

Neuroimagen molecular: ¿hasta cuándo una promesa?

Fernando Mut¹.

1 - Editor Jefe, Alabimn Journal.

Hace unas cuatro décadas, se realizaban los primeros estudios de PET cerebral con ¹⁸F-FDG. Las funciones neurológicas se comenzaban a mostrar en forma gráfica, ya no como registros ondulantes de mayor o menor frecuencia y amplitud sino como mapas de colores con cierta correlación anatómica. El habla, la actividad motriz, la percepción sensorial y el razonamiento abstracto pasaban a tener una expresión metabólica y una residencia topográfica en la materia gris, ambas visibles de manera no invasiva, lo que hasta entonces sólo se había inferido a través de disecciones post mortem, anécdotas neuroquirúrgicas y experimentación animal. Ahora, sin embargo, era posible “observar el cerebro pensante” pues nacía la imagen molecular.

Por la misma época, aunque algo más tarde, se desarrollaba el primer equipo de tomografía computada y la imagen estructural cobraba rápidamente la relevancia que impondría su utilización clínica corriente durante las siguientes décadas. Poco después, la resonancia magnética con su insuperable resolución espacial y su concomitante aporte funcional – aunque nunca totalmente explotado – pasaba a dominar plenamente la imagenología neurológica.

En paralelo, la neuroimagen molecular siguió evolucionando y apareció la tomografía por emisión monofotónica (SPECT) con radiofármacos de perfusión y luego con marcadores de receptores, al tiempo que ingresaban al banco de pruebas varios agentes emisores de positrones capaces de desentrañar una variedad de funciones cerebrales mediante PET. Sin embargo, a pesar de cuantiosa evidencia sobre la expresión molecular de numerosas entidades neurológicas y neuropsiquiátricas, el uso de estas herramientas en la práctica del consultorio sigue hasta hoy restringida, al contrario de lo que sucede en el campo de la investigación científica en los centros académicos, donde su uso se expande a diario y genera excitantes conocimientos. ¿Es que existe una brecha tan difícil de superar entre la mesada del laboratorio y la cama del paciente? ¿Es un fracaso de la llamada medicina traslacional?

Creemos que varios factores influyen para que la imagenología molecular no se haya instaurado sólidamente en la rutina clínica neurológica y neuropsiquiátrica a pesar de la enorme incidencia de varias patologías que, al menos teóricamente, podría abordar esta disciplina. Uno de ellos es que, en la mayoría de los casos, la neuroimagen estructural se encuentra en manos de neurocirujanos, neurólogos u otros profesionales provenientes del campo de las neurociencias, devenidos en radiólogos especializados; esto optimiza la calidad de la información imagenológica extraída del método y por tanto su correlación clínica. Por el contrario, en medicina nuclear los estudios cerebrales representan un producto infrecuente que casi siempre es interpretado por un generalista, con escasa o nula formación neurológica tanto en la esfera anatómica como en la funcional, lo que atenta contra la generación de un informe verdaderamente relevante. ¿Se trata de un caso del huevo o la gallina, o sea hay pocos sub-especialistas porque se solicitan pocos estudios, o es lo opuesto?

Otro motivo es la carencia actual de tratamientos efectivos para las patologías en las que estos métodos parecieran resultar más eficaces del punto de vista diagnóstico. Con la excepción de la epilepsia refractaria – de sanción quirúrgica muchas veces exitosa – la mayoría de las demás entidades cuentan aún con muy limitadas posibilidades terapéuticas, en particular los trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, los esfuerzos diagnósticos de la imagenología funcional a menudo no se acompañan de un impacto de similar magnitud en la evolución clínica del paciente, ya que no existe gran cosa para ofrecerle en ese sentido.

Un ejemplo de esto es la marcación de la proteína beta-amiloide para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Ya existen en fase experimental avanzada tres o cuatro compuestos para investigar el depósito cerebral de amiloide con PET, incluyendo el ¹¹C-PIB, varios con ¹⁸F y hasta alguno aparentemente pasible de usarse con ^{99m}Tc (por tanto adecuado para SPECT).

Paralelamente, se desarrollan herramientas de software para cuantificar los depósitos, y algunas líneas de investigación en curso se concentran en estudios longitudinales comparando la tasa de acumulación de amiloide con la velocidad de la declinación cognitiva. Sin embargo, algunos problemas han surgido que no solamente afectan el paradigma fisiopatológico de la enfermedad sino que incursionan en el campo ético.

En efecto, se ha visto que el depósito de amiloide puede observarse no solamente en pacientes con Alzheimer sino en muchos con déficit cognitivo mínimo y hasta en personas asintomáticas; si bien del punto de vista cuantitativo parece posible separar estadísticamente las poblaciones, al existir una amplia superposición de hallazgos varios casos son difíciles de catalogar individualmente. Más aún, algunos trabajos reportan presencia de amiloide en individuos sanos pero con factores de riesgo

genético y hasta en sujetos sin factores de riesgo conocidos; la hipótesis sería que los pacientes con evidencia de amiloide desarrollarían Alzheimer más tarde o más temprano, con mayor probabilidad que aquellos sin trazas de esta sustancia. Sin embargo, estudios necrópsicos han demostrado casos con amplios depósitos de amiloide que nunca presentaron expresión clínica de la enfermedad. Por lo tanto, si se promueve la técnica como predictor o diagnóstico precoz de Alzheimer, ¿qué diremos a nuestros pacientes “sanos” o mínimamente sintomáticos en los que detectamos amiloide? ¿Cómo afectaríamos realmente su vida, cuando esperamos favorecerlos? Mientras no aparezca un método eficaz para prevenir, detener el progreso, o incluso revertir y hasta curar la enfermedad, solamente estaremos sembrando incertidumbre y angustia. Se habla de nuevos fármacos capaces de remover el amiloide cerebral o detener su acumulación y que por tanto tendrían un efecto beneficioso sobre la sintomatología del paciente, o que quizás hasta podrían administrarse con propósitos preventivos. ¡Pero aún ni siquiera estamos totalmente seguros de que el amiloide sea causa o consecuencia de la enfermedad! Incluso, ha aparecido evidencia de una relación entre la enfermedad de Alzheimer y la isquemia cerebral crónica, probablemente vinculada a trastornos en la microcirculación; es más, los estudios llevan a la conclusión que las enfermedades vasculares comparten la mayoría de los factores de riesgo con las dolencias neurodegenerativas, sugiriendo una etiología común o al menos estrechamente emparentada. Si fuera realmente así, en el futuro próximo podríamos contar más fácilmente con medidas efectivas para el combate de muchas afecciones cerebrales sobre las que hoy podemos influir sólo de manera muy modesta.

Entretanto, la utilización clínica de la neuroimagen molecular seguirá limitada, lo cual no nos exime - como médicos nucleares - de promover activamente su aplicación apropiada en los casos específicos donde su beneficio está demostrado, divulgar sus avances y estimular a nuestros colegas a conducir investigaciones y perfeccionar las habilidades interpretativas de una sub-especialidad tan compleja como apasionante.

Dr. Fernando Mut

Editor Jefe, Alasbimn Journal