutica se tomó sólo en base a esta exploración		IV	Anatomía Patológica

La revisión sobre tumores se extendió también al año 1998, respecto a la distinción entre radionecrosis y recidivas tumorales, debido a la escasa información encontrada en los años 1995-1997 sobre este tema, encontrán-

dose cuatro artículos que cumplieron los requisitos de screening y sólo dos artículos que cumplieron los criterios de inclusión (Asensio y cols.⁵⁹, 1998; Ricci y cols.⁶⁰, 1998). Los resultados del análisis se reflejan en la Tabla XXI.

Tabla XXI
Resultados en Tumores Cerebrales (revisión año 1998)

Estudio	N	Grupo de comparación claramente identificado = o > 1 libre de la patología en cuestión	Estándares diagnósticos objetivos	Interpretación de la prueba sin conocimiento de los resultados estándares diagnóst.	Interpretación de los estándares diagnósticos sin conocimiento del resultado de la prueba	Graduación de la calidad metodológica
Asensio ⁵⁹ (1998)	44	+radionecrosis vs recidiva	+	+	-	C
Ricci ⁶⁰ (1998)	31	+radionecrosis vs recidiva	+	+	-	C

Tabla XXI (continuación)
Resultados en Tumores Cerebrales (revisión año 1998)

Autor, año y objetivo del estudio	Número de enfermos analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación directa con PET)	Nivel de Fryback y Thornbury	Prueba de Referencia
Asensio⁵⁹ (1998) Comparar la RMN y la FDG-PET en el diagnóstico diferencial entre radionecrosis vs recidiva tumoral	N=44 24 recidivas 20 radionecrosis	Distingue entre radionecrosis vs recidivas con Se=100%, Sp=100% VPP=100%, VPN=100% PD=100%*	RMN: Se=37,5% (para recidivas) Se=0% (para radionecrosis)	II	Histopatología y seguimiento
Ricci⁶⁰ (1998) Estudiar el valor de la FDG-PET en el diagnóstico diferencial entre radionecrosis vs recidiva tumoral	N=31 22 recidivas 8 radionecrosis	Utilizando la sustancia blanca contralateral para comparar Se=86%, Sp=22% VPP=73%, VPN=50%* Utilizando la sustancia gris contralateral para comparar Se=73%, Sp=56% VPP=80%, VPN=40%		II	Histopatología

* Se=Sensibilidad, Sp=Especificidad, VPP=Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo, PD=Precisión (Exactitud) Diagnóstica.

Análisis de la información relativa a tumores cerebrales

Trabajos dirigidos a analizar la capacidad diagnóstica del grado de malignidad y/o la extensión de tumores primarios (Lippitz, 1996; Goldman, 1996; Woesler, 1997; Weber, 1997; Delbeke, 1995).

Delbeke (1995), en un trabajo dirigido a determinar el nivel óptimo de captación de FDG en relación con el tejido circundante para la valoración del estadio en **tumores cerebrales**, encontró que la FDG-PET es capaz de distinguir entre tumores de alto y bajo grado con un VPP del 83% y un VPN del 91%.

En el estudio de Weber, orientado a comparar la IMT-SPECT y la FDG-PET en la identificación de **tumores cerebrales** con la FDG-PET, se observó menor concordancia entre observadores (**kappa=0,52**) y menor captación tumoral (0,93+/-0,32 y 1,61+/-0,52: sustancia gris

y blanca, respectivamente) que con la IMT-SPECT (**kappa=0,77**; captación tumoral 1,93+/-0,42 y 2,25+/-0,46).

En el trabajo de Woesler, dirigido a comparar FDG-PET y la IMT-SPECT en el estadiaje no invasivo de tumores primarios cerebrales, se obtuvo una correlación significativa entre la FDG-PET y la IMT-SPECT (**r=0,71**; **p<0,001**) y no se observó una diferencia significativa de poder diagnóstico entre ambas técnicas en el análisis ROC.

Goldman investigó si el metabolismo de la glucosa en los gliomas está relacionado con el grado de anaplasia. Encontró correlación positiva con distintos valores de significación estadística según se utilice el índice MRGlc (*glucose metabolic rate*) sin normalizar (**p<0,005**) o MRGlc normalizado (**p<0,0001**) al relacionar la captación de FDG con el grado de anaplasia del tumor.

Con una orientación parecida, Lippitz midió la correlación entre el metabolismo de la glucosa y la tasa de proliferación y la celularidad en meningiomas para determinar la poten-

cialidad de recurrencia y las características de crecimiento del tumor. Halló una correlación estadísticamente significativa entre celularidad, grado e índice de proliferación (p entre $<0,0025$ y $<0,01$).

Trabajos dirigidos a estimar el valor de la FDG-PET en el establecimiento de pronóstico y manejo terapéutico de tumores cerebrales (Deshmukh, 1996; Ericson, 1996; Barker, 1997; Asensio, 1998; Ricci, 1998).

En el estudio de Ericson (1996) sobre tumores cerebrales se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre la captación de FDG por el tumor y la supervivencia ($p<0,05$).

Barker (1997) en gliomas encontró también una correlación inversa entre la captación de FDG y la escala KPS de funcionamiento neurológico ($p=0,026$), con la supervivencia ($p=0,005$) y entre esta última y el número de recurrencias ($p<0,01$). La RMN por otra parte no distinguió entre progresión tumoral y radionecrosis.

Deshmukh, en un estudio retrospectivo sobre 75 gliomas tratados en el Massachusetts General Hospital, observó que en 28 casos la información proporcionada por la tecnología

llevó a reconsiderar el manejo terapéutico. En 25 casos la decisión terapéutica se tomó únicamente en base a la información PET. La indicación de uso de FDG-PET fue la distinción entre radionecrosis y recidiva o residuo tumoral (87% de los usos).

Asensio y cols. en 1998 utilizan la RMN y la FDG-PET para distinguir entre radionecrosis y recidiva tumoral en diferentes tumores cerebrales ($n=44$). La PET presentó una sensibilidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica del 100%. La RMN presentó una Se de 37,5% para la recidiva y de 0% para la radionecrosis.

Ricci y cols. en 1998 con la FDG-PET también intentan distinguir entre radionecrosis y recidiva tumoral en diferentes tumores cerebrales ($n=31$). La PET presentó una sensibilidad para las recurrencias del 86% y una especificidad del 22%, VPP del 73% y VPN del 50% utilizando como comparación la sustancia blanca contralateral. Al utilizar la sustancia gris contralateral para comparar estas cifras fueron las siguientes: Se=73%, Sp=56%, VPP=80% y VPN=40%. En este estudio se menciona el uso de RMN, si bien no se proporcionan datos paramétricos (Se, Sp) de eficacia diagnóstica de dicha técnica en los mismos pacientes, por lo que resulta imposible la comparación.

9. Discusión

Resultados bibliográficos de la revisión sistemática

Se ha revisado la literatura médica (Medline) de los años 1995, 1996 y 1997 utilizando las lenguas: inglés, español, francés, alemán e italiano, encontrándose 1.987 referencias, además de ciertos artículos provenientes de otras fuentes. La razón de limitar la búsqueda a ese límite temporal es doble. Por una parte, la existencia de una excelente revisión relativa a la EA que alcanzaba hasta el año 1996⁵. Por otra, razones de eficiencia y oportunidad aconsejaban limitar la búsqueda a períodos recientes en los que las mejoras técnicas de la PET podrían proporcionar hallazgos clínicos más representativos de la práctica clínica actual.

Utilizando un protocolo definido que tenía en cuenta la eficacia diagnóstica, así como la calidad metodológica del estudio, sólo 95 (5% del total de referencias) cumplieron los criterios de cribado. Sólo 57 de ellos pudieron ser incluidos al cumplir con algún criterio de medicina basada en la evidencia (MBE). Los motivos de exclusión de los estudios fueron varios: duplicación o desfase por estudios subsiguientes, escasa información para juzgar la comparabilidad de los grupos de casos y controles o el protocolo del procedimiento seguido para obtener las imágenes, carencia de detalles del protocolo seguido en la exploración o del tipo de análisis utilizado en las imágenes PET.

Finalmente, y tras la asignación de los artículos a los niveles de la escala de Fryback y

Thornbury, 9 artículos no fueron tenidos en cuenta para el informe por referirse exclusivamente a aspectos técnicos de la mejora de la imagen. De este modo, el informe se basa en la información contenida en 46 trabajos, a los que ulteriormente se añadieron dos artículos publicados en 1998 relativos a diagnóstico de radionecrosis, tema sobre el que se había encontrado escasa información en el período analizado.

El 84% de los estudios incluidos en primera intención trataban sobre la exactitud (*accuracy*) diagnóstica, eficacia técnica (aspectos diagnósticos) o eficacia terapéutica, pero no todos ellos cumplían todos los criterios de la MBE; en realidad, sólo 8 artículos (14%) cumplían completamente estos criterios.

Cuando se estudió la calidad metodológica de los trabajos se comprobó que la mayoría sobreestimaban la exactitud diagnóstica y que casi todos presentaban defectos metodológicos significativos, por lo cual no fue posible la realización de meta-análisis. Sólo hubo cinco estudios con nivel metodológico aceptable (nivel B), dos en Demencias y tres en Epilepsias, pero no comparables por tratarse de situaciones clínicas distintas.

Resultados clínicos

En la Tabla XXII se presentan datos resumidos del total de artículos seleccionados y analizados en cada situación clínica.

Tabla XXII
Resultados Clínicos obtenidos

Enfermedad	Situación clínica	Número de estudios analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación y/o correlación con PET)
Demencias	Diagnóstico (n=191) Diagnóstico muy precoz (Alzheimer) (n=23)	7 (de 17)	Se=71-100 Sp=83-100 Reducción metabólica del 22% (p=0,0007)	Tests clínicos: r >0,63 con p entre <0,05 y <0,001 . RMN: r=0,45-0,70 con p entre <0,05 y <0,001
Parkinsonismos	Enfermedad de Parkinson (n=37) Resultados post-quirúrgicos (n=22) Enfermedad de Wilson (n=18)	5 (de 8)	PET-TPR y SSM* Se=100; Sp=87 Correlación del 0,71 con la escala clínica CAPIT** con p<0,0005 Hipometabolismo con p<0,001	FDOPA-PET Se=91%; Sp=100% Test clínicos: p entre <0,04 y <0,002 . Examen clínico: r=-80; p<0,0005
Atrofas	Olivo-ponto-cerebelosa (n=17) Atrofia sistémica múltiple (n=17)	2 (de 4)	Se=82; Sp=71 Se=88; Sp=100	lCBF-PET**** Se=71%; Sp=76% RMN: Se=100
Patología asociada a trastornos sistémicos	SIDA (n=23) LED*** (n=13)	2 (de 8)	Se=100; Sp=100 (linfomas) discrimina entre toxoplasmosis/leucoencefalitis multifocal y linfomas con p<0,00001 Se=100% Hipometabolismo con p entre 0,0001 y 0,0002	¹¹ C-MET-PET***** no contribuyó al diagnóstico diferencial RMN: Se=15%

FDG=[18-F]fluoro-desoxi-glucosa; S=Sensibilidad; Sp=Especificidad; PD=Precisión o exactitud diagnóstica; SPECT=Single Photon Emission Tomography; RM=Resonancia Magnética.

* SSM (Scaled subprofile Model)=Modelo estadístico que utiliza escalas de valor basadas en sub-perfiles, se trata de un índice asimétrico de la rCMRGlc que identifica topográficamente contrastes que representan la covarianza de las asimetrías metabólicas regionales; TPR (Topographic profile rating)=Valoración de perfiles topográficos que utiliza los procedimientos computacionales del modelo SSM para calcular valores para un perfil topográfico determinado para cada paciente.

** CAPIT=Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation

*** LED=Lupus Eritematoso Diseminado.

**** CBF-PET=PET que detecta el flujo cerebral local.

***** ¹¹C-MET-PET=PET con metionina marcada con ¹¹C.

Tabla XXII (continuación)
Resultados Clínicos obtenidos

Enfermedad	Situación clínica	Número de estudios analizados	FDG-PET	Tecnología(s) complementaria(s) (de estudios que hacen comparación y/o correlación con PET)
Epilepsia	Epilepsia parcial temporal fármaco-resistente (n=253)	21 (de entre 31)	Se=54-100	HMPAO*-SPECT: Se=86 RMN: correlación con p<0,05
	Unitemporales (n=131)		Se=60-100	SPECT ictal: Se=89-94 RMN: Se=86
	Epilepsia frontal y frontal-plus (n=23)		Se=52-96 PD=43-78	RMN: Se=56 PD=39
	Resultados post-quirúrgicos (n=161)		Epilepsias parciales complejas Se=97; Sp=93	EEG: concordancia del 83% . HMPAO*-SPECT: Diferencia de un 10% con la PET en la predicción de resultados.
	Epilepsias no temporales (n=48)		Epilepsia neocortical focal Se=86%	
Epilepsia pediátrica (n=56)	No hubo cambios entre los enfermos que recibieron PET de los que no lo recibieron. Se=15%			
Tumores	Tumores cerebrales (n=114)	9 (de entre 19)	Se=62,5-94; PD=91	IMT**·SPECT Se=100; PD=83
	Estadíaje (n=58)		Se=94%; Sp=77% VPP=83% VPN=91%	
	Recidivas vs Radionecrosis (Revisión 1998, n=75)		Se=100%; Sp=100% VPP=100% VPN=100% (Asensio)	RMN Se=37,5% para recidivas; Se=0% para radionecrosis
			Se=86-73% Sp=22-56% VPP=80-73%; VPN=50-40% (Ricci)	

FDG=[18-F]fluoro-desoxi-glucosa; S=Sensibilidad; Sp=Especificidad; PD=Precisión o exactitud diagnóstica; SPECT=Single Photon Emission Tomography; RM=Resonancia Magnética.

* HMPAO=Tecnecio 99m hexametil-propil-eneamina-oxima.

**IMT=¹²³I-alfa-metil-tirosina.

Por otro lado, la revisión de las tecnologías alternativas indica que algunas de ellas tienen una exactitud diagnóstica comparable o superior, habiendo sido estudiadas con más rigor que la PET en algún caso.

I. Demencias

En general, puede afirmarse que en la enfermedad de Alzheimer la FDG-PET proporciona un alto nivel de fiabilidad en la confirmación de un diagnóstico de sospecha clínica, con una sensibilidad del 79 al 96% y especificidad del 88 al 100%, variable según el protocolo empleado. La FDG-PET puede ser de utilidad para la investigación clínica de esta enfermedad y sus eventuales posibles tratamientos.

Por lo que se refiere a su contribución relativa al manejo de la enfermedad, teniendo en cuenta las otras tecnologías de neuroimagen disponibles (TAC, RMN y SPECT), la presente revisión, correspondiente a los años 95, 96 y 97, no aporta estudios relevantes nuevos. La evidencia disponible sigue siendo similar a la proporcionada por los trabajos de Fazekas⁶¹ (1989) y Mielke⁶² (1994), recogidos en el informe de la VHA (MDRC) de 1996, según los cuales la FDG-PET obtiene unos resultados de sensibilidad y especificidad ligeramente superiores a las otras técnicas. No obstante, estudios metodológicamente más robustos (autopsia como prueba de referencia), como los de Jobst (1992^{63,64}, 1994⁶⁵) referidos a la combinación TAC-SPECT, alcanzan los mismos niveles de sensibilidad y especificidad. En consecuencia con lo anterior, siguen siendo válidas las conclusiones del informe de la VHA (MDRC), en el sentido de no considerar la FDG-PET como una herramienta clínica mucho más útil que las disponibles en la actualidad. Existen herramientas diagnósticas suficientes actualmente para la realización del diagnóstico diferencial de exclusión de otros trastornos demenciantes eventualmente tratables o de manejo diferente, aunque la PET puede ser un complemento diagnóstico útil.

Un terreno en el que mantiene y posiblemente aumenta sus expectativas de interés es en el uso de la FDG-PET como instrumento de ayuda a la investigación, en combinación con técnicas de diagnóstico genético-molecular, especialmente dirigidas a la identificación de subpoblaciones susceptibles de nuevos abor-

dajes terapéuticos. En este sentido, los refinamientos técnicos referidos en los trabajos de Burdette y Minoshima recogidos en este informe muestran avances significativos en la exactitud y precisión diagnóstica de la FDG-PET.

II. Parkinsonismos

La FDG-PET en parkinsonismos de diversa naturaleza muestra patrones de alteración metabólica definidos (hipermetabolismo en tálamo y ganglios basales e hipometabolismo premotor y parietal) que se correlacionan bien con la clínica (escala de medición UPDRS), y permiten el diagnóstico diferencial con la atrofia sistémica múltiple. Adicionalmente se sugiere una potencial utilidad en el manejo quirúrgico de esta condición clínica al haberse observado una buena correlación entre los hallazgos metabólicos prequirúrgicos y el resultado de la palidotomía. Sin embargo, la contribución relativa de esta técnica al manejo de los pacientes con síndromes parkinsonianos está aún lejos de estar establecida.

La FDG-PET en esta situación clínica sólo se ha comparado con la RMN y sus resultados no parecen estar correlacionados.

No obstante, es importante señalar que en este ámbito de los parkinsonismos y patología extrapiramidal, el uso de otros radiotrazadores como la ¹⁸F-Dopa y en general el análisis de neuroreceptores que no son objeto de este informe han aumentado notablemente el nivel de conocimiento metabólico-funcional.

III. Atrofias

En la atrofia sistémica múltiple (ASM) sólo se ha comparado la FDG-PET con la RMN, siendo ésta superior en sensibilidad (100%) frente a una sensibilidad de la PET de 88%. La especificidad de la PET varía de 100 a 71%, dependiendo de si se trata de ASM o degeneración olivo-ponto-cerebelosa aislada.

En todo caso, el patrón de hipometabolismo de FDG que la tecnología proporciona es consistente con la clínica, si bien su utilidad para el manejo de pacientes se presenta hoy como incierta.

IV. Patología asociada a trastornos sistémicos

En el **SIDA cerebral** la FDG-PET permite discriminar entre toxoplasmosis/leucoencefalitis multifocal progresiva y linfomas, con una sensibilidad y especificidad del 100%, lo que eventualmente puede representar alguna ayuda en el manejo de estos pacientes, aunque hay que tener en cuenta que estos datos se basan en un solo trabajo de no mucha calidad metodológica, por lo que a la vista de otros resultados más recientes podrán ser modificados estos criterios.

En la enfermedad vascular cerebral del lupus eritematoso diseminado (LED) existe hipometabolismo de la glucosa en la región parieto-occipital de ambos hemisferios por ser la zona más comprometida vascularmente (p entre 0,0001 y 0,0002).

V. Epilepsias

— En epilepsias parciales temporales con crisis incontrolables la FDG-PET interictal muestra una buena capacidad para lateralizar y localizar (groseramente) la zona epileptógena a través de la identificación y cuantificación del hipometabolismo de la FDG. Es comparable a la SPECT ictal y concordante con la RMN cuando hay lesiones estructurales. Tiene mayor capacidad lateralizadora que la RMN y el test de Wada en casos dudosos o bitemporales.

— Los hallazgos cuantitativos de hipometabolismo de FDG en epilepsias temporales se correlacionan pobremente con la topografía EEG «fina» realizada con electrodos profundos. No existe una asociación consistente y significativa entre los niveles de hipometabolismo y los patrones EEG de las diferentes áreas implicadas en la génesis y mantenimiento de las crisis. No obstante, la correlación entre hipometabolismo global (hemisferio, polo temporal) y localización igualmente global de zona epileptógena es buena.

— El hallazgo de hipometabolismo de FDG-PET topográficamente consistente con la lateralización-localización por neuroimagen estructural y/o clínico-EEG permite predecir con bastante seguridad el éxito de la cirugía. Esta capacidad de la PET para predecir la me-

jora post-cirugía en epilepsias parciales se estima en una sensibilidad del 85 al 97% y una especificidad del 93 al 100%. Sin embargo, el valor predictivo negativo es sólo del 50% (sólo en la mitad de los pacientes FDG-PET negativos el resultado quirúrgico fue igualmente negativo).

— En epilepsias focales o multifocales extra-temporales de cualquier tipo la FDG-PET aporta información complementaria de algún interés pero de escasa utilidad práctica clínica en la mayor parte de los casos. Es destacable el hecho de la pobre concordancia entre datos metabólicos y electrofisiológicos. Dado el carácter determinante de estos últimos en las decisiones quirúrgicas, el papel inicialmente atribuido a la PET para evitar exploraciones invasivas es limitado.

VI. Tumores Cerebrales

Del análisis de los trabajos dirigidos a establecer la relación entre la captación de la FDG-PET y el grado de agresividad celular (malignidad) de tumores cerebrales primarios, puede concluirse que, al igual que con otros radiotrazadores, existe una correlación positiva entre la actividad celular tumoral y la captación. Dicha propiedad permite distinguir entre tumores (gliomas) de alto y bajo grado de malignidad⁵¹, o más o menos anaplásicos⁵⁴; pero no permite distinguir entre meningiomas primarios o recurrentes⁵⁵.

Cuando se compara con otras técnicas gammagráficas que utilizan otros radioisótopos para los mismos fines diagnósticos, la FDG-PET no parece ser superior; y en algún caso presenta mayor variabilidad interobservadores⁵⁷.

Por lo que se refiere a la posible contribución de la FDG-PET al manejo de tumores cerebrales en la fase inicial (planificación de tratamiento) y/o en el seguimiento, debe señalarse como hallazgo relevante la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidiva en tumores operados y radiados de diferente naturaleza. No obstante, los dos trabajos seleccionados^{59,60} dirigidos a medir dicha capacidad arrojan datos de Se, Sp, VPP y VPN diferentes, atribuibles al empleo de métodos distintos para medir el grado o nivel de hiper-hipometabolismo así como a diferente rigor metodológico. En el estudio más «favorable» a la FDG-PET no se describen

los criterios usados para diagnosticar recidiva o radionecrosis con RMN. No se indica que exista cegamiento cruzado en el estudio ni para la RMN ni para la PET. El estudio puede estar sesgado al limitar el análisis *a posteriori* a una porción de la muestra inicial.

Adicionalmente, la FDG-PET se ha utilizado para planificar la realización de biopsia, cirugía o radioterapia, sin que en estas circunstancias haya información concluyente.

La correlación entre el grado de hipercaptación FDG y la evolución de la enfermedad (peor situación clínica y pronóstico) es coherente con las bases fisiopatológicas de esta tecnología diagnóstica, pero no es posible establecer a la luz de la literatura analizada la eventual utilidad clínica de la PET para esta indicación

10. Conclusiones

1.^a Resultados de la revisión sistemática

En la literatura médica mundial indexada en MEDLINE y en el período descrito (95-97 con extensión parcial al 98) se han seleccionado para análisis un total de 48 artículos originales, siguiendo un método de búsqueda con criterios explícitos de cribado, exclusión e inclusión. Aun así, la mayoría de los artículos seleccionados no cumplen la totalidad de criterios de MBE para evaluación de pruebas diagnósticas.

La comparación de las tecnologías alternativas sólo ha sido posible en algunos casos

No se encontraron estudios que documenten que la PET pueda contribuir significativamente a la mejora de los resultados terapéuticos.

2.^a Demencias

En general, puede afirmarse que en la enfermedad de Alzheimer la FDG-PET muestra un patrón de captación hipometabólico característico con un alto nivel de sensibilidad (79 a 96%) y especificidad (88 a 100%), y proporciona alta fiabilidad en la confirmación de un diagnóstico de sospecha clínica. Existe una muy buena concordancia entre los parámetros clínicos que definen la EA y un patrón de neuroimagen FDG-PET. El hallazgo de dicho patrón posibilita el diagnóstico precoz con alto grado de fiabilidad en los casos leves o dudosos, especialmente si se utiliza PET-3D-SSP.

Por lo que se refiere a su contribución relativa al manejo de la enfermedad, teniendo en cuenta las otras tecnologías de neuroimagen (TAC, RMN y SPECT) no se puede considerar la FDG-PET como una herramienta clínica mucho más útil que las disponibles en la actualidad, suficientes para la realización de diagnóstico diferencial de exclusión de otros trastornos demenciantes eventualmente tratables o de manejo diferente.

Un terreno de interés es el del uso de la FDG-PET como instrumento de ayuda a la investigación clínica y farmacológica en la enfermedad de Alzheimer.

3.^a Parkinsonismos

La FDG-PET en parkinsonismos de diversa naturaleza muestra patrones de alteración metabólica definidos, que se correlacionan bien con la clínica y permiten el diagnóstico diferencial con la atrofia sistémica múltiple. Adicionalmente se sugiere una potencial utilidad en el manejo quirúrgico de esta condición clínica, al haberse observado una buena correlación entre los hallazgos metabólicos prequirúrgicos y el resultado de la palidotomía.

La escasez y pobreza metodológica de la literatura encontrada en este campo obliga a ser cautos y concluir que es muy incierto el papel que esta tecnología pueda jugar en el manejo de este grupo de condiciones.

4.^a Epilepsias

- En epilepsias parciales temporales refractarias al tratamiento médico, la FDG-PET interictal muestra una buena capacidad para lateralizar y localizar la zona epileptógena a través de la identificación y cuantificación del hipometabolismo de la FDG. La PET es comparable a la SPECT ictal y concordante con la RMN cuando hay lesiones estructurales, si bien presenta mayor sensibilidad la PET que la SPECT.

- El hallazgo de hipometabolismo de FDG-PET en una zona topográficamente consistente con la lateralización-localización epileptógena obtenida por neuroimagen estructural y/o clínica-EEG permite predecir con bastante seguridad el éxito de la cirugía.

- En epilepsias focales o multifocales extra-temporales de cualquier tipo, la FDG-PET

aporta información complementaria de algún interés pero de escasa utilidad práctica clínica en la mayor parte de los casos. Es destacable el hecho de la pobre concordancia entre datos metabólicos y electrofisiológicos, lo que obliga a mantener como necesarios los estudios EEG invasivos, limitando el potencial ahorrador de exploraciones invasivas inicialmente atribuido a la PET.

5.^a Tumores Cerebrales

Debe señalarse como hallazgo importante todavía en fase de discusión la capacidad de esta técnica para distinguir entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores operados y radiados de diferente naturaleza, especialmente gliomas. En esta específica situación clínica la FDG-PET parece superior a la RMN, si bien y debido a que puede proporcionar falsos positivos y negativos, hasta un tercio de los pacientes en esta situación pueden ser tratados inapropiadamente si sólo se utiliza la información FDG-PET.

Al igual que con otros radiotrazadores, existe una correlación positiva entre la actividad

celular tumoral (malignidad) y la captación de la FDG-PET. Cuando se compara con otras técnicas gammagráficas (SPECT) que utilizan otros radioisótopos para este mismo fin diagnóstico, la FDG-PET no parece ser superior.

6.^a Otras situaciones

En la atrofia sistémica múltiple (ASM) la FDG-PET es menos sensible y más específica que la RMN.

En el SIDA cerebral la FDG-PET parece que permitiría discriminar entre toxoplasmosis/leucoencefalitis multifocal progresiva y linfomas.

En la enfermedad vascular cerebral del lupus eritematoso diseminado (LED) existe hipometabolismo de la FDG en la región parieto-occipital de ambos hemisferios.

En todo caso, los patrones de metabolismo de FDG que la tecnología proporciona son consistentes con la clínica, si bien su utilidad para el manejo de pacientes se presenta hoy como incierta.

II. Recomendaciones

I. La PET con FDG es una técnica de neuroimagen funcional que ha continuado desarrollándose, mejorando técnicamente y se constituye como herramienta de gran ayuda para la investigación clínica y farmacológica, por lo que debe estar instalada en centros con importante dedicación a estos fines.

II. Las aplicaciones clínicas técnicamente posibles de la PET con FDG en Neurología son muchas; no obstante, las situaciones específicas en las que hasta ahora esta técnica ha mostrado eficacia diagnóstica superior a o complementaria con la de otras técnicas de imagen y eventual utilidad clínica para el manejo de pacientes son dos:

- **Diferenciación entre lesiones por radionecrosis y recidivas o lesiones residuales en tumores (especialmente gliomas) operados y/o radiados.**
- **Lateralización/localización de foco epileptógeno en epilepsias temporales refracta-**

rias a tratamiento médico en el seno de una estrategia diagnóstica pluridisciplinar e integrada, dirigida a indicar y planificar tratamiento quirúrgico.

III. Se constata una notable escasez de estudios de suficiente calidad metodológica orientados a establecer el papel de la PET-FDG en el manejo de situaciones clínicas específicas, y su contribución a mejorar los resultados terapéuticos. Esta situación obliga a recomendar la realización de estudios prospectivos adecuadamente diseñados, y sobre todo dirigidos a responder preguntas de investigación de interés para el Sistema Nacional de Salud, en orden a realizar el uso más eficaz, útil y eficiente de esta técnica. A tales fines, el establecimiento de un marco de uso controlado y evaluativo con registro protocolizado de pacientes puede contribuir a mejorar el nivel de información y conocimiento.

12. Abreviaturas

PET	Tomografía por Emisión de Positrones
FDG	18-Fluoro-deoxi-glucosa
GCMRGlc	Tasa Global Metabólica de Glucosa en el Cerebro
rCMRGlc	Tasa regional Metabólica de la Glucosa en el cerebro
lCMRGlc	Tasa local Metabólica de la Glucosa en el Cerebro
lCBF	Flujo Sanguíneo Cerebral local
GMI	Índice Metabólico de la Glucosa
Curva ROC	Curva de Características Operativas (Receiver Operating Characteristics)
AVACs	Años de Vida Ajustados a Calidad (QALYs)
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Se y Sp	Sensibilidad y Especificidad
VPP y VPN	Valor Predictivo Positivo y Negativo
PD	Precisión (exactitud) Diagnóstica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAC	Tomografía Axial Computerizada
EEG	Electroencefalografía
SPECT	Tomografía por Emisión de un Solo Fotón
ADC	Demencia Asociada al SIDA
IA	Índice Asimétrico
VHA (CDRC)	Veterans Health Administration (Managenent Decision and Research Center) o Administración Sanitaria de Veteranos de los EE.UU.

13. Referencias

1. Lagrange JL, Maublant J, Darcourt J. Positron emission tomography: role of 18F-fluorodeoxyglucose (18FDG) imaging in oncology. *Bull Cancer Paris* 1955; 82 (8): 611-22.
2. Valk PE. Sense and sensitivity: Issues in Technology Assessment. *The Journal of Nucl Med* 1996 [editorial]; 37: 1436-7.
3. James W Fletcher, Editorial. Is PET ready for Prime Time? *J Nucl Med* 1996; 37: 948-949.
4. Jaeshke R, Guiyatt GH, Sackett DL. For the evidence based medicine working group. User's guide to the medical literature. III: How to use an article about a diagnostic test. A: are the results of the study valid?, B: what were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 389-391 y 703-707.
5. K Flynn, E Adams, D Anderson. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease. Management Decision and Research Center. Health Services Research and Development Service. Office of Research and Development. Department of Veterans Affairs. MDRC Technology Assessment Program-PET Report. October 1996.
6. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making* 1991; 11: 88-94
7. Thornbury JR, Kido DK, Mushlin AI, Phelps CE, Mooney C, Fryback DG. Increasing the scientific quality of clinical efficacy studies of magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology* 1991; 26: 829-35.
8. Haynes RB, Sackett D (Editors). Purpose and Procedure. *Evidence Based Medicine*. Nov/Dec 1995; 1: 2
9. Kent DL, Larson EB. Disease, Level of Impact, and Quality of Research Methods: Three Dimensions of Clinical Efficacy Assessment Applied to Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 1992; 27: 245-54.
10. Kent DL, Haynor DR, Longstreth WT, Larson EB. The Clinical Efficacy of Magnetic Resonance Imaging in Neuroimaging. *Ann Intern Med* 1994; 120: 856-71.
11. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979; 121: 1193-1254.
12. Jovell AJ, Navarro-Rubio, MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barn)* 1995; 105: 740-743.
13. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radio-logy* 1996 Mar; 198 (3): 837-43.
14. Minoshima S, Kirk AF, 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* 1995; 36: 1238-1248.
15. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997 Jul; 42 (1): 85-94.
16. Pietrini P, Furey ML, Graff Radford N, Freo U, Alexander GE, Grady ChL, Dani A, Mentis MJ, Schapiro-MB. Preferential metabolic involvement of visual cortical areas in a subtype of Alzheimer's disease: clinical implications. *Am J Psychiatry* 1996; 53 (10): 1261-1268.
17. Rottenberg DA, Sidtis JJ, Strother SC, Schaper KA, Anderson JR, Nelson MJ, Price RW. Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV 1 seropositive subjects with and without dementia. *J Nucl Med* 1996; 37: 1133-1141.
18. Slansky I, Herholz K, Pietrzyck U, Kessler J, Grond M, Mielke R, Heiss WD. Cognitive impairment in Alzheimer's disease correlates with ventricular width and atrophy-corrected cortical glucose metabolism. *Neuroradiology* 1995; 37: 270-277.

