



INSTITUTO DE ESPAÑA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

**LA NEUROIMAGEN MOLECULAR
Y EL SUEÑO DE CAJAL**
El ejemplo de la Afasia Progressiva Primaria

POR EL ACADÉMICO ELECTO
EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE HONOR
EL DÍA 20 DE MARZO DE 2025

LAUDATIO POR EL PRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO



ZARAGOZA
2025



INSTITUTO DE ESPAÑA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

**LA NEUROIMAGEN MOLECULAR
Y EL SUEÑO DE CAJAL**
El ejemplo de la Afasia Progressiva Primaria

POR EL ACADÉMICO ELECTO
EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE HONOR
EL DÍA 20 DE MARZO DE 2025

LAUDATIO POR EL PRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO



ZARAGOZA
2025

La Real Academia de Medicina de Zaragoza no se hace solidaria, ni asume ninguna responsabilidad relativa al contenido y a las opiniones en materia científica de los trabajos objetos de la presente publicación

Depósito legal: Z-324-2025

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina de Zaragoza
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

SUMARIO

Laudatio

Luis Miguel Tobajas Asensio 5

Conferencia

La neuroimagen molecular y el sueño de Cajal.

El ejemplo de la Afasia Progresiva Primaria

José Luis Carreras Delgado 15

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Compañeros y amigos,
Señoras y Señores,

Es para mí una enorme satisfacción que mis compañeros de la Junta Directiva de la Real Academia de Medicina de Zaragoza me haya distinguido con el alto honor de llevar la voz de la Corporación en la laudatio del Excmo. Sr. D. José Luís Carreras Delgado. Sean mis primeras palabras de agradecimiento a mis compañeros de la Junta de Gobierno.

No es la primera vez que presento a nuestro Académico de Honor en esta Casa, ya que tuve el privilegio de dar a conocer ante ustedes al Prof. José Luis Carreras Delgado en la Sesión de Clausura del año 2021, en la que D. José Luis Carreras expuso una brillante conferencia titulada: «Teragnosis con radioligandos en oncología». Un broche de oro para terminar el curso 2021 que todos recordamos.

Decía Baltasar Gracián en «El discreto»: *las cosas selectas no se cansa uno de repetir las hasta siete veces*. Resulta imprescindible recordar su trayectoria y sus méritos personales que le han hecho merecedor del galardón que se le otorga.

Nuestra Corporación, que ha cumplido este año 194 años de existencia, va a distinguir a una de las grandes personalidades de la ciencia y de la medicina españolas.

Academico Correspondiente de esta Corporación desde 1988, es además Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, actualmente ocupa el cargo de tesorero.

Conocí al Dr. Carreras en la segunda mitad de los años 70 del siglo pasado en el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Zaragoza dirigido por nuestro querido y recordado maestro el Prof. D. Francisco Marín Górriz.

Desde entonces surgió una relación profesional que acabó en una relación de profunda amistad. He seguido su trayectoria hasta el momento presente. Seguidamente paso a relatar unas pinceladas biográficas de nuestro conferenciante.

En Zaragoza, ciudad de los tres rios, comenzó todo.

José Luís Carreras Delgado nació en la inmortal Zaragoza el día 23 de febrero de 1951, en la Plaza Lanuza (frente al Mercado Central). Su padre Bernardo originario de Codo en el Campo de Belchite y su madre Carmen procedía de Paracuellos de Jiloca en la Comarca de Calatayud. El amor y la formación recibida de sus padres han sido fundamentales en su vida. Su infancia y juventud discurren en Zaragoza que conoce como la palma de su mano. Fue alumno de Escolapios en el mismo colegio en el que estudiaron Goya y Palafox, entre otros, cumpliendo con el lema: «piedad y letras» con excelentes resultados académicos, finalizando el Bachillerato con Matrícula de Honor y Premio Extraordinario. Y en Zaragoza, en ese periodo mágico de la adolescencia, las flechas amorosas intervienen en un hecho fundamental en su vida.

Conoce a Marisa, también excelente escolapia y prestigiosa radióloga, que es su mujer y compañera de su vida. Siempre he pensado que las genéticas maternas, una procedente del Gállego unido con la otra genética procedente del Jiloca y del Jalón acaban abrazándose en el río Ebro a su paso por Zaragoza. De esta unión nacen sus dos hijos, José Luis (Chelu) y Elena, de los que se sienten muy orgullosos. Y es abuelo de dos nietos de su hija Elena y Gonzalo, Lucas y Guillen que son la alegría de su vida.

Cursó estudios de medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza con excelentes calificaciones académicas.

Siempre afirma que tuvo una sólida formación clínica con el Prof. Guillen. Los profesores Marín Gorriz y Guillén influyeron decisivamente en el inicio de su carrera profesional.

Se doctoró en la Universidad de Zaragoza, en 1977, con la tesis doctoral titulada: *Estudio clínico experimental sobre el valor de la gammagrafía cardiaca en el infarto agudo de miocardio* dirigida por los Dres. Francisco Marín Górriz e Ignacio Ferreira Monteiro que obtuvo la máxima calificación y fue distinguida con el Premio Gobernador Civil en el año 1978.

Es médico especialista en Electrorradiología y Medicina Nuclear. A nivel asistencial comenzó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» de Zaragoza, dirigido por el Dr. Jorge Teijeiro. Desde Zaragoza comenzó una carrera estratosférica completando su formación principalmente con el Prof. Blanquet en Burdeos y con el Prof. Dutreix en el prestigioso Instituto Gustave Roussy de Paris.

En 1984 inicia su actividad en la Universidad de Córdoba y desde 1986 ha sido Jefe de Servicio de Medicina Nuclear de Hospital Clínico de San Carlos de Madrid hasta su jubilación el 30 de agosto de 2021.