19. Valladares Neto DC, Buchsbaum MS, Evans WJ, Nguyen D, Nguyen P, Siegel BJ, Stanley J, Starr A, Guich S, Rice D. EEG Delta, Positron Emission Tomography, and Memory Deficit in Alzheimer's Disease. *Neuropsychobiology* 1995; 31: 173-181.
20. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Robeson W, Dahl JR, Margouleff D. Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine 18 fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med* 1995 Mar; 36 (3): 378-83.
21. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Belakhlef A, Mandel F, Przedborski S, Fahn S. Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18F fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1995 Nov; 45 (11): 1995-2004
22. Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, Moeller JR, Alterman RL, Kelly P, Sterio D, Fazzini E, Beric A, Eidelberg D. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. *Neurology*. 1997 Oct; 49 (4): 1083-90.
23. Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, Fukumura T, Kato M, Masuda K. Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *J Neurol Sci* 1996 Dec; 144 (1-2): 77-83.
24. Schlaug G, Heftner H, Engelbrecht V, Kuwert T, Arnold S, Stocklin G, Seitz RJ. Neurological impairment and recovery in Wilson's disease: evidence from PET and MRI. *J Neurol Sci* 1996 Mar; 136 (1-2): 129-39.
25. Gilman S, St Laurent RT, Koeppe RA, Junck L, Klun KJ, Lohman M. A comparison of cerebral blood flow and glucose metabolism in olivopontocerebellar atrophy using PET. *Neurology* 1995; 45: 1345-1352.
26. Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S, Savoirdo M, Caraceni M, Fazio F. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 1995; 52: 179-185.
27. O'Doherty M, Barrington SF, Campbell M, Lowe J, Bradbeer CS. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med* 1997; 38: 1575-1583.
28. Otte A, Weiner SM, Peter HH, Mueller Brand J, Goetze M, Moser E, Gutfleisch J, Hoegerle S, Juen-gling FD, Nitzsche EU. Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: a controlled positron emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 787-791.
29. Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Lüders H, Witte OW, Seitz RJ. Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology* 1996; 46: 1422-1430.
30. Benbadis SR, So NK, Antar MA, Barnett GH, Morris HH. The value of PETscan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Arch Neurol* 1995; 52: 1062-1086.
31. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996; 39: 643-649.
32. Debets RM, Sadzot B, Van Isselt JW, Brekelmans GJF, Meiners LC, Van Huffelen AC, Franck G, Van Veelen CWM. Is ¹¹C flumazenil PET superior to ¹⁸F FDG PET and ¹²³I iomazenil SPECT in pre-surgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 141-150.
33. Delbeke D, Lawrence SK, Abou Khalil BW, Blumenkopf B, Kessler RM. Postsurgical outcome of patients with uncontrolled complex partial seizures and temporal lobe hypometabolism on ¹⁸F FDG positron emission tomography. *Investigative Radiology* 1996; 31(5): 261-266.
34. Ferrie CD, Maisey M, Cox T, Polkey C, Barrington SF, Panayiotopoulos C, Robinson RO. Focal abnormalities detected by ¹⁸F FDG PET in epileptic encephalopathies. *Arch Dis Child* 1996; 75: 102-107.
35. Franceschi M, Lucignani G, Del Sole D, Grana C, Bressi S, Minicucci F, Messa C, Canevini MP, Fazio F. Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical subcortical network in drug naive patients with cryptogenic temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 427-431.
36. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, Fazilat S, Sato S, Theodore WH. FDG PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 123-126.
37. Gaillard WD, Fazilat S, White S, Malow B, Sato S, Reeves P, Herscovitch P, Theodore WH. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 1841-1847.
38. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon Dangury HJ, McKay WJ. Comparison of ictal PET and Interictal SPECT in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995; 37: 738-745.

39. Lucignani G, Tassi L, Fazio F, Galli L, Grana C, Del Sole A, Hoffman D, Francione S, Minicucci F, Kahane P, Messa C, Munari C. Double blind stereo EEG and FDG PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related? *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1498-1507.
40. Markand ON, Salanova V, Worth R, Park H M, Wellman HN. Comparative study of interictal PET and ictal SPECT in complex partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 129-136.
41. Mastin ST, Drane WE, Gilmore RL, Helveston WR, Quisling RG, Roper SN, Eikman EA, Browd SR. Prospective localization of epileptogenic foci: Comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome. *Radiology* 1996; 199: 375-380.
42. Oliver Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris III HH, Raja S, Saha GB, Lüders HO, Cook SA, Go RT. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. *J Nucl Med* 1996; 37: 1094-1100.
43. Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12: 42-52.
44. Rubin E, Dhawan V, Moeller JR, Takikawa S, Labar DR, Schaul N, Barr WB, Eidelberg D. Cerebral metabolic topography in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 2212-2223.
45. Schlaug G, Antke C, Holthausen H, Arnold S, Ebner A, Tuxhorn I, Jäncke L, Lüders H, Witte OW, Seitz RJ. Ictal motor signs and interictal regional cerebral hypometabolism. *Neurology* 1997; 49: 341-350.
46. Semah F, Baulac M, Hasboun D, Frouin V, Mangin JF, Papageorgiou S, Eroy Willig A, Philippon J, Lalande D, Samson Y. Is interictal temporal hypometabolism related to mesial temporal sclerosis? A positron emission tomography/magnetic resonance imaging confrontation. *Epilepsia* 1995; 36(5): 447-456.
47. Snead III OC, Chen LS, Mitchell WG, Kongelbeck SR, Raffel C, Gilles FH, Nelson MD. Usefulness of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 98-107.
48. Swartz BE, Khonsari A, Brown C, Mandelkern M, Simpkins F, Krisdakumtorn T. Improved sensitivity of ¹⁸FDG positron emission tomography scans in frontal and frontal plus epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (4): 388-395.
49. Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG positron emission tomography and invasive EEG: Seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 1997; 38 (1): 81-86.
50. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18 Fluorodeoxyglucose Uptake and Survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79: 115-126.
51. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, Kessler RM. Optimal cutoff levels of F18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low grade from high grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195: 47-52.
52. Deshmukh A, Scott JA, Palmer EL, Hopchberg FH, Gruber M, Fischman AJ. Impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the clinical management of patients with glioma. *Clin Nucl Med* 1996; 21 (9): 720-725.
53. Ericson K, Kihlström L, Mogard J, Karlsson B, Lindquist C, Widén L, Collins VP, Stone Elander S. Positron emission tomography using ¹⁸F fluorodeoxyglucose in patients with stereotactically irradiated brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66 [Suppl 1]: 214-224.
54. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Stanus E, Brotchi J, Hildebrand J. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography guided stereotactic biopsy. *Cancer* 1996; 78: 1098-1106.
55. Lippitz B, Cremerius U, Mayfrank L, Bertanlaffy H, Raoofi R, Weis J, Böcking A, Büll U, Gilsbach JM. PET Study of intracranial meningiomas: correlation with histopathology, cellularity and proliferation rate. *Acta Neurochir* 1996; 65 [Suppl]: 108-111.
56. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, Yanik GA, Shapiro B, Sisson JC. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2 [fluorine 18] fluoro 2 deoxy D glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1996; 199: 743-750.
57. Weber W, Bartenstein P, Gross MW, Kinzel D, Daschner H, Feldmann HJ, Reidel G, Ziegler SI, Lumenta C, Molls M, Schwaiger M. Fluorine 18 FDG PET and Iodine 123 IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 802-808.

58. Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schäfers M, Vollet B, Schäfers K, Lerch H, Brandau W, Samnick S, Wassmann H, Schober O. Non invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with ¹²³I-a-methyl tyrosine and PET with ¹⁸F-deoxyglucose Eur J Nucl Med 1997; 24: 428-434.
59. Asensio C, Pérez Castejón MJ, Maldonado A, Montz R, Ruiz JA, Santos M, García Berrocal I, Albert J, Carreras JL. Papel de la FDG PET ante la duda diagnóstica de recidiva frente a necrosis en tumores cerebrales. Rev Neurol 1998; 27 (157): 447-452.
60. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating Recurrent Tumor from Radiation Necrosis: Time for Re-evaluation of Positron Emission Tomography? Am J Neuro-radiol 1998; 19: 407-413.
61. Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, Zimmerman RA, Hackney D, Bilaniuk L y cols. Comparison of CT MR and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. J Nucl Med 1989; 1607-15.
62. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J y cols. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. Eur J Nucl Med 1994; 1053-60.
63. Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A y cols. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg and Psychiatry. 1992; 55: 190-4
64. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E y cols. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. Lancet 1992; 340: 1179-83.
65. Jobst KA, Hindley NJ, King E, Smith AD. The diagnosis of Alzheimer's disease: a question of image? J Clin Psychiatry 1994; 55 (11 suppl): 22-31.
66. Maestú F, Martín P, Maldonado A, Gómez Utrero E, Montz R, Sánchez A, Domínguez Gaeda L, Navarrete E, Carreras JL, Sola RG. Relationship between cognitive impairment and cerebral hypometabolism in patients with partial-temporal drug-resistant epilepsy: A study using PET, Video-EEG and Neuropsychology. Madrid (Hospital de la Princesa y Universidades Autónoma y Complutense) 1999. En prensa.

Anexo:

Resúmenes de los artículos seleccionados

Ref. 13

TÍTULO: Alzheimer Disease: Improved Visual Interpretation of PET Images by Using Three-dimensional Stereotaxic Surface Projections.

AUTORES: Jonathan H. Burdette, Satoshi Minoshima, Thierry Vander Borght, Duc D. Tran, David E. Kuhl.

FUENTE: Radiology 1996; 198: 837-843.

ÁREA GEOGRÁFICA: U. de Michigan. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo randomizado y controlado.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para comparar la utilidad diagnóstica de la FDG-PET tridimensional estereotáxica de proyecciones superficiales (PET-3D-SSP) con la PET estándar (de despliegue transaxial) en probables enfermos de Alzheimer (EA).

ANÁLISIS: 39 probables enfermos de Alzheimer (EA) de 58 a 32 años de edad (15 hombres, 24 mujeres) y 40 sujetos sin enfermedad de Alzheimer (EA) de 21 a 78 años de edad (14 hombres, 26 mujeres), tras ser inyectados con FDG y obtener las imágenes PET, fueron interpretados al azar en las dos modalidades (estándar y 3D-SSP) señaladas de PET. Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. Los sujetos controles (N=40) eran 22 sujetos sanos y 18 con enfermedades vasculares cerebrales. Los enfermos fueron seleccionados retrospectivamente de una base de datos sin utilizar criterio de exclusión alguno. Todos los pacientes con demencia pasaron por un test neuropsicológico a la semana de la PET. De los 39 enfermos con probable enfermedad de Alzheimer (EA), 28 tuvieron un CDR (Tasa clínica de demencia) de dudoso o leve resultado (0,5 y 1, respectivamente) y 11 de demencia moderada o grave (CDR de 2 y 3, respectivamente). En los enfermos con CDR dudoso se diagnosticó EA por seguimiento clínico de 2 años. De los 18 enfermos con enfermedades vasculares cerebrales, 5 tuvieron infartos múltiples, 8 cerebrovasculitis asociada con LED* y 5 infartos grandes o medianos.

El análisis PET-3D-SSP se realizó proyectando la actividad metabólica cerebro-cortical en pixels de superficie utilizando una técnica ya descrita de 3 dimensiones con proyecciones superficiales estereotáxicas: primero se utiliza una reorientación estereotáxica del cerebro en una forma estándar y mientras tanto se mide el metabolismo regional cerebral, a continuación se utiliza un método de extracción de datos en el que la actividad cortical se proyecta en la superficie del cerebro. Aproximadamente 16.000 pixels de superficie predefinidos cubren toda la superficie del cerebro, incluyendo los aspectos mediales de cada hemisferio, y la actividad máxima cortical perpendicular a esos pixels se proyecta sobre los pixels de superficie, lo que permite comparar las proyecciones metabólicas corticales con una base de datos de sujetos normales (concretamente con la media de 22 sujetos normales) utilizando una puntuación z de sustracción sobre una base hecha a base de pixel por pixel. Los valores de los pixels fueron normalizados previamente con respecto a la actividad metabólica del tálamo. La puntuación z se obtuvo de la siguiente manera: (media normal-valor de un individuo)/DE** normal. Las imágenes fueron interpretadas de forma ciega por cuatro observadores, dos eran expertos y otros dos principiantes aunque familiarizados con estas técnicas

* LED=Lupus Eritematoso Diseminado.

** DE=Desviación Estándar.

PET. Primero se interpretaron las imágenes PET usando la presentación convencional estándar transaxial y luego el método 3D-SSP, utilizando siempre imágenes estereotácticamente realineadas. Para el diagnóstico de la EA se tuvo en cuenta una reducción simétrica del metabolismo parieto-temporal con ocasional reducción del lóbulo frontal y conservación metabólica relativa del lóbulo occipital, cerebelo y corteza sensitivo-motora. De acuerdo con estos criterios, las imágenes dispuestas al azar se clasificaron en clases 1 a 5 (1=EA definida a 5=no EA, 1 y 2 se interpretaron como positivas de EA). Todas las imágenes se analizaron sólo cualitativamente, éstas fueron re-randomizadas para la interpretación 3D-SSP minimizándose los sesgos de orientación de la cabeza del paciente, el sesgo de recuerdo y el de orden de lectura de imágenes. A efectos estadísticos se obtuvo la curva ROC comparándose por un lado todas las interpretaciones de imágenes de ambos métodos PET, luego también las de los expertos vs los principiantes independientemente y, por último, las diferencias entre ambos grupos de imágenes empleando el test de la t de Student. También se realizaron estas comparaciones sin los sujetos con dudosa o leve demencia (N=28) y las mismas comparaciones se realizaron en dichos 28 sujetos.

RESULTADOS: Para el método PET-estándar la sensibilidad y la especificidad fueron del 85 y 88%, respectivamente, referidas a todos los sujetos sin EA y con EA (N=79), utilizando la modalidad 3D-SSP las cifras respectivas fueron del 94 y 99%. Para el subgrupo de enfermos dudosos o leves (N=28) con la PET-estándar la sensibilidad fue del 79%, que aumentó al 94% usando la modalidad 3D-SSP. Por lo tanto, los resultados diagnósticos fueron superiores con la PET-3D-SSP con una Az (área bajo la curva ROC) de 0,99 frente a una Az de 0,94 de la PET-estándar con $p=0,043$. No hubo diferencias diagnósticas entre observadores expertos y principiantes con la PET-3D-SSP.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos y se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones.

CONCLUSIONES: La PET-3D-SSP fue superior a la PET estándar en el diagnóstico de los EA, tanto dudosos o leves como en un estadio más avanzado de la enfermedad.

Ref. 14

TÍTULO: A diagnostic Approach in Alzheimer's Disease Using Three-dimensional Stereotaxic Surface Projections of Fluorine-18-FDG PET.

AUTORES: Satoshi Minoshima, Kirk A. Frey, Robert A. Koeppe, Norman L. Foster, David E. Kuhl.

FUENTE: J Nucl Med 1995; 36: 1238-1248.

ÁREA GEOGRÁFICA: U. de Michigan. EE.UU.

DISEÑO: Ensayo clínico.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para mejorar la utilidad diagnóstica de la FDG-PET utilizando un método completamente automatizado que genera presentaciones de imágenes completas y que permite obtener índices diagnósticos objetivos en probables enfermos de Alzheimer (EA).

ANÁLISIS: 37 probables enfermos de Alzheimer (EA) de 68 ± 6,8 años de edad (15 hombres, 22 mujeres) y 22 sujetos sanos sin enfermedad de Alzheimer (EA) de 64 ± 7,5 años de edad (7 hombres, 15 mujeres) y 5 enfermos cerebrovasculares sin EA de 67 ± 11 años de edad (3 hombres, 2 mujeres), tras ser inyectados con FDG y obtener las imágenes PET, fueron interpretados en la modalidad 3D-SSP-PET. Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. En los probables EA se confirmó la ausencia de anomalías focales cerebrales por TAC y/o RMN. De los 37 enfermos con probable enfermedad de Alzheimer (EA), 3 tuvieron un CDR (Tasa clínica de demencia) de dudoso resultado (0,5), 23 tuvieron un CDR leve de valor 1, 7 tuvieron un CDR de 2 (moderado) y 4 de demencia grave (CDR de 3). Todos satisficieron los criterios NINCDS-ADRDA durante 1 año de seguimiento. De los 5 enfermos con enfermedades vasculares cerebrales, 2 tuvieron infartos múltiples, 1 con pequeños infartos corticales asociados a infartos lacunares subcorticales y 2 infartos grandes.

El análisis PET se realizó de forma cuantitativa y no cuantitativa (con normalización) de la siguiente forma: se utilizó el índice CMRGlc*, el índice CMRGlc* normalizado respecto al tálamo, la reducción de la puntuación z y la puntuación o marca Dz=reducción de la puntuación z en la corteza asociativa - reducción de la puntuación z en la corteza sensitivo-motora. La rCMRGlc** se determinó para las cortezas parietal, temporal, frontal y occipital.

Se midió la CMRGlc para la corteza primaria sensitivo-motora. Estadísticamente se utilizó el test t para 2 muestras para la CMRGlc* y CMRGlc* normalizada y también el test U de Mann y Whitney con la corrección de Bonferroni para los valores z y Dz. Se calcularon disminuciones (metabólicas) del Dz entre EA y controles utilizando el Chi cuadrado y se evaluaron las asimetrías (metabólicas) tanto en EA como en controles.

Se utilizó un sistema *jackknife* en controles para determinar el umbral óptimo del valor Dz calculándose los datos normales de 21 sujetos, excluyendo a uno; luego se calculan los datos z del sujeto excluido y se comparan con los valores del resto de los controles, y así sucesivamente hasta 22 veces para crear valores individuales z de los sujetos controles. Se calculó la curva ROC variando el umbral z, que se calculó independientemente para los lóbulos parietal, temporal y frontal y también para el índice medio parieto-temporo-frontal unilateral. Lo mismo se hizo con el otro hemisferio y el diagnóstico se basó en anomalías bilaterales. Se calculó un cociente A/N*** que es el CMRGlc medio en la corteza asociativa parieto-temporo-frontal dividido por el CMRGlc medio en la corteza sensitivo-motora, cerebelo y putamen en ambos hemisferios simultáneamente. Se comparó el cociente A/N con el valor Dz medio sobre la corteza parieto-temporo-frontal bilateral. Igual se hizo con los enfermos cerebrovasculares no EA.

* CMRGlc=Tasa Metabólica Cerebral para la glucosa.

** rCMRGlc=Tasa regional.

*** A/N=Cociente entre áreas afectadas y no afectadas.

El método PET-3D-SSP se realizó proyectando la actividad metabólica cerebro-cortical en píxels de superficie utilizando una técnica ya descrita de 3 dimensiones con proyecciones superficiales estereotáxicas: primero se utiliza una reorientación estereotáxica del cerebro en una forma estándar y mientras tanto se mide el metabolismo regional cerebral; a continuación se utiliza un método de extracción de datos en el que la actividad cortical se proyecta en la superficie del cerebro y la actividad máxima cortical perpendicular a esos píxels se proyecta sobre los píxels de superficie, lo que permite comparar las proyecciones metabólicas corticales con una base de datos de sujetos normales utilizando una puntuación z de sustracción sobre una base hecha de píxel por píxel. La puntuación z se obtuvo de la siguiente manera: (media normal-valor de un individuo)/DE**** normal.

RESULTADOS: Para el método FDG-PET utilizando la modalidad 3D-SSP se obtuvieron patrones metabólicos de reducción de la captación de la FDG tanto en los datos extraídos como en los índices z. Para discriminar los sujetos sanos de los EA, los índices diagnósticos de la corteza asociativa parietal y los índices medios promediados de la corteza unilateral parieto-temporo-frontal mostraron sensibilidades del 95 y 97%, respectivamente, con una especificidad del 100%. Ninguno de los dos índices dio falsos positivos en enfermos cerebrovasculares (N=5).

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos, pero no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones, por lo cual el estudio pierde valor.

CONCLUSIONES: La PET-3D-SSP fue útil para discriminar sujetos sanos de probables EA con sensibilidades y especificidades altas y permitió distinguir también a los enfermos cerebrovasculares (N=5). Los resultados han de ser interpretados con mucha precaución por no haber habido expresa ceguera en la metodología y por el escaso número de enfermos cerebrovasculares.

**** DE=Desviación Estándar.

Ref. 15

TÍTULO: Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease.

AUTORES: Satoshi Minoshima, Bruno Giordani, Stanley Berent, Kirk A. Frey, Norman L. Foster, David E. Kuhl.

FUENTE: Ann Neurol 1997; 42: 85-94.

ÁREA GEOGRÁFICA: U. de Michigan. EE.UU.

DISEÑO: Ensayo clínico.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para investigar el metabolismo de la FDG-PET en probables enfermos de Alzheimer (EA) en estadio muy precoz, antes de que sea posible un diagnóstico clínico. Para ello se predijo un modelo metabólico de los EA en estadio muy precoz por regresión del metabolismo de los EA con demencia establecida y se confirmaron más tarde los resultados predichos en EA muy precoz, cuyo diagnóstico se estableció más tarde en seguimiento clínico o autopsia.

ANÁLISIS: 66 probables enfermos de Alzheimer (EA) de 68 ± 7,3 años de edad (31 hombres, 35 mujeres) con CDR*=entre 0,5 y 3 y MMSE**=15 [rango de 0 a 23], 23 probables enfermos de Alzheimer (EA) en estadio muy precoz (sin demencia) con CDR=0,5 y MMSE≥24, con capacidad de memoria de 1 DE*** por debajo de controles (WMS****≤19 y BT****≤6) y 22 sujetos sanos sin enfermedad de Alzheimer (EA) de 64 ± 7,5 años de edad (7 hombres, 15 mujeres) con CDR=0 y MMSE=28±1 [rango de 26 a 30], tras ser inyectados con FDG y estandarizar automáticamente el cerebro con respecto a un atlas cerebral estándar, se obtuvieron las imágenes PET que fueron interpretadas en la modalidad 3D-SSP-PET (PET tridimensional con proyecciones estereotácticas superficiales) con los datos de la rCMRGlc***** normalizados respecto a la actividad pontina. Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. Se realizó una regresión con los datos de la FDG-PET y del test MMSE para predecir el modelo metabólico de los EA en estadio muy precoz, extrapolando de los datos de los EA para un MMSE supuesto de 0, 10, 20 y 30, luego se compararon estos patrones metabólicos con los controles pixel por pixel con un análisis basado en valores z ($z = \text{media de controles} - \text{valor predicho} / \text{DE de controles}$). El patrón metabólico de los EA muy precoces se confirmó con los datos de 8 EA muy precoces confirmados por seguimiento como probables EA y se compararon con los 22 controles pixel por pixel con la t de Student y se convirtieron en valores z con $p=0,05$ para comparaciones ulteriores. También se delimitaron estereotácticamente 5 ROIs por cada hemisferio cerebral, tomándose 2 ROIs como referencia: córtex visual primario y córtex cingulado anterior. Cada hemisferio cerebral fue analizado independientemente y cada valor regional de la FDG de un enfermo se comparó con la media de los 22 controles y la magnitud de la reducción metabólica se expresó en valor z, utilizando el test de la t de Student para evaluar las diferencias entre normales y EA muy precoces; también se utilizó el test de Wilcoxon para evaluar las diferencias entre la región cingulada posterior y otras regiones cerebrales.

El método PET-3D-SSP se realizó proyectando la actividad metabólica cerebro-cortical en pixels de superficie utilizando una técnica ya descrita de 3 dimensiones con proyecciones superficiales estereotácticas: primero se utiliza una reorientación estereotáctica del cerebro en una forma estándar y mientras tanto se mide el metabolismo regional cerebral, a continuación se utiliza un método de extracción de datos en el que la actividad cortical se proyecta en la superficie del cerebro y la actividad máxima cortical perpendicular a esos pixels se proyecta sobre los pixels de superficie, lo que permite comparar las proyecciones metabóli-

* CDR=Tasa clínica de demencia.

** MMSE=Minimental state examination.

*** DE=Desviación Estándar.

**** WMS=Escala de memoria de Wechsler y BT=Test de Benton para la retención visual.

***** rCMRGlc=Tasa Metabólica Cerebral regional para la glucosa.

cas corticales con una base de datos de sujetos normales utilizando una puntuación z de sustracción sobre una base hecha a base de pixel por pixel.

RESULTADOS: La extrapolación realizada para los probables EA muy precoces mostró la desaparición de la intensidad normal metabólica (habitual en sujetos controles) de forma bilateral en la corteza cingulada. Si la enfermedad progresa la reducción metabólica en el neocórtex lateral es más aparente. Para un MMSE de 0 a 10 existe hipometabolismo en la corteza asociativa, respetándose relativamente el córtex sensitivo-motor primario, la corteza visual primaria y el cerebelo. Comparada con los controles la reducción metabólica cingulada fue del 22% con $p=0,0007$ (22% para la derecha y 21% para la izquierda). Esta reducción metabólica cingulada comparada con otras áreas cerebrales fue significativa con $p=0,070$ a $p=0,004$.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos, pero no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones, por lo cual el estudio pierde valor.

CONCLUSIONES: La PET-3D-SSP fue útil para discriminar sujetos sanos de probables EA en estadio muy precoz por la reducción del metabolismo (un 22%) en el área cingulada. Los resultados han de ser interpretados con mucha precaución por no haber habido expresa ceguera en la metodología.

Ref. 16

TÍTULO: Preferential Metabolic Involvement of Visual Cortical Areas in a Subtype of Alzheimer's Disease: Clinical Implications.

AUTORES: Pietro Pietrini, Maura L. Furey, Neill Graff-Radford, Ulderico Freo, Gene E. Alexander, Cheryl L. Grady, Alessio Dani, Marc J. Mentis, Mark B. Schapiro.

FUENTE: Am J Psychiatry 1996; 153: 1261-1268.

ÁREA GEOGRÁFICA: Cl. Mayo, Florida. EE.UU.

DISEÑO: Ensayo clínico.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para investigar si redes específicas neuronales corticales asociadas con síntomas visuales en estadios precoces de probables enfermos de Alzheimer (EA) están preferencialmente afectadas en este subgrupo de probables EA y determinar las implicaciones clínicas de tal anomalía.

ANÁLISIS: En este subgrupo de EA con síntomas visuales al principio de la enfermedad se afectan anatomopatológicamente más las regiones occipito-parietales y cingulada posterior. En este estudio se presumió que las áreas occipito-parietales estarían más afectadas metabólicamente con la FDG-PET que las áreas fronto-temporal y región límbica, a diferencia de los EA estándares. Diez probables enfermos de Alzheimer (EA) con síntomas visuales al comienzo del proceso y 22 probables enfermos de Alzheimer (EA) sin síntomas visuales, más 25 sujetos controles sanos sin enfermedad de Alzheimer (EA), tras ser inyectados con FDG y obtener las imágenes PET, fueron analizados cuantitativamente utilizando la rCMRGlC con el método de Sokoloff y la rCMRGlC* normalizada respecto a la sustancia gris cortical media. Se trazaron ROIs** de 8 mm derivadas de imágenes PET normales. Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. A todos se les realizó analítica, exámenes clínicos, neurológicos y psiquiátricos, EEG, ECG, RMN y evaluación audiológica-visual. Ningún sujeto (excepto 2) tomaba medicación al menos 2 semanas antes de la FDG-PET. Los EA con síntomas visuales también fueron examinados neuro-oftalmológicamente. A todos los sujetos se les administró una batería de tests neuropsicológicos: WAIS, BSRT***, ERDT***, BTS*** y BT***. Estadísticamente se compararon los resultados de la FDG-PET en los 3 subgrupos de sujetos utilizando la ANOVA con un nivel de significación de $p < 0,005$, seguido de t tests apareados con la corrección de Bonferroni. Una ANOVA de 2 vías no mostró diferencias en los 2 hemisferios respecto a la rCMRGlC (excepto las regiones temporales mediales anteriores). Los tests neuropsicológicos fueron analizados con el test de Kruskal-Wallis y la comparación de grupos por parejas se hizo con el test de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. Todos los tests estadísticos fueron de 2 colas.

RESULTADOS: Los EA mostraron peor funcionamiento en los tests neuropsicológicos que los controles, pero en los EA se pudo distinguir los 2 subgrupos: 1) con síntomas visuales desde un principio, y 2) sin síntomas visuales. Así, en el grupo 1 puntuaba menos significativamente el test ERDT de habilidades de construcción espacio-visual, igual ocurría con el test de atención espacio-visual (BTS); sin embargo, en cuanto a la percepción visual (BT) el resultado fue igual en los grupos 1 y 2. En cuanto al test de memoria los del grupo 1 fueron superiores a los del 2 (EA sin síntomas visuales). La rCMRGlC absoluta fue menor en los EA que en el grupo control. Los del grupo 2 tuvieron menor rCMRGlC absoluta en todas las regiones examinadas (excepto la corteza calcarina) que los sujetos controles. Los del grupo 1 tuvieron hipometabolismo en regiones bilaterales de la corteza visual, cingulada posterior, parietal, temporal superior y media y corteza sensitivo-motora en comparación con los controles. Comparando a los de los grupos 1 y 2, los del grupo 1 con síntomas visuales tuvieron

* rCMRGlC=Tasa metabólica regional cerebral de glucosa.

** ROI=Región de interés.

*** BSRT=Buschke Selective Reminding Test o test de memoria selectivo; ERDT=Extended Range Drawing Test o test de funcionamiento espacio-visual (de dibujo); BTS=Block Tapping Span, también de funcionamiento espacio-visual; BT=Benton test de de reconocimiento facial que demuestra habilidad perceptivo-visual.

más hipometabolismo en regiones asociativas occipitales bilateralmente e hipermetabolismo bilateral en otras regiones (frontal, medial anterior e inferior temporal, cingulada anterior y ganglios basales) con significación estadística. Las ANOVAs fueron significativas en todas las regiones excepto para corteza temporal medial posterior con F de 8,1 a 77,3 con $p < 0,0009$ a $p < 0,0001$. Los del grupo 2 tuvieron disminuido el cociente rCMRGlc/CMRGlc global con $p < 0,0003$ a $p < 0,0001$ en varias regiones en comparación con sujetos controles. Los del grupo 1 con síntomas visuales tuvieron disminuido el cociente rCMRGlc/CMRGlc global en la región occipital con $p < 0,0001$ entre otras regiones en comparación con controles. Comparando a los del grupo 1 con los del grupo 2, los del grupo 1 con síntomas visuales tuvieron hipometabolismo significativo en regiones occipital, calcarina y parietal superior e inferior con $p = 0,004$ y $p < 0,0001$ e hipermetabolismo en las regiones frontal, cingulada anterior, temporal inferior y temporal medial anterior con $p = 0,001$ a $p < 0,0001$.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos, pero no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones, por lo cual el estudio pierde valor.

CONCLUSIONES: La FDG-PET (rMCRGlc y cociente rMCRGlc/CMRGlc global) se correlaciona significativamente con los tests neuropsicológicos en la EA con y sin síntomas visuales, permitiendo discriminar entre EA y controles y entre EA con y sin síntomas visuales. No fue un trabajo ciego.

Ref. 17

TÍTULO: Abnormal Cerebral Glucose Metabolism in HIV-1 Seropositive Subjects with and without Dementia.

AUTORES: David A. Rottenberg, John J. Sidtis, Stephen C. Strother, Kirt A. Schaper et als.

FUENTE: J Nucl Med 1996; 37: 1133-1141.

ÁREA GEOGRÁFICA: Minneapolis. EE.UU.

DISEÑO: Ensayo clínico controlado.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para analizar el hipermetabolismo de los ganglios basales en el complejo demencial del SIDA (ADC) y para desarrollar índices metabólicos de utilidad clínica en la afectación del SNC en sujetos HIV seropositivos.

ANÁLISIS: 21 enfermos seropositivos (HIV+), de ellos 11 con SIDA (edad media 43 ± 10 años), fueron sometidos a exploración por la FDG-PET, 12 de ellos tuvieron otra exploración de seguimiento a los 6 meses y 4 tuvieron una tercera a los 12 meses. Todos, menos 1, eran hombres homosexuales o bisexuales; 43 sujetos heterosexuales normales (HIV-) de edades y educación concordantes (edad media 46 ± 15 años) sirvieron como control. Todos los enfermos (excepto 6) tomaban AZT y/o otros medicamentos antivirales; 8 tomaban antidepresivos tricíclicos. Fueron excluidos los sujetos con historia de abuso de drogas, con lesión cerebral grave, desórdenes de desarrollo o enfermedad significativa médica o psiquiátrica. Antes del estudio y a los 6 meses de seguimiento todos tuvieron un examen estandarizado neurológico y neuropsicológico (específicamente diseñado para la ADC), igualmente los controles tuvieron también este examen. La puntuación individual de un test individual fue convertida en una puntuación-z y una medida sumariada: la puntuación-z neuropsicológica (NPZ Score) se derivó tomando una media de las puntuaciones-z individuales. En los sujetos HIV+ se realizó RM (o en 4 casos TAC) en un principio para descartar enfermedad intracraneal no sospechada, que fue repetida a los 6 y 12 meses. El tamaño ventricular y de los surcos cerebrales fue analizado por un neurorradiólogo experimentado, la atrofia se determinó en una escala que iba del 0 al 3 desde normal a atrofia grave en referencia a los sujetos normales de edades similares. Una medida (compuesta) de atrofia para cada sujeto se calculó promediando las medidas ventriculares y de los surcos cerebrales. Entre la RM y la exploración PET hubo un intervalo medio de tiempo de 7,4 ± 11 semanas. En los controles no se realizó RM. El método que se utilizó para analizar las imágenes PET fue el SSM o Scaled Subprofile Model (Modelo escalar de subperfiles) con análisis de los principales componentes. Se definieron 40 volúmenes de interés (VOI) en la sustancia gris cortical y subcortical (18 por hemisferio), 2 en el cerebelo y 2 en el tallo cerebral. Se crearon imágenes de CMRGLc (Cerebral Metabolic Rate). Los valores regionales punteros de CMRGLc (rCMRGLc) fueron obtenidos promediando el 25% superior de los valores VOI. Los perfiles metabólicos individuales se realizaron trazando los valores rCMRGLc contra números VOI y fueron combinados para formar perfiles medios de grupo que se compararon utilizando t-tests de dos colas y la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

RESULTADOS: El análisis del SSM/principal componente de los datos PET combinados (HIV+ y controles) detectaron dos importantes componentes metabólicos relacionados con la enfermedad: 1) un indicador no específico de disfunción cerebral que estuvo correlacionado significativamente con la edad, atrofia cerebral y estadio de la ADC, y 2) el análisis del n. estríado que era relativamente hipermetabólico y parecía suministrar una medida específica de una precoz afectación del SNC.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes y no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones. En los controles no se utilizó RM.

CONCLUSIONES: La PET suministra medidas cuantitativas de conectividad funcional anormal en HIV+ (con o sin SIDA, con o sin ADC). Estas medidas, que son consistentes en Centros médicos distintos con respecto a los aparatos utilizados, técnicas de *scanning* y severidad de la enfermedad parecen trazar la progresión de la enfermedad en el SNC en pacientes con disfunción subclínica neurológica o neuropsicológica.

Ref. 18

TÍTULO: Cognitive impairment in Alzheimer's Disease correlates with ventricular width and atrophy-corrected cortical glucose metabolism.

AUTORES: I. Slansky, K. Herholz, U. Pietrzyk, J. Kessler, M. Grond, R. Mielke, W.-D. Heiss.

FUENTE: *Neuroradiology* 1995; 37: 270-277.

ÁREA GEOGRÁFICA: I. de investigación. Colonia. Alemania.

DISEÑO: Ensayo clínico.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para comparar la correlación de la FDG-PET y de la RMN con los tests neuropsicológicos en 26 probables enfermos de Alzheimer (EA). La anchura del cuerno temporal y del III ventrículo, las tasas regionales de captación de FDG (rMCRGlc) y la proporción de espacio de LCR* en las regiones corticales temporoparietales y temporomesial fueron medidas con PET y RMN (corregistrados y en 3 dimensiones) en dos planos perpendiculares a la fisura de Silvio.

ANÁLISIS: 26 probables enfermos de Alzheimer (EA) de 70 ± 6 años de edad (15 hombres, 11 mujeres) y 9 sujetos sanos sin enfermedad de Alzheimer (EA) de 62 ± 10 años de edad (5 hombres, 4 mujeres), tras ser inyectados con FDG y obtener las imágenes PET, fueron analizados cuantitativamente utilizando la rMCRGlc, dentro del mes siguiente se realizó RMN, siendo ambas pruebas corregistradas en 3 dimensiones con un programa computacional de multipropósitos interactivos; para ello se determinaron las ROIs** correspondientes utilizando un programa de mapeo cerebral interactivo incluyendo el III ventrículo y el cuerno temporal, y para determinar la rCMRGLc (corregida para la atrofia) se determinaron regiones geométricas de tamaño fijo ajustadas a cada individuo sobre las estructuras mesiales temporales en el corte anterior y sobre la corteza temporoparietal en el corte posterior. La rCMRGLc corregida para la atrofia se hizo dividiendo la rCMRGLc por el tanto por ciento de tejido, éste se determinó calculando la media del 10% de los pixels de más alta intensidad y tomando un umbral menor del 50% de ese valor para calcular los pixels correspondientes al LCR.

Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. A todos los sujetos se les hizo un TAC/RMN para excluir isquemia o lesiones cerebrales focales, analítica completa y tests neuropsicológicos como el MMSE***, el SRT (test de memoria verbal basado en el test de Buschke), el FPT o Fragmented Picture Test basado en el test de Gollin de figuras incompletas y el VF o test de soltura verbal. Estadísticamente se compararon los valores medios (media ± DE) entre pacientes y controles de las distintas variables utilizando el test de rangos de Wilcoxon. El coeficiente de correlación se calculó por el test de rangos de Spearman. Se utilizaron correlaciones parciales ajustadas a la edad y al grado de atrofia.

RESULTADOS: La rCMRGLc fue menor en los EA en todas las regiones examinadas con $p < 0,02$, la rCMRGLc corregida fue también menor en los EA sólo en el lóbulo temporo-parietal izquierdo con $p < 0,05$. Las áreas ventriculares fueron más grandes en los EA que en los controles (de 4 a 6 veces) con $p < 0,0003$. Hubo correlación alta a moderada entre todos los tests neuropsicológicos y los tamaños de las áreas ventriculares (r entre 0,45 y 0,70); la correlación, sin embargo, fue menos significativa cuando se tuvo en cuenta sólo las proporciones de tejido nervioso en cada región analizada y no el área ventricular. La correlación entre los tests neuropsicológicos y la rCMRGLc fue entre 0,25 y 0,70. En ningún caso hubo correlación con la edad del sujeto. La rCMRGLc corregida (para la atrofia) fue más baja excepto en el área temporo-parietal derecha, perdiéndose la significación estadística en las áreas mesiotemporal derecha y para el test FPT con todas las áreas excepto la temporoparietal derecha. Después de la corrección de Bonferroni hubo correlación significativa en el hemisferio

* LCR=Líquido cefalo-raquídeo.

** ROI=Región de interés.

*** MMSE=Mini-Mental State Examination.

derecho principalmente y para el test SRT también el córtex temporoparietal izquierdo ($r>0,63$ con $p <0,001$ o $p<0,05$).

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos, pero no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones, por lo cual el estudio pierde valor.

CONCLUSIONES: La FDG-PET (rMCRGlc y rMCRGlc corregido para la atrofia) y la RMN (especialmente el tamaño de las áreas ventriculares) corregistradas tridimensionalmente se correlacionan significativamente con los tests neuropsicológicos en determinadas áreas cerebrales. No fue un trabajo ciego.

Ref. 19

TÍTULO: EEG Delta, Positron Emission Tomography, and Memory Deficit in Alzheimer's Disease.

AUTORES: Dirceu C. Valladares-Neto, Monte S. Buchsbaum, W. James Evans, Dorothy Nguyen, Patricia Nguyen, Benjamin V. Siegel, Jill Stanley, Arnold Starr, Steven Guich, Daniel Rice.

FUENTE: Neuropsychobiology 1995; 31: 173-181.

ÁREA GEOGRÁFICA: H. Minas Gerais. Brasil.

DISEÑO: Ensayo clínico.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para comparar la utilidad diagnóstica de la FDG-PET (analizada en 32 regiones corticales cerebrales) y el EEG (32 canales) en 36 probables enfermos de Alzheimer (EA) a los que también se les realizó un test de memoria verbal cuando captaban la FDG.

ANÁLISIS: 36 probables enfermos diestros de Alzheimer (EA) de 73 \pm 9,4 años de edad (18 hombres, 18 mujeres) y 17 sujetos sanos sin enfermedad de Alzheimer (EA) de 70 \pm 6,8 años de edad (8 hombres, 9 mujeres), tras ser inyectados con FDG y obtener las imágenes PET, fueron interpretados en 32 ROIs* correspondientes a las posiciones de los electrodos, también se evaluaron 126 estructuras subcorticales utilizando coordenadas estereotáxicas, se analizaron el GMR** absoluto y relativo (cociente de la GMR regional dividido por la GMR global media para estructuras corticales de superficie y por la media global de los cortes para las estructuras subcorticales). Los enfermos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del NINCDS-ADRDA. Todos los EA tenían un MMSE*** de 19,3 \pm 4,5 (rango entre 12 y 26), un GDS**** de 3 a 5 y una HRSD***** de 4,6 \pm 4,3. Los EA fueron divididos en leves (MMSE>19) y graves (MMSE<20). Ningún sujeto recibió medicación psicoactiva como mínimo 30 días antes de las pruebas. Los controles no tenían problemas neurológicos, psiquiátricos, epilepsia o lesión craneal y todos los sujetos tuvieron una entrevista psiquiátrica semiestructurada, pruebas neuropsicológicas y analíticas (metales pesados, arsénico, etc.), RMN y PET. Fueron excluidos del estudio si la RMN mostraba infartos corticales o lesiones lacunares subcorticales de >4 mm de diámetro. Las tomas EEG se realizaron de 5 a 10 minutos antes de la PET con los ojos cerrados, 3 períodos de 38 segundos fueron analizados. Los electrodos se colocaron en 32 posiciones sobre la superficie del cuero cabelludo utilizando el sistema 10-20 internacional más 10 derivaciones extra. Los 32 canales fueron computados como una media de referencia tras conversión analógica digital. Se consiguieron como mínimo 18 episodios por sujeto libres de artefactos (movimientos oculares, etc.). Las anchuras de banda para cada frecuencia fueron: delta: 0,57-3,99 Hz., theta: 4,57-7,41 y alfa: 7,98-13,11. Todos los sujetos fueron instruidos en la realización del test de memoria, 2 ó 3 minutos antes de la inyección de FDG empezaron los estímulos visuales que duraron de 30 a 35 minutos tras la inyección, consistieron en palabras extraídas de un conjunto de 150 palabras que se presentaban con 3 segundos de intervalo, cada palabra se repetía después de 6 a 18 segundos de tiempo, los enfermos tenían que reconocer las palabras antes de dos segundos. Estadísticamente se utilizó la MANOVA para comparar la amplitud EEG y la tasa de captación de glucosa en las 32 localizaciones en pacientes, leves y graves, y controles seguido de pruebas t. Se realizaron 2 MANOVAs, una para el contraste de gravedad del paciente y otra para comparación de grupos (pacientes, controles). Se computaron los coeficientes de correlación entre la rCMRGlc o EEG y la capacidad de realizar los tests neuropsicológicos. Las sensibilidades obtenidas con la EEG y PET se compararon con el método de Kalter y cols. Se repitió la MANOVA con valores z (normalizados) para corregir efectos multiplicativos

* ROI=Región de interés.

** GMR= Tasa Metabólica Global y rCMRGlc=Tasa regional.

*** MMSE=Mini-Mental State Examination.

**** GDS=Escala de Deterioro Global.

***** HRSD=Escala de Hamilton para la depresión.

tanto para el EEG como para la PET. Los valores $z = (\text{valor de una derivación} - \text{media de las 32 derivaciones}) / \text{DE de las 32 derivaciones}$.

RESULTADOS: Hubo correlaciones estadísticamente significativas entre la amplitud de la onda D del EEG, la tasa metabólica de la FDG y la capacidad de realizar los tests de memoria durante la exploración PET. Los enfermos con EA tuvieron una onda D mayor en región temporal izquierda y menor captación de FDG. Ambos la onda D EEG en microvolts. y la tasa metabólica tuvieron una sensibilidad parecida, pero la PET tuvo menos falsos positivos entre sujetos normales. La región de la amígdala cerebral izquierda tuvo la mayor tasa de sensibilidad y porcentaje de diagnósticos correctos comparada con cualquier otra área cerebral. La actividad EEG de la onda D del lóbulo temporal mostró correlaciones más altas con la actividad metabólica del hipocampo que con la propia área subyacente al electrodo. Hubo correlación estadísticamente significativa entre los EA y el hipometabolismo parieto-temporal medido con el GMR con $p=0,00001$. La sensibilidad conjunta del EEG y PET en la amígdala fue del 71% con 6 a 20% de falsos positivos. El EEG mostró más amplitud de la onda D con $p=0,01$. Los tests de memoria mostraron correlación con la EEG y la PET con $p<0,05$.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos sujetos, pero no se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones, por lo cual el estudio pierde valor.

CONCLUSIONES: La PET y la onda D del EEG fueron útiles para discriminar sujetos sanos de probables EA con sensibilidades conjuntas del 71% y hubo correlaciones significativas entre el EEG, la PET y los tests de memoria. No fue un trabajo ciego.

Ref. 20

TÍTULO: Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET.

AUTORES: D. Eidelberg, J.R. Moeller, T. Ishikawa, V. Dhawan, P. Spetsieris, T. Chaly, W. Roberson, J. R. Dahl, D. Margouleff.

FUENTE: J Nucl Med 1995; 36: 378-383.

ÁREA GEOGRÁFICA: Nueva York, EE.UU.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad del FDG-PET, en el diagnóstico de afectación de la enfermedad de Parkinson. Y ello aplicando a las imágenes el perfil topográfico 1 (TP1), previamente definido por los autores como diagnóstico en esta patología.

DISEÑO: El TP1 se caracteriza por hipermetabolismo talámico y lentiforme que covaría con hipometabolismo de áreas corticales premotoras y áreas de asociación parietooccipitales. Esta topografía metabólica es consistente con la descrita en modelos animales de parkinsonismo. Los autores encontraron anteriormente que la similitud del patrón del paciente con este perfil se relacionaba significativamente con los datos clínicos de severidad de la enfermedad. Dicha conclusión fue alcanzada con un modelo determinado de tomógrafo. Este nuevo estudio pretende revalidar aquellas conclusiones usando un tomógrafo de mayor resolución. Se estudian 23 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson con manifestación clínica leve (11/23) o severa (12/23). Los 23 enfermos son completamente diferentes de los analizados en el estudio previo que sirvió para describir el TP1.

INTERVENCIÓN: Grupo A) Los pacientes suspendieron la medicación antiparkinsoniana 12 h. antes del estudio. Su enfermedad fue graduada cuantitativamente según escala Hoehn & Yahr (H&Y) y UPDRS para enfermos de Parkinson. Se utilizó el tomógrafo superpett 3000 de Scanditronix, Essex, MA, de cuerpo entero que obtiene láminas de 8 mm. de grosor y las reconstruye con resolución transaxial de 8 mm. Las regiones de interés (ROI) fueron analizadas con microcomputador SUN y software SCAN/VP. Se definieron 13 ROI por hemisferio, 2 cerebelosas y 2 en tronco encéfalo. **Grupo B)** Constituido por 14 enfermos (diferentes del grupo A, así como de los 23 que sirvieron para definir el TP1) con enfermedad de Parkinson clásica. A estos pacientes se les practicó idéntico estudio que al grupo A salvo que el tomógrafo utilizado fue el PC4600 con grosor de corte de láminas de 10 mm. y resolución transaxial también de 10 mm. Para facilitar la comparación de los datos obtenidos de ambos grupos se utilizaron ROIs similares.

ANÁLISIS: Se utiliza el modelo escalonado de subperfiles (SSM) donde se integran los datos procedentes de enfermos y controles sanos previamente analizados. Dentro de los posibles se escogió el subperfil TP1 como modelo de máxima afectación clínica y con él fueron comparados uno a uno todos los pacientes de los grupos A y B. La puntuación de cada sujeto de estudio con respecto al modelo se determina mediante regresión lineal multivariante. El coeficiente de regresión resultante cuantifica la diferencia entre los perfiles de expresión topográficos del sujeto de estudio y el TP1. Posteriormente los hallazgos se correlacionan con los parámetros clínicos de la escala de valoración de afectación clínica H&Y.

RESULTADOS: 1) Metabolismo de glucosa: ni el global ni por regiones se correlacionó con los hallazgos clínicos del grupo A ni del B. **2)** Valoración del perfil topográfico: **Grupo A)** Hubo correlación significativa respecto a la escala H&Y, la rigidez y la bradiquinesia. No se encontró respecto al temblor. **Grupo B)** Se encontró correlación significativa respecto a las escalas H&Y, rigidez y bradiquinesia pero no respecto al temblor.

OBSERVACIONES: El codificador de los sujetos de estudio era ciego respecto al tipo de patología e identidad de éstos.

CONCLUSIONES: 1) Los datos del metabolismo regional de la glucosa obtenidos mediante FDG-PET pueden ser utilizados, tras modelización adecuada, como marcadores de severidad de la enfermedad de Parkinson. **2)** En consecuencia, el modelo matemático SSM no se limita a la identificación de perfiles topográficos biológicamente relevantes, sino que posee

una aplicación clínica importante. **3)** Utilizando diferentes modelos de tomógrafo se obtienen, no obstante, similares resultados en cuanto a las puntuaciones de los sujetos respecto al modelo. Y ello cuando además las condiciones de análisis de ambos grupos de pacientes no fueron homogéneas (diferente pauta en la suspensión de la medicación antiepiléptica y diferentes escalas de valoración del daño clínico). Puede concluirse de todo ello la gran robustez del modelo TP 1 independientemente de las condiciones en las que resulte aplicado. **4)** No se obtienen correlaciones respecto al temblor, aunque sí respecto al resto de hallazgos clínicos que configuran el espectro de la enfermedad de Parkinson. **5)** La utilidad del FDG-PET en este contexto sería similar a la ya demostrada por la FDOPA-PET, aunque su coste y logística serían mucho más asequibles.

Ref. 21

TÍTULO: Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18F- fluorodeoxyglucose and positron emission tomography.

AUTORES: D. Eidelberg, J.R. Moeller, T. Ishikawa, V. Dhawan, P. Spetsieris, T. Chaly, A. Belakhlef, F. Mandel, S. Przedborski, S. Fahn.

FUENTE: Neurology 1995; 45: 1995-2004.

ÁREA GEOGRÁFICA: Nueva York, EE.UU.

OBJETIVO: Detectar si existe un patrón asimétrico de hipometabolismo de la glucosa, utilizando FDG-PET en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana (EPD).

DISEÑO: **1)** Estudio de 15 pacientes con probable EPD (estadio I de Hoehn y Yahr) definido por la unilateralidad de al menos dos síntomas: temblor, rigidez y aquinesia y respuesta positiva al tratamiento con levodopa (cambio igual o superior al 20% en la escala de valoración unificada de la enf. de Parkinson). Todos ellos poseían resonancia magnética (RMN) normal. **2)** Estudio de 9 pacientes con parkinsonismo unilateral atípico (APD) diferenciado del EPD por su pobre o inexistente respuesta al tratamiento con levodopa. **3)** Estudio de 15 sujetos normales.

INTERVENCIÓN: **1) 1.1)** Identificación del perfil topográfico de las asimetrías regionales metabólicas. Se practicó FDG-PET en 10 pacientes EPD. En seis de ellos se realizó además FDO-PA-PET. Los datos se compararon con 10 personas sanas. Se analizaron según un modelo escalonado de subperfiles (SSM) que discriminara las diferencias topográficas entre ambos grupos. **1.2)** Valoración del perfil topográfico: se utilizó el modelo definido en la fase primera como marcador potencial de APD. Bajo este modelo fueron analizados los cinco presumibles enfermos restantes, los cinco sujetos sanos y los 9 EPD. **2) 2.1)** FDG-PET: se suprimió la medicación antiparkinsoniana al menos 12 h. antes del PET. Los sujetos recibieron 5-10 mCi FDG en inyección IV. La región de interés fue analizada con microcomputador SUN con software Scan/VP. Se definieron 26 regiones de interés (ROI) estandarizadas a nivel cortical y subcortical, 2 cerebelosas y 2 en tronco encéfalo. Las ROI fueron definidas en base a la reconstrucción de secciones de PET comparadas con imágenes de un atlas neuroanatómico estándar o RMN si disponible. Para reducir la variabilidad intersujetos se normalizaron las medidas regionales refiriéndolas a valores globales. Se calculó asimismo el índice de asimetría izda/dcha para cada región encefálica. **2.2)** FDOPA-PET: Se practicó en 11/15 pacientes EPD, en 5/9 APD y en 10/15 sujetos normales. Se inyectaron 5-10 mCi de FDOPA precedidos de una dosis de 200 mg de carbidopa para inhibir la decarboxilación. Se tomaron imágenes durante 0-100 minutos tras la inyección.

ANÁLISIS: **1) Análisis estadístico: 1.1)** Comparaciones mediante ANOVA para tasa de consumo de glucosa global, regional y asimetría en cada grupo: EPD, APD y normales. Este análisis se efectuó en cada una de las 30 ROI definidas. **1.2)** Identificación de los valores regionales que mejor diferencian los grupos mediante análisis discriminante. **1.3)** Estratificación de las medidas referidas a putamen y núcleo caudado de ambos lados usando ANOVA y análisis discriminante. **2) Modelo escalonado de subperfiles: 2.1)** Pacientes EPD y normales: se analizaron mediante modelo SSM las diferencias entre ambos grupos. **2.2)** Diagnóstico diferencial temprano: se utilizaron los perfiles anteriores para intentar diferenciar entre pacientes EPD y APD así como entre sujetos normales y presuntos EPD.

RESULTADOS: **1) FDG-PET: 1.1)** Metabolismo de la glucosa: el análisis discriminante basado en el índice de asimetría logró clasificar correctamente al 74% de sujetos del estudio. **1.2)** Modelo SSM: logró clasificar correctamente al 95% de individuos. **2) FDOPA-PET:** Los valores contralaterales en EPD y APD (más a nivel de putamen que de caudado) fueron buen índice de discriminación respecto a sujetos normales. No existe buena discriminación, en cambio, entre los grupos EPD y APD.

OBSERVACIONES: El operador que asignaba los códigos numéricos a los sujetos para su posterior análisis fue cegado para su identidad y potencial patología.

CONCLUSIONES: **1)** FDG-PET puede ser utilizado en el diagnóstico diferencial del EPD al poseer un perfil topográfico de asimetría talámica. **2)** FDOPA-PET es muy específico en la discriminación de EPD y sujetos normales representando, en consecuencia, esta técnica el *gold standard* diagnóstico de la patología. Ello no obsta para que sea costosa y logísticamente impráctica a la hora de aplicarla rutinariamente. **3)** Los modelos SSM y algoritmos derivados pueden ser aplicados en la realización de FDG-PET obviando la necesidad de extracciones sanguíneas y cálculos de tasas de consumo metabólicas de glucosa. **4)** El modelo SSM revela hipermetabolismo a nivel talámico y de ganglios basales, probable consecuencia de hiperactividad inhibitoria en el seno de la pérdida de sustancia nigra. La expresión de este perfil topográfico se correlaciona fuertemente con la afectación clínica en forma de bradicinesia y rigidez. No se relaciona, en cambio, con la existencia del temblor característico de la enfermedad en extremidades. **5)** La clasificación de sujetos en normales o EPD puede obtenerse con FDG-PET o FDOPA-PET, aunque esta última técnica es superior en la discriminación de ambas categorías. Su mayor impracticabilidad convierte a la FDG-PET en una alternativa válida, sobre todo si el centro asistencial utiliza el radiotrazador de rutina. **6)** Tanto FDG-PET como FDOPA-PET pueden ser utilizados en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson, basándose en las asimetrías basales que preludian el desarrollo clínico de la enfermedad. Ello sería factible en aquellas personas susceptibles a dicha patología por predisposición ambiental o genética. **7)** Hasta el 20% de pacientes diagnosticados de parkinsonismo han demostrado padecer diferente patología en el diagnóstico anatomopatológico postmortem. En este estudio, FDG-PET sería útil en la discriminación no sólo de EPD/sujetos normales, sino de APD/EPD con afectación unilateral

TÍTULO: Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy.

AUTORES: K. Kazumata, A. Antonini, V. Dhawan, J. R. Moeller et als.

FUENTE: Neurology 1997; 49: 1083-1090.

ÁREA GEOGRÁFICA: Nueva York. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: 22 enfermos con enfermedad de Parkinson avanzada que sufrieron palidotomía postero-ventral fueron evaluados preoperatoriamente con la escala CAPIT (Core Assessment Program for Intracerebral Tansplantation) medida con y sin levodopa. Se realizó FDG-PET cuantitativa antes de la cirugía, esta medida metabólica y otras clínicas fueron correlacionadas con los cambios realizados en la escala CAPIT realizada 3 meses después de la cirugía. Los resultados clínicos tras palidotomía también se correlacionaron con medidas intraoperatorias de la actividad espontánea de una sola unidad palidal y con medidas postoperatorias del volumen y localización de la lesión postquirúrgica obtenida por RM.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 57,2 ± 6,8 años, una escala media de Hoehn y Yahr de 3,6 ± 0,6 y una duración media de la enfermedad de 12,7 ± 5,1 años. En todos los pacientes hubo una respuesta convincente a la levodopa y no había causa conocida de la enfermedad. Se les realizó palidotomía en el hemisferio contralateral a los miembros más afectados, cuando había bradicinesia, rigidez, discinesias graves o fluctuaciones importantes al tratamiento. La evaluación por el método CAPIT consistió en 3 tests: pronación-supinación, movimiento mano-brazo entre dos puntos y destreza digital. Se midió un índice de respuesta preoperatoria a la levodopa (LRI) definido como: (sin-con)/sin X 100%, sin y con significan las medidas sumadas con la escala CAPIT tomadas en los miembros sin y con levodopa. El resultado quirúrgico se midió como la mejora clínica porcentual (PCI) definida como (pre-post)/pre X 100%, pre y post significan las medidas sumadas de la escala CAPIT en los miembros antes y tras cirugía (sin tomar levodopa). La RM se realizó antes e inmediatamente después de la cirugía (< de 12 horas) en todos los enfermos. Todos los pacientes tuvieron FDG-PET cuantitativa antes de la palidotomía (en estado libre de levodopa), se calcularon la GMR (Global Metabolic Rate) y la rCMRGlc (Regional Cerebral Metabolic Rate) con objeto de disminuir la variabilidad interobservadores. La medida de la actividad intraoperatoria de una unidad palidal se realizó con electrodos y la analizaron investigadores ciegos a los resultados quirúrgicos; se midió la actividad espontánea de los picos (*off line*) y se calcularon histogramas de las tasas de disparo neuronal/tiempo e histogramas de intervalos interpicos e interestallidos para una media de 44,5 ± 17,2 células palidales por paciente. Se evaluó también la localización de la lesión operatoria y su volumen utilizando imágenes T1 y T2 ponderadas por RM. Se realizaron distintas correlaciones: a) Clínicas: el índice de resultado quirúrgico PCI con: 1) la edad y duración de la enfermedad; 2) severidad preoperatoria de la enfermedad evaluada por CAPIT, y 3) el índice de respuesta a la levodopa (LRI) preoperatoria. b) Se realizó una correlación metabólica de la PCI con los valores preoperatorios de rCMRGlc/GMR medidos en los ROI del hemisferio operado (cerebelo núcleo caudado y lentiforme, tálamo, cortex premotor lateral y SMA (área motora suplementaria). c) Se correlacionó intraoperatoriamente las medidas de tasa interna espontánea de disparo neuronal del globus pálido con las medidas CAPIT preoperatorias y con las medidas del PCI. d) Por último, se efectuó una correlación anatómica utilizando una regresión lineal múltiple con las coordenadas estandarizadas de la lesión quirúrgica y su volumen con respecto a las medidas del PCI. Todas las correlaciones se efectuaron como coeficientes de Pearson (correlación de productos momentos) y se consideraron significativos para un $p < 0,05$.

RESULTADOS: Se encontró que la palidotomía unilateral resultó dar un mejoramiento clínico variable (sin la toma de levodopa) según las medidas CAPIT tomadas en los miembros contralaterales; la media del cambio fue de 30,9 ± 15,5%. La RM postoperatoria reveló que las lesiones postpalidotomía fueron comparables en localización y volumen en todos los pacientes. Los resultados tras cirugía se correlacionaron significativamente con el cambio su-

frido por las medidas de la escala CAPIT preoperatorias al administrar levodopa ($r=0,60$; $p<0,005$) y con las medidas metabólicas preoperatorias hechas con la FDG-PET de la glucosa en el núcleo lentiforme ($r=0,71$; $p<0,0005$). En cambio, los resultados de la palidotomía no se correlacionaron con las medidas intraoperatorias de la tasa espontánea de disparo neuronal del globus pallidus.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes, pero no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de las otras exploraciones.

CONCLUSIONES: Las medidas preoperatorias del metabolismo de la glucosa (hechas por PET) en el núcleo lentiforme y la respuesta a la levodopa pueden ser indicadores útiles del mejoramiento motor tras palidotomía y pueden utilizarse solas o combinadas para seleccionar candidatos óptimos para la cirugía.

Ref. 23

TÍTULO: Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomography study.

AUTORES: Makoto Otsuka, Yuichi Ichiya, Yasuo Kuwabara, Shinichi Hosokawa et als.

FUENTE: J of the Neurol Sciences 1996; 144: 77-83.

ÁREA GEOGRÁFICA: Universidad de Kyushu. Japón.

DISEÑO: Ensayo clínico controlado.

INTERVENCIÓN: Se estudia el metabolismo cerebral de la glucosa (con la FDG-PET) en 12 sujetos con la enfermedad de Parkinson idiopática (PD) para investigar los mecanismos fisiopatológicos y contribuir al diagnóstico diferencial entre la PD y la atrofia sistémica múltiple (MSA) ya que ambos cuadros clínicos tienen en común la rigidez y la acinesia.

ANÁLISIS: 12 enfermos con probable PD, todos tenían un síndrome acinéutico con rigidez que respondía a la administración de l-dopa sin evidencia de ataxia cerebelosa, signos piramidales o fallo autonómico. Ninguno tenía demencia. Ocho voluntarios normales con una edad media de 50 años también fueron sometidos a exploraciones FDG-PET, ninguno de ellos presentaba un déficit neurológico, también se tomaron imágenes TAC normales en voluntarios de más de 50 años de edad. A todos los enfermos se le realizó una RM. Las regiones de interés (ROI) de la PET se obtuvieron visualmente en referencia a las imágenes del TAC o de la RM. Dichas ROI se obtuvieron para el cerebelo, el tallo cerebral, las cortezas temporal, parietal y occipital, n. caudado, putamen y tálamo. Se determinó la tasa regional cerebral de metabolismo (rCMRGlc). Se evaluaron los valores medios de forma bilateral en todos los casos. Los análisis estadísticos se hicieron por la ANOVA unifactorial con el test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls. Todos los estudios PET se realizaron después de los diagnósticos clínicos y ningún cambio diagnóstico se atribuyó a los resultados PET.

RESULTADOS: No existió atrofia en la RM en los enfermos de PD. Las tasas metabólicas de glucosa para cada región del cerebro en la PD no diferían de los controles normales; sin embargo, en 11 enfermos de MSA existía hipometabolismo en todas las regiones analizadas, excepto en el tálamo (ver ROIs). La atrofia del cerebelo y del tallo cerebral en los enfermos de MSA se determinó por RM, estando en relación el hipometabolismo con el grado de atrofia; sin embargo, pacientes de MSA sin atrofia detectable también tuvieron hipometabolismo.

OBSERVACIONES: Puede existir sesgo de referencia ya que se trata de una institución universitaria y los pacientes fueron sometidos a PET cuando ya se conocían los resultados diagnósticos; además, no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones. Hubo un grupo control de 8 sujetos normales para la PET.

CONCLUSIONES: La FDG-PET permite, en conjunto con otras pruebas, una evaluación clínica fiable de estos grupos de enfermos con PD sin demencia y realizar un diagnóstico diferencial con la MSA ya que en la PD se conserva el metabolismo de la glucosa, mientras que en la MSA existe hipometabolismo cortical y subcortical.

Ref. 24

TÍTULO: Neurological impairment and recovery in Wilson's disease: evidence from PET and MRI.

AUTORES: G. Schlaug, H. Hefter, V. Engelbrecht, T. Kuwert, S. Arnold, G. Stöcklin, R. J. Seitz.

FUENTE: J. Neurol. Sci. 1996; 136: 129-139.

ÁREA GEOGRÁFICA: Düsseldorf. Alemania.

HIPÓTESIS/OBJETIVO: **1.º)** Averiguar si existe correlación entre la disminución de la captación de un radionúclido, [¹⁸F]MSP, el metabolismo regional de glucosa y la severidad de los signos neurológicos en pacientes con enfermedad de Wilson (WD). **2.º)** Conocer si los cambios del metabolismo de la glucosa a nivel del estriado se correlacionan con los índices de captación del [¹⁸F]MSP. **3.º)** Comprobar si la mejoría de la afectación neurológica con la quelación del cobre se asocia con cambios del metabolismo regional de la glucosa o de la captación de [¹⁸F]MSP.

DISEÑO: **A)** Se estudian 18 pacientes con WD de duración variable. El diagnóstico se basa en los niveles séricos bajos de ceruloplasmina, aumento de la excreción de cobre urinario/24 horas y niveles elevados de cobre sérico circulante. De ellos, 7/18 no habían recibido tratamiento; 9/18 recibieron D-penicilamina en dosis y períodos variados y 2/18 recibieron dihidrocloruro de trietil tetramina (trientine) en el momento del estudio. Se realizaron [¹⁸F]MSP y FDG PET con un lapso de 2-5 días, salvo en 4 pacientes en los que el lapso fue de 6-15 meses al tratarse de enfermos de larga evolución con tratamiento estable de más de 10 años con D-penicilamina. **B)** Valoración cuantitativa de los signos neurológicos según escala de 0 (normal) a 3 (afectación severa) analizando distonía, bradiquinesia, alteraciones de la marcha y el habla, afectación óculo-motora, signos cerebelosos, reflejos patológicos y temblor.