Su actividad investigadora es extraordinaria. Pionero e impulsor de la tomografía de positrones en España, la PET, la PET-TAC y PET-RM. Fundador y Director del primer Centro PET en España en 1995.

Ha publicado más de 370 artículos científicos en revistas nacionales e internacionales sobre medicina nuclear, oncología, cardiología y neurociencias.

Autor de 105 libros o capítulos de libros. Más de 700 ponencias y comunicaciones en Congresos de la especialidad. Ha dirigido 44 tesis doctorales. Investigador principal o asociado en 44 proyectos de investigación subvencionados. Tiene reconocidos cinco sexenios de investigación.

En el plano docente ha escalado todos los peldaños de la escalera universitaria. Fue profesor titular de Radiología y Medicina Física y desde 1983, a los 32 años de edad, catedrático de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Córdoba para pasar en el año 1986 a ocupar la cátedra de Radiología y Medicina Física de la Universidad Complutense de Madrid, siendo el primer catedrático con perfil de Medicina Nuclear en España.

En la actualidad es catedrático emérito desde el día 1 de septiembre de 2021, y Emérito Asistencial de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Excelente gestor, ha sido Vicedecano de las Facultades de Medicina de la Universidad de Córdoba y de la Complutense de Madrid. Fue Director del Departamento de Radiología de la Universidad Complutense de Madrid y Director del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid. Actualmente es Presidente del Comité Científico de la Fundación Bamberg.

Pertenece a numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales. Ha sido presidente de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular y presidente de la Comisión Nacional de la especialidad de Medicina Nuclear.

Es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España desde 1995, ingresó con el título: *La tomografía de positrones en oncología* contestado por el Prof. Francisco Alonso Fernández.

A largo de su brillante carrera docente ha recibido numerosas distinciones. Voy a citar una que le hace ilusión. Fue distinguido con el premio de la Asociación de Aragoneses en el Exterior en Ciencias en el mismo año que otorgaron el premio de Letras a D. Luis del Val.

Entre sus virtudes, destacaría su sencillez, su generosidad, su constancia y su tenacidad, virtudes muy aragonesas. Exigente consigo mismo, amigo de sus amigos. Es mi amigo del alma, de esos amigos que uno tiene la fortuna de tener en su vida.

Aficionado a la caza, pesca de truchas, montañismo de Pirineos, gastronomía, lectura y música popular aragonesas.

Una faceta menos conocida de nuestro conferenciante es su pasión por el Real Zaragoza, que compartimos. En

ocasiones me dice que de lo que mas sabe es de fútbol, y les puedo asegurar que siempre acierta en sus opiniones futbolísticas.

Amante de la naturaleza, siempre me había sorprendido su resistencia física, incansable. Encontré una explicación que ahora voy a revelar. Existe una razón genética, su abuelo Dionisio Carreras fue el primer aragonés olímpico, campeón de España de maratón y consiguió la disciplina olímpica en París en 1924. Una calle importante y el polideportivo llevan su nombre en Codo, y desde octubre de 2021, comparte museo junto con el gran escritor Benjamín Jarnés en esa localidad.

Dejo para el final su pasión por Yebra de Basa, por el Serrablo y por el Pirineo. En Yebra de Basa, no falla nunca en la cita de la romería de Santa Orosia, el día 25 de junio, ilustrándonos sobre el dance y los danzantes al compás del chiflo y el salterio. Desde su cuartel general de Yebra de Basa, hace más de 33 años, nos ha acompañado a los amigos a conocer mejor la arquitectura, la historia y la cultura aragonesas. El Ayuntamiento de Yebra de Basa, le distinguió en agosto de 2022 con agradecimiento «Por su carrera en la Medicina y estar siempre a la atención de sus vecinos». Conoce todas las iglesias románicas del Pirineo fundamentalmente del Serrablo.

Su pasión auténtica por el Pirineo la ha transmitido, junto con su esposa Marisa, a sus hijos, y sigue con sus nietos a los que ha dedicado un libro titulado: *El último desayuno y la Última Cena* en cuya portada se aprecia al abuelo orgulloso con sus dos nietos observando la portada de la iglesia de San Juan

de Busa. Este libro, editado en el año 2022, va dirigido a sus nietos Lucas y Guillén en el año 2030. Se trata de una novela autobiográfica donde revela sus conocimientos de historia, arte y ritos religiosos de todo el Altoaragón.

Seguidamente, los comentarios sobre el discurso titulado: *La neuroimagen molecular y el sueño de Cajal*. El ejemplo de Afasia Progresiva Primaria.

Excelente discurso para cerrar lo que se ha denominado año CAJAL.

La Afasia Progresiva Primaria es un síndrome clínico caracterizado por un proceso degenerativo neurológico que afecta a la capacidad para comunicarse. Las personas que lo padecen pueden presentar problemas para expresar sus ideas y comprender o encontrar las palabras. La Afasia Pasiva Primaria suele comenzar entre los 50 y 70 años y no existe diferencia entre varones y mujeres.

Los síntomas empeoraran con el tiempo y estos pacientes suelen tener problemas para poder hablar y escribir con el tiempo. Incluso no son capaces de entender el lenguaje escrito ni hablado. La propuesta de Mesulam tuvo una gran audiencia como síndrome heterogéneo, que puede ser en modo de presentación de diversas enfermedades neurodegenerativas.

La frecuencia sigue siendo desconocida y se deduce de los datos disponibles para el grupo de demencia frontotemporal. La prevalencia de la demencia frontotemporal se calcula aproximadamente en 5 casos por millón de habitantes.