INTERVENCIÓN: **1)** FDG-PET tras inyección IV de 200 MBq 2-[¹⁸F]FDG. Se calculó el consumo regional de glucosa en valores absolutos y relativos al metabolismo global cerebral del individuo. Se analizaron 3 regiones de interés (ROI) correspondientes a aquella donde se visualizara mejor el núcleo estriado, y dos cortes por encima y debajo de éste situados a 6,5 mm **2)** Receptores D2 de dopamina: [¹⁸F]MSP-PET tras inyección IV de 200 MBq. Al no encontrarse establecido el grado de fijación de este radionúclido a los receptores D2 de dopamina se calcularon 4 índices diferentes que permitieran la comparación con la mayoría de otros estudios PET (estriado; estriado/cerebelar y estriado/cortical secuencialmente hasta los 150 minutos postinyección; estriado/cerebelar y estriado/cortical 150 minutos postinyección). Los datos obtenidos fueron comparados con los de 5 controles sanos. **3)** RMN: Se realizó coincidiendo en el tiempo con los exámenes PET tomando imágenes T1 y T2 analizando anomalías en el córtex, sustancia blanca, estriado, tálamo y troncoencéfalo. El radiólogo era ciego a la fuente de los datos y graduó desde 0 (normal) hasta 4 (atrofia severa) los hallazgos encontrados.

ANÁLISIS: Los valores del metabolismo regional de glucosa y de captación de [¹⁸F]MSP fueron considerados patológicos por debajo del 99% del intervalo de confianza determinado en los sujetos control. Se establecieron 2 grupos en función de la diferente gradación de la afectación clínica utilizando la t de Student para la comparación entre ambos. Para el análisis de correlación entre puntuaciones de datos clínicos, duración de la enfermedad, retraso terapéutico, metabolismo regional de la glucosa a nivel del estriado, índices de captación de [¹⁸F]MSP y alteraciones en el RMN se utilizaron los coeficientes de correlación lineal y de Spearman. Se aplicó el criterio de significado a $p < 0,05$ a todos los test, corregidos para comparaciones múltiples

RESULTADOS: **1)** Datos clínicos: todos los pacientes que cumplían criterios bioquímicos para el diagnóstico de WD presentaron anomalías neurológicas. Apareció una correlación inversa entre gravedad de los síntomas y tiempo de evolución de la patología como consecuencia del menor tiempo de tratamiento. **2)** FDG-PET: los pacientes con mayor afectación clínica mostraron una fuerte depresión del metabolismo regional de glucosa a nivel del nú-

cleo estriado. Se evidenció una recuperación de dicho metabolismo en los enfermos que llevaban un período de tratamiento más prolongado. Se apreció también hipometabolismo cortical, talámico y cerebeloso en algunos de los enfermos con afectación clínica más severa. **3)** Captación de [¹⁸F]MSP: se encontró disminuida a nivel estriado en la mayoría de los pacientes, aunque no hubo diferencias significativas a nivel de ninguna región encefálica ni tampoco relación directa con los síntomas más o menos graves de enfermedad. **4)** RMN: se apreció gran heterogeneidad de señales hiper o hipodensas así como cambios atróficos diversos a diferentes niveles encefálicos, y ello siempre en ambos hemisferios cerebrales. El análisis estadístico paramétrico y no paramétrico no reveló relación entre los hallazgos de los dos tipos de PET descritos con los del RMN. **5)** Resultado de los PET secuenciales: mejoría del metabolismo regional de glucosa a nivel estriado así como de la captación de [¹⁸F]MSP tras tratamiento con quelantes del cobre.

CONCLUSIONES: **1)** FDG-PET es una técnica sensible para evaluar la afectación estriada y extraestriada en la enfermedad de Wilson. La reducción del metabolismo regional de glucosa se correlaciona directamente con la gravedad de los síntomas clínicos que padezca el paciente. En consecuencia, esta técnica se revela eficaz en el control de la minoración de las lesiones cerebrales tras tratamiento quelante. **2)** Las discrepancias entre los hallazgos del FDG-PET y el [¹⁸F]MSP-PET se deberían a diferente afectación del sistema estriado dopaminérgico y de la actividad metabólica sináptica en estos enfermos. **3)** No se encontró correlación entre los diferentes índices de captación de [¹⁸F]MSP ensayados y la gravedad de los datos clínicos. A pesar de ello, la captación del radionúclido, medida en algunos pacientes con PET sucesivos tras inicio de tratamiento quelante, mejoró. Ello posiblemente se encuentre en relación con disfunción neuronal sensible al tratamiento con D-penicilamina. **4)** Los datos funcionales descritos deben complementarse con el estudio de los datos morfológicos obtenidos mediante RMN que detectan y afinan la severidad del daño estructural causado por la enfermedad.

Ref. 25

TÍTULO: A Comparison of Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Olivopontocerebellar Atrophy Using PET

AUTOR: S. Gilman, R.T. St. Laurent, R.A. Koeppe, L. Junck, K.J. Kluin, M. Lohman.

FUENTE: Neurology 1995; 45: 1345-1352.

ÁREA GEOGRÁFICA: Michigan, USA.

OBJETIVO: Determinar si el flujo sanguíneo cerebral local (lCBF) está reducido y si guarda relación con la tasa metabólica cerebral de glucosa a nivel local (lCMRglc) en la atrofia olivoponto-cerebelar (OPCA).

DISEÑO: Estudio de casos y controles. Se incluyen 17 enfermos de OPCA (edad media \pm DS: 56 ± 11), diagnosticados mediante exploración física, neurológica, exámenes de laboratorio y RM, y 21 controles (edad media \pm DS: 52 ± 14), sin historia de enfermedad neurológica ni anomalías importantes en examen físico general y neurológico.

INTERVENCIÓN: Se realizó PET a todos los individuos en posición tendido supino. Se obtuvieron planos paralelos de los individuos a partir de la línea meatoorbital. Para determinar el lCBF se administró por vía i.v. 50-60 mCi de [^{15}O]H₂O, para la determinación de la lCMRglc se administraron 10 mCi de FDG por vía i.v.

ANÁLISIS: Se estudiaron regiones de interés (ROI) en el tallo cerebral, vermis cerebeloso, hemisferios cerebelosos, tálamo, ganglios basales (núcleo caudado y putamen) y en la corteza cerebral. En cada área se obtuvieron valores absolutos y valores normalizados (respecto al valor medio de la corteza cerebral).

Mediante regresión logística se realizó un análisis discriminante para estudiar la capacidad de las variables estudiadas (lCBF y lCMRglc) de diferenciar entre enfermos y controles. En un primer análisis se estudió la relación entre el estado de enfermedad (OPCA/control) y las variables: 1) valores absolutos de lCBF; 2) valores absolutos de lCMRglc; 3) valores normalizados de lCBF; 4) valores normalizados de lCMRglc; para cada una de las ROIs consideradas.

Mediante el análisis discriminante se estimó, para cada individuo, la probabilidad de pertenecer al grupo OPCA (si la probabilidad estimada era $>0,5$) o control. Con esta clasificación, se realizaron estimaciones de sensibilidad y especificidad del procedimiento. La probabilidad de pertenencia al grupo OPCA o control se calculó considerando cada ROI individual y también considerándolas en conjunto.

RESULTADOS: Los valores de lCMRglc, tanto absolutos como normalizados, medidos en el vermis cerebeloso fueron los mejores predictores del estado de enfermedad tanto en individuos con OPCA (14 de 17 enfermos fueron correctamente clasificados) como en controles (18 de 21 fueron correctamente clasificados).

Considerando conjuntamente todas las ROIs los mejores resultados se obtuvieron con los valores absolutos de lCMRglc, clasificando correctamente 14 de 17 enfermos y 15 de 21 controles, resultando una estimación de sensibilidad de 82% y especificidad de 71%. Los valores absolutos de lCBF clasificaron correctamente 12 de 17 enfermos (sensibilidad estimada: 71%) y 16 de 21 controles (especificidad estimada: 76%).

La probabilidad media estimada por el modelo con los valores absolutos de lCMRglc fue de 0,78 para enfermos y 0,22 para controles (en el caso ideal serían 1,0 y 0,0, respectivamente), siendo éstos los mejores valores obtenidos.

OBSERVACIONES: No se indican los criterios de selección de los controles. No se indica expresamente si los observadores fueron ciegos a los resultados del test de referencia.

CONCLUSIONES: El análisis discriminante mediante regresión logística puede diferenciar entre enfermos de OPCA y controles basándose sólo en medidas de lCBF o lCMRglc. Los valores obtenidos de lCMRglc permiten discriminar entre la presencia o no de OPCA mejor que los de lCBF.

Ref. 26

TÍTULO: Clinical/Metabolic Correlations in Multiple System Atrophy. A Fluorodeoxyglucose F18 Positron Emission Tomography Study.

AUTOR: D. Perani, S. Bressi, D. Testa, F. Grassi, P. Cortelli, S. Gentrini, M. Savoiano, T. Caraceni, F. Fazio.

FUENTE: Arch Neurol 1995; 52: 179-85.

ÁREA GEOGRÁFICA: Milán. Italia.

OBJETIVO: Evaluar la actividad metabólica cerebral regional (rCMRglc) y su relación con la clínica, el diagnóstico diferencial y la gravedad en la atrofia sistémica múltiple (ASM).

DISEÑO: Estudio de casos y controles. Se incluyen 17 enfermos de ASM (edad media \pm DS: 53,3 \pm 7,6) y 10 controles del mismo grupo de edad. El diagnóstico se realizó mediante criterios clínicos. Según los síntomas en el momento del diagnóstico de la ASM, los pacientes fueron además diferenciados, mediante los criterios de Quinn, en "probable degeneración nigroestriatal" (DNE) (n=9) o "probable atrofia olivopontocerebelar" (OPCA) (n=8). El grado de afectación extrapiramidal se evaluó mediante la escala de Hoehn y Yahr. Al tiempo del PET se realizó RM en 15 de los pacientes y TAC en los otros 2.

INTERVENCIÓN: Se realizó PET a todos los individuos en posición tendido supino. Se administraron 250-300 mBq de FDG por vía i.v. Y tras 45 minutos comenzó la toma de 14 planos paralelos a partir de la línea meatoorbital. Se obtuvieron valores medios de múltiples regiones de interés (ROIs) correspondientes a 12 regiones supratentoriales de cada hemisferio y cerebelo.

ANÁLISIS: Se realizaron los siguientes análisis estadísticos: 1) Para identificar la implicación del metabolismo regional cerebral y cerebelar, se compararon los valores de rCMRglc en pacientes con ASM y controles. También se comparó la rCMRglc con las regiones del cerebro y con los hemisferios (izquierdo y derecho). 2) Análisis discriminante mediante regresión logística para estudiar las variables más eficientes en la diferenciación de pacientes y controles. 3) La relación entre la rCMRglc y la presencia y gravedad de variables clínicas se estudió mediante correlaciones no paramétricas. 4) Para evaluar la relación entre las características clínicas en el momento de aparición de la enfermedad y el patrón de reducción metabólica en estadios avanzados se realizó análisis de covarianza (ANCOVA) de la rCMRglc de cada grupo en el momento de aparición de la enfermedad, con la enfermedad y el hemisferio afectado. También se realizó análisis discriminante para investigar la región metabólica que mejor asignaba al tipo de enfermedad en el momento de la aparición.

RESULTADOS: 1) ANCOVA mostró diferencias significativas entre pacientes y controles en la actividad metabólica global ($p < 0,0001$) y en la actividad metabólica por diferentes regiones ($p < 0,005$). También se encontró interacción entre el grupo (enfermo/control) y la actividad metabólica regional ($p < 0,0001$). 2) El análisis discriminante mostró que el complejo putamen-n. pálido y el cerebelo eran los mejores parámetros para clasificar el estado de enfermedad. Con esas dos variables el análisis discriminante clasificó correctamente en su categoría a todos los controles y a 15 de los 17 enfermos de ASM (Se = 88,2%; Sp = 100%). 3) Los análisis de correlación entre el metabolismo regional y las variables clínicas dieron como resultado:

Correlaciones inversas:

- Duración de la enfermedad y actividad metabólica en la región frontal basal ($p < 0,05$), frontal lateral ($p < 0,02$) y putamen ($p < 0,05$).
- Severidad del parkinsonismo y actividad metabólica en putamen ($p < 0,01$) y caudado (bilateral) ($p < 0,05$).
- Severidad de la disfunción cerebelar y actividad metabólica en hemisferios cerebelares ($p < 0,001$).

- Grado de síntomas disautonómicos y actividad metabólica en región frontal lateral ($p < 0,05$), frontal basal ($p < 0,05$), temporal polar ($p < 0,01$), temporal superior ($p < 0,01$), temporal inferior ($p < 0,001$) y tálamo (bilateral) ($p < 0,01$).

Correlación directa:

- Respuesta al tratamiento con levodopa y actividad metabólica en el complejo putamen-pálido ($p < 0,05$) y caudado ($p < 0,05$).

4) El ANCOVA por grupo de enfermedad en la aparición (DNE/OPCA) no mostró diferencia entre grupos en actividad metabólica en ambos hemisferios. Sin embargo, se encontró diferencia entre grupos en el patrón metabólico regional. Así se encontró hipometabolismo en el cerebelo en los pacientes con OPCA respecto a aquellos con DNE ($p < 0,006$) e hipometabolismo en el complejo putamen-pálido en pacientes con DNE respecto a aquellos con OPCA ($p < 0,002$). Sólo esas variables se mostraron relevantes significativamente en el análisis discriminante, que permitió clasificar correctamente a 8 de 9 pacientes con DNE (Se = 88,9%) y a 6 de 8 con OPCA (Se = 75%).

OBSERVACIONES: No está claramente expresado cuál es el test de referencia, es decir, cómo han clasificados los enfermos y los sanos. No se indican los criterios de selección.

CONCLUSIONES: Se observan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ASM y controles en el complejo putamen-pálido y en cerebelo.

Los pacientes con distinto tipo de manifestación al inicio de la enfermedad (DNE/OPCA) pueden tener diferente afectación del complejo putamen-pálido y cerebelo.

Ref. 27

TÍTULO: PET Scanning and the Human Immunodeficiency Virus-Positive Patient.

AUTORES: Michael J. O'Doherty, Sally F. Barrington, Meg Campbell, John Lowe, Caroline S. Bradbeer.

FUENTE: J Nucl Med 1997; 38: 1575-1583.

ÁREA GEOGRÁFICA: Londres. Inglaterra.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Este estudio está diseñado para analizar los resultados de la exploración PET en enfermos con SIDA y fiebre de origen desconocido, confusión y/o pérdida de peso.

ANÁLISIS: 80 enfermos con SIDA, sin evidencia de infección por *pneumocystis carinii pneumoniae*, fueron sometidos a exploración por la FDG-PET, 57 tuvieron una exploración PET de medio cuerpo (para el diagnóstico diferencial con linfoma o infección focal) y 23 sólo estudios cerebrales de la FDG-PET; 14 enfermos también tuvieron una exploración con ¹¹C-metionina (MET). Si se identificaba una lesión ocupante de espacio cerebral por RM, se realizó PET con FDG y metionina para evaluar si un tumor cerebral estaba presente. La media de seguimiento de los enfermos fue de 9 meses. Los pacientes con lesiones en forma de anillo resaltado o con áreas sugestivas de leucoencefalitis en la exploración por RM fueron explorados por FDG y MET-PET y fueron tratados de 3 a 5 días antes con terapia para la toxoplasmosis. Primero se realizó la MET-PET e inmediatamente después la FDG-PET. El análisis de las imágenes fue hecho por 2 médicos nucleares experimentados que conocían los datos clínicos y los de otros métodos de imagen. Se hizo un análisis SUV (Standard Uptake Value) colocando regiones de interés (ROI) circulares de 8 mm sobre las áreas de máxima o mínima captación del trazador dentro de las lesiones cerebrales individuales calientes o frías que fueron identificadas por 2 clínicos, y la actividad media por ml en la ROI se obtuvo con el conocimiento de un factor de calibración obtenido por *scanning* de un cilindro uniforme de 20 cm que contenía una concentración de actividad conocida. Este valor fue normalizado para el peso corporal y la actividad inyectada. Una corrección de volumen parcial fue aplicada a las lesiones que medían menos de 2 cm de diámetro sobre la imagen. Los factores para esta corrección parcial se obtuvieron de fantasmas. También se obtuvieron ratios de lesión/hemisferio contralateral con uno o utilizando la media de varios ROI circulares de 8 mm colocados individualmente sobre las lesiones y las áreas correspondientes contralaterales dentro del cerebro, utilizando las imágenes de RM para indicar los lugares donde existían lesiones ocupantes de espacio. Se utilizó un template para colocar ROI circulares de 7 mm en la corteza frontal, tálamo y ganglios basales en un grupo de 16 enfermos que no tenían patología focal en el cerebro y ninguna anormalidad en el estudio PET de medio cuerpo o que no tuvieron patología detectable en un seguimiento de 12 meses. La ratio entre la corteza frontal y el tálamo y los ganglios basales fue utilizada para examinar la distribución de la FDG en esas áreas del cerebro.

RESULTADOS: Los estudios de FDG cerebral mostraron que 16 enfermos de SIDA con un conteo de linfocitos CD4-T menor de 200 células/ml tenían una captación de glucosa disminuida cortical comparada con la captación en los ganglios basales. Los *scans* de la FDG-PET fueron anormales en todos los pacientes (n=19) con lesiones focales ocupantes de espacio que se habían identificado por RM. Los SUVs normalizados sobre las lesiones cerebrales debidas a toxoplasmosis estuvieron en el rango de 0,14-3,7 (n=13) y las debidas a linfomas estuvieron en el rango de 3,9-8,7 (n=6). Tres enfermos con leucoencefalitis multifocal progresiva tuvieron SUVs en el rango de 1,0-1,5 sobre las lesiones. Otro paciente tuvo un oligodendroglioma de bajo grado con SUV=2,9. La MET-PET también tuvo una captación alta en los linfomas, pero no añadió nada a la discriminación entre pacientes con toxoplasmosis/linfoma que ya se había hecho con la FDG-PET.

OBSERVACIONES: Existe sesgo de referencia ya que no se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes y además se indica expresamente que los observadores no fueron ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones. Hubo un control interno.

CONCLUSIONES: La FDG-PET permite una rápida evaluación del cuerpo entero, incluyendo el cerebro, en los enfermos de SIDA con un informe disponible a las 4 horas de la inyección. Se identificaron los lugares donde había infecciones o tumores y se posibilitó la discriminación entre las distintas afecciones cerebrales.

Ref. 28

TÍTULO: Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: a controlled positron emission tomography study.

AUTORES: A. Otte, S. M. Weiner, H. H. Peter, J. Mueller-Brand et als.

FUENTE: Eur J Nucl Med 1997; 24: 787-791.

ÁREA GEOGRÁFICA: Basilea. Suiza

DISEÑO: Ensayo clínico controlado.

INTERVENCIÓN: Determinar la contribución de la ¹⁸FDG-PET a los problemas vasculares cerebrales, en comparación con la RM, ocasionados por el lupus eritematoso diseminado (LED); 13 enfermos de LED y 10 controles sanos fueron estudiados con RM y FDG-PET.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 40 ± 14 años. Los controles tenían una edad media de 40 ± 12 años. Se utilizaron como criterios de diagnóstico que se cumplieran 4 de los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo, ningún paciente tenía antecedentes de enfermedades neurovasculares o neurodegenerativas. También se excluyeron causas secundarias como: infecciones, uremia, hipertensión, anormalidades metabólicas y drogadicción. Sólo se incluyeron los pacientes que tenían hallazgos clínicos y neurológicos (por la clínica y exploración) que mostraban afectación del SNC y que no podía ser atribuida a otra causa que no fuera el LED. Las manifestaciones del SNC se clasificaron en mayores y menores de acuerdo con la clasificación de Howes et als. Hubo 4 enfermos con enfermedad del SNC manifiesta (más de 1 año) que presentaban 1 o más signos mayores y 9 con enfermedad incipiente (menos de 1 año) que mostraban 1 signo mayor (n=5) o de 1 a 3 signos menores (n=4). Las ROI (regiones de interés) corticales y subcorticales de la FDG-PET fueron asignadas por consenso de 2 investigadores independientes y fueron iguales para todos los pacientes y controles. Para permitir comparaciones interindividuales el rCMRGlc (tasa metabólica regional cerebral de la glucosa) se normalizó por el metabolismo global determinado por la ROI global cerebral a nivel del tálamo y de los ganglios basales [índice metabólico de glucosa(GMI)=captación de la ROI/captación global]. Las diferencias entre grupos se testaron utilizando el U test de Mann Whitney.

RESULTADOS: Los controles normales y 11 de los 13 enfermos tuvieron RM normales. La FDG-PET fue anormal en los 13 enfermos. Hubo diferencias significativas grupo a grupo en el índice del metabolismo de la glucosa (GMI) que se encontraron en la región parieto-occipital de ambos hemisferios cerebrales: así, el GMI de la región parieto-occipital derecha fue de 0,922 ± 0,045 en enfermos y 1,066 ± 0,081 en los controles (p<0,0001), mientras que en el hemisferio izquierdo fue de 0,892 ± 0,060 en pacientes y 1,034 ± 0,051 en los controles (p<0,0002).

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes, pero no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de las otras exploraciones.

CONCLUSIONES: El hipometabolismo parieto-occipital es un hallazgo consistente en el LED con síntomas neuropsiquiátricos que, sin embargo, no muestran alteraciones en la RM. Como la región parieto-occipital está situada en los límites del suministro sanguíneo de las 3 mayores arterias cerebrales, puede ser la zona más vulnerable del cerebro y por lo tanto puede estar afectada en un estadio precoz de la enfermedad cerebrovascular.

Ref. 29

TÍTULO: Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy.

AUTORES: S. Arnold, G. Schlaug, H. Niemann, A. Ebner, H. Lüders, O.W. Wittw, R.J. Seitz.

FUENTE: Neurology 1996; 46: 1422-1430.

ÁREA GEOGRÁFICA: Düsseldorf, Alemania.

HIPÓTESIS/OBJETIVO: Los déficits neuropsicológicos de pacientes con convulsiones parciales complejas originadas en el lóbulo mesotemporal (mTLE), podrían relacionarse con disturbios metabólicos de áreas neocorticales.

DISEÑO: Estudio de 20 casos seleccionados de entre 100 pacientes consecutivos diagnosticados de mTLE. La definición de caso incluye 5 criterios: **1)** Diagnóstico de convulsiones de origen mesiotemporal unilateral demostrado mediante vídeo-EEG ictal e interictal con electrodos esfenoideales y en tres casos profundos. **2)** Ausencia de antecedentes traumáticos craneales o patología sistémica que pudiera interferir los patrones cerebrales del metabolismo regional de la glucosa (rCMRGlu). **3)** Ausencia de antecedentes neuroquirúrgicos. **4)** Estudio con resonancia magnética T1 y T2 normal salvo esclerosis hipocámpica en 17 casos. Exclusión, por tanto, de tumores cerebrales, hamartomas, displasias corticales o malformaciones vasculares. **5)** Nativos alemanes y diestros. En 18 casos se realizó test intracarotideo con amital que confirmó la dominancia del hemisferio izquierdo en el procesamiento del lenguaje. De los 20 casos seleccionados, 10 tenían foco temporal derecho y 10 izquierdo y 18 habían sufrido lobectomía temporal anterior estándar, mostrando el tejido esclerosis hipocámpica en todos los casos. El tejido neocórtex temporal resecaado no mostraba cambios patológicos o éstos eran mínimos. La situación clínica de los 18 era de total ausencia de síntomas desde la intervención o síntomas menores desencadenados por causas extrínsecas. Estudio de 10 controles sanos.

INTERVENCIÓN: **1)** Monitorización vídeo-EEG 24 h. **2)** Resonancia magnética. **3)** PET. **4)** Estudio neuropsicológico. **5)** Análisis histopatológico.

ANÁLISIS: **1)** Realización de vídeo-EEG durante 24 horas con registro de 44 canales. **2)** Resonancia magnética utilizando 1,5-T Magnetom de Siemens con cortes T1 y T2 axiales y coronales de 10 mm. Interpretación independiente de resultados por un neurorradiólogo experto y tres de los autores. **3)** Realización de PET con cámara SCANDITRONIX pc4096/7wb. La PET se realizó en situación de descanso absoluto y ojos abiertos. Se inyectó un bolo de 200 MBq 2 FDG calculándose el rCMRGlu según Phelps et al. La reconstrucción de las imágenes obtenidas con PET se analizó mediante el atlas computerizado de Bohm y Greitz. **4)** Estudios neuropsicológicos: Escala de inteligencia Wechsler, test de memoria, test de fluidez verbal, test de fluidez figurativa. En conjunto, obtención de 2 mediciones de habilidades verbales que testarían el hemisferio izquierdo y 2 mediciones de las funciones del hemisferio derecho no verbales. **5)** Medición histopatológica: mediante secciones teñidas con hematosilina-eosina, tinción de Nissl e inmunoquímica para detectar proteínas ácidas fibrilares en la glía.

RESULTADOS: **1)** El rCMRGlu global medio se encontró, ligera aunque no significativamente, reducido en los pacientes respecto al grupo control, posiblemente debido al tratamiento con drogas antiepilépticas. **2)** Disminución metabólica regional mesotemporal, incluyendo hipocampo y parahipocampo homolaterales al foco epiléptico, de un 30% en comparación con el grupo control. En ningún caso se encontraron aumentos regionales de actividad metabólica. **3)** Relación entre depresión metabólica y funciones cognitivas: todos los pacientes mostraron peores resultados en los tests verbales y no verbales respecto al grupo control. No obstante, las diferencias sólo fueron significativas en los casos con foco temporal izquierdo cuyos resultados fueron también inferiores respecto a los de los pacientes con foco temporal derecho.

OBSERVACIONES: No se dice expresamente que los intérpretes de los resultados de las pruebas diagnósticas (incluida la PET) fueran ciegos a los datos de la prueba de referencia, ni que los que realizaron la prueba de referencia fueran ciegos a los datos clínicos o de pruebas diagnósticas.

CONCLUSIONES: **1)** En dos grupos de pacientes diestros, con diagnóstico de mTLE unilateral, el rCMRGlú medio se encontró significativamente disminuido en la región mesotemporal ipsilateral al foco epileptógeno. **2)** Los pacientes con foco izquierdo mostraron, además, disminución del rCMRGlú en regiones temporales adyacentes. **3)** Los test neuropsicológicos de los pacientes con foco izquierdo fueron peores que los del grupo con foco derecho. La depresión neocortical del rCMRGlú izquierdo representaría la zona deficitaria que Lüders y Awad conceptualizaron como remota pero anatómicamente conectada con el foco epiléptico. No existen datos sobre la conectividad entre el hipocampo y las áreas humanas del lenguaje que expliquen la disminución del rCMRGlú en el área de Broca. Se ha comprobado, sin embargo, durante cirugía abierta, que estas áreas corticales poseen funciones en el lenguaje. La depresión metabólica de las mismas se relacionaría con el empeoramiento del lenguaje en los pacientes con foco izquierdo. Algunos autores han demostrado recientemente la mejoría de estos déficits tras hipocampectomía proponiendo como explicación una inhibición neocortical remota ejercida por la región mesotemporal epileptógena.

Ref. 30

TÍTULO: The value of PET scan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities.

AUTORES: Selim R. Benbadis, Norman K. So, Mohamed A. Antar, Gene H. Barnett, Harold H. Morris.

FUENTE: Arch. Neurol. 1995; 52: 1062-1068.

ÁREA GEOGRÁFICA: Cleveland. Ohio. EE.UU.

OBJETIVO: Averiguar la lateralización con PET interictal en pacientes con anomalías epileptiformes bitemporales (BTE).

DISEÑO: Estudio retrospectivo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (TLE) intratable y anomalías ictales o interictales en el EEG de superficie referentes a lateralización del foco, que requirieron la implantación de electrodos profundos temporales para el diagnóstico. El análisis abarcó los años 1990-1992, incluyendo en total a 25 pacientes que además contaban con PET.

INTERVENCIÓN: **1) EEG profundo** guiado por resonancia magnética (RMN). Los electrodos profundos fueron implantados en la amígdala e hipocampo anterior y posterior de cada lóbulo temporal lográndose 24 contactos que abarcaron las áreas lateral y medial. Se utilizaron registros referenciales y bipolares tanto en fase ictal como interictal con registros continuos de 24 h. y registro de vídeo desde 5 a 19 días. El tratamiento anticonvulsivante fue suspendido o reducido, medida que se ha comprobado no altera la exactitud de localización del foco epileptogénico. Se analizaron las convulsiones clínicas, auras y convulsiones parciales complejas. Se ignoraron las convulsiones subclínicas. **2) Scan PET:** se realizó 18FDG-PET en período interictal en condiciones basales y ojos cerrados y siempre antes de la implantación de los electrodos profundos. Las imágenes se tomaron 20 y 40 minutos después de la inyección de un bolo de 5-10 mCi de 18-fluorodeoxyglucosa. Se realizó monitorización continua con EEG durante todo el estudio. Los scans fueron interpretados por 3 observadores que desconocían el resultado del EEG profundo. Se consideró que existía lateralización cuando se identificaba un área de hipometabolismo significativa (asimetría del 20% o más). **3) Cirugía:** se recomendó lobectomía temporal si existía un único lado de comienzo de las convulsiones o si uno de ellos tenía al menos un 80% de predominancia registrada en el EEG profundo. **4) En las RMN** se consideraron criterios de lateralización la apreciación visual de atrofia hipocámpica, el aumento de señal en las estructuras mesiales o ambas. **5) Test de Wada** (inyección intracarotídea de amobarbital) se realizó a todos los enfermos del estudio. Durante el período de efecto de la droga se efectuaron tests múltiples concluyéndose la lateralización de la memoria en 23/25 pacientes.

RESULTADOS: **1) Hallazgos en la PET:** 1.1) En el 67% de pacientes se encontró lateralización acorde con la mostrada por los electrodos profundos (5 del lado derecho, 5 del lado izquierdo) en el sentido de hipometabolismo marcado o moderado a nivel temporal. En el 33% restante no existió concordancia, no siendo definitiva la información de los electrodos profundos. 1.2) En cuanto a lado predominante de comienzo de las convulsiones existe una sensibilidad del 67% si hay concordancia entre el hipometabolismo detectado por PET y el EEG lateralizado, una especificidad del 60% y un valor predictivo del 91%. **2) Predictores de pronóstico quirúrgico:** De los 14 pacientes que sufrieron lobectomía temporal basándose en la selección por parámetros del EEG profundo, 9 quedaron libres de convulsiones y 1 las presentó raramente (71% de éxito). En caso de concordancia entre PET + EEG profundo el porcentaje de éxito se eleva al 78%.

OBSERVACIONES: Limitaciones del estudio: **1)** La definición de epilepsia bitemporal no es universal y puede basarse en diferentes criterios: datos neurofisiológicos, volumetría hipocámpica, resonancia magnética, otros. Por tanto, las poblaciones analizadas en los diferentes estudios pueden variar mucho según el criterio utilizado para el diagnóstico. **2)** Los hallazgos pueden aplicarse exclusivamente al análisis cualitativo visual de la PET y no ser válidos con técnicas que utilicen análisis cuantitativos o trazadores diferentes de la 18 FDG.

3) Los datos del EEG profundo han sido analizados después de poseer información sobre los hallazgos de la RMN o de la PET y no fueron, por tanto, ciegos.

CONCLUSIONES: Aunque en el 20-35% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se aprecian anomalías bitemporales, ello no es, en sí mismo, una contraindicación para la intervención quirúrgica ya que el 80% de ellos presentan un lado exclusivo o predominante de comienzo de las convulsiones. La decisión de practicar lobectomía temporal basándose en el estudio del EEG profundo puede verse reforzada al apoyarse en tests independientes no invasivos. Tanto la PET como la RMN han demostrado ser eficaces en la localización de focos epileptogénicos de pacientes con TLE en los diferentes trabajos publicados, aunque nunca lo suficiente como para ofrecer porcentajes de éxito importantes. En este estudio se comprueba que la lateralización en pacientes con BTE es menor que en aquellos con anomalías estrictamente unilaterales, lo cual era esperable. Seguramente la PET, en este contexto, sea el mejor ayudante del EEG profundo para el diagnóstico (el porcentaje de éxito postquirúrgico aumentaría desde el 71 al 78%). La PET o resonancia magnética que lateralizan al lado contrario que los electrodos profundos son un mal indicador de pronóstico tras cirugía, y ésta es quizá la utilidad más importante del uso del PET en este contexto. Simultáneamente., una convergencia completa entre EEG profundo, PET y resonancia magnética no garantiza completamente el buen pronóstico quirúrgico.

Ref. 31

TÍTULO: Infantile Spasms III. Prognostic Implications of Bitemporal Hypometabolism on Positron Emission Tomography.

AUTORES: Harry T. Chugani, Ednéa Da Silva, Diane C. Chugani.

FUENTE: Ann Neurol 1996; 39: 643-649.

ÁREA GEOGRÁFICA: Michigan. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Este estudio prospectivo está diseñado para evaluar clínicamente los resultados de la exploración FDG-PET, en la predicción del pronóstico de los niños con espasmos infantiles criptogénicos no susceptibles de tratamiento médico o quirúrgico.