Se han descrito tres tipos clínicos principales que se asocian a un patrón radiológico, anatómico y funcional. Estas variantes son la forma agramatical, semántica y logopénica. Las dos primeras se incluyen en el grupo de demencias frontotemporales.

Los estudios realizados de correlación clínico patológica han mostrado una asociación preferente de cada una de las formas clínicas, con un grupo anatomopatológico. Sin embargo, hacen falta más estudios que validen esta correlación.

La imagen anatómica y funcional experimenta un salto cualitativo con la resonancia magnética. En líneas generales se halla atrofia frontal, inferior e insular izquierda en la APP agramatical, temporal anterior bilateral de predominio izquierdo en la variante semántica y temporoparietal izquierda en la forma logopénica. Estas lesiones con el tiempo y la evolución de la patología pueden extenderse a otras zonas.

La tomografía por emisión de positrones, han demostrado que la captación focal en todas las afasias progresivas independiente de la anatomía patológica subyacente. Existen diversos patrones asociados a las tres formas clínicas: Hipometabolismo frontal en la APP agramatical, temporal anterior en la APP semántica y temporoparietal en la APP logopénica. Siempre de predominio izquierdo. El hipometabolismo temporoparietal, sobre todo si es bilateral, se asocia con la enfermedad de Alzheimer.

La moderna neuroimagen molecular

El profesor Carreras Delgado nos ha arrojado luz en el diagnóstico de la afasia progresiva primaria. En su discurso nos conduce magistralmente en los avances significativos en las ciencias médicas relacionadas con la afasia progresiva primaria.

La tomografía por emisión de positrones con radioligandos para tau y amiloide, permiten plantear la correlación de las variedades de la afasia progresiva primaria y la patología molecular clínica.

En 2019 publicaron en la revista *Cortex*, utilizando inteligencia artificial, y sugirieron nuevas variantes de APP, dando lugar a una mejor correlación clínico-patológica.

Vamos a asistir a una conferencia inolvidable. Cajal, estoy convencido que estaría encantado de los progresos de la imagen molecular y estaría esperando resultados.

Decía D. Santiago: *las neuronas, las misteriosas mariposas del alma cuyo batir de alas quien sabe, si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.*

La biografía del Dr. Carreras se puede resumir en una frase, la cultura del esfuerzo. Permítame que termine esta laudatio con el agradecimiento de la Real Academia de Medicina al nuevo Académico de Honor por haber aceptado el nombramiento. También nuestro miembro de Honor debe sentirse muy honrado, pues ha sido designado y llamado a compartir la máxima distinción académica de esta Casa, que cuenta con la reducida nómina de solo seis académicos de honor, cuatro

españoles y dos extranjeros. Estamos convencidos de haber actuado con justicia y con oportunidad. Enhorabuena al Prof. José Luis Carreras Delgado, sea bienvenido al escalafón superior de esta docta y bicentenaria Institución. .

Me van a permitir que muy emocionado lea una estrofa de la Tronada de la Ronda de Boltaña, escrita por Manuel Domínguez:

*Somos un pueblo de agua en un seco país;
abrazados a un río queremos vivir
no veremos nunca al mar como no echemos a andar
¡Vamos juntos, que se oye tronar!*

Les invito a disfrutar de la conferencia titulada:

La neuroimagen molecular y el sueño de Cajal. El ejemplo de la Afasia Progresiva Primaria.

Muchas gracias.

DISCURSO DE RECEPCIÓN

LA NEUROIMAGEN MOLECULAR
Y EL SUEÑO DE CAJAL
El ejemplo de la Afasia Progresiva Primaria

POR EL
EXCMO. SR. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO
ACADÉMICO DE HONOR

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Ilustrísimos Sres. Vicepresidente y Secretario,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Autoridades presentes,
Familiares y amigos,
Señoras y Señores,

Sean mis primeras palabras para agradecer a la Real Academia de Medicina de Zaragoza y a su Junta Directiva, Junta de Gobierno y a su presidente el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio por este nombramiento de Académico de Honor con el que me distinguen. Este agradecimiento va dirigido muy especialmente para el Dr. Tobajas Asensio, con el que me une una profunda y fraternal amistad desde que inició sus estudios de especialización en la Escuela de Electrorradiología de la Universidad de Zaragoza y del hospital Clínico Lozano Blesa, bajo la batuta de nuestro maestro común el Prof. Marín Górriz. También le quiero agradecer a Luis Miguel Tobajas Asensio su amable y sentida *laudatio* que procede de nuestra amistad y de que es una de las personas que mejor conoce mi vida y trayectoria científica y profesional.

Anteriormente ya fui nombrado Académico Correspondiente de esta Real Academia y siempre llevé con orgullo

su medalla. Este orgullo hoy se acrecienta con la nueva medalla y espero estar a la altura de tan generosa concesión, y para ello no regatearé ningún esfuerzo. Como aragonés ejerciente siempre habrá en lo más profundo de mi corazón un lugar preferente en el que colocar estas medallas.

Esta antigua Institución, creada en agosto de 1830, es una de las Academias de Medicina españolas con mayor tradición y prestigio. Este prestigio se debe al enorme nivel científico de sus Académicos de Número y Correspondientes actuales y anteriores. Todavía puedo ver con gran emoción en este estrado y en la Presidencia algunos de los que fueron mis profesores como el vicepresidente Prof. Gregorio García Julián, el secretario general Prof. Mariano Mateo Arrizabalaga, El Prof. Vicente Calatayud Maldonado, el Prof. Ignacio Ferreira Montero y el Prof. Pedro Cía Gómez. Algunos más de mis profesores, hoy ya desaparecidos, también fueron insignes miembros de esta Academia como mi maestro el Prof. Francisco Marín Górriz, el Prof. Fernando Civeira Otermín, el Prof. Mariano Mateo Tínao, el Prof. Ricardo Lozano Blesa, el Prof. Andrés Pié Jordá, el Prof. Rafael Gómez Lus y el Prof. Francisco Romero Aguirre.

Ha sido tradicional en esta Academia la presencia de prestigiosos Académicos del Área Radiológica que han formado o forman parte de la nómina de esta Institución. Entre ellos el presidente actual Dr. Luis Miguel Tobajas Asensio, el Prof. Fernando Solsona Motrel, los hermanos Angel y Víctor Marín Corralé, Severino Pérez Modrego, Fernando Arnaiz Bueno, Angel Castillo Ramírez, Antonio Mateo Navarro, Miguel

Ángel de Gregorio Ariza, Luis Ros Mendoza, Reyes Ibáñez Carreras, Santiago Guelbenzu Morte, Nicolás Fayed Miquel, M^a Pilar Tobajas Morlana, Alberto Biete Solá, Luis Martí Bonmatí, D. Manuel Armijo Valenzuela (Presidente de honor), etc. Además del actual presidente el Dr. Luis Miguel Tobajas Asensio, tanto el Prof. Francisco Marín Górriz como el Prof. Fernando Solsona Motrel fueron también presidentes de esta insigne corporación. Por tanto, me honro en ser uno más de esta familia radiológica que ha prestigiado y enriquecido enormemente a la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Pero no sería agradecido si no hiciera una mención especial a mi maestro el Prof. D. Francisco Marín Górriz. A él y a sus enseñanzas y consejos debo todo lo que soy. Él me enseñó el camino de la medicina molecular y me orientó hacia la Medicina Nuclear cuando esta disciplina era tan solo un germen de lo que es hoy. Su visión de futuro fue admirable, cuando otras áreas de la radiología no cesaban de crecer y la medicina nuclear parecía que iba a desaparecer. Él fue artífice principal mediante la publicación del libro *La Medicina Nuclear especialidad médica*, para conseguir que la Medicina Nuclear apareciese por primera vez como especialidad médica oficial en la nueva Ley de Especialidades del año 1980.

Justificación del tema del Discurso

Los temas y consideraciones en torno a la figura de nuestro Premio Nobel D. Santiago Ramón y Cajal son inagotables. Como decía el propio Cajal: *No hay cuestiones agotadas sino hombres agotados en las cuestiones.*

En la primera parte del discurso intentaré demostrar cómo Cajal buscaba conocer la función y la bioquímica del cerebro y no sólo la morfología. Y para ello deseó y predijo la aparición de nuevas técnicas de estudio de tipo bioquímico y molecular. Me pregunto qué podría haber conseguido Cajal si hubiera podido disponer de las actuales técnicas de imagen funcional y molecular como la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

En la segunda parte y como homenaje a Cajal expondré los resultados de nuestras investigaciones llevadas a cabo mediante PET en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid en los últimos años previos a la pandemia del covid-19 (2013-2019) y plasmados en diversas publicaciones de impacto.

El equipo que ha realizado estas investigaciones estuvo constituido por miembros del Servicio de Neurología y del Servicio de Medicina Nuclear (Neurólogos y Médicos Nucleares), con apoyo de psicólogos, informáticos, ingenieros, físicos, radiólogos, estadísticos y otros profesionales. Y todo ello con la participación indispensable del personal de enfermería y técnicos de imagen de ambos servicios.

Pretendo en esta segunda parte introducirles mediante la presentación de los resultados de nuestros trabajos en las enormes posibilidades que ofrecen las técnicas de neuroimagen molecular como la PET en el conocimiento del funcionamiento del cerebro normal y patológico, tal y como adelantó Santiago Ramón y Cajal.

Los orígenes de Cajal

Conocer los orígenes de Cajal es importante para entender su trayectoria vital. El padre de nuestro Premio Nobel fue D. Justo Ramón Casasús, nacido en Larrés (Huesca) en 1822. Fue definido por su hijo Santiago como «aragonés de raza y de carácter enérgico y vigoroso», virtudes que transmitió a sus descendientes. La madre Dña. Antonia era una aguerrida montañesa nacida también en Larrés en 1819.

Si D. Justo y Dña. Antonia eran sus padres biológicos, Cajal tuvo además un padre científico y académico. Fue D. Genaro Casas Sesé, hijo del boticario del vecino pueblo de Yebra de Basa, que estaba caminando unas pocas horas de Larrés. D. Genaro nació en 1824 por lo que es posible que ya conociese a D. Justo desde la juventud por coincidir en fiestas populares de la Comarca como la romería de Santa Orosia que se celebra cada año el 25 de junio. En ella se reúnen todavía hoy fieles de la comarcas de Ballibasa, Serrablo, Alto Gállego, Sobrarbe, Galliguera, Sobrepuerto y Jacetania. Antiguamente se amañaban en la romería bodas y compraventa de ganado, además de intentar sanar a los entonces denominados endemoniados que no eran sino enfermos mentales. Se establecían relaciones estrechas entre las gentes de la comarca y se reunían familiares y amigos, que más tarde se desplazarían a las festividades locales de los diversos pueblos.

Posteriormente D. Justo y D. Genaro coincidieron estudiando Medicina en Barcelona, en donde surgió una profunda amistad. D. Justo llegó a Barcelona tras caminar cerca de 300 Km desde su pueblo natal y compatibilizó el estudio con su

trabajo en una barbería. Al terminar los estudios D. Justo ejerció la medicina rural en diversos pueblos y villas aragoneses por los que discurrió la infancia y adolescencia de Santiago Ramón y Cajal (Santiagué como le llamaban sus familiares y amigos). D. Genaro regresó a Zaragoza donde triunfó como médico. Unos años después, organizó la nueva Facultad de Medicina de Zaragoza siendo su primer Decano. También fue vicepresidente (presidente de facto) de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. El presidente nato era el gobernador civil de la provincia que no solía asistir a las sesiones científicas de la Academia ni tampoco participar en el gobierno y gestión de la misma.