ANÁLISIS: 18 enfermos con espasmos infantiles criptogénicos no susceptibles de tratamiento médico (edad media: 2 años, 3 meses + 1 año, 4 meses) fueron explorados con FDG-PET de forma interictal. La media de comienzo de los espasmos fue a los 4,9 meses de edad. La evaluación prequirúrgica consistió en EEG, vídeo-EEG, potenciales evocados somatosensoriales del nervio mediano, RM y PET. También se les realizaron pruebas metabólicas para errores congénitos, anomalías cromosómicas, desórdenes neurocutáneos y otras pruebas de condiciones clínicas asociadas con los espasmos. Estos 18 enfermos tuvieron hipometabolismo temporal, lo que en unión de las pruebas clínicas y EEG hizo que no se consideraran candidatos a la cirugía. Las imágenes PET (con monitorización EEG) se tomaron durante el sueño natural o tras sedación. Se analizaron a largo plazo los resultados cognitivos y el número o carácter de las crisis espasmódicas en 14 de los 18 sujetos (media de 3 años y 11 meses de seguimiento). Las imágenes PET fueron analizadas visualmente, también se realizaron análisis cuantitativos dibujando regiones de interés (ROI) en varias estructuras neuroanatómicas en 12 pacientes. La concentración local tisular de radiactividad fue normalizada respecto al hemisferio cerebral ipsilateral, estos valores fueron comparados con ratios obtenidas de modo similar en 10 sujetos normales de la misma edad.

RESULTADOS: Las imágenes anatómicas del TAC y la RM no mostraron anomalías en 11 de los 18 niños, se observó atrofia cerebral difusa en 7 niños. No existían anomalías focales; 13 niños tuvieron hypersarritmia, la monitorización con vídeo-EEG mostró epileptogénesis bilateral y frecuentemente multifocal o bien no mostró comienzo focal de las crisis. Todos los niños tuvieron un retraso del desarrollo importante que no mejoraba con el transcurso del tiempo. Las crisis continuaron (excepto en 1 paciente). El desarrollo del lenguaje había sido mínimo o ausente en estos niños, sólo 4 podían andar y ninguno podía utilizar el cuarto de baño de forma autónoma; 10 de los 14 niños seguidos durante más de 3 meses cumplieron los criterios DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) para desórdenes autísticos. Los otros 4 también tenían impedimentos comunicativos y comportamiento estereotipado. La PET mostró concentraciones locales de radiactividad significativamente disminuidas en el giro superior temporal e hipocampo (bilateralmente) con $p < 0,001$ e hipermetabolismo en el n. lenticular con $p < 0,05$.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se trata de una evaluación de la capacidad predictiva pronóstica y las pruebas fueron las mismas para todos los enfermos. Hubo un control interno para los resultados de la PET, pero no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones.

CONCLUSIONES: La FDG-PET permite, en conjunto con otras pruebas, una evaluación clínica fiable de estos grupos de enfermos con espasmos criptogénicos, en los que la falta de lateralización y focalidad no les hace candidatos a tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, la PET es un buen índice pronóstico ya que a largo plazo los resultados en estos niños son pobres y la mayoría de ellos son autistas.

Ref. 32

TÍTULO: Is ^{11}C -flumazenil PET superior to ^{18}F FDG PET and ^{123}I -iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy?

AUTORES: R. M. Chr. Debets, B. Sadzot, J. W. van Isselt, G. J. F. Brekelmans et als.

FUENTE: J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 141-150.

ÁREA GEOGRÁFICA: Holanda y Bélgica.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Determinar la contribución de la ^{18}F FDG PET, la ^{11}C -flumazenil PET y la ^{123}I -iomazenil SPECT a la evaluación prequirúrgica de pacientes epilépticos con crisis complejas parciales intratables médicamente; 23 enfermos de epilepsia que fueron considerados candidatos para cirugía del lóbulo temporal fueron evaluados prequirúrgicamente.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 34 años. Se utilizaron como criterios de diagnóstico no invasivo: 1) semiología de las crisis a través de vídeo ictal; 2) EEG ictal e interictal en cuero cabelludo; 3) RM. Los criterios invasivos (fase 2 del estudio) fueron: 1) test amytal (amobarbital sódico); 2) en 5 enfermos en los que no había precisión diagnóstica en la localización del foco se utilizó EEG con electrodos intracerebrales y subdurales (DEEG), en todos los enfermos se realizó ^{18}F FDG PET y ^{11}C -flumazenil PET interictal (sin medicación BZ=benzodiazepina); 19 enfermos fueron investigados con ^{123}I -iomazenil SPECT. La PET y la SPECT no se tuvieron en cuenta para el diagnóstico prequirúrgico. Las imágenes de RM fueron revisadas por al menos 2 radiólogos ciegos a la lateralización mostrada por la EEG. Las imágenes de la PET fueron revisadas por dos observadores (uno ciego a los datos clínicos del paciente). El análisis de los datos PET se hizo visualmente y por evaluación semicuantitativa de las imágenes metabólicas para la simetría del consumo de glucosa y de la ligazón del ^{11}C -flumazenil entre regiones homólogas de los 2 hemisferios. Se consideró anormal un estudio PET si 2 cortes consecutivos mostraban un decremento relativo del metabolismo de la glucosa o de la captación del ^{11}C -flumazenil. La asimetría entre regiones homólogas se calculó como $[(R-L)/(R+L)]*200$ y se computó como ligera (5 a 14,9%), moderada (15 a 29,9%) o severa (>30%). La SPECT fue realizada interictalmente con un antagonista BZ (^{123}I -iomazenil) en estado libre de drogas BZ. Las imágenes SPECT fueron evaluadas por dos observadores independientes, en caso de desacuerdo se mostraban a un tercer investigador, se evaluaron para asimetrías focales importantes o regionales, tales asimetrías no se encontraron en un control normal de 9 sujetos. Los resultados quirúrgicos se evaluaron según la escala de Engel (clases 1-4). El seguimiento de los enfermos fue de 1 año de media.

RESULTADOS: 18 pacientes tuvieron hallazgos convergentes tanto en la semiología clínica, EEG ictal e interictal y RM de modo que permitieron la cirugía sin electrodos de profundidad (DEEG). En 5 enfermos con insuficiente precisión en la localización se utilizó DEEG. La RM mostró anomalías en 22 de los 23 enfermos, de ellos 18 tenían esclerosis mesial-temporal. La FDG-PET mostró una gran área de hipometabolismo en el lóbulo temporal epileptogénico en todos los casos, con una extensión fuera de ese lóbulo además en 10 de los 23 enfermos (sólo en 1 de estos 10 enfermos, la DEEG mostró anomalías extratemporales concordantes). No hubo desacuerdo entre los investigadores sobre cuál lado del cerebro estaba afectado utilizando la PET. Se comparó la FDG-PET con los resultados de la EEG, en ninguno de los enfermos hubo un inicio ictal temporal relacionado con el máximo hipometabolismo en el área mesial-temporal. En contraposición, la región anormal indicada por la ^{11}C -flumazenil-PET fue mucho más limitada en extensión, incluso al compararla con la DEEG. La extensión del área anormal fuera del lóbulo sometido a cirugía se detectó sólo en 2 pacientes con la ^{11}C -flumazenil-PET y fue menos pronunciada comparada con la anomalía intratemporal.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes, pero no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de las otras exploraciones.

CONCLUSIONES: En 21 enfermos se obtuvo material suficiente histológico, en 17 se detectó esclerosis mesial temporal, en otro un oligodendroglioma, en otro una malformación vascular y en 2 no hubo hallazgos. Aunque los 21 enfermos con anomalías patológicas mostraban zonas hipometabólicas con FDG-PET y una captación disminuida de ^{11}C -flumazenil, no hubo una fuerte correlación entre los diagnósticos anatomopatológicos y las áreas funcionales anormales detectadas por la PET. Ambos métodos PET indicaron con fiabilidad el lóbulo temporal epileptogénico. La ^{11}C -flumazenil-PET no resultó superior a la FDG-PET. La ^{123}I -iomazenil SPECT interictal fue muy inexacta en localizar el lóbulo temporal afecto.

Ref. 33

TÍTULO: Postsurgical Outcome of Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures and Temporal Lobe Hypometabolism on ¹⁸FDG-Positron Emission Tomography.

AUTORES: Dominique Delbeke, Sandra K. Lawrence, Bassel W. Abou-Khalil, Bennett Blumenkopf, Robert M. Kessler.

FUENTE: Invest Radiol 1996; 31: 261-266.

ÁREA GEOGRÁFICA: Tennessee. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo.

INTERVENCIÓN: El propósito de este estudio es evaluar la relación entre un foco de hipometabolismo del lóbulo temporal, incluyendo una comparación entre asimetría mesial y lateral por medio de la ¹⁸FDG PET y el resultado quirúrgico en pacientes con crisis epilépticas parciales no controladas médicamente. Se revisaron las historias clínicas, los EEG, hallazgos radiológicos y resultados quirúrgicos junto con los hallazgos anatomopatológicos en 38 enfermos (con un seguimiento de 36 ± 11 meses) que habían sido explorados por una FDG-PET interictal y luego habían tenido una resección temporal subsiguiente

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 33 ± 10 años. El protocolo estándar prequirúrgico comprendía una EEG con circuito cerrado de TV (EEG-CCTV) ictal e interictal, RM, una batería de tests neuropsicológicos y un test de amital sódico intracarotideo para determinar la lateralización del lenguaje y la memoria. Se utilizaron electrodos en el foramen oval cuando el foco epileptogénico era temporal pero no estaba bien lateralizado. Electrodos en parrilla (con/sin electrodos en línea) subdurales se utilizaron en enfermos con focos en el hemisferio dominante y en pacientes cuya lateralización del foco era conocida, pero no su localización. Los enfermos que tenían electrodos subdurales fueron sometidos a estimulación eléctrica para localizar las funciones corticales y reproducir el aura epiléptica o los síntomas y signos iniciales de la crisis. Electrodos de profundidad (DEEG) se utilizaron sólo en 1 enfermo. Los enfermos que no tuvieron colocados electrodos subdurales, tuvieron electrocorticografía intraoperatoria para guiar la resección quirúrgica; 18 de los 38 enfermos fueron monitorizados con EEG durante la fase de distribución de la FDG para excluir actividad ictal. Los enfermos estaban sometidos al menos a una medicación antiepiléptica. Todas las imágenes PET fueron interpretadas independientemente por dos observadores experimentados que no conocían los hallazgos clínicos ni electroencefalográficos, la interpretación se realizó en conjunción con la RM para evaluar la presencia de una lesión estructural. Se dibujaron regiones de interés (ROI) para evaluar la actividad en la parte mesial y lateral de los lóbulos temporales, utilizando imágenes espejo para el lado derecho e izquierdo. El índice de asimetría fue calculado: $AI=(L-R)/0,5(L+R)$, siendo R=derecho y L=izquierdo. Se consideró significativo un AI superior o igual al 15%. Una lesinectomía se realizó en 4 pacientes que mostraban una lesión estructural por RM y una correspondiente región de hipometabolismo. En 1 enfermo la RM mostró una gran lesión que se extendía posteriormente en el atrium del ventrículo lateral y la lesionectomía requirió una resección neocortical transparietal. Los demás enfermos sufrieron una lobectomía temporal anterior estándar. Los resultados quirúrgicos se clasificaron según Engel: clase I=pacientes libres de crisis, clase II=pacientes casi libres de crisis, clase III=pacientes con reducción de más del 50% en sus crisis, clase IV=pacientes sin mejora significativa en las crisis. La mayoría de los enfermos tomaron al menos una medicina antiepiléptica durante los 2 años siguientes a la cirugía.

RESULTADOS: De los 36 pacientes que mostraron un foco temporal de hipometabolismo con más del 15% de asimetría respecto al lado contralateral, los resultados fueron: 61% libres de crisis (clase I), 33% con mejora notable (clases II y III) y un 6% no mejoraron (clase IV). El foco de hipometabolismo estaba de acuerdo con el foco epiléptico registrado por EEG no invasiva en 30 de los 36 enfermos (83%) y en 19 de los 22 pacientes (86%) con EEG invasiva. El AI (índice de asimetría) para el lóbulo temporal mesial fue significativamente más grande en el grupo de enfermos que quedaron libres de crisis comparados con los otros grupos. La sensibilidad de la PET fue del 97%, la especificidad del 93%, el VPN del 50%, el VPP del 94% y la exactitud diagnóstica del 92%. El valor predictivo positivo de la PET sola fue del

94% comparado con la PET+EEG no invasiva, que fue del 93%; todos estos valores se refieren a la capacidad de la PET para predecir la mejora postquirúrgica.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes y se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o EEG. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: Este estudio confirma que un foco de hipometabolismo temporal interictal detectado por la PET se asocia con un importante mejoramiento del control de las crisis tras cirugía en el 94% de los pacientes (34 de 36). El hipometabolismo en el lóbulo mesial temporal parece estar asociado con un resultado quirúrgico libre de crisis. Se trata de un estudio de gran interés que parece sugerir un alto valor predictivo de la PET para los resultados de la cirugía.

TÍTULO: Focal abnormalities detected by ^{18}F FDG PET in epileptic encephalopathies.

AUTORES: Colin D. Ferrie, Michael Maisey, Timothy Cox, Charles Polkey et als.

FUENTE: Arch Dis Child 1996; 75: 102-107.

ÁREA GEOGRÁFICA: Londres. Inglaterra.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Determinar la contribución de la ^{18}F FDG PET al diagnóstico de anomalías focales en encefalopatías epilépticas no detectadas por otras técnicas (clínica, EEG, RM); 32 niños de hasta 12 años con encefalopatías epilépticas fueron estudiados clínicamente, con EEG, RM y FDG-PET.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían 9 años de edad media y presentaban encefalopatía epiléptica de origen desconocido. El tratamiento con al menos 3 fármacos anticonvulsivos mayores había fallado y eran considerados candidatos potenciales para la cirugía. Tenían crisis mixtas generalizadas presentando un lento y difuso EEG con anomalías paroxísticas generalizadas o multifocales interictales (en los casos evolucionados); también presentaban anomalías EEG generalizadas ictales. Se incluyeron pacientes con crisis no localizadas pero que presentaban otras crisis típicas, también se incluyeron enfermos con signos focales neurológicos equívocos o poco definidos. Se excluyeron los enfermos con crisis localizadoras excepto si ocurrían antes del comienzo de espasmos infantiles o en aquellos pacientes clasificados como epilepsia mioclónica grave en los que los síntomas focales ictales son característicos. Fueron excluidos los enfermos que presentaban asimetrías consistentes o anomalías focales en el EEG, igualmente los que tenían un déficit neurológico claramente focal o aquellos que las técnicas de imagen mostraban anomalías focales u otras que impidieran la cirugía. Se excluyeron condiciones metabólicas específicas. Se hizo una clasificación de las epilepsias utilizando vídeo-EEG (incluso durante el sueño) según la Liga Internacional Contra la Epilepsia; además, los pacientes se dividieron de acuerdo a si un particular síndrome era típico o atípico. La clasificación fue ciega a los hallazgos de la PET o la RM. Todos los pacientes fueron sometidos a RM, en aquellos pacientes sin hallazgos focales en la RM o anomalías que impidieran la cirugía se les realizó una FDG-PET con monitorización EEG durante la captación del trazador al objeto de clasificar las imágenes como ictales o interictales. A los pacientes que presentaron actividad paroxística frecuente en el EEG antes o durante los 10 primeros minutos de la captación de la FDG o a los que estaban agitados se les administró diazepam intravenoso. Las imágenes de RM y PET fueron inspeccionadas de forma ciega a los datos clínicos y ciegas a los datos de una de las dos técnicas. Las ROI (regiones de interés) se seleccionaron utilizando un atlas anatómico cerebral, utilizando un criterio más bien anatómico que funcional. El análisis PET fue semicuantitativo. Los estudios FDG-PET en adultos con crisis parciales sugieren que una asimetría metabólica superior al 15% en regiones homólogas corticales es anormal, éste fue el criterio utilizado en este trabajo. Las anomalías difusas o bilaterales se detectaron por inspección visual de las imágenes PET debido a la dificultad de su detección por medios semicuantitativos.

RESULTADOS: 5 pacientes con defectos metabólicos focales tuvieron asimetrías de poca importancia (sin anomalías en las señales) en el lóbulo temporal en RM, que fueron congruentes con los hallazgos PET en sólo 3 casos. En 15 enfermos el metabolismo fue normal. En el síndrome de Lannox-Gastaut postespasmos (n=3) hubo 2 hipometabolismos unilaterales focales. En el Lannox-Gastaut postespasmos atípicos (n=4) también hubo 2 hipometabolismos unilaterales focales y un extenso hipermetabolismo unilateral (ictal). En el Lannox-Gastaut típico (n=5) la PET fue normal. En el Lannox-Gastaut atípico (n=4) hubo 2 hipometabolismos unilaterales y 1 hipometabolismo bilateral asimétrico. En la epilepsia mioclónica grave típica (n=6) hubo 1 hipometabolismo unilateral, 1 hipometabolismo bitemporal y 1 hipometabolismo difuso. En la epilepsia mioclónica grave atípica (n=2) hubo 1 hipometabolismo bilateral asimétrico. En la epilepsia atípica mioclónica-astática (n=2) hubo 1 hipometabolismo focal unilateral. En la epilepsia no clasificable (n=6) hubo 3 hipometabolismos unilaterales y 1 hipometabolismo bilateral. Total de hipometabolismos focales=8 de

32 enfermos. Total de hipometabolismos unilaterales o asimétricos no focales=6 de 32 enfermos.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes, y se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de las otras exploraciones. No hubo grupo control por razones éticas al tratarse de niños.

CONCLUSIONES: Algunos niños con encefalopatías epilépticas que se pensaba previamente que tenían crisis generalizadas primarias o crisis debidas a patología multifocal pueden tener origen cortical unifocal, este origen unifocal puede ser susceptible de cirugía.

TÍTULO: Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with cryogenic temporal lobe epilepsy.

AUTORES: Massimo Franceschi, Giovanni Lucignani, Angelo Del Sole, Chiara Grana, Sergio Bressi, Fabio Minicucci, Cristina Messa, María Paola Canevini, Ferruccio Fazio.

FUENTE: Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1995; 59: 427-431.

ÁREA GEOGRÁFICA: Ciudad de Milán. Italia.

HIPÓTESIS/OBJETIVO: El objetivo del estudio es evaluar la utilización de glucosa por diferentes regiones cerebrales en pacientes epilépticos durante períodos intercrisis. Y ello en sujetos libres de tratamiento, con lo que se evitan las modificaciones inducidas por éste en el tejido neuronal.

DISEÑO: Serie de casos. Estudio no ciego. Pruebas de referencia: datos clínicos, electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM).

INTERVENCIÓN: Realización de PET con [¹⁸F] FDG a 13 pacientes consecutivos con diagnóstico de epilepsia criptogenética del lóbulo temporal (ECLT). El diagnóstico está basado en criterios estándar (clínica + EEG) y se realizó de novo, con lo que los pacientes se encontraban vírgenes de tratamiento. Idéntica intervención se llevó a cabo en 13 sujetos control sanos, sin historia previa de convulsiones o ingesta de fármacos. Las imágenes de la RM del cerebro, en ambos grupos, fueron normales.

ANÁLISIS: Se utilizó [¹⁸F] FDG con una pureza radioquímica superior al 95%. El tomógrafo utilizado fue el modelo ECAT 931/04-12 (CPS/SIEMENS) con campo transversal de 55,5 cm. y axial de 5,4 cm. Todos los pacientes se estudiaron en reposo. Se efectuaron 2 *scans* de transmisión consecutivos con ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga de 10 minutos de duración para medir los coeficientes de corrección de la atenuación de los fotones emitidos. Se inyectaron por vía IV 250 MBq de [¹⁸F] FDG. Tras 45-70 minutos se realizó la PET. Los datos se tomaron de dos tandas de 7 planos transaxiales equidistantes, paralelos a la línea órbito-meatal (grosor de cada plano 6,75 mm). La atenuación de los rayos gamma por los tejidos se corrigió mediante los coeficientes obtenidos previamente con el escáner de transmisión. El análisis de los datos de la PET fue hecho en una workstation SUN SPARC. Para el análisis estadístico de resultados se utilizó el programa SPSS.

RESULTADOS: **1)** Efecto de grupo estadísticamente significativo en los pacientes con ECLT tras ANOVA. **2)** Efecto regional, aunque no hemisférico, estadísticamente significativo en pacientes ECLT con aumento de la actividad metabólica bilateral a nivel de regiones laterales, polotemporales, tálamo, caudado, putamen/pálido, cíngulo anterior. Estas seis áreas constituyen la red bilateral con mayor poder de discriminación entre pacientes con ECLT y pacientes sanos.

OBSERVACIONES: **1)** Los resultados sorprenden porque estudios previos en pacientes con idéntica patología mostraron, en la mayoría de los casos, áreas de hipometabolismo temporal. Dichas áreas solían ser coincidentes con la localización de anomalías electroencefalográficas y con la lesión morfológica. **2)** Lo habitual era encontrar áreas hipermetabólicas no en los períodos intercrisis sino durante e inmediatamente después de una crisis. **3)** Las discrepancias entre este estudio y otros pudieran deberse: **3.1)** Los pacientes padecían epilepsia criptogenética y no sintomática, lo que implica menor severidad de la enfermedad y menor resistencia a fármacos, una vez se inicia el tratamiento. **3.2)** La enfermedad era leve. La epilepsia de larga duración o resistente a drogas acaba originando daños sobreañadidos sobre el tejido cerebral que distorsionan el metabolismo de éste. **3.3)** Los pacientes no estaban tomando medicación. Los referidos habitualmente en la literatura están medicados con una o más drogas, lo que induce un descenso del metabolismo cerebral de la glucosa. **4)** El metabolismo globalmente aumentado de las áreas cerebrales descritas en esta patología podría deberse a dos causas bien distintas entre sí. En primer lugar, a una activación generalizada de una red neuronal supresora de las descargas anómalas originadas por el foco epileptógeno. Contra esta hipótesis tenemos el hecho de que la patología de estos pacientes era leve y

además no habían sufrido episodios convulsivos en los tres días anteriores a la exploración con PET. En segundo lugar, y como hipótesis más verosímil, la hiperactividad generalizada de la corteza cerebral sería el trasfondo de una hiperexcitabilidad que acabaría provocando una descarga focalizada que posteriormente se generalizaría.

CONCLUSIONES: **1)** El estudio con PET de 13 pacientes diagnosticados de epilepsia criptogénica del lóbulo temporal, sin tratamiento previo, muestra hiperactividad difusa del córtex cerebral. Las 6 zonas con potencial discriminante respecto a sujetos sanos, debido a la significación estadística encontrada, son: regiones laterales, polotemporales, tálamo, núcleo caudado, putamen/globo pálido, cíngulo anterior. **2)** Las discrepancias halladas en este estudio respecto a otros publicados podrían deberse a la selección de pacientes, portadores de patología más leve y sin tratamiento previo. **3)** La hiperactividad del córtex manifestada por la PET podría responder a dos causas: **3.1)** Mecanismo de red activada supresora del foco epiléptico una vez éste se ha disparado. En estos pacientes, parece poco probable. **3.2)** Hiperexcitabilidad generalizada de la corteza que acabaría concretándose en el disparo de un foco epiléptico que originaría la descarga. Parecería la hipótesis explicativa más probable. **4)** Al objeto de deslindar cuál de las hipótesis mencionadas en 3) es la correcta se precisan estudios de seguimiento de los pacientes analizados así como descripción mediante PET de lo que ocurre en otros tipos de epilepsia.

Ref. 36

TÍTULO: FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy.

AUTORES: W.D. Gaillard, S. Bhatia, S.Y. Bookheimer, S. Fazilat, S. Sato, W.H. Theodore.

FUENTE: Neurology 1995; 45: 123-126.

ÁREA GEOGRÁFICA: Bethesda. Maryland. EEUU

DISEÑO: Serie de casos. Estudio no ciego. Prueba de referencia: telemetría EEG tras scalp esfenoidal y resonancia magnética (RM) T2 no volumétrica. *Gold standard:* análisis patológico del tejido temporal.

INTERVENCIÓN: Realización de resonancia magnética volumétrica (1.5-T) y PET con [18 F] FDG a 18 pacientes consecutivos con foco ictal temporal diagnosticado mediante telemetría EEG tras scalp esfenoidal. Ocho pacientes tenían un foco derecho y 10 izquierdo. La sintomatología referida en todos era de convulsiones parciales complejas asociadas, en ocasiones, a simples y/o generalizadas. Todos recibían tratamiento con anticonvulsivantes. El objetivo del estudio es: **1)** Describir los hallazgos de dos técnicas radiológicas, FDG-PET y resonancia magnética volumétrica, en pacientes con diagnóstico de certeza de foco epileptógeno temporal. **2)** Comparar ambas técnicas examinando la relación entre los hallazgos volumétricos de las áreas patológicas y su metabolismo.

ANÁLISIS: 1) Estudio PET. Llevado a cabo en período intercrisis y en situación de reposo. Se utilizó scanner modelo Scanditronix 2048-15B con campo axial de 5,5 mm. Tras inyección IV de 5 mCi de FDG y 30 minutos de latencia se realizaron 15 tomografías bilaterales en cortes de 6,6 mm. Se tomaron muestras de sangre arterial para medir el recambio metabólico local cerebral de glucosa (LCMRGlc en mgrs/glc/min/100 gr.). La duración del examen abarcó 2 períodos de 15 minutos. Se efectuó un scan previo con 68Ge/68Ga para medir los coeficientes de corrección de la atenuación de los fotones emitidos. Se analizaron con PET 176 regiones agrupadas en 13 pares de áreas. Se hizo especial hincapié en las 4 parejas de áreas que contienen las 74 regiones temporales. Se definió el índice de asimetría como (derecho-izdo)/[(derecho + izdo)/2] y en base a datos de voluntarios sanos se consideró que una asimetría mayor del 12,8% indicaba hipometabolismo regional. **2)** Resonancia magnética volumétrica. Se utilizó un scanner Signa 1.5-T, de General Electric Medical Systems, para efectuar cortes perpendiculares al plano órbita-meatal. El volumen del hipocampo se comparó con el establecido previamente para voluntarios sanos. Se consideró que existía atrofia hipocámpica si la ratio izda/dcha se encontraba desviada más de 2 DS respecto al valor de los sujetos sanos.

RESULTADOS: 1) Con el PET se apreció hipometabolismo focal temporal ipsilateral al foco EEG en 16/18 casos (89%). Las regiones más afectadas: inferior-lateral y mesial. En 5 casos el hipometabolismo se extendía a las regiones adyacentes de lóbulo frontal u occipital. **2)** Resonancia magnética volumétrica: 9 pacientes tenían atrofia hipocámpica absoluta ipsilateral al foco ictal. **3)** Todos los pacientes con atrofia hipocámpica absoluta tenían hipometabolismo temporal ipsilateral. Sin embargo, 6 pacientes con hipometabolismo en el PET no presentaban atrofia hipocámpica, incluso teniendo 2 de ellos lesión temporal estructural (encefalomalacia temporal/malformación vascular temporal). **4)** Tanto el PET como la RM volumétrica no mostraron alteraciones en 2 casos con RM T2 anómala. **5)** Cuatro pacientes tenían RM volumétrica anómala pero RM T2 normal. **6)** Nueve pacientes se sometieron a lobectomía temporal. En 6 el tejido mostró gliosis, pérdida neuronal y escasez de neuronas subcorticales. En 3 no se apreciaron alteraciones anatomopatológicas. La cantidad de tejido disponible para análisis no fue, en cualquiera de los casos, suficiente. De los 9 lobectomizados, 8 no han vuelto a tener convulsiones. **7)** La atrofia hipocámpica (RM volumétrica) y el índice de asimetría (PET) correlacionaron significativamente con el LCMRGlc en territorio temporal inferior mesial y lateral. No en áreas temporales medias y superiores.

OBSERVACIONES: Artículo desestructurado que introduce continuamente elementos imprevistos. Abarca excesivos objetivos: diagnóstico-descriptivos, diagnóstico-comparativos,

terapéuticos, pronósticos... Y todo ello con un número de pacientes escaso, *gold standard* reconocido por los propios autores insuficiente, e incluso posibles artefactos en la realización de las técnicas que invalidarían los resultados. Las conclusiones son, obviamente, tan inciertas como el conjunto del artículo.

CONCLUSIONES: **1)** Ambos tipos de resonancia magnética, volumétrica o T2, son equivalentes en la detección de anomalías focales en tanto que el PET proveería información adicional en el 22 % de pacientes. **2)** En caso de atrofia del hipocampo, la PET no provee datos extra. **3)** El hipometabolismo regional, medido con PET, es más fiable si se utiliza el índice de asimetría entre ambos lóbulos temporales que si se utilizan valores absolutos que no contemplan la variabilidad individual o el efecto de los fármacos antiepilépticos.

Ref. 37

TÍTULO: Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy.

AUTORES: W.D. Gaillard, S. Fazilat, S. White, B. Malow, S. Sato, P. Reeves, P. Herscovitch, W.H. Theodore.

FUENTE: Neurology 1995; 45: 1841-1847.

ÁREA GEOGRÁFICA: Bethesda. Maryland. EEUU.

HIPÓTESIS/OBJETIVO: Se ha demostrado que en ciertas condiciones patológicas algunas zonas del córtex cerebral muestran un desacoplamiento entre el flujo sanguíneo y el consumo local de glucosa. Se pretende demostrar que esto ocurre también en el córtex epileptogénico temporal durante períodos intercrisis mediante estudio funcional con tomografía por emisión de positrones (PET).

DISEÑO: Serie de casos. Estudio ciego. Pruebas de referencia: telemetría EEG tras scalp esfenoide; resonancia magnética volumétrica (RMN 1.5-T), tomografía computerizada por emisión de fotón simple (SPECT). *Gold standard:* Datos de PET proporcionados por 10 voluntarios sanos.

INTERVENCIÓN: Realización de FDG-PET y ¹⁵O-PET a 20 pacientes con foco ictal temporal demostrado por EEG y clínica de convulsiones parciales complejas asociadas, en ocasiones, a simples y/o tónico-clónicas generalizadas. Diez pacientes presentaban foco izquierdo y 10 derecho. Todos recibían tratamiento con anticonvulsivantes.

ANÁLISIS: **1)** Realización de RMN 1.5-T midiendo los volúmenes del hipocampo. Lectura de resultados realizada por dos observadores ciegos a la identidad de los pacientes con resultado de acuerdo entre ambos. **2)** Realización de PET con Scanditronix 2048-15B con resolución axial de 5-6 mm. Tras *scan* previo con ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga para medir los coeficientes de corrección de la atenuación de los fotones emitidos se realizaron 15 tomografías bilaterales en cortes de 6,6 mm. Para medir el flujo sanguíneo se administró inyección IV de bolo de 30-mCi de agua marcada con ¹⁵O, tomándose datos durante los 4 minutos siguientes. El procedimiento se repitió 12 min. más tarde desplazando la cabeza 3,3 mm. al objeto de obtener un set completo de 30 planos de corte. Inmediatamente se realizó inyección IV de 5 mCi FDG tomando datos en dos períodos de 15 min. **3)** Se practicó SPECT (inyección IV de 10 mCi ^{99m}Tc) con cámara Siemens 3700 dos semanas después del PET. Sus resultados fueron interpretados por tres investigadores desconocedores de la identidad del paciente o de los resultados EEG. **4)** Los datos del FDG-PET y ¹⁵O-PET fueron superpuestos y analizados por un profesional ajeno a los hallazgos electroencefalográficos. Se consideraron patológicos índices de asimetría superiores a 2DS respecto a 0,128 para FDG-PET y 0,179 para ¹⁵O-PET.

RESULTADOS: **1)** Disminución significativa de la captación de glucosa en las 4 regiones temporales ipsilaterales al foco EEG. **2)** Disminución significativa del flujo sanguíneo en 3 de estas 4 áreas. **3)** El descenso del metabolismo de glucosa es significativamente mayor en la región temporal lateral inferior ipsilateral que el descenso del flujo sanguíneo, en tanto que en la región mesial inferior la diferencia es menos pronunciada. **4)** La *ratio* metabolismo de glucosa/flujo sanguíneo ipsilateral comparado con el contralateral fue significativamente diferente en la región temporal lateral inferior aunque no en el resto de regiones temporales, aunque existía tendencia a que este *ratio* sea más bajo. Esta asimetría no se encuentra en los individuos normales. En algunos pacientes, no todos, otras áreas corticales mostraron disminución en el *ratio* mencionado. **5)** El 80% de los pacientes mostraron hipometabolismo temporal ipsilateral al foco EEG, extendido, en seis de ellos, a regiones adyacentes al área temporal. **6)** Diez pacientes (50%) mostraron hipoperfusión cortical focal en el ¹⁵O-PET. En 8 casos ipsilateral y localizado en áreas temporales y/o extratemporales y en 2 casos contralateral. **7)** El SPECT mostró hipoperfusión focal en el 45% de pacientes, adecuadamente lateralizada en 3 y falsamente lateralizada en 2. En los que se lateralizaba correctamente, existía concordancia de hallazgos FDG-PET y ¹⁵O-PET

CONCLUSIONES: **1)** El estudio sugiere desacoplamiento entre flujo sanguíneo y metabolismo en los períodos intercrisis a nivel de las regiones temporales epilépticas. Ello ocurre a expensas de un metabolismo proporcionalmente disminuido respecto al flujo. Este hallazgo ha sido tanto confirmado como rebatido en otros estudios. La diferente sensibilidad de las técnicas utilizadas podría justificar la disparidad. **2)** La FDG-PET utilizada en este estudio proporciona una información más fiable que la obtenida en estudios anteriores por los propios autores. **3)** Los datos encontrados apoyan la hipótesis de que el flujo sanguíneo y metabolismo de glucosa se encuentran alterados en el córtex temporal epileptógeno.