No tardó mucho D. Genaro en acordarse de su amigo Justo ofreciéndole un puesto de Profesor de Disección en la nueva Facultad de Medicina de Zaragoza y años más tarde haría lo mismo con su hijo Santiago cuando éste acabó la carrera. Así fue como Cajal tuvo sus primeros contactos con los microscopios y con la estructura microscópica de los diversos tejidos. Cajal admiraba a D. Genaro Casas y le reconocía como su maestro y preceptor al igual que a su padre.

Cajal tuvo una infancia y juventud muy ajetreadas con continuos cambios de residencia siguiendo los traslados laborales de su padre. Fue un joven travieso y rebelde, pero al mismo tiempo observador de la naturaleza y reflexivo. Es conocida la afición a la química de Cajal que se confirma a lo largo de toda su obra. Ya siendo adolescente fabricó pólvora y con otros amigos prepararon un improvisado cañón con un tronco de árbol hueco y con él derribaron la puerta de una finca en Ayerbe, lo que le ocasionó pasar unos días en el calabozo.

Más tarde aplicaría sus conocimientos de química a la fotografía llegando incluso a intentar la obtención de fotografías en color y a ser uno de los iniciadores del *selphy*. En algunas de sus fotografías se podía observar un cable con un disparador en su mano, que casi siempre ocultaba. También manejó con maestría el dibujo y la pintura desde que decoró varios muros de Ayerbe con gran disgusto de los propietarios. Fue por tanto también un iniciador del *grafitti*.

Durante toda su vida plasmó en innumerables y magistrales dibujos lo que observaba en su microscopio. Estos dibujos constituyen una parte fundamental del legado de Cajal. Sus conocimientos de química le permitirían también modificar el método de tinción de Golgi y en esta modificación se basaron todas sus investigaciones posteriores sobre la estructura y función del sistema nervioso.

Principales aportaciones de Cajal a la neurociencia

El año 1888 se considera su año cumbre. En mayo de este año publicó en la revista de *Histología Normal y Patológica* la constitución del sistema nervioso a partir de células histológica y funcionalmente independientes y no por redes continuas como se creía hasta entonces. Realizó este descubrimiento analizando las células de Purkinge del cerebelo de las aves. A partir de la morfología ya intuyó, y así lo plasmó en esta publicación, los mecanismos químicos de las conexiones de las células nerviosas de la sustancia gris y de la transmisión del impulso nervioso de una a otra a través de las prolongaciones. Estos puntos de contacto entre las diversas células por medio de sus prolongaciones posteriormente fueron denominados sinapsis.

En 1889 presentó en el Congreso de la Sociedad Anatómica Alemana en Berlín su teoría de la independencia neuronal describiendo los contactos entre las neuronas.

En 1887 fueron Foster y Sherrington quienes introdujeron el término sinapsis para referirse al contacto entre las prolongaciones de las neuronas. Sherrington, a los 70 años, estudió español para mejor leer y entender los trabajos de Cajal. A partir de entonces se extendió por toda Europa y por el resto del mundo científico el interés de estudiar a Cajal y sus avances.

En 1891 Waldeyer, tras leer los trabajos de Cajal, introdujo el término neurona para referirse a las células nerviosas.

En 1897 Cajal formuló la Ley de la polarización dinámica de las sinapsis o principio de polarización axípeta indicando que la transmisión del impulso nervioso a través de las sinapsis es unidireccional, desde el axón hacia las dendritas y el soma neuronal, pero no al revés. Sus maravillosos dibujos están repletos de las llamadas flechas cajalianas que indican la unidireccionalidad del impulso nervioso.

Entre 1897 y 1904 escribió su obra cumbre titulada *Histología del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*. En ella plasmó todos sus conocimientos sobre los distintos tipos de neuronas y estructuras neuronales, las espinas dendríticas, el cono de crecimiento axonal y su progresión por quimiotaxis. Apuntó la conexión de un axón con varias neuronas y de una neurona con varios axones. Etiquetó claramente al soma neuronal y las dendritas como el aparato receptor y el axón como el emisor y repartidor del impulso nervioso.

En 1901 apuntó su intuición de que la base del aprendizaje y la memoria era la multiplicación de la arborización de axones y dendritas y sus conexiones y circuitos.

No se conformó con estudiar el sistema nervioso central. También describió las células intersticiales del intestino delgado que actúan como auténticos marcapasos. Se adelantó así a algunas teorías recientes que apuntan al intestino como el segundo cerebro.

Testimonios que avalan la visión funcional y molecular del sistema nervioso de Cajal

Múltiples testimonios coinciden en resaltar el concepto que tenía Cajal sobre el funcionamiento del sistema nervioso basado en aspectos químicos y por tanto moleculares.

La biógrafa de Cajal Dorothy Cannon afirmó: *Al describir lo que veía por el microscopio hablaba ordinariamente de ello como si fueran imágenes vivas.*

En el prólogo de su libro sobre la textura del sistema nervioso Cajal afirmó: *La razón de la forma está, pues, por entero en la función actual o pasada.* Más adelante en este mismo prólogo afirmaba: *En el futuro, cuando la ciencia haya alcanzado la plenitud de sus medios de acción y la química y la física no sean sino dos aspectos de la mecánica molecular, el anatómico sólo dará por suficientemente esclarecida la significación de un hecho de estructura cuando pueda satisfacer estas preguntas....* En estas palabras Cajal está anunciando la buena nueva de la futura llegada de la medicina molecular y por tanto de la imagen molecular.

Cuando Cajal anunció la teoría de la neurona y después siempre en todos sus trabajos, dio mucho mayor peso a los aspectos dinámicos neuronales que a los meramente estructurales. Las flechas cajalianas, que indicaban en sus dibujos de circuitos neuronales la dirección del impulso nervioso son un claro exponente de estas afirmaciones.

Frases de Cajal que van en la misma dirección

Las siguientes frases del propio Cajal avalan el eje central de mi discurso:

«Mientras el cerebro sea un misterio el Universo continuará siendo un misterio».

«Las neuronas son células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quien sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental».

«Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas».

«Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas, es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes».

«Las perezosas células cerebrales sólo encienden su luz-inspiración bajo el látigo de las emociones penosas».

«Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro».

El ejemplo de las Afasias Primitivas Primarias

Como homenaje a Cajal, a sus descubrimientos y a sus predicciones les presentamos los resultados de una línea de investigación en Afasias Primitivas Primarias desarrollada por nosotros en el grupo de investigación en imagen molecular del Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre 2013 y 2019.

En 1977, *Sokoloff* (1) utilizó por primera vez la deoxiglucosa, marcada con ^{14}C , como análogo de la glucosa para el estudio del metabolismo cerebral en animales mediante autorradiografía. Este trabajo abrió el camino para su uso en humanos in vivo mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET) tras la inyección intravenosa de Flúordeoxiglucosa marcada con ^{18}F , que fue realizado por *Reivich* en 1979 (2).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), ya con una larga historia científica desde sus inicios en los años setenta del siglo XX, proporciona información a nivel metabólico-bioquímico-molecular sobre el funcionamiento del cerebro humano in vivo, de forma no invasiva y constituye una excelente herramienta tanto para la investigación como para la valoración clínica de los pacientes. La gran diversidad de trazadores o biomarcadores PET existentes permite el estudio de numerosas funciones en el cerebro normal y patológico.

La identificación de las diferencias de flujo sanguíneo regional, metabolismo o densidad de receptores en grupos de pacientes y grupos controles pueden guiar al desarrollo de nuevos tratamientos.

Los estudios de flujo cerebral se realizan sobre todo mediante tecnología SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Sencillo) y con diversos radiotrazadores o biomarcadores como el ^{99m}Tc -ECD o el ^{99m}Tc -HMPAO.

Pero la mayoría de los estudios moleculares cerebrales se desarrollan con tecnología PET y mediante el biomarcador [18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) (3). También se han desarrollado biomarcadores que detectan el depósito de péptidos y proteínas anormales como la amiloide o la Tau.

La ^{18}F -FDG es un marcador de metabolismo cerebral pues se trata de un análogo de la glucosa, principal sustrato energético del cerebro. Se deposita en la sustancia gris del cerebro mientras que la sustancia blanca muestra una captación mucho más baja. Las alteraciones que se producen en los diversos procesos neurodegenerativos se manifiestan en la imagen PET como déficits de captación, es decir zonas con captación inferior al resto de la sustancia gris. Esta hipocaptación o hipometabolismo manifiesta un deficiente funcionamiento neuronal o sináptico e incluso en casos extremos la muerte neuronal.

En 1995 inauguramos el primer centro español de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), dotado de cámara PET y ciclotrón para la fabricación de ^{18}F -FDG, el Centro PET Complutense de Madrid, situado en el Campus de la Universidad Complutense. Fui el primer director de este centro. El primer estudio PET cerebral con ^{18}F -FDG en España lo realizamos el 20 de noviembre de 1995, siendo además yo mismo el primer paciente que se sometió a este

estudio. Me acompañaban en esta aventura formando parte del primer equipo investigador el Prof. Ricardo Montz André y la aragonesa Prof^a María Jesús Pérez Castejón.

A principios del siglo XX algunos autores ya pensaban que la demencia precoz tenía una base orgánica, sin embargo, por entonces no se disponía de los métodos de imagen necesarios para detectar in vivo las posibles alteraciones cerebrales. Más tarde, primero con la neumoencefalografía y arteriografía y posteriormente con la aparición de la Tomografía Computarizada (TC), pudieron observarse directamente algunos cambios estructurales asociados a ciertas enfermedades neurológicas. Sin embargo, en estas enfermedades las alteraciones funcionales y neuroquímicas se producen antes que los cambios estructurales.

Con la aparición de las técnicas de neuroimagen funcional y molecular se abrió una nueva vía para mejorar el conocimiento de estas patologías, dando lugar a cambios de orientación en los conceptos y el manejo de las enfermedades mentales.

La base común de muchos procesos neurodegenerativos es la acumulación patológica de diferentes péptidos o proteínas: proteína amiloide, sinucleína, proteína Tau, etc. Estos depósitos pueden originar una cascada de alteraciones en la neurotransmisión, activación de mecanismos inflamatorios, muerte neuronal y atrofia del tejido cerebral.

Las principales enfermedades neurodegenerativas originadas por el depósito de amiloide son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

Las enfermedades que se derivan de depósitos patológicos de Tau son muy numerosas. Entre ellas nuevamente la enfermedad de Alzheimer, la degeneración fronto-temporal, degeneración córtico-basal, parálisis supranuclear progresiva, tauopatía de múltiples sistemas, enfermedad de granos argirófilos y demencia senil con ovillos.

Entre las ubiquitinopatías se incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y nuevamente la degeneración fronto-temporal.

Finalmente las patologías producidas por depósito de sinucleína son la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica y la demencia de cuerpos de Lewy.