TÍTULO: Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy.

AUTORES: Susan S. Ho, Samuel F. Berkovic, Salvatore U. Berlangieri, Mark R. Newton, Gary F. Egan, Henri J. Tochon-Danguy, W. John Mckay.

FUENTE: Ann Neurol 1995; 37: 738-745

ÁREA GEOGRÁFICA: Melbourne, Victoria, Australia.

HIPÓTESIS/OBJETIVO: Describir la utilidad de la SPECT ictal y de la PET interictal para la localización de focos epileptógenos temporales en la evaluación prequirúrgica de los pacientes afectados valorando: **1)** redundancias en la información que proveen ambas técnicas. **2)** sensibilidad de ambas.

DISEÑO: Estudio retrospectivo de 35 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (TLE) bien lateralizada comparando la sensibilidad de dos técnicas: tomografía de emisión de fotón simple (SPECT) con 99m Tc-HMPAO que informa indirectamente de los cambios de flujo sanguíneo que puede haber sufrido el tejido cerebral, y tomografía de emisión de positrones (PET) con 18 FDG que mide los cambios del metabolismo cerebral de la glucosa. El SPECT se realizó en período ictal y el PET en período interictal.

INTERVENCIÓN: **a)** Se han revisado los PET ictales y SPECT interictales llevados a cabo durante el período 08/1992-02/1994 de 35 pacientes con foco epileptógeno temporal bien lateralizado en la exploración. La identificación inequívoca del foco se realizó combinando los siguientes factores: características clínicas de las convulsiones, EEG ictal, resonancia magnética (RMN) y estudio neuropsicológico. En 5 casos además se colocaron electrodos profundos. La mayoría de pacientes sufrió resección del foco epileptógeno manteniéndose libre de síntomas un año tras la cirugía. **b)** La SPECT ictal se practicó simultáneamente a vídeo-EEG inyectando 550-700 MBq de 99m Tc-HMPAO, realizándose el scanner dentro de las 2 h. siguientes a la inyección. Las imágenes coronales se reconstruyeron en un plano perpendicular a una línea trazada por la superficie interior del polo frontal hasta la región más posterior del polo occipital. **c)** La PET se realizó en período interictal, con los pacientes tomando su dosis habitual de antiépilépticos. Se les suministró 260-370 MBq IV de FDG, tomándose planos paralelos órbito-meatales de 3,375 mm de grosor. La reconstrucción se efectuó de manera superponible a la usada en la SPECT.

ANÁLISIS: **1)** Los datos recogidos fueron analizados por dos pares de observadores ciegos a la identidad y patología de los enfermos, seleccionados en base a su experiencia en interpretación de las técnicas. El orden de presentación fue randomizado y se utilizó una escala de 5 a 1 para la identificación de la lateralización del foco (5=lateralización segura, 4=probable, 3=posible, 2=probablemente normal, 1=normal). En una primera vuelta se consideraron válidos los scans con puntuación de 4 o más. En una segunda vuelta los de 3 o más. El desacuerdo entre observadores fue revisado antes de llegar a dar una puntuación final. Del resultado de todo ello se concluyó la lista de verdaderos positivos, falsos positivos y falsos negativos del estudio. **2)** Se usó el test de Fisher con nivel de significado de p menor de 0,05 y test de kappa de Cohen: menor de 0,4=desacuerdo; 0,4-0,75=acuerdo parcial, más de 0,75=acuerdo completo.

RESULTADOS: **1)** SPECT: la hiperperfusión ictal fue correctamente lateralizada en el 89% de pacientes (puntuación 4 o más). Cuando se aplicó puntuación de 3 o más, aumentó la sensibilidad al 94%. El acuerdo interobservador rindió un kappa excelente (0,83-1). **2)** PET interictal: el hipometabolismo se lateralizó correctamente en 63% de pacientes aplicando el criterio de 4 o más. En el 83% aplicando 3 o más. El kappa en este caso fue de 0,3-0,02. **3)** Comparación de la SPECT con la PET: fue significativamente (0,02) más sensible la SPECT que la PET en la determinación de la lateralización. Cabe observar que en los 2 únicos pacientes en los que fracasó la SPECT, la lateralización fue correctamente indicada por la PET. **4)** Correlación de hallazgos tomográficos con imágenes de resonancia magnética: 30/35 pacientes mostraron lesiones focales en la RMN. Al correlacionar este hallazgo con los de la PET, la

sensibilidad de éste aumentaba desde el 60 al 87% en el diagnóstico de lateralidad. Con la SPECT los porcentajes de acierto se mantenían similares. **5)** Correlación de hallazgos tomográficos con EEG: 19/35 pacientes mostraron EEG de superficie correctamente lateralizado. Al correlacionarlo con PET y SPECT estas pruebas no aumentaron su sensibilidad para detectar correctamente la lateralización.

OBSERVACIONES: Se trata de un análisis retrospectivo en el que los datos funcionales de las imágenes fueron utilizados, en su día, para tomar la decisión terapéutica. En consecuencia, las sensibilidades halladas no pueden ser extrapoladas al universo de pacientes con TLE.

CONCLUSIONES: **1)** La SPECT ictal ha sido una prueba de logística compleja no utilizada, por tanto, para el diagnóstico de lateralización en TLE. Con el reciente desarrollo de un método que permite la inyección rápida del isótopo durante las convulsiones, esta técnica se convierte en útil en aquellos pacientes sometidos a evaluación previa a cirugía. **2)** La SPECT ictal es más sensible y específico que la PET interictal a la hora de definir la lateralización en TLE. **3)** Si existen lesiones detectadas en el MRI, entonces tanto PET como SPECT tienen sensibilidades superponibles, ello ocurre por la estrecha relación entre lesiones anatómicas y metabólicas. **4)** Se observaron escasas falsas lateralizaciones con ambos tipos de neuroimagen. En el caso de la SPECT ello pudo ocurrir al combinar la información con los datos EEG y clínicos. En el caso de la PET por las diferencias interobservador. **5)** En este estudio parece apreciarse mejor el hipometabolismo medial más que el lateral, a la hora de definir el lado de la lesión temporal. Podría deberse a una elevada proporción de lesión patológica mesial (esclerosis hipocámpica) en estos enfermos. **6)** En la evaluación prequirúrgica de estos pacientes y tras EEG profundo y MRI se aconsejaría utilizar SPECT ictal si no aparecen anomalías en el MRI o bien PET si existe diseminación contralateral inmediata de la actividad epileptógena.

Ref. 39

TÍTULO: Double-blind stereo-EEG and FDG-PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related?

AUTORES: Giovanni Lucignani, Laura Tassi, Ferruccio Fazio, Laura Galli et als.

FUENTE: European J of Nucl Med 1996; 23 (11): 1498-1507.

ÁREA GEOGRÁFICA: Milán. Italia.

DISEÑO: Ensayo clínico controlado.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es evaluar en 16 enfermos con epilepsia parcial resistente al tratamiento médico que estaban en espera de tratamiento quirúrgico, la relación entre la FDG-PET interictal y los diferentes patrones estereo-EEG (SEEG) que caracterizan: a) la zona epileptógena; b) la zona irritativa, y c) la zona lesional.

ANÁLISIS: Todos los enfermos (n=16) de edad media de 29,8 años tuvieron un examen neurológico y físico y un EEG estándar en cuero cabelludo. La PET con FDG se realizó 24 horas después de la última crisis con monitorización EEG, se determinó la rCMRglu (tasa metabólica regional de glucosa en el cerebro) en cada región de interés (ROI). La RM fue normal en 10 enfermos (7 de ellos con esclerosis mesial-temporal en el examen histológico). En todos los enfermos se realizó vídeo-EEG, angiografía estereotáxica, ventriculografía y SEEG (realizada tras la PET), esta última se realizó con anestesia general utilizando el marco estereotáxico de Talairach y de 8 a 12 electrodos para alcanzar la corteza mesial y lateral, la exploración fue predominantemente temporal en 10 sujetos, frontal en 4 y frontotemporal en 2, la duración media de la exploración fue de 62 horas, se seleccionaron un total de 211 sitios de registro bipolar y al menos una crisis en cada enfermo fue registrada (de 1 a 22 crisis como límites). En 3 enfermos se hicieron biopsias de las lesiones identificadas por RM. Todos los enfermos estaban siendo tratados con drogas antiepilépticas. A todos los enfermos se les hizo EEG interictal ambulante y, durante el sueño, 15 de ellos tuvieron EEG ictal también. Hubo un grupo control de 17 sujetos sanos con edad media de 38,2 años que no tomaban medicación. La cuantificación de los datos metabólicos (PET) se hizo por médicos nucleares que no conocían los datos EEG ni el tipo de epilepsia y la evaluación de la actividad SEEG se hizo por neurólogos que no conocían los datos metabólicos. Se acoplaron los estudios FDG-PET y los datos SEEG en el mismo espacio estereotáxico utilizando un atlas estereotáxico. Se calcularon los valores medios normales de la rCMRglu en sujetos normales en múltiples ROIs. En cada enfermo los valores de la rCMRglu fueron calculados en las áreas exploradas por la SEEG. El análisis de los datos SEEG se hizo definiendo la zona epileptogénica (EZ), la zona irritativa (IZ) y la zona lesional (LZ) de forma independiente respecto a la RM. La LZ se definió por las ondas delta continuas, por ondas lentas continuas, a veces polirrítmicas o por una depresión muy importante del voltaje en las regiones corticales. La IZ se definió por las puntas o puntas-ondas (aisladas o agrupadas en cortas explosiones). La EZ se definió donde existía actividad rápida de bajo voltaje que ocurrían simultáneamente o antes de los síntomas críticos (en los 5 segundos iniciales). El análisis estadístico se hizo utilizando los sujetos normales para calcular valores-z utilizando la media de la rCMRglu con sus SD (desviaciones estándar). Los valores-z son $(X-M)/SD$, donde X es el valor del sujeto epiléptico en la región anatómica (AR) y M es la media del grupo control para esa región anatómica, la SD se tomó en las AR de los sujetos control. El análisis estadístico se hizo sobre las 211 observaciones en cada hemisferio, donde los datos PET y SEEG estaban disponibles. En el hemisferio contralateral al explorado por SEEG el análisis se hizo en las regiones simétricas a las exploradas por la SEEG. Valores-z menores de -2 se consideraron significativos de hipometabolismo y valores mayores de 2 significativos de hipermetabolismo. El coeficiente K se utilizó como medida de acuerdo.

RESULTADOS: Se detectó visualmente al menos un área de hipometabolismo en todos los sujetos enfermos. Hubo poco acuerdo entre las medidas cuantitativas de la FDG-PET del metabolismo regional y los hallazgos por SEEG. Tasas normales metabólicas se encontraron en el 62% de las áreas con actividad anormal SEEG (independientemente de que fuera irritativa, lesional o epileptogénica) y se encontraron tasas metabólicas anormales en el 23% de los casos en que la SEEG era normal.

OBSERVACIONES: No hubo sesgo de referencia ya que se hicieron las mismas pruebas a los enfermos. Se indica expresamente que los observadores de la PET fueron ciegos a los datos de la SEEG y clínicos, aunque sabían que el enfermo tenía epilepsia. Hubo grupo control.

CONCLUSIONES: Mientras que la interpretación visual de las imágenes PET interictales permitía con consistencia localizar un área de hipometabolismo temporal, los análisis regionales cuantitativos del metabolismo de la glucosa demostraron que tal hallazgo no está específicamente relacionado con ninguno de los 3 patrones SEEG, lo que sugiere heterogeneidad funcional y bioquímica dentro del área hipoperfundida/hipometabólica en pacientes epilépticos.

TÍTULO: Comparative study of interictal PET and ictal PET in complex partial seizures.

AUTORES: O.N. Markand, V. Salanova, R. Worth, H.-M. Park et als.

FUENTE: Acta Neurol Scand 1997; 95: 129-136.

ÁREA GEOGRÁFICA: Indianapolis. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es comparar la sensibilidad de la ^{99m}Tc -HMPAO SPECT ictal con la ^{18}F -fluoro-deoxiglucosa-PET interictal en la localización de los focos epileptógenos en pacientes con crisis parciales complejas no tratables médicamente (MI-CPS). Se realizó un análisis retrospectivo en pacientes con MI-CPS que sufrieron lobectomía temporal anterior desde enero de 1993 en adelante.

ANÁLISIS: 36 enfermos con CPS sin o con generalización secundaria. La FDG-PET interictal se evaluó buscando evidencia de hipometabolismo focal y la HMPAO-SPECT ictal para buscar anomalías focales de perfusión (hiper o hipoperfusión) por análisis visual. El foco epileptógeno se localizó combinando una batería de tests, tales como: semiología clínica, anomalías EEG ictales e interictales utilizando vídeo-EEG, RM, tests neuropsicométricos, test de activación por tiopental, test de amital sódico intracarotideo, SPECT ictal e interictal y FDG-PET interictal. Un mínimo de 3 crisis fueron registradas por el vídeo-EEG en todos, excepto 3 pacientes. En 64 enfermos se localizó el foco definitivamente debido a los hallazgos EEG ictales e interictales de forma no invasiva que fueron concordantes con la semiología, la RM, las imágenes funcionales y otros tests. Los otros 3 pacientes que o bien no tenían EEG localizador o donde existía discordancia entre varios tests, el foco se localizó por registros intracraneales de electrodos subdurales bilaterales. Los SPECTS ictales se realizaron con monitorización EEG. La PET se realizó tomando el paciente su medicación antiépiléptica con monitorización EEG. Todos las PETS y SPECTS fueron interpretadas por uno o más médicos con experiencia y especializados en Medicina Nuclear de forma ciega respecto al EEG u otros datos localizadores. Sabían que el paciente estaba sometido a evaluación prequirúrgica y si el SPECT era ictal o interictal. Las imágenes también fueron analizadas por dos neurólogos. Si había desacuerdo se llegaba a consenso. La PET y SPECT se interpretaron por análisis visual. Para el estudio estadístico se aplicó el test del Chi-cuadrado para comparar los datos categóricos (discretos) si el número total era mayor de 50. Si el valor esperado menor en cualquier celda de la tabla de 2X2 era menor de 5, se empleó la corrección de Yates. Para $n < 50$ el test exacto de Fisher fue utilizado en lugar del Chi-cuadrado. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS: Tanto la PET interictal como la SPECT ictal se obtuvieron en 36 enfermos con MI-CPS. La PET mostró hipometabolismo en 30 (83%) y en 2 enfermos un hipometabolismo cuestionable (6%). El SPECT interictal localizó correctamente el foco en 27 (75%) enfermos demostrando hiperperfusión ictal, mientras que en un enfermo (3%) la hiperperfusión estaba falsamente localizada. En 7 (19%) pacientes la SPECT ictal dio la localización probable demostrando hipoperfusión ictal en el lóbulo temporal apropiado. La sensibilidad de la SPECT ictal y de la PET interictal fueron 34/36 y 32/36, respectivamente (o $\text{Se} = 94\%$ y $\text{Se} = 89\%$), con diferencia no significativa ($\chi^2 = 0,18$, $\text{DF} = 1$, $\text{P} = 0,67$). En 6 pacientes (17%) las dos tecnologías fueron complementarias en la localización.

OBSERVACIONES: Puede existir sesgo de referencia ya que se trata de una Institución a la que acudían enfermos que iban a ser intervenidos de epilepsia. Se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos de localización. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: La FDG-PET interictal y la HMPAO SPECT ictal no tienen diferencias estadísticamente significativas en la localización del foco epileptógeno en enfermos con epilepsia temporal con crisis parciales complejas no tratables médicamente. En el 17% de los casos los dos métodos fueron complementarios.

Ref. 41

TÍTULO: Prospective Localization of Epileptogenic Foci: Comparison of PET and SPECT with Site of Surgery and Clinical Outcome.

AUTORES: Suzanne T. Mastin, Walter E. Drane, Robin L. Gilmore, Wendell R. Helveston et als.

FUENTE: Radiology 1996; 199: 375-380.

ÁREA GEOGRÁFICA: Florida. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es correlacionar prospectivamente los hallazgos de imágenes obtenidas a través de la ^{18}F -fluoro-deoxiglucosa-PET y la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT en pacientes con epilepsia parcial intratable.

ANÁLISIS: 42 enfermos con epilepsia parcial intratable (35 con focos epileptógenos no tumorales y 7 con tumores) de edad media de 29,8 años fueron operados o biopsiados con confirmación anatomopatológica; 25 enfermos fueron sometidos a FDG-PET (cualitativa) con medicación antiepiléptica y monitorización EEG. Los observadores sabían que el enfermo tenía epilepsia y tenían acceso a las imágenes de RM. La SPECT interictal se realizó en 33 enfermos utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (hexametil-propil-eneamina-oxima) con resolución superalta o superfina. Para la interpretación se utilizó una escala de colores, las imágenes fueron interpretadas prospectivamente por un observador (radiólogo especializado en Medicina Nuclear), se dio como positiva la SPECT si había más de un 11% de asimetría con focos de menor actividad sobre dos o más imágenes contiguas, una asimetría entre 1 y 11% se consideró sospechosa, aunque para los propósitos de este trabajo se consideró positiva. Se conocían las imágenes de RM y que los enfermos eran epilépticos. La SPECT postictal se realizó en 23 pacientes sin medicación antiepiléptica y con monitorización EEG y fue interpretada por el mismo observador que la SPECT interictal. Se comparó con la SPECT interictal siempre que se pudo. También se realizó una revisión retrospectiva de las imágenes (de PET y SPECT) de forma ciega por tres radiólogos especializados en Medicina Nuclear. Se sabía que el enfermo había tenido una intervención quirúrgica, se identificaron lugares con hipometabolismo (PET) o hipoperfusión (SPECT). Los enfermos fueron seleccionados para la cirugía combinando tests funcionales de imagen y de no imagen, cuando había discordancia se utilizó la EEG invasiva. Para propósitos estadísticos una correcta localización significó una imagen anormal en el área de la resección quirúrgica. Una localización incorrecta era si la imagen estaba fuera de ese área. Se calcularon de forma prospectiva y retrospectiva la sensibilidad, el valor predictivo positivo, el porcentajes de focos no localizados y el porcentaje de focos incorrectamente localizados. Los hallazgos de los tests se clasificaron como correctos, incorrectos o no suministradores de información. Los resultados prospectivos de la PET y de la SPECT interictal se compararon en los pacientes que habían tenido ambas pruebas. Una forma exacta del test estadístico de McNemar se aplicó dos veces al par de datos suministrados por las tecnologías (PET y SPECT), los resultados se compararon con pruebas apareadas también obtenidas prospectiva y retrospectivamente y se volvió a utilizar el test de McNemar. Por último, se usó la estadística k para determinar si la SPECT interictal prospectiva concordaba más de lo que se podría deber al azar con la PET y si tal acuerdo ocurría entre la información retrospectiva o prospectiva con una metodología determinada.

RESULTADOS: La sensibilidad fue del 60, 61 y 52%; el valor predictivo positivo fue del 83, 71 y 55% para la PET, la SPECT interictal y la SPECT postictal, respectivamente. La localización fue incorrecta en el 12, 24 y 43% de los enfermos con las mismas técnicas, respectivamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la capacidad de localización en la comparación con la PET y la SPECT interictal (localización correcta, $p=0,999$; localización incorrecta, $p=0,625$). Hubo una tendencia hacia más clasificaciones incorrectas con la SPECT interictal.

	PET	SPECT ictal	SPECT postictal
Se	60%	61%	52%
VPP	83%	71%	55%
Localización incorrecta	12%	24%	43%

OBSERVACIONES: No hubo sesgo de referencia ya que se hicieron las mismas pruebas a los enfermos. Se indica expresamente que los observadores de la SPECT o PET no fueron ciegos a las imágenes de RM y el diagnóstico clínico, sí al resto de los datos clínicos, histológicos o de otras pruebas. En el análisis retrospectivo se conocía que el enfermo había sido operado. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: La HMPAO-SPECT postictal tiene una baja sensibilidad y una alta tasa de localizaciones incorrectas. La HMPAO-SPECT interictal con 6-8 mm FWHM (resolución superalta o superfina) es una alternativa a la FDG-PET. Sin embargo, hay que tener en cuenta la tendencia a tasas más altas de falsa localización.

Ref. 42

TÍTULO: Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery Predicted by Statistical Parametric PET Imaging.

AUTORES: Ching-Yee Oliver Wong, Eric B. Geller, Eric Q. Chen, William J. MacIntyre et als.

FUENTE: J Nucl Med 1996; 37: 1094-1100.

ÁREA GEOGRÁFICA: Cleveland. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo.

INTERVENCIÓN: Este estudio retrospectivo está diseñado para evaluar clínicamente los resultados de la exploración FDG-PET, utilizando la estadística paramétrica, en la predicción de los resultados quirúrgicos en enfermos con epilepsia del lóbulo temporal.

ANÁLISIS: 17 enfermos con epilepsia del lóbulo temporal (edad media de 26,3 ± 11,7 años) tratados quirúrgicamente fueron explorados con FDG-PET de forma interictal. La evaluación prequirúrgica consistió en vídeo-EEG, PET, RM, test de Wada y tests neuropsicológicos y en 5 enfermos DEEG bitemporal. Se hicieron 2 grupos de enfermos: A=libre de crisis (n=13); B=no libre de crisis (n=4), tras un seguimiento de 6 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas de edad en ambos grupos. Las imágenes PET (con monitorización EEG) fueron transformadas en imágenes estadísticas paramétricas, con cada pixel representando un valor-z a través de utilizar la media y la SD (Standard Deviation=desviación estándar) de la distribución de contajes en cada pixel en cada paciente ($Z(x,y)=[I(x,y)-\mu]/\sigma$), que después se utilizaron en los análisis visuales y cuantitativos. (Los pixels de la mayoría de la sustancia blanca, ventrículos y fondo fueron excluidos utilizando un umbral del 50% respecto al máximo contaje). La distribución de contajes en los 20.000 pixels utilizados es gaussiana. Los valores-z fueron visualizados con intervalos de 0,5 SD (de -5 a +5 SD) para la interpretación visual. Se utilizó un umbral en los pixels entre -1,5 y -2 SD para evaluar la asimetría. El análisis cuantitativo se realizó utilizando los valores-z en el t-test de Student y en el análisis discriminante. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$ en todas las pruebas.

RESULTADOS: La media de los valores-z fue significativamente más negativa en las regiones anterolaterales (AL) y mesiales (M) en el lado operado que en lado opuesto en los pacientes del grupo A=enfermos sin crisis (AL: $p < 0,00005$; M: $p = 0,0097$), pero no fue así en el grupo B=enfermos con crisis (AL: $p = 0,46$; M: $p = 0,08$). Las imágenes estadísticas paramétricas lateralizaron correctamente a 16 de los 17 enfermos (94%); sin embargo, sólo la región antero-lateral (AL) fue significativa a la hora de predecir los resultados quirúrgicos ($F = 20,03$; $p < 0,00005$). Utilizando una cifra umbral o de corte de los valores-z de -1,5, las imágenes estadísticas paramétricas clasificaron correctamente al 92% de los lóbulos temporales de los enfermos del grupo A ($Se = 85\%$, $Sp = 100\%$) y al 88% de los del grupo B.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se trata de una evaluación de los resultados postquirúrgicos, pero no se indica expresamente que los observadores no fueran ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones.

CONCLUSIONES: La FDG-PET permite, a través del análisis estadístico-paramétrico, una evaluación clínica fiable de la lateralización en la epilepsia del lóbulo temporal y es también un indicador predictivo de confianza de los resultados clínicos postcirugía. Este estudio confirma el valor localizador de la PET en la epilepsia del lóbulo temporal así como su capacidad predictiva de resultados quirúrgicos.

Ref. 43

TÍTULO: Clinical Role of Positron Emission Tomography in Children With Tuberous Sclerosis Complex.

AUTORES: Pertti J. Rintahaka, Harry T. Chugani.

FUENTE: J Child Neur 1997; 12: 42-52.

ÁREA GEOGRÁFICA: Detroit. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Determinar la contribución de la ¹⁸FDG PET a la patología de la esclerosis tuberosa en 23 niños. Las imágenes PET fueron comparadas con el TAC, la EEG y la RM.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 3,3 años. El complejo sindrómico de la esclerosis tuberosa se definió de acuerdo a los criterios del Comité de la Asociación Nacional de Esclerosis Tuberosa. Cada enfermo tenía un criterio diagnóstico principal o dos criterios secundarios. La mayoría de los niños habían tenido más de un tipo de crisis epiléptica. Todos los niños, excepto 3, estaban ligeramente retrasados respecto a su edad. Se realizó monitorización EEG durante la captación de FDG durante la exploración PET. Las imágenes PET fueron analizadas independientemente por dos observadores sin conocimiento de los hallazgos de la RM o de la EEG. Se realizó una inspección visual de las imágenes PET y los resultados fueron comparados con los del TAC y RM. No se delinearon regiones de interés (ROI) por la multifocalidad de 21 de los 23 pacientes, por los espasmos que presentaban 9 niños (hipermetabolismo del n. caudado), porque 2 enfermos tuvieron un PET ictal y porque 3 pacientes habían sido explorados con aparatos PET antiguos que no compaginan con los controles normales de los aparatos más modernos utilizados en los demás niños. En 3 niños no se tomó EEG durante la exploración PET, pero ésta se consideró interictal.

RESULTADOS: En 2 niños la PET interictal fue normal (1 niño tenía 2 días de edad y el otro fue estudiado con un scanner de baja resolución); 21 niños tuvieron hipometabolismo cortical focal (1 enfermo) o multifocal; 1 enfermo tuvo hipermetabolismo focal (ictal); 1 solo paciente tuvo lesiones unilaterales. Sólo 1 paciente fue candidato a cirugía, el resto tenían lesiones bilaterales o multifocales. En 2 enfermos hubo asimetría en el metabolismo cerebral de la glucosa. Algunas regiones hipometabólicas corticales no se correspondieron con anomalías en la TAC o RM (n=6) y pudieron ser debidas a mecanismos epileptogénicos o a pequeñas lesiones tuberosas. Las anomalías multifocales EEG se correspondieron con la PET en 10 de los 18 enfermos que mostraron lesiones multifocales en la PET.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes, pero no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de la TAC.

CONCLUSIONES: La PET suministra información adicional a la TAC o RM; sin embargo, por el bajo metabolismo en niños de menos de 1 año de edad la PET puede dar falsos negativos. La PET puede ser útil si las anomalías detectadas por la EEG, TAC o RM son unifocales o unilaterales y se contempla la posibilidad quirúrgica, entonces la PET puede mostrar si existen lesiones tuberosas en el hemisferio contralateral.

Ref. 44

TÍTULO: Cerebral Metabolic topography in unilateral temporal lobe epilepsy

AUTOR: E. Rubin, V. Dhawan, J.R. Moeller, S. Takikawa, D.R. Labar, N. Schaul, W. B. Barr, D. Eidelberg.

FUENTE: Neurology 1995; 45: 2212-2223.

ÁREA GEOGRÁFICA: New York. EE.UU.

OBJETIVO: Estudiar la topografía metabólica interictal en epilepsia temporal compleja unilateral resistente.

DISEÑO: Estudio de casos y controles. **Controles:** 20 voluntarios (edad media \pm DE: 47 \pm 17,1). Sin enfermedad neurológica o psiquiátrica ni otras enfermedades generales y examen neurológico normal. **Pacientes:** 20 enfermos (edad media \pm DE: 34 \pm 9,8) con epilepsia del lóbulo temporal (TLE) no tratable con medicamentos, seleccionados de entre los referidos a la unidad durante evaluación prequirúrgica. El diagnóstico de TLE compleja se realizó clínicamente y mediante vídeo-electroencefalograma (VEEG). Seleccionando individuos con evidencia de focalización unilateral, mediante VEEG ictal e interictal, se obtuvo una muestra final de 11 individuos con foco temporal izquierdo y 9 individuos con foco temporal derecho. En 7 casos se realizó EEG con electrodos profundos (DEEG). Los individuos seleccionados mostraron, en PET interictales, asimetrías metabólicas definidas en, al menos, dos cortes contiguos, con áreas de aparente hipometabolismo concordantes con otros datos de lateralidad.

INTERVENCIÓN: Se realizó resonancia magnética (RM) en los 20 pacientes, siendo en 7 de ellos normal y en 13 mostró esclerosis mesiotemporal. Para la realización de la PET se utilizó un sistema Superpett 3.000 (Scanditronix; Essex, MA). Se obtuvieron 14 secciones de 8 mm cada una y paralelas a la línea meatoorbital. Las imágenes se obtuvieron 35 minutos después de la inyección de FDG y durante 20 minutos.

ANÁLISIS: La tasa metabólica de glucosa se determinó por el método de Rhodes con la adaptación de Lammertsma. Se calcularon valores normalizados dividiendo la tasa metabólica en cada individuo por su tasa cerebral total. Se analizaron 13 regiones de interés (ROIs) de localización cortical o subcortical en cada hemisferio. Mediante análisis del 20% de los pixels con mayor valor (para una mejor selección de materia gris) se calculó para cada paciente un índice metabólico (IM) como medida de la tasa normalizada de metabolismo de glucosa. Se estudiaron finalmente 3 regiones temporales [mesiobasal, lateral y polar (anteroinferior)] así como el tálamo y el cortex frontal medial y lateral. También se estudió una división en dos grandes mitades del lóbulo temporal: lateral y medial.

Análisis estadístico: en los controles se obtuvo el IM medio de los dos hemisferios. En los pacientes se diferenció para los análisis la localización ipsilateral o contralateral al lado del foco. Se calculó también un índice de asimetría (IA) metabólica para cada región definido como $(L-R)/[(L+R)/2] \times 100\%$, para sanos, y como $(\text{ipsi} - \text{contra})/[(\text{ipsi} + \text{contra})/2] \times 100\%$, para enfermos. Mediante correlación de Pearson se estudiaron las relaciones entre pares de regiones cerebrales. Las correlaciones entre regiones en el grupo de enfermos se compararon también con las de los controles.

RESULTADOS:

Metabolismo global: no se encontraron diferencias entre controles y enfermos.

Metabolismo regional en el lóbulo temporal: ipsilateralmente se encontró disminución de metabolismo en el polo temporal ($p < 0,001$). La región mesiobasal mostró aumento del IM frente a controles ($p < 0,005$). Contralateralmente la región cortical lateral temporal y la región mesiobasal mostraron aumento del IM frente a controles ($p < 0,0003$ y $p < 0,0001$, respectivamente).

Análisis en mitades del lóbulo temporal (lateral y medial): ipsilateralmente no hubo diferencias con controles. Contralateralmente se encontró aumento del IM frente a controles en la región lateral ($p < 0,005$).

Regiones frontal y talámica: no se encontraron diferencias frente a controles ni ipsilateral ni contralateralmente.

Análisis de asimetría regional: el polo temporal mostró la mayor diferencia de IA frente a controles ($p < 0,0005$), por disminución del metabolismo ipsilateral en 19 de los 20 enfermos; también la región temporal lateral mostró un IA significativamente diferente de los controles ($p < 0,007$), por aumento del metabolismo contralateral en 18 de los 20 enfermos. Ambas mitades del lóbulo temporal mostraron IA significativamente diferente a los controles ($p < 0,003$ y $p < 0,0009$ para la mitad lateral y temporal, respectivamente) y en ambos casos por hipometabolismo ipsilateral al foco.

Correlaciones metabólicas entre regiones: sólo se encontraron diferencias significativas entre enfermos y sanos para las correlaciones entre el metabolismo del polo temporal con la región mesiobasal ($p < 0,05$) y con la región lateral temporal ($p < 0,01$).

OBSERVACIONES: Aunque se reconoce como prueba de referencia para el diagnóstico de TLE unilateral la realización de DEEG y los resultados postcirugía unilateral, se considera que la combinación de técnicas (EEG ictal e interictal, PET interictal semicuantitativa, clínica y RM) utilizadas para la selección de los enfermos del estudio es tan precisa como la DEEG. No queda claro, pues, si la PET se utiliza para la selección de los individuos con TLE unilateral.

No se establece el carácter ciego de quienes realizan las pruebas. Los sujetos de este estudio corresponden a un grupo muy seleccionado de pacientes. No se establece claramente comparación independiente del resultado de la PET como prueba diagnóstica con el resultado de la prueba de referencia. Debe considerarse de nivel II de Fryback y Thornbury.

CONCLUSIONES: En el estado interictal se encuentran tanto aumentos como disminuciones del metabolismo respecto a los controles. Estas anomalías se encuentran ampliamente distribuidas y se extienden también a la región contralateral.

Ref. 45

TÍTULO: Ictal motor signs and interictal regional cerebral hypometabolism.

AUTORES: G. Schlaug, C. Antke, H. Holthausen, S. Arnold et als.

FUENTE: Neurology 1997; 49: 341-350.