Como hemos descrito, algunas de estas patologías se pueden adscribir a 2 o más grupos pues se producen en ellas depósitos de más de una proteína anormal.

Uno de los problemas principales de los criterios diagnósticos basados exclusivamente en la clínica es que cuando el paciente los reúne para establecer el diagnóstico de demencia, la enfermedad responsable es ya muy extensa y avanzada. Estas consideraciones, junto a otros avances en la neurociencia, han conducido a un cambio de paradigma basado en el concepto de biomarcadores de imagen o de biomarcadores en líquido cefalo-raquídeo.

Se está produciendo una paulatina inclusión de biomarcadores moleculares de neuroimagen en los criterios de diagnóstico clínico de enfermedades neurodegenerativas. Disponemos de biomarcadores de flujo cerebral, con tecnología de

imagen SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). Sin embargo, la mayoría de los biomarcadores se estudian con técnica de imagen PET. El radiofármaco PET más usado es la ^{18}F -FDG que es un biomarcador de metabolismo cerebral y por tanto de actividad y disfunción neuronal. Otros biomarcadores PET permiten estudiar depósitos de amiloide o de Tau, la inflamación o abundancia de receptores, etc.

Las anomalías metabólicas detectadas mediante PET con ^{18}F -FDG en la enfermedad de Alzheimer revelan hipometabolismo en corteza temporal y parietal, de forma bilateral, aunque asimétrica. Otras enfermedades neurodegenerativas (demencia fronto-temporal, enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ELA, etc) manifiestan también hipometabolismo pero en otras localizaciones y pueden ser distinguidas mediante esta técnica de imagen.

Los resultados del análisis e interpretación visual de la PET se pueden mejorar usando métodos de análisis de la imagen basados en SPM (*Statistical Parametric Mapping*). Estos métodos han replicado los hallazgos visuales en la enfermedad de Alzheimer de hipoactividad temporoparietal e incluso descensos aislados en el metabolismo en región temporal medial (donde se inicia habitualmente el proceso neuropatológico), y en cíngulo posterior y corteza parietal. Este patrón de hipometabolismo se ha detectado incluso en fases iniciales y en sujetos asintomáticos con alto riesgo genético de demencia por ser homocigóticos para el alelo épsilon-4 de la ApoE.

La Afasia Progresiva Primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso y progresivo del lenguaje de etiología neurodegenerativa. La alteración del lenguaje debe ser la principal manifestación clínica (al menos los dos primeros años), estando el resto de dominios cognitivos (memoria, habilidades visoespaciales, etc.) preservados, y justificándose la limitación en las actividades de la vida diaria únicamente por la disfunción del lenguaje.

Este síndrome fue descrito en la literatura médica por Mesulam *et al.* en 1982 (4), se trata de un síndrome heterogéneo que puede ser el modo de inicio o presentación de diversas enfermedades neurodegenerativas o bien puede persistir sin evolucionar o con una evolución muy lenta durante largo tiempo.

Las afasias fueron clasificadas en 2011 por Gorno-Tempini *et al.* (5). Describieron tres variantes: agramatical o no fluente (APP-G o APP-NF), semántica (APP-S) y logopénica (APP-L). (*Véase figuras 01, 02 y 03 en páginas 48 a 50*).

La variante agramatical/no fluente se caracteriza por un agramatismo o habla dificultosa, incoherente, inconsistente, con errores y distorsiones, que requiere mucho esfuerzo. También se denomina apraxia del habla. Al menos debe reunir dos de las siguientes características: afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas, comprensión respetada de palabras sencillas y conocimiento de objetos respetado.

En la variante semántica hay una alteración de la nominación por confrontación y de la comprensión de palabras sencillas. Se requieren además tres de los siguientes criterios: conocimiento de los objetos alterado, sobre todo para

términos poco familiares. Dislexia superficial o disgrafía y producción conservada del lenguaje desde el punto de vista gramatical y motor.

En las variantes agramatical y semántica el conocimiento está relativamente conservado. En estudios de morfometría basada en voxels en PET y RM se ha visto un patrón de hipometabolismo y atrofia afectando a la región temporo-parietal similar al de la enfermedad de Alzheimer pero unilateral en vez de bilateral.

Y en la variante logopénica está alterada la recuperación de palabras individuales y nombres en el habla espontánea, así como la nominación y la repetición de frases y oraciones. Además al menos ha de reunir tres de los siguientes criterios: errores fonológicos en el habla espontánea y la nominación, comprensión de palabras sencillas y del conocimiento de objetos respetados, función motora del habla respetada y ausencia de agramatismo franco. La mayoría de las afasias logopénicas evolucionan hacia enfermedad de Alzheimer y de hecho está considerada como una forma de presentación de esta enfermedad.

Pocos estudios han examinado los resultados de biomarcadores y biomarcadores de imagen molecular con PET usando FDG y biomarcadores de PET de amiloide en Afasia Progresiva Primaria. Recientemente se ha visto que la asociación de APP-L con enfermedad de Alzheimer es mucho más frecuente de lo que anteriormente se esperaba.

Gracias al desarrollo y utilización de trazadores de amiloide en imagen PET podemos detectar in vivo el depósito de

amiloide fibrilar asociado a la enfermedad de Alzheimer. La validez de estos métodos está soportada por la correlación entre la imagen PET y la necropsia en la detección de depósitos de amiloide. Los resultados son similares con radiotrazadores marcados con ^{11}C como el compuesto Pittsburg (PIB) y los marcados con ^{18}F como el Flúorbetapen y Flúorbetapir. Con estos últimos no es preciso disponer de ciclotrón en el propio hospital en proximidad a la cámara PET:

Matías-Guiu *et al*, miembros de nuestro grupo (6) confirmaron en la Revista *Neurología* la existencia igualmente de las tres variantes en la imagen PET con ^{18}F -FDG. En la variante agramatical observaron en las imágenes de PET con ^{18}F -FDG hipometabolismo frontal izquierdo. En la variante semántica hipometabolismo temporal anterior izquierdo. En la variante logopénica hipometabolismo temporoparietal izquierdo.