ÁREA GEOGRÁFICA: Düsseldorf (Alemania) y EE.UU.

DISEÑO: Ensayo clínico controlado.

INTERVENCIÓN: 48 enfermos de epilepsia neocortical focal refractaria al tratamiento fueron estudiados con FDG-PET para estudiar la relación entre las manifestaciones iniciales motoras ictales y las anomalías del metabolismo de la glucosa en estado interictal.

ANÁLISIS: Los enfermos tenían una edad media de 22 ±11 años. Se utilizaron como criterios de inclusión: 1) el que hubiera síntomas motores; 2) el que tuvieran un vídeo-EEG ictal e interictal (con electrodos esfenoideales y de cuero cabelludo con descargas principalmente extratemporales), y como criterio de exclusión pacientes con crisis parciales complejas y con crisis generalizadas primarias. Se utilizaron 15 sujetos normales como grupo control. A todos los enfermos se les practicó antes de la cirugía: vídeo-EEG, una batería de tests neurofisiológicos, RM y FDG-PET. La RM fue evaluada independientemente por dos observadores (neurólogo y neurorradiólogo) que no conocían los resultados de la evaluación prequirúrgica, aunque conocían que el enfermo tenía epilepsia focal. En la exploración PET (que se realizó con los enfermos tomando medicación antiepiléptica) se valoró la rCMRGlc (Regional Cerebral Metabolic Rate) de la glucosa o tasa regional cerebral de su metabolismo. Cada valor medio de las ROI (región de interés) fue normalizado teniendo en cuenta el metabolismo global cerebral de la glucosa, para controlar cambios globales en la rCMRGlc entre pacientes y controles y para permitir la comparación entre los estudios. Se tomaron como valores anormales los que bajaban de 2 SD (Standard Deviation) de la media. También se calcularon índices de asimetría ($AI=2 \times [(L-R)/(L+R)]$) de regiones homólogas de ambos hemisferios, se tomaron como valores anormales los que salían de 2 SD. Sólo los datos de un investigador ciego a toda información clínica se usaron para este análisis. La fiabilidad intraobservador fue de $r=0,96$. Se hizo una prueba entre dos observadores para $n=25$ de fiabilidad que fue de $r=0,93$. También se utilizaron las imágenes medias PET en 4 subgrupos de pacientes y en los controles por medio de un atlas cerebral computerizado, permitiendo una comparación pixel por pixel de cada subgrupo de pacientes con el grupo control en mapas-t que tenían un umbral de $p<0,001$ (no corregido), sólo se consideraron significativas agrupaciones de al menos 12 pixels de valor supraumbral. Además se utilizaron correogramas de imágenes estadísticas paramétricas con imágenes anatómicas (obtenidas por RM) para demostrar la relación topográfica de regiones funcionales anormales y las estructuras anatómicas.

RESULTADOS: La lateralización correcta con la PET dio una sensibilidad del 86%. La RMN tuvo una sensibilidad para el mismo propósito del 46%. Los pacientes con manifestaciones unilaterales clónicas tuvieron un metabolismo anormal predominantemente en la región perirolándica contralateral a las manifestaciones clínicas y una reducción metabólica bilateral en el tálamo y cerebelo. Los pacientes con manifestaciones tónicas tuvieron una depresión profunda del rCMRGlc en la región frontomesial izquierda y en las áreas cinguladas posterior y media junto con una pequeña área de hipometabolismo en la región mesiotemporal izquierda; bilateralmente se afectó el tálamo y el cerebelo. Por último, los pacientes hipermotrices tuvieron hipometabolismo en las regiones perirolándicas y frontomesiales bilateralmente y en la región opercular/insular derecha.

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes y se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos clínicos o a las observaciones de las otras exploraciones.

CONCLUSIONES: La PET da una sensibilidad del 86% para la lateralización en la epilepsia neocortical refractaria frente a una sensibilidad del 46% del RMN.

Ref. 46

TÍTULO: Is Interictal Temporal Hypometabolism Related To Mesial Temporal Sclerosis? A Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Confrontation.

AUTOR: F. Semah., M. Baulac, D. Hasboun et al.

FUENTE: Epilepsia 1995; 36 (5): 447-456.

ÁREA GEOGRÁFICA: París. Francia

OBJETIVO: Determinar si la esclerosis mesiotemporal (MTS) se asocia con un patrón específico de hipometabolismo en la región temporal, y si los datos metabólicos de esa región se corresponden con las alteraciones estructurales del hipocampo encontradas mediante resonancia magnética (RM).

DISEÑO: Estudio de casos y controles. **Pacientes:** Se seleccionaron 22 pacientes (edad media: 29 años; rango: 18-45) con epilepsia refractaria a medicación, crisis complejas de origen en el lóbulo mesial temporal y MTS como única alteración encontrada en la RM. La localización del foco epileptico se realizó mediante la historia clínica, tipo de crisis, electroencefalografía (EEG) y tests neuropsicológicos. La MTS se determinó mediante RM volumétrica. Todos los pacientes eran candidatos a cirugía. **Controles:** Se incluyeron 10 individuos diestros (edad media: 23 años; rango: 21-28) con examen neurológico normal y sin antecedentes psiquiátricos o neurológicos. La RM no mostró anomalías en ningún caso.

INTERVENCIÓN: Se realizó RM en los pacientes durante el diagnóstico y en el momento de realizar la PET para obtener una imagen superponible. Para la PET se utilizó una cámara ECAT 953/31 B de Siemens y la obtención de imágenes comenzó a los 30 minutos, y durante 20, de la inyección de un bolo de 5,6 mCi de FDG.

ANÁLISIS: La MTS se determinó mediante volumetría del hipocampo, para lo cual se analizaron los límites de esta región en imágenes contiguas de RM. Se calculó un índice de asimetría morfológica (IAM) como: diferencia entre el volumen derecho y el izquierdo dividida por el mayor volumen.

En la PET se estudiaron 13 regiones de interés (ROI) de cada lóbulo temporal. La tasa de metabolismo regional cerebral de glucosa (rMRglc) se calculó según el modelo de Sokoloff con la modificación de Phelps. Se calcularon valores de metabolismo absolutos y normalizados (rMRglcN, cociente entre la región temporal y la extratemporal) y el índice de asimetría (AI) como: $(\text{derecho} - \text{izquierdo}) / (\text{derecho} + \text{izquierdo}) / 2$.

Se realizaron tres tipos de análisis:

- Análisis de grupos: Se comparó la rMRglc del lado atrófico y del contralateral en pacientes, respecto a la media de ambos lados en controles, mediante análisis de la varianza (ANOVA) y posterior t test con corrección de Bonferroni.
- Análisis de sensibilidad en individuos (ASI): Definiendo anormalidad metabólica como aquella con valores alejados de la media de los controles más de 2 ó 3 DE (desviaciones estándar), se analizó el porcentaje de casos que mostraban anormalidades en el AI o el rMRglcN en el lado del foco epileptógeno o la atrofia hipocámpica. El análisis se realizó en las 13 ROIs, el lóbulo temporal completo y tres redes funcionales corticales que se describieron (ver resultados).
- La relación entre el grado de hipometabolismo temporal y la atrofia observada en RM (MTS) fue determinada mediante correlación lineal.

RESULTADOS: Todos los pacientes presentaban IAM en RM volumétrica con valores absolutos más de 2 DE sobre la media de los controles.

- Análisis de grupos: Los patrones de hipometabolismo encontrado permitieron definir tres redes corticales funcionales: temporolímbica (ROIs con >10% de disminución en rMRglcN); anterolateral (ROIs con disminución entre 5 y 10%); posterolateral (ROIs con menos de 5% de disminución).

- Análisis de sensibilidad en individuos: Al estudiar las ROIs y las redes relacionadas, los mejores resultados se obtuvieron en la red temporolímbica (que incluye la región hipocámpica y el polo temporal), que presentó valores de AI anormales en el 95% de los pacientes considerando tanto 2 DE como 3 DE como punto de corte.
- Relación MTS/PET: El porcentaje de asimetría metabólica sólo se correlacionó de manera estadísticamente significativa con la MTS en la red temporolímbica ($r=0,442$; $p<0,05$).

OBSERVACIONES: No se indica que el análisis de los individuos se realice con ningún tipo de cegamiento.

CONCLUSIONES: Aunque la asimetría metabólica del lóbulo temporal siempre concordó con el lado atrofiado y el del foco epileptógeno en EEG, sólo la agrupación de ROIs en redes de cierto tamaño permitió aumentar la sensibilidad hasta el 95% encontrado en este estudio. El análisis de ROIs individuales es mucho menos sensible.

La combinación de PET y RM para estudiar el metabolismo de la región temporolímbica y la atrofia hipocámpica son marcadores sensibles de MTS y pueden facilitar el diagnóstico no invasivo de la epilepsia de origen mesiotemporal.

Ref. 47

TÍTULO: Usefulness of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Pediatric Epilepsy Surgery.

AUTOR: O.C. Snead III, L.S. Chen, W.G. Mitchell, S.R. Kongelbeck, C. Rafefel, F.H. Gilles, M.D. Nelson Jr.

FUENTE: *Pediatr Neurol* 1996; 14: 98-107.

ÁREA GEOGRÁFICA: Los Angeles. EE.UU.

OBJETIVO: Estudiar la influencia de la realización de FDG-PET en la evaluación preoperatoria de la epilepsia pediátrica y analizar los resultados tras la cirugía (callosotomía, hemisferectomía o resección de foco cortical).

DISEÑO: Estudio retrospectivo de 100 niños con epilepsia refractaria a medicamentos y referidos para evaluación prequirúrgica.

INTERVENCIÓN: Todos los pacientes fueron sometidos a vídeo-electroencefalografía (VEEG) ictal, interpretada con arreglo a la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Según la VEEG, se clasificó el origen de las crisis como: unilateral no focal, unilateral focal, bilateral o indeterminado. Los resultados de la VEEG fueron interpretados por dos investigadores. Se realizó también resonancia magnética (RM) y tomografía computerizada (CT) cerebral, que fueron interpretadas por un único investigador. La decisión quirúrgica se tomó teniendo en cuenta estos datos junto con la historia clínica del paciente. Los niños fueron excluidos de la cirugía por incorrecta clasificación o presencia de factores psicosociales que la desaconsejasen, o por falta de evidencia de focalidad o lateralidad de la lesión.

FDG-PET: En algunos casos (N=56), limitados por las disponibilidades de financiación, se realizó PET interictal (PET+) como parte de la evaluación prequirúrgica. La PET se indicó en los pacientes en que las otras pruebas mostraban una mayor sospecha de presentar un foco epileptógeno susceptible de resección quirúrgica. Se estudiaron 10 regiones de interés correspondientes a las regiones frontal temporal, lateral temporal, mesial temporal (lateral y mesial temporal), temporal, parietal, occipital, cingulada, ganglio basal, talámica, cerebelar y tallo cerebral. La PET se interpretó mediante inspección visual de las imágenes por dos investigadores independientemente. Se consideró hipometabolismo cuando, en más de un corte, existía hipointensidad respecto a otras áreas de la imagen. Las imágenes de PET fueron finalmente clasificadas como "localizantes" o "no localizantes". Una imagen se consideraba "no localizante" cuando era normal o presentaba hipometabolismo bilateral o multifocal. En los restantes casos (N=44), la PET no pudo realizarse (PET-).

EEG intracraneal (DEEG): En los sujetos en los que la evaluación prequirúrgica sugería hemisferectomía o resección de foco cortical (N=22), se realizó esta prueba (DEEG+), para conservar mejor las zonas motoras y verbales delimitando la zona epileptógena (ZE), y localizar un foco susceptible de resección quirúrgica. La evaluación de la DEEG fue realizada por los mismos investigadores que la VEEG.

ANÁLISIS: Los resultados de la cirugía se evaluaron mediante la escala de Engel modificada: clase 1, libre de ataques sin medicación; clase 2, libre de ataques con medicación; clase 3, ataques raramente con medicación antiepiléptica; clase 4, reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de ataques pero aún requiere medicación; clase 5, no mejoría. Entre los grupos PET+ y PET- se comparó la realización o no de cirugía, el tipo de cirugía realizada, la realización o no de DEEG y los resultados quirúrgicos. En los sujetos (N=13) en que se realizó PET y DEEG (PET+, DEEG+), se comparó también la concordancia de la localización y extensión de las ZE obtenida con cada una de las técnicas.

RESULTADOS:

Características de los pacientes, cirugía y resultados

La PET fue "no localizante" en el 59% de los casos y "localizante" en el 41% restante (33 y 23 individuos, respectivamente).

Sólo en 2 de los 13 casos (15%) hubo concordancia entre las ZE según DEEG y las áreas hipometabólicas en PET.

No hubo diferencias significativas entre los grupos PET+ y PET- en cuanto al sometimiento a cirugía o a DEEG, ni en el seguimiento ni en los resultados de la cirugía.

	PET+	PET-	Total
Número de pacientes	56	44	100
Edad media (años)	6,4	7,6	7,2
Reciben cirugía	25 (45%)	17 (39%)	42
No reciben cirugía	31 (55%)	27 (61%)	58
Callosotomía	9	4	13
Resección focal cortical	14	11	25
Hemisferectomía	2	2	4
DEEG+	13 (23%)	9 (20%)	22
Seguimiento medio (años)	2,9	3,2	3,0

OBSERVACIONES: No se indica que exista cegamiento en el estudio. La realización o no de PET se basa principalmente en la disponibilidad económica, lo que puede acarrear sesgos que afecten a cualquier interpretación respecto a la aportación de la PET en la evaluación prequirúrgica de los pacientes. No cumple criterios de la MBE para evaluación de pruebas diagnósticas.

CONCLUSIONES:

Según estos datos, existe poca correlación entre los resultados de la PET y la DEEG en niños.

Los candidatos de resección focal cortical no pueden ser excluidos de la cirugía basándose sólo en la obtención de una PET con resultado normal.

La DEEG sólo debe ser omitida cuando la PET muestre lesiones bien localizadas y coincidentes con todos los demás datos electrocardiográficos, de imagen (CT, RM), tests y síntomas clínicos.

TÍTULO: Improved Sensitivity of ^{18}F FDG-Positron Emission Tomography Scans in Frontal and "Frontal Plus" Epilepsy.

AUTOR: B.E. Swartz, A. Khonsari, C. Brown, M. Mandelkern, F. Simpkins, T. Krisdakumtorn.

FUENTE: Epilepsia 1995; 36(4): 388-395.

ÁREA GEOGRÁFICA: California. USA.

OBJETIVO: Evaluar tres técnicas de análisis de imágenes de PET (2 cualitativas y 1 cuantitativa) para mejorar su sensibilidad diagnóstica en epilepsia del lóbulo frontal (FLE).

DISEÑO: Estudio de casos y controles. **Pacientes:** En individuos con evaluación preoperatoria por epilepsia intratable se realizó examen físico y neurológico completo, electroencefalograma (EEG) de rutina con electrodos esfenoidales, EEG con circuito cerrado de televisión (CCEEG) de al menos 6 crisis, resonancia magnética (RM) y ^{18}F FDG-PET. Se estableció así un presunto diagnóstico de FLE en 60 individuos. En este estudio se incluyen 23 individuos (de entre 15 y 60 años de edad) de esos 60, en cuyos PET se realizó análisis cuantitativo. Mediante CCEEG, EEG con electrodos profundos (DEEG) y RM los pacientes se clasificaron en diversos grupos según la localización del foco epileptógeno: frontal puro (n=12); frontal probable (n=3); frontoparietal (n=3); frontotemporal (n=5). **Controles:** 15 individuos (de entre 21 y 56 años de edad) sin historia de enfermedad neurológica ni enfermedades severas, pérdidas de conciencia o traumatismos craneales.

INTERVENCIÓN: Se realizó RM en todos los individuos. La PET se realizó utilizando dos equipos diferentes: 1) ECAT III, para 12 de los 15 controles y 20 de los 23 pacientes; 2) Siemens 953/31, en los 6 individuos restantes. Las imágenes se obtuvieron a los 35 minutos de la inyección de 7-10 mCi de ^{18}F FDG.

ANÁLISIS: Las imágenes de RM fueron analizadas independientemente por dos radiólogos que sólo sabían que los individuos sufrían crisis. Las imágenes de PET se analizaron mediante tres técnicas:

- 1) Análisis cualitativo lineal (ACL): Para cada corte se estableció una escala de intensidad, siendo el 100% la correspondiente al área con mayor captación de FDG. Las imágenes eran leídas por dos especialistas que sabían si el individuo sufría crisis.
- 2) Análisis cualitativo normalizado (ACN): Las imágenes eran normalizadas respecto al volumen cerebral total. El análisis se realizó por tres especialistas de modo ciego respecto a los resultados de las otras dos técnicas de análisis. Para el diagnóstico se requería concordancia entre los tres especialistas.
- 3) Análisis cuantitativo normalizado (ACTN): Se estudiaron 87 regiones de interés (ROIs) basadas en divisiones neuroanatómicas localizadas sobre la imagen de la RM. La tasa metabólica de consumo de glucosa de cada región (rMCglc) se determinó por superposición sobre una curva media determinada previamente en el mismo laboratorio con 12 individuos normales. La media de cada ROI se normalizó dividiéndola por la media de todo el cerebro de cada individuo para evitar los cambios debidos a la diferente actividad metabólica global entre individuos. Los valores así obtenidos se compararon con los obtenidos en los 15 controles para cada región, considerándose aquellas regiones que presentaban valores más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los controles. El análisis se realizó por dos especialistas ciegos a los otros dos análisis.

Las áreas de hipometabolismo detectadas por las tres técnicas de PET se compararon con los focos epilépticos localizados mediante EEG (profunda o no), resultados de la cirugía y RM. Se definió **sensibilidad** como el número de imágenes anormales (patológicas) entre el total de un grupo. Por **precisión** se entiende aquí la concordancia entre la localización de la patología mediante la imagen y la localización del foco obtenida mediante CCEEG o DEEG.

RESULTADOS: Los resultados de sensibilidad y precisión obtenidos con cada una de las técnicas se muestran en la siguiente tabla:

Grupo	RM		ACL		ACN		ACtN	
	Se (%)	Pr (%)	Se (%)	Pr (%)	Se (%)	Pr (%)	Se (%)	Pr (%)
Frontal puro (n=12)	50	33	50	41	66	58	92	92
Frontal probable (n=3)	0	0	0	0	0	0	100	66
Frontoparietal (n=3)	66	33	66	66	100	33	100	66-100
Frontotemporal (n=5)	100	80-100	80	60-80	100	40	100	40
Global (n=23)	56	39	52	48	69	43	96	74-78

Se=Sensibilidad; Pr=Precisión.

OBSERVACIONES: No se especifica cómo se seleccionan los 23 individuos estudiados de entre los 60 de su grupo. El estado ciego o no de los evaluadores de las pruebas no está suficientemente claro. Las definiciones de sensibilidad y precisión abarcan áreas de hipometabolismo en PET mayores que el foco localizado mediante EEG, aunque incluyéndolo, lo que podría causar una alteración favorable de los resultados.

CONCLUSIONES: El ACL no mejora la sensibilidad ni la precisión diagnóstica en ninguno de los grupos de pacientes respecto a la RM. El ACN mejoró la sensibilidad pero no la precisión. El ACtN mejoró tanto la sensibilidad como la precisión diagnóstica.

TÍTULO: FDG-Positron Emission Tomography and invasive EEG: Seizure Focus Detection and Surgical Outcome.

AUTORES: William H. Theodore, Susumu Sato, Conrad V. Kufta, William D. Gaillard, Kathy Kelley.

FUENTE: Epilepsia 1997; 38 (1): 81-86.

ÁREA GEOGRÁFICA: Bethesda. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es evaluar la ¹⁸F-fluoro-deoxiglucosa-PET interictal en la localización de los focos epileptógenos en pacientes con crisis parciales complejas no tratables médicamente (MI-CPS) cuando no es posible localizar dicho foco con vídeo-EEG ictal de superficie-esfenoidal.

ANÁLISIS: 46 enfermos con CPS no localizada o lateralizada por RM o EEG de superficie. La monitorización prolongada utilizando vídeo-EEG con un sistema de 12 ó 32 canales no fue capaz de mostrar lateralización (n=22) (a 16 de ellos se les puso electrodos subdurales bilaterales y a 6 se les puso electrodos profundos bilateralmente) o comienzo localizado de las crisis (n=24), estos últimos fueron explorados por electrodos unilaterales subdurales implantados para distinguir un foco frontal de uno temporal. Los enfermos fueron categorizados como "no localizados" cuando la vídeo-EEG no podía distinguir entre crisis frontales o temporales y sin embargo no había evidencia de regiones epileptogénicas bilaterales. En los pacientes no lateralizados o no se podía detectar un foco de comienzo claro ictal o se sospechaba comienzo bilateral de la crisis. Basado en esos datos y en los hallazgos de la RM se tomó la decisión de colocar electrodos subdurales o profundos por investigadores que no conocían los resultados de la FDG-PET. Todos los enfermos tuvieron una RM y se excluyeron los pacientes con anomalías en RM (excepto con aumento de señal mesial temporal o pérdida de volumen). La FDG-PET interictal se evaluó con un estándar template para el análisis de la imagen y cuantificación de las tasas metabólicas regionales, se calculó además un índice de asimetría [AI: (foco-contralateral)/(foco+contralateral)(0,5)] para las regiones lateral, mesial del lóbulo temporal, lóbulo parietal y regiones superior e inferior frontales. En voluntarios normales se ha observado un AI de 0,15 como máximo. Los enfermos fueron considerados hipometabólicos unilaterales si el AI mesial o lateral temporal era igual o mayor que el 15% y si los AIs extratemporales eran inferiores al 15%. Los resultados PET no fueron utilizados para decidir si los pacientes tendrían estudios invasivos. Los datos fueron tomados prospectivamente y las medidas PET fueron hechas por observadores de forma ciega respecto a la localización por EEG. Se hicieron tests estadísticos como el Chi-cuadrado, la estadística t de Student, el análisis de las varianzas y la regresión logística. Se probó la relación de la PET con los resultados en los pacientes (como grupo) y en el subgrupo que había sufrido intervención quirúrgica. Basados en los resultados de la EEG invasiva, 34 enfermos (74%) fueron operados de lobectomía temporal con resección de las estructuras mesiales y laterales. El seguimiento medio fue de 67,7 meses y se comprobó que 24 enfermos (71%) de los operados quedaron libres de crisis durante el año anterior.

RESULTADOS: Hubo una estrecha relación entre la EEG profunda y la localización por PET (p<0,01): 26 enfermos (57%) tuvieron relativo hipometabolismo unilateral temporal por la FDG-PET y el 96% de ellos tuvieron un EEG profundo congruente; 23 de los 26 fueron lobectomizados en el lóbulo temporal y 18 de esos 23 (78%) quedaron libres de crisis tras la operación; 5 enfermos de los 46 (11%) tuvieron hipometabolismo frontotemporal unilateral con EEG profunda que mostraba comienzo temporal solamente [3 de los 5 (60%) quedaron libres de crisis], 1 (2%) tuvo hipometabolismo frontal y 14 (30%) no mostraron lateralización en la PET [4 de los 7 de este último subgrupo que fueron operados estaban libres de crisis (57%)]. Los pacientes que llegaron a estar libres de crisis tenían un AI lateral temporal más alto con significación estadística. La PET mostró un AI =>15% (lateralizado) en 12 de 22 enfermos (54%) con EEG de superficie no lateralizador y fue capaz de distinguir entre focos temporales o frontales en 16 de 24 enfermos (67%) con vídeo-EEG de superficie lateralizado pero no focalizado.

OBSERVACIONES: Puede existir sesgo de referencia ya que se trata de una Institución a la que acudían enfermos que iban a ser intervenidos de epilepsia. Se indica expresamente que los observadores fueron ciegos a los datos de localización. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: La FDG-PET interictal da datos valiosos en pacientes con EEG ictal de superficie no localizadora del foco epileptógeno y puede reducir el número de pacientes que requieren EEG profunda en enfermos con epilepsia temporal con crisis parciales complejas no tratables médicamente. La cuantificación es necesaria para la interpretación óptima de la PET.

TÍTULO: 18-Fluorodeoxyglucose Uptake and Survival of Patients with Suspected Recurrent Malignant Glioma.

AUTORES: Fred G. Barker, Susan M. Chang, Peter E. Valk, Thomas R. Pounds, Michael D. Prados.

FUENTE: Cancer 1997; 79: 115-126.

ÁREA GEOGRÁFICA: San Francisco. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Después de la terapia inicial por medio de radiación intensiva de los gliomas malignos, la RM y el TAC no pueden distinguir la progresión tumoral de la lesión por radionecrosis. En este trabajo se estudia el valor pronóstico de la FDG-PET en 55 enfermos con glioma maligno en los que la RM obtenida tras la cirugía y radioterapia mostraba lesiones que se agrandaban y aumentaban su contraste sin poderse determinar si eran progresión tumoral o necrosis post-RT. Las imágenes de FDG-PET fueron graduadas visualmente en una escala de 4 niveles.

ANÁLISIS: 55 enfermos (edad media de 45 años) sospechosos de glioma maligno recurrente. Todos los enfermos habían tenido gliomas malignos probados histológicamente; 40 enfermos (73%) tenían diagnósticos de glioma maligno de grado 4 (39 glioblastomas y 1 oligodendrocitoma de grado D) y 15 enfermos (27%) tuvieron gliomas malignos de grado 3 (13 astrocitomas anaplásicos y 2 oligoastrocitomas anaplásicos). Todos los pacientes sufrieron radioterapia por haz externo tras la cirugía y algunas otras formas de tratamiento RT adyuvante (36%), el 27% (15 enfermos) fueron también tratados con QT adyuvante después de la RT. En todos los enfermos se realizó una FDG-PET tras la RM al mostrar ésta nuevas lesiones compatibles con progresión tumoral o radionecrosis. El 38% de los enfermos habían sido tratados por sospecha de tumor recurrente. Después de la FDG-PET los pacientes fueron tratados bien por glioma recurrente o por radionecrosis. A los que se pensaba que tenían glioma recurrente se les ofreció QT u operación de nuevo y a los que se pensaba que tenían radionecrosis se les observó, o se les dio corticoides o cirugía para extirpar la masa de necrosis; algunos de estos últimos fueron tratados por glioma recurrente después de que una segunda FDG-PET revelara cambios más consistentes con progresión activa tumoral. Las imágenes de FDG-PET fueron graduadas visualmente por dos observadores con experiencia. La escala consistió en: grado 0=sin actividad visible, grado 1=actividad visible menor que la actividad cortical adyacente, grado 2=actividad visible igual o mayor que la actividad cortical adyacente y menor que la actividad cortical contralateral, grado 3=actividad mayor o igual a la actividad contralateral cortical. El punto final que se buscaba en este trabajo era la supervivencia después de la FDG-PET. Las curvas de supervivencia se calcularon con la estimación producto-límite de Kaplan-Meier y las distribuciones de supervivencia fueron comparadas con el test de rangos log para covarianzas estratificadas y el modelo de Cox de riesgos proporcionales para covarianzas continuas. Un modelo de Cox de multivarianzas se construyó utilizando una técnica de pasos decrecientes, empezando con un modelo que contenía todas las variables significativas en el análisis de la univarianza. Las variables se retenían en el modelo si el valor P para inclusión de la variable era $<0,10$. Para comparar las ratios de riesgo para las puntuaciones de la FDG entre subgrupos de enfermos, la diferencia entre ratios de riesgo fue computada con intervalos de confianza del 95% y valores-z basados en el error estándar estimados para las ratios de riesgo individual. El procedimiento de Bonferroni se utilizó para corregir las múltiples comparaciones. El test exacto de Fisher se utilizó para las variables binarias. El U test de Mann y Whitney y la correlación de rangos de Spearman se utilizaron para las variables ordinales. El test de Wilcoxon para rangos señalados se usó para comparar puntuaciones de la primera y segunda FDG-PET en los pacientes individuales. Todos los valores P registrados son de dos colas.

RESULTADOS: En el análisis de la univarianza las puntuaciones de la FDG-PET resultaron un predictor (con significación estadística) del tiempo de supervivencia después de haberse hecho la exploración PET ($p=0,005$). La supervivencia media fue de 10 meses para pacientes

con puntuaciones FDG-PET de 2 ó 3 (captación de glucosa = o > que la corteza adyacente) y de 20 meses para las puntuaciones de 0 ó 1 (captación de glucosa < que la corteza adyacente). En el análisis multivariado de los riesgos proporcionales, las puntuaciones de la FDG-PET fue un predictor con significación estadística de la supervivencia ($p=0,019$) en un modelo que incluía la edad del enfermo, número de recurrencias y la puntuación de la FDG-PET. No hubo diferencias significativas de las puntuaciones de la FDG-PET para ratios de riesgo entre los pacientes con grado 3 ó 4, o si la recurrencia detectada fue en el primer o segundo examen, o si la irradiación inicial fue dada con fraccionamiento estándar, con hiperfraccionamiento o bien con irradiación esterotáxica.

OBSERVACIONES: Puede existir sesgo de referencia ya que se trata de una Institución a la que acudían enfermos con sospecha de glioma recurrente; además, no se indica expresamente que los observadores fueran ciegos a los datos clínicos o de otras exploraciones. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: La FDG-PET permite una estimación de la supervivencia con significación estadística utilizando una escala de gradación visual.

Ref. 51

TÍTULO: Optimal Cutoff Levels of F-18 Fluorodeoxyglucose Uptake in the Differentiation of Low-Grade from High-Grade Brain Tumors with PET.

AUTORES: D. Delbeke, C. Meyerowitz, R. L. Lapidus, R. J. Maciunas et als.

FUENTE: Radiology 1995; 195: 47-52.

ÁREA GEOGRÁFICA: Nashville. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo.

INTERVENCIÓN: 59 enfermos con tumores cerebrales comprobados histológicamente fueron revisados retrospectivamente para ser explorados por la FDG-PET. El tiempo medio entre la PET y la biopsia o cirugía fue de 33 días \pm 74. La edad media era de 38 años \pm 25. En todos los enfermos la exploración con TAC ó RM reveló lesiones mayores de 1 cm (el rango fue de 1 a 6 cm.).Hubo 32 tumores de alto grado y 26 tumores de bajo grado. Los tumores de alto grado fueron: gliomas, linfomas, meningiomas atípicos, carcinomas del plexo coroideo y metástasis de tumores no cerebrales. Los tumores de bajo grado fueron: gliomas, schwannomas, craneofaringiomas, germinomas y quistes epidemoides.

ANÁLISIS: Se utilizó una evaluación semicuantitativa de la captación de glucosa en la sustancia blanca del centro semioval y en la corteza frontoparietal contralateral a la lesión para ser utilizada como referencia. Se utilizaron los índices T/WM (tumor/sustancia blanca) y T/C (tumor/corteza contralateral), los umbrales óptimos se estimaron iterativamente; 23 imágenes PET escogidas al azar fueron interpretadas por dos observadores independientes para evaluar la reproducibilidad del análisis. Los dos observadores coincidieron con un valor de coeficiente de correlación de 0,96 y 0,97 para los índices T/WM y T/C, respectivamente.

RESULTADOS: El mejor umbral de captación de FDG para diferenciar los tumores de alto grado de los de bajo grado fue 1,5 para el índice T/WM=tumor/sustancia blanca y de 0,6 para el índice T/C=tumor/corteza contralateral. Estos niveles o umbrales fueron los mismos cuando sólo se analizaron los gliomas o cuando se analizaron todos los tumores. Hubo una diferencia estadística significativa considerando los índices T/WM y T/C entre los tumores de alto y bajo grado con $p=0,0001$. Todos los gliomas con índice T/WM menor de 1,5 eran gliomas de bajo grado. Dos metástasis dieron falso negativo. Cuando se consideró un umbral superior a 1,5 en el índice T/WM como indicativo de un tumor de alto grado, la sensibilidad y la especificidad fueron del 94 y del 77%, respectivamente. Estos resultados fueron similares para el índice T/C. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 83 y 91%, respectivamente.

OBSERVACIONES: No se especifica si los observadores de la FDG-PET eran ciegos a otras pruebas o no o si los anatomopatólogos o clínicos conocían los resultados de las mismas. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener un tumor detectado por TAC/RM y comprobado histológicamente y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen, lo que limita las conclusiones que se puedan sacar de este estudio. Este trabajo sólo pretende determinar el umbral óptimo de los índices T/WM=tumor/sustancia blanca y T/C=tumor/corteza contralateral. Para valores del umbral superiores a 1,5 los resultados fueron: sensibilidad del 94% y especificidad del 77%, respectivamente. Hubo una diferencia estadística significativa considerando los índices T/WM y T/C entre los tumores de alto y bajo grado con $p=0,0001$.

Ref. 52

TÍTULO: Impact of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on the Clinical Management of Patients with Glioma.

AUTORES: A. Deshmukh, J. A. Scott, E. L. Palmer, F. H. Hochberg et als.

FUENTE: Clinical Nuclear Medicine 1996; 21 (9): 720-725.

ÁREA GEOGRÁFICA: Boston. EE.UU.

DISEÑO: Estudio retrospectivo.

INTERVENCIÓN: 75 enfermos con gliomas cerebrales comprobados histológicamente y de grado conocido fueron revisados retrospectivamente, dichos enfermos habían sido explorados por la FDG-PET (89 imágenes). Se conocía la evolución de dichos tumores y las medidas terapéuticas adoptadas y sus resultados.

ANÁLISIS: Las imágenes obtenidas por FDG-PET fueron evaluadas por inspección visual. Los resultados de la FDG-PET se utilizaron en diferentes aplicaciones: 1) diferenciación entre tumor recurrente y necrosis post-radiación (87%); 2) evaluación de la malignidad de una masa como sustitución de la biopsia (11%); 3) mapeo de regiones hipermetabólicas antes de la cirugía o biopsia (2%); 4) mapeo de regiones hipermetabólicas antes de la radioterapia (2%); 5) evaluación postquirúrgica de tumor residual (2%), y 6) como estudio basal para monitorizar el efecto de la terapia (1%). En el caso n.º 1 (diferenciación entre tumor recurrente y necrosis postradiación) el estudio PET fue realizado después de la terapia (n=61).

RESULTADOS: Los estudios FDG-PET llevaron a cambiar la terapia en 28 casos (31% del total de las 89 imágenes) o contribuyeron a iniciar la quimioterapia en 19 casos (21%) o llevó a demandar la cirugía en 9 casos (10%). La FDG-PET contribuyó a retirar una terapia agresiva en 53 casos (59%). En 8 casos el estudio PET no supuso aportación al manejo del enfermo. En 25 casos (28%) la decisión terapéutica se hizo sobre la base de la PET solamente. Resumiendo, la PET jugó un papel clínico de cierto valor en 86 casos.

OBSERVACIONES: No se especifica si los observadores de la FDG-PET eran ciegos a otras pruebas o no o si los anatomopatólogos o clínicos conocían los resultados de las mismas. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener un tumor comprobado histológicamente y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen, lo que limita las conclusiones que se puedan sacar de este estudio. Este trabajo sólo pretende determinar el cambio en el manejo terapéutico del enfermo. En 8 casos el estudio PET no supuso aportación al manejo del enfermo. En 25 casos la decisión terapéutica se hizo sobre la base de la PET solamente y en el 31% de las imágenes obtenidas llevó a cambiar la terapia.

Ref. 53

TÍTULO: Positron Emission Tomography Using 18F-Fluorodeoxyglucose in Patients with Stereotactically Irradiated Brain Metastases.

AUTORES: K. Ericson, L. Kihlström, J. Mograd, B. Karlsson et als.

FUENTE: Sterotact Funct Neurosurg 1996; 66 (suppl 1): 214-224.

ÁREA GEOGRÁFICA: Estocolmo. Suecia.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Se estudiaron 31 enfermos que habían sido tratados con radiocirugía a causa de manifestaciones intracraneales de enfermedad maligna verificada de origen conocido. EL estudio PET se indicó cuando fallaba el tratamiento o cuando se vio que la lesión progresaba después de una respuesta favorable al tratamiento. La edad media de los enfermos fue de 57 años; 17 enfermos presentaban metástasis múltiples al realizar el primer tratamiento.

El índice de Karnofsky fue superior a 70 en todos los enfermos, con un tiempo de supervivencia esperado de al menos 3 meses.

ANÁLISIS: En cada paciente hubo al menos una metástasis que no respondió al tratamiento y sólo se estudió dicha metástasis con la PET. El intervalo desde la radiocirugía a la PET varió entre 101 días a 8,6 años (media de 41 meses).

Catorce enfermos tenían una sola metástasis, 4 tenían dos metástasis, 5 tenían 3, y 8 más de 3.

El seguimiento tras la PET fue de al menos de 2 años.

La PET fue evaluada por dos neurorradiólogos independientemente alcanzándose consenso en los pocos casos en los que hubo discrepancias y la captación de FDG en la lesión se clasificó como incrementada, disminuida o igual en comparación con la sustancia blanca normal.

Durante el seguimiento se realizaron varios TACS calculándose el volumen de la lesión y su evolución en el tiempo.

RESULTADOS: En 13 enfermos se vio un aumento en la acumulación de la FDG como mínimo después de 14 semanas tras el tratamiento (grupo 1). En 17 enfermos se vio una reducción en la acumulación de FDG como mínimo 21 semanas después del tratamiento (grupo 2), la distribución de edades y metástasis fue similar en ambos grupos.

La supervivencia en el grupo 1 fue de 16,2 meses después de realizar la radiocirugía. La supervivencia en el grupo 2 fue de 3,4 años y la diferencia entre ambos grupos fue significativa con $p < 0,05$ (Kaplan-Meier).

En 9 enfermos del grupo 1 se verificó anatomopatológicamente la presencia de metástasis viable. No se obtuvo verificación en 4 enfermos que murieron de metástasis cerebrales recurrentes o de metástasis extendidas pulmonares.

En 7 enfermos del grupo 2 se obtuvo verificación histopatológica, de ellos 5 tenían necrosis postirradiación y 2 tejido viable tumoral. No se ha obtenido verificación en 5 enfermos que aún siguen vivos.

OBSERVACIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen. No se especifica si los observadores de la PET eran ciegos a otras pruebas o no o si los anatomatólogos o clínicos conocían los resultados de la PET. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener una metástasis de tumor primario verificado y conocido y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen, por lo que el valor de este estudio queda muy limitado ya que sólo valora los resultados de la PET en comparación con la supervivencia. Existe correlación positiva entre la supervivencia y la captación de glucosa con $p < 0,05$.

Ref. 54

TÍTULO: Regional Glucose Metabolism and Histopathology of Gliomas.

AUTORES: S. Goldman, M. Levivier, B. Pirotte, J.M. Brucher et als.

FUENTE: Cancer 1996; 78: 1098-1106.

ÁREA GEOGRÁFICA: Bruselas. Bélgica.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: 20 enfermos sospechosos de tener tumor cerebral fueron sometidos a biopsias estereotácticas guiadas por TAC y FDG-PET en condiciones estereotácticas con objeto de planificar el abordaje quirúrgico. Los tumores eran gliomas y fueron confirmados histológicamente. Se obtuvo un total de 161 biopsias de 1 mm de diámetro y de 1 cm de longitud en las zonas hipermetabólicas respecto a la FDG. También se obtuvo tejido de zonas no hipermetabólicas con la ayuda del TAC.

ANÁLISIS: Se estudió el índice cuantitativo MRGlu o tasa metabólica de glucosa en el tumor, estando los observadores ciegos a los datos histopatológicos. La MRGlu fue normalizada también respecto a la sustancia gris y blanca contralateral, graduándose la actividad metabólica entre 0 y 4 utilizando cuatro dinteles diferentes.

RESULTADOS: La diferencia en MRGlu expresada como micromoles por 100 gr por minuto fue altamente significativa entre muestras anaplásicas y no anaplásicas con $p < 0,005$. Cuando la MRGlu fue normalizada respecto a la corteza o a la sustancia blanca y se graduaban metabólicamente utilizando cuatro umbrales distintos en las muestras tomadas hubo diferencias muy significativas entre tumores anaplásicos y no anaplásicos con $p < 0,0001$. Aproximadamente el 75% de las muestras graduadas en el nivel 3 ó 4 demostraron signos de anaplasia frente a un 10% de las muestras graduadas en 0 ó 1. No obstante, hubo un cierto grado de solapamiento entre tumores anaplásicos y no anaplásicos.

OBSERVACIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen. No se especifica si los anatomopatólogos o clínicos conocían los resultados de la PET. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener un glioma conocido y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen, por lo que el valor de este estudio queda muy limitado ya que sólo valora los resultados de la PET en comparación con el grado de anaplasia del tumor. Existe correlación positiva entre la anaplasia y la captación de glucosa con $p < 0,005$ o $p < 0,0001$ para valores normalizados de MRGlu. No obstante, hubo un cierto grado de solapamiento entre tumores anaplásicos y no anaplásicos.

Ref. 55

TÍTULO: PET-Study of Intracranial Meningiomas: Correlation with Histopathology, Cellularity and Proliferation Rate.

AUTORES: B. Lippitz, U. Cremerius, L. Mayfrank, H. Bertalanffy et als.

FUENTE: Acta Neurochir 1996; [Suppl] 65: 108-111.

ÁREA GEOGRÁFICA: Aquisgrán. Alemania.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: Se estudiaron 62 meningiomas en 60 enfermos de edad media de 59 años. El diámetro de los tumores fue menor de 2 cm en todos los casos; 14 (23%) de los meningiomas eran recurrencias de un tumor anterior.

ANÁLISIS: Se valoraron con FDG-PET los siguientes parámetros cuantitativos: 1) Captación relativa de FDG (Tumor/Corteza contralateral)=Q-FDG; 2) Tasa metabólica de glucosa en el tumor=MRGlu, y 3) Cociente Tumor/Corteza de las tasas metabólicas medidas=Q-MRGlu. Se cuantificó el índice Ki-67 de proliferación en 37 tumores utilizando el anticuerpo monoclonal MIB-1. Los tumores fueron revisados por un neuropatólogo y la celularidad fue determinada de forma semicuantitativa considerándose alta celularidad cuando había más de 10 núcleos en un rango de 100 micrómetros.

RESULTADOS: La tasa metabólica media=MRGlu para los meningiomas fue de $0,26 \pm 0,13$ micromol/g/min y la tasa media cortical de MRGlu fue de $0,37 \pm 0,08$ micromol/g/min. Por lo tanto, la captación relativa de glucosa por el tumor/corteza contralateral=Q-FDG de todos los enfermos fue de $0,73 \pm 0,37$ micromol/g/min.

En tumores recurrentes no hubo incremento de la tasa del metabolismo de la glucosa respecto a los tumores primarios o incremento en la tasa de proliferación en comparación con los tumores primarios; 24 tumores (de ellos 8 recurrentes) mostraron una celularidad incrementada. Los índices medios Q-MRGlu y Q-FDG del grupo de alta celularidad (n=18) difirieron significativamente respecto del grupo de baja celularidad (n=17) con $p < 0,01$. También fue significativa la diferencia del índice Q-MRGlu entre meningiomas de grado I (n=42) vs los de grado II-III (n=6).

El índice de proliferación Ki-67 (n=28) mostró una correlación significativa con $p < 0,0025$ con los índices Q-MRGlu y Q-FDG.

OBSERVACIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen. No se especifica si los observadores de la PET eran ciegos a otras pruebas o no o si los anatomopatólogos o clínicos conocían los resultados de la PET. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener un meningioma y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: No existe comparación con otras tecnologías de imagen, por lo que el valor de este estudio queda muy limitado ya que sólo valora los resultados de la PET en comparación con la celularidad y tasa de proliferación. La PET no muestra mayor incremento en la captación de glucosa respecto a los tumores recurrentes. Existe correlación positiva entre la celularidad y la captación de glucosa con $p < 0,01$. También fue significativa la captación de glucosa respecto a los meningiomas de grado I vs los de grado II-III.

Ref. 56

TÍTULO: Neuroblastoma: Positron Emission Tomography with 2-[Fluorine-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Compared with Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy.

AUTORES: B. L. Shulkin, R. J. Hutchinson, V. P. Castle, G. A. Yanik, et als.

FUENTE: Radiology 1996; 199: 743-750.

ÁREA GEOGRÁFICA: Michigan. EE.UU.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: 17 pacientes sospechosos de neuroblastomas o bien con conocimiento de tener neuroblastomas fueron explorados con FDG-PET (20 exploraciones) y con I-123-MIBG-escintigrafía. En las exploraciones PET que dieron positivas se cuantificó la captación tumoral de FDG.

ANÁLISIS: Las imágenes de FDG-PET y de MIBG-escintigrafía fueron revisadas simultáneamente por tres expertos en imágenes de medicina nuclear que alcanzaron su interpretación por consenso. La captación tumoral de MIBG y de FDG fue evaluada cualitativamente (con una escala de: 0=no captación, 1=captación débil comparada con la del hígado, 2=captación igual a la del hígado y 3=captación mayor que la hepática), y semicuantitativamente en relación a la captación hepática. En el caso de la MIBG-escintigrafía se utilizó la media geométrica de la actividad tumoral (de captación de glucosa) dividida por la media geométrica de la actividad hepática.

RESULTADOS: Hubo captación de FDG en 16 de los 17 enfermos, los neuroblastomas y sus metástasis concentraban ávidamente FDG antes de la quimioterapia o de la radioterapia (Se=85-94%, dependiendo si se toma como referencia el número de exploraciones o el de enfermos). La captación post-terapia fue variable. La captación de FDG fue intensa en un enfermo con neuroblastoma que no dio positivo con la MIBG-escintigrafía, pero en 13 de las 20 (65%) exploraciones la MIBG-escintigrafía fue superior a la FDG en la delineación del tumor y en 2 de estos 13 casos la FDG-PET dio falso negativo. La especificidad para las metástasis óseas de la PET fue del 17% (n=7) y la especificidad de la MIBG-escintigrafía fue del 100% (n=7).

OBSERVACIONES: No se especifica si los observadores de la FDG-PET o MIBG-escintigrafía eran ciegos a otras pruebas o no o si los anatomopatólogos o clínicos conocían los resultados de las mismas. Puede existir un probable sesgo poblacional y/o de referencia al ser enfermos seleccionados por tener un neuroblastoma sospechado o conocido y por tratarse de un Hospital Universitario de referencia.

CONCLUSIONES: La mayoría de los neuroblastomas acumularon FDG. El mecanismo de la captación de MIBG es más intenso antes de la terapia. La concentración de FDG no depende de la captación tipo 1 de catecolaminas. La FDG-PET ayuda a definir la concentración en neuroblastomas que no son capaces de concentrar MIBG, aunque da falsos negativos. Sin embargo, la MIBG-escintigrafía fue superior en la mayoría de los casos (13 de 20 exploraciones). La especificidad para las metástasis óseas de la PET fue del 17% (n=7) y la especificidad de la MIBG-escintigrafía fue del 100% (n=7).

TÍTULO: Fluorine-18-FDG PET and Iodine-123-IMT SPECT in the Evaluation of Brain Tumors.

AUTORES: Wolfgang Weber, Peter Bartenstein, Markus W. Gross, Dieter Kinzel et als.

FUENTE: The Journal of Nuclear Medicine 1997; 38 (5): 802-808.

ÁREA GEOGRÁFICA: Munich. Alemania.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: 19 enfermos sospechosos de recurrencia tumoral, lesiones intracerebrales o sospecha de lesiones postquirúrgicas, de ellos 16 tuvieron gliomas cerebrales y 3 con lesiones no tumorales. Estos pacientes fueron sometidos a un estudio comparativo entre la FDG-PET y la IMT(Iodo-123-alfa-metil-L-tirosina)-SPECT por dos observadores independientes ciegos a los datos clínicos de forma cualitativa y cuantitativa, utilizando las imágenes suministradas por la RM.

ANÁLISIS: Las imágenes obtenidas por FDG-PET fueron evaluadas por inspección visual utilizando el SUV (Standard Uptake Value). La evaluación cuantitativa se hizo después de colocar las llamadas regiones de interés (ROI) manualmente sobre las acumulaciones focales de FDG e IMT. Para determinar el porcentaje de solapamiento entre las áreas tumorales A1 y A2 definidas por los dos observadores se calculó el parámetro $I=(A1 \cap A2)/(A1 \cup A2)$; además, se compararon los valores medios de captación de los trazadores de las ROI: A1 y A2. Para un análisis posterior la ROI fue definida por consenso utilizando las imágenes de la RM como referencia. La máxima captación y la media fue calculada en estas ROI y las ratios se determinaron en relación a la materia gris y blanca contralateral. El volumen mínimo de las ROI de referencia fue de 3 cm³. La variabilidad interobservadores en la evaluación cualitativa de los estudios PET y SPECT se evaluó por la estadística kappa. Las ratios de captación se presentaron como medias \pm SD (Standard Deviation). Las correlaciones entre el grado del tumor y la captación de FDG e IMT se analizaron por el test de Kruskal-Wallis. Los parámetros cuantitativos obtenidos por los diferentes métodos de imágenes se compararon por una prueba t apareada de dos colas y por el coeficiente de correlación de Pearson. Todos los tests estadísticos se hicieron con el nivel del 5% de significación. El intervalo entre la cirugía y las exploraciones PET/SPECT fue entre 1 y 4 semanas. Los enfermos tenían una edad media de 54 años; 6 enfermos fueron estudiados por sospecha de recurrencia de gliomas, en 4 de ellos se confirmó la recurrencia por biopsia, los otros dos se consideraron negativos tras seguimiento de 6 y 3 meses; 10 enfermos se estudiaron para el diagnóstico diferencial de lesiones intracerebrales que fueron confirmados por cirugía o biopsia; 3 enfermos fueron examinados tras cirugía por haber tenido tumor, se demostró en ellos tumor residual por RM.

RESULTADOS: Los estudios SPECT fueron interpretados concordantemente en 18 enfermos (kappa=0,77) y todos los tumores (n=16) fueron identificados por ambos observadores. Los estudios PET fueron identificados discordantemente en 4 pacientes (kappa=0,52) y sólo 10 tumores (n=16) fueron identificados por ambos observadores. Todas las ratios de captación tumoral fueron significativamente más altas para la SPECT que para la PET (p<0,01), incluidos los glioblastomas. No se observó correlación entre las ratios de captación de FDG e IMT. La variabilidad interobservadores en la definición de la extensión del tumor fue menor con la SPECT (p<0,03). La media de captación tumoral relativa a la materia gris y blanca contralateral fue mayor para la SPECT (1,93 \pm 0,42 y 2,25 \pm 0,46, frente a cifras para la PET de 0,93 \pm 0,32 y 1,61 \pm 0,52).

OBSERVACIONES: No existe sesgo de referencia ya que se utilizaron las mismas pruebas en los mismos pacientes y los observadores eran ciegos a los datos clínicos, y aunque la ROI se determinó por consenso para el análisis de las ratios, dichas ROI eran iguales para ambas pruebas.

CONCLUSIONES: A pesar de la menor resolución y menos sensibilidad de la SPECT, la IMT-SPECT resultó claramente superior a la PET en la detección y delineación del tejido tumoral.

Ref. 58

TÍTULO: Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with ^{123}I -alfa-methyl-tyrosine and PET with ^{18}F -deoxyglucose.

AUTORES: Burkhard Woesler, Torsten Kuwert, Carlo Morgenroth, Peter Matheja et als.

FUENTE: Eur J Nucl Med 1997; 24: 428-434.

ÁREA GEOGRÁFICA: Münster. Alemania.

DISEÑO: Estudio prospectivo.

INTERVENCIÓN: El objetivo de este estudio es comparar las medidas metabólicas de la ^{18}F -fluoro-deoxiglucosa-PET con los valores de captación que suministra la ^{123}I -IMT-SPECT para la gradación no invasiva de los tumores cerebrales. La ^{123}I -IMT (^{123}I -alfa-metil-tirosina) permite la investigación de la tasa de transporte de aminoácidos en gliomas. Se estudiaron 23 enfermos con tumores primarios cerebrales primarios demostrados anatomopatológicamente.

ANÁLISIS: 23 enfermos con tumores primarios cerebrales primarios demostrados anatomopatológicamente [14 con gliomas de alto grado, 9 neoplasias benignas (6 de ellos con gliomas de bajo grado)]; 16 enfermos no habían sufrido cirugía, RT o QT antes del estudio; 7 tenían recurrencias tumorales, pero estuvieron libres de tratamiento al menos 7 meses antes del estudio. El tiempo medio entre la SPECT y la PET fue 13 días. A todos los enfermos se les hizo TAC y RM, el intervalo medio entre la PET o SPECT y la imagen anatómica fue de 8,1 días. Se midieron con las imágenes anatómicas los diámetros perpendiculares de la lesión que fueron promediados. No hubo diferencias significativas en tamaño entre los gliomas de bajo y los de alto grado. Sin conocimiento de los datos clínicos o histopatológicos, se trazaron ROIs para la SPECT de forma manual sobre los 2 tomogramas transaxiales con la mayor captación de IMT de la lesión. En lesiones multifocales se utilizó la lesión con la mayor captación para análisis ulteriores. Se determinó la captación media de IMT por el hemisferio cerebral no afectado, la captación relativa de la IMT en las lesiones se determinaron calculando ratios entre la captación media en las 2 ROIs lesionales y en la ROI de referencia. Las ROIs de la PET se trazaron utilizando el programa ANALYZE, los cortes transaxiales fueron reformateados de forma paralela al IC (línea intercomisural), una ROI circular estandarizada de 25 pixels se centró sobre el pixel con mayor captación de FDG [o si no (tumores hipometabólicos) con ayuda de la TAC o RM]. Se dibujó una ROI en la sustancia gris contralateral para comparar. Se obtuvieron ratios tumor/sustancia gris. El análisis de los datos (valores relativos de captación de la FDG e IMT) se hizo utilizando el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal. Se determinaron iterativamente umbrales específicos de discriminación entre tumores de alto y bajo grado tomando como base los valores de FDG e IMT que daban la más alta precisión diagnóstica y una especificidad mayor del 80%. Utilizando estos umbrales determinaron la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica para cada método. Se trazaron curvas ROC utilizando los valores de captación y se compararon mediante el valor de sus áreas. Valores $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS: El metabolismo de la glucosa (FDG-PET) y la captación de aminoácidos (IMT-SPECT) se correlacionaron significativamente ($r=0,71$, $p < 0,001$) en los tumores cerebrales. Asumiendo umbrales discriminativos entre tumores de alto y bajo grado de 0,8 para la FDG y de 1,8 para la IMT, los valores de exactitud diagnóstica para la PET y la SPECT para diferenciar entre estos grados fue de $21/23=91\%$ y de $19/23=83\%$, respectivamente. La diferencia en capacidad diagnóstica no fue significativa en el análisis ROC ($p < 0,4$).

OBSERVACIONES: No hubo sesgo de referencia ya que se hicieron las mismas pruebas a los enfermos. Se indica expresamente que los observadores de la SPECT fueron ciegos a los datos clínicos e histológicos. No se indica lo mismo para los datos PET. No hubo grupo control.

CONCLUSIONES: No hay diferencias entre el metabolismo de la glucosa por FDG-PET y las medidas (más económicas) de captación de aminoácidos por la SPECT en términos de exactitud diagnóstica para evaluar el grado de malignidad de los tumores cerebrales primarios. Ello anima a realizar estudios con la IMT-SPECT sobre el impacto terapéutico en los enfermos con estos tumores.

Ref. 59

TÍTULO: Papel de la PET-FDG ante la duda diagnóstica de recidiva frente a radionecrosis en tumores cerebrales.

AUTOR: C. Asensio, M.J. Pérez-Castejón, A. Maldonado, R. Montz, J.A. Ruiz, M. Santos, I. García-Berrocal, J. Albert, J. L. Carreras.

FUENTE: Revista de Neurología 1998; 27 (157): 447-452.

ÁREA GEOGRÁFICA: Centro PET Complutense. Madrid.

OBJETIVO: Estudiar la capacidad diagnóstica de la FDG-PET comparada con la RMN en la diferenciación entre tumor recurrente vs necrosis postradioterapia en tumores cerebrales fundamentalmente gliales.

DISEÑO: Estudio de 70 pacientes con diagnóstico de tumoración cerebral que han sido tratados con RT, siendo variable la aplicación de la cirugía y/o QT y que fueron estudiados con RMN y FDG-PET.

INTERVENCIÓN: Todos los pacientes fueron examinados clínica y neurológicamente y diagnosticados de tumor del SNC. La media de intervalo libre de enfermedad desde la aplicación de la terapia hasta el comienzo de los síntomas sugerentes de necrosis post-RT o recidiva fue de 2 años y medio. Se trata de 70 enfermos con edad media de 42,8 años (32 mujeres y 38 varones).

ANÁLISIS: El estudio de RMN se realizó con contraste intravenoso (gadolinio-DTPA). El estudio de FDG-PET fue visual (cualitativo) y semicuantitativo utilizando el índice de captación estándar SUV (SUV=Standard Uptake Value), que compara la actividad en el tumor con la actividad media en todo el cuerpo y que en el caso de estudios cerebrales muestra un valor umbral de 2,5 entre lesión benigna/maligna. Se consideró como recidiva toda captación de igual o superior intensidad a la del tejido cortical y se consideró radionecrosis si no existía captación en la zona correspondiente al área de realce de gadolinio en las imágenes obtenidas por RMN. Las lesiones fueron 22 astrocitomas de bajo grado, 25 astrocitomas de alto grado, 3 oligodendrogliomas, 13 metastásicos y 7 de otro tipo.

RESULTADOS: El análisis se limita a los 44 casos en los que se obtuvo confirmación del diagnóstico bien por anatomía patológica, bien por la evolución. De estos 44 casos, 24 eran recidivas y 20 radionecrosis.

Características de los pacientes y resultados

	Recidivas (Rd)	Radionecrosis (Rn)	Total
Número de pacientes	24 (54%)	20 (45%)	44
Edad media (años)	—	—	42,8
Hipermetabolismo	24 (100%)	0	24 (100%)
Hipometabolismo	0	20 (100%)	20 (100%)
DiagnRMN concluyente	9 (37,5%)	0	9 (37,5%)
Se (PET)	100%		
Sp (PET)	100%		
Se (RMN) recurrencias	37,5%		

Tanto en los casos de radionecrosis como en los de recidiva la RMN presentó como hallazgo más frecuente dudas diagnósticas, mientras que la PET fue concluyente en todos ellos, presentando una exactitud diagnóstica del 100% con valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo) del 100%. En unos casos la PET mostró lesiones claramente patológicas donde la RMN resultaba dudosa y en otros la PET confirmó la sospecha de recidiva que habían sugerido las técnicas convencionales. Otras veces la PET sugirió la

radionecrosis, lo que había resultado difícil de definir con la RMN o donde incluso la RMN había sugerido recidiva tumoral.

OBSERVACIONES: No se describen los criterios usados para diagnosticar Rd o Rn con RMN. No se indica que exista cegamiento en el estudio ni para la RMN ni para la PET. Incumple la mayoría de criterios de la MBE para evaluación de pruebas diagnósticas. El estudio puede estar sesgado al limitar el análisis *a posteriori* a una porción de la muestra inicial. Por todo ello la validez del estudio es limitada

CONCLUSIONES: Según estos datos, la fiabilidad de la FDG-PET para diferenciar las recurrencias de la radionecrosis en tumores gliales cerebrales es absoluta sin falsos positivos o falsos negativos que hacen que los valores de la sensibilidad y la especificidad sean del 100% con exactitud diagnóstica del 100%. La resonancia magnética dio pobres resultados con sensibilidad del 37,5% para las recidivas y del 0% para la radionecrosis post-RT (la mayoría de resultados, 15/20, fueron dudosos, siendo los 5 restantes etiquetados como recidiva/residuo).

Ref. 60

TÍTULO: Differentiating Recurrent Tumor from Radiation Necrosis: Time for Re-evaluation of Positron Emission Tomography?

AUTOR: P.E. Ricci, J.P. Karis, J.E. Heiserman, E.K. Fram, A.N. Bice, B.P. Drayer.

FUENTE: Am J Neuroradiol 1998 (March); 19: 407-413.

ÁREA GEOGRÁFICA: Phoenix (Arizona), EE.UU.

OBJETIVO: Estudiar la influencia de la realización de FDG-PET en la diferenciación entre tumor recurrente vs necrosis postradioterapia en tumores cerebrales gliales.

DISEÑO: Estudio retrospectivo de 84 pacientes con historia de un neoplasma glial tratado con RT, cirugía y/o QT que fueron estudiados con RMN y FDG-PET.

INTERVENCIÓN: Todos los pacientes fueron examinados clínica y radiológicamente en un período de 2 años. Se pensaba que cada enfermo tenía un tumor recurrente o necrosis post-irradiación basándose en los síntomas clínicos y hallazgos de RMN. Los hallazgos de RMN consistentes con recurrencia tumoral se pensaron que eran aumento de contraste en las imágenes T1, un incremento en el volumen de la hiperintensidad de la señal T2, necrosis y/o cavitación e incremento del efecto de masa. Para la FDG-PET la posición de la cabeza y el plano de toma se orientaron de manera similar a la de las tomas PET (aproximadamente 0 grados a la línea orbito-meatal). El tiempo medio entre las tomas de RMN y de la PET fue de 8,5 días, el tiempo más largo entre ambos estudios fue de 31 días.

ANÁLISIS: Cada uno de los estudios PET o de RMN fue interpretado por un neurorradiólogo con certificado CAQ. Las tomas PET fueron evaluadas por interpretación visual (cualitativa) y comparadas con las imágenes de RMN para asegurarse de que la actividad en la ROI (región de interés) no se correspondía con materia gris. La actividad metabólica de cada lesión se caracterizó como hipometabólica, isometabólica o hipermetabólica en relación con la sustancia blanca normal contralateral. Se pensó que las lesiones hipermetabólicas eran consistentes con recurrencia tumoral, las lesiones hipo o isometabólicas se juzgaron como radionecrosis. Un segundo neurorradiólogo evaluó los estudios PET y de RMN y graduó la actividad de la lesión como 0 si no había actividad metabólica apreciable, como grado 1 si la actividad era similar a la de la sustancia blanca normal contralateral, grado 2 si la actividad estaba entre la de la sustancia blanca y la gris y, por último, grado 3 si era igual o superior a la de la sustancia gris contralateral. Los grados 0 y 1 fueron interpretados como radionecrosis y los grados 2 y 3 como recurrencias. No hubo desacuerdo en las interpretaciones entre los dos neurorradiólogos. En la segunda parte del estudio intentamos mejorar la especificidad de la FDG-PET comparando la actividad lesional con la sustancia gris normal contralateral. En esta situación sólo las lesiones isometabólicas o hipermetabólicas en relación con la sustancia gris (grado 3) se consideraron recurrencias. Las lesiones histológicas fueron confirmadas en 31 enfermos por resección o biopsia; 17 pacientes eran hombres y 14 mujeres. Las edades eran de 27 a 70 años con una media de 46 años. Las lesiones fueron 3 astrocitomas de bajo grado, 8 astrocitomas malignos, 12 glioblastomas multiformes, 1 ganglioglioma anaplásico y una gliosis, 4 enfermos más tuvieron astrocitomas sin confirmación del grado; 2 enfermos quedaron sin poder ser diagnosticados de su lesión primaria. El tiempo medio entre la FDG-PET y la cirugía fue de 34 días, el más largo intervalo fue de 220 días.

RESULTADOS:

Características de los pacientes y resultados

	Recurrencias	Radionecrosis	Gliosis	Total
Número de pacientes	22 (71%)	8 (26%)	1 (3,2%)	31
Edad media (años)	—	—	—	46
Hipermetabolismo (SB)	19 (86%)	7 (88%)	26 (84%)	
Hipometabolismo (SB)	2 (9%)	1 (13%)	1 (100%)	4 (13%)
Dudoso (SB)	1 (4%)			
Hipermetabolismo (SG)	16 (73%)	4 (50%)	20 (64%)	
Hipometabolismo (SG)	6 (27%)	4 (50%)	1 (100%)	11 (35%)
Se (utilizando la SB)	86%			
Sp (utilizando la SB)	22%			
Se (utilizando la SG)	73%			
Sp (utilizando la SG)	56%			

Diecinueve de los 26 pacientes hipermetabólicos tenían recurrencias (73%), 7 tenían radionecrosis (27%); 4 pacientes fueron hipometabólicos, 2 (50%) tenían recurrencias, uno (25%) radionecrosis y otro (25%) gliosis. Utilizando la sustancia blanca contralateral como estándar interno la sensibilidad para la recurrencia tumoral fue del 86% \pm 14% (IC del 95%), la especificidad fue del 22% \pm 6% y los valores predictivos positivos y negativos del 73% \pm 20% y 50% \pm 49%, respectivamente. Para eliminar la posibilidad de que hubiera errores de muestreo o que la no idoneidad de los especímenes hubieran sesgado los resultados, consideramos los casos que habían sufrido resección quirúrgica (n=19) de forma separada de los demás. En 17 de los 19 hubo hipermetabolismo y 12 (71%) fueron recurrencias y 5 (29%) radionecrosis. Hubo un hipometabolismo que fue un astrocitoma maligno. Comparando la actividad metabólica con la sustancia gris contralateral. De los 22 tumores recurrentes, 16 (73%) fueron hipermetabólicos y 6 (27%) fueron hipometabólicos. En los 8 casos de radionecrosis la mitad fueron hiper y la otra mitad hipometabólicos. La sensibilidad fue del 73% \pm 14% y la especificidad del 56% \pm 18%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 80% \pm 14% y del 46% \pm 14%, respectivamente. En definitiva, el 80% de los pacientes con hipermetabolismo tuvo recurrencias y el 20% radionecrosis, y de los hipometabólicos el 45% tuvo radionecrosis y el 55% recurrencias.

OBSERVACIONES: No se indica que exista cegamiento en el estudio. No se dan cifras comparativas de los resultados de la RMN. No cumple todos los criterios de la MBE para evaluación de pruebas diagnósticas.

CONCLUSIONES: Según estos datos, la fiabilidad de la FDG-PET para diferenciar las recurrencias de la radionecrosis en tumores gliales cerebrales es limitada. Existen falsos positivos y falsos negativos que hacen que los valores de la sensibilidad y la especificidad sean bajos. Cerca de 1/3 de los enfermos que sólo hubieran sido diagnosticados por la FDG-PET hubieran sido mal diagnosticados (tanto si se utiliza la sustancia gris como la blanca para estándar interno de comparación).