A la vista del trabajo anterior en el año 2013 iniciamos una línea de investigación mediante imagen molecular de PET con ^{18}F -FDG en Afasias Progresivas Primarias. El equipo investigador estaba constituido por miembros de los Servicios de Neurología y de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos de Madrid con apoyo de otros muchos especialistas en un trabajo colaborativo multidisciplinar. Constituimos un grupo de investigación en neuroimagen molecular dentro del Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos. Los coordinadores eran el Dr. Jordi Matías-Guiu Antem por el Servicio de Neurología y la Dra. María Nieves Cabrera Martín por el Servicio de Medicina Nuclear.

Nuestro primer trabajo de esta línea se publicó en 2014 en la Revista *Dement Geriat Cogn Disor* (7) y en él comprobábamos la concordancia con altos índices Kappa entre la localización de la afectación según la clasificación clínica por los criterios del nuevo consenso en cada una de las tres variantes y las imágenes PET con ^{18}F -FDG. Se confirmaba por tanto por imagen molecular la localización de la afectación en cada una de las variantes adelantada por Mesulam *et al* (4) y Gorno-Tempini *et al* (5).

También en 2014 publicamos en *J Neurol* (8) nuestros resultados tras un seguimiento de 2 años en 35 pacientes con APP valorando la evolución hacia otras enfermedades degenerativas de los diferentes subtipos etiquetados por PET con ^{18}F -FDG y valorando los factores asociados que modulan esta progresión.

Estudiamos un total de 35 pacientes, de ellos 12 con afasia agramatical/no fluent, 4 con afasia semántica, 17 con afasia logopénica y 2 no clasificados. Se analizaron las imágenes de PET mediante *Statistical Parametric Mapping* (SPM).

Los de afasia agramatical/no fuente evolucionaron de la siguiente manera; 3 a parkinsonismo, 2 a degeneración córtico-basal (DCB), 2 a parálisis supranuclear progresiva, 3 desórdenes de conducta (1 ELA y 2 degeneración córtico-basal (DCB), y 3 de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Las afasias semánticas evolucionaron: 2 a degeneración fronto-temporal y el resto siguieron sin evolucionar.

Las afasias logopénicas siguieron la siguiente evolución: 15 hacia demencia global con trastornos de memoria y 2 continuaron solamente con afasia.

Estos resultados sugieren la posibilidad de que datos clínicos y de imagen puedan ayudar a predecir el futuro cuadro clínico en APP. El análisis de supervivencia fue realizado midiendo el tiempo desde el comienzo clínico de la Afasia hasta la aparición de un déficit o síntoma además de las alteraciones del lenguaje (APP-plus).

En este mismo año comunicamos en una carta al editor de la revista *Journal of Neurological Sciences* (9) la existencia de un subgrupo de APP-L con hipometabolismo occipital izquierdo en el PET con ^{18}F -FDG y con afectación visoespacial subclínica. La PET con ^{18}F -FDG en estos casos podría ser un marcador específico de Enfermedad de Alzheimer. De hecho en este caso hicimos uno de nuestros primeros estudios de PET amiloide, que resultó positivo, lo que también avalaba que se trataba de un caso de enfermedad de Alzheimer.

El PET de amiloide lo realizábamos tras la inyección intravenosa de ^{18}F -Florbetapir o ^{18}F -Florbetapen. No podíamos trabajar con compuestos marcados con ^{11}C como el compuesto Pittsburg pues requiere disponer de un ciclotrón en el propio hospital por el corto periodo de semidesintegración del ^{11}C .

En las imágenes de PET-amiloide obtenidas en sujetos normales solamente se visualiza la sustancia blanca pues la sustancia gris normal no capta este biomarcador. Los bordes de la zona de captación son deshilachados y no llegan hasta la periferia del cerebro que está ocupada por la sustancia gris. En

los pacientes con demencia causada por depósito de amiloide al captar el trazador la sustancia gris, la imagen de captación llega hasta el borde del cerebro y el contorno se vuelve liso. Esto sucede normalmente en todo el cerebro, pero en ocasiones se puede limitar a alguno de los lóbulos solamente.

En 2015 publicamos un artículo en *Eur J Nucl Medicine Mol Imaging* (10), revista de Medicina Nuclear con el máximo Factor de Impacto entre las revistas de la especialidad de Medicina Nuclear, junto con el *J Nucl Med*.

En este artículo obteníamos imágenes paramétricas de PET con ^{18}F -FDG mediante SPM, resaltando automáticamente en diferente color las áreas con hipometabolismo estadístico. Estas imágenes paramétricas se superponían a un mapa anatómico patrón del cerebro obtenido mediante RM. Se comparó en análisis visual y el estadístico o paramétrico entre cinco evaluadores, dos con amplia experiencia y tres con menor experiencia.

Las imágenes paramétricas resultaron superiores al análisis visual, excepto en los dos observadores más experimentados, con sensibilidades y especificidades más altas y reduciendo la subjetividad del análisis.

La concordancia interevaluador fue moderada en el análisis visual y sustancial en el análisis estadístico. Se observó una precisión diagnóstica de la PET con ^{18}F -FDG elevada en la APP, una mayor concordancia interevaluador y menor efecto de la experiencia en el análisis estadístico, una mayor utilidad del análisis estadístico en la variante agramatical, una sensibilidad y especificidad incluso superiores a la valoración

estadística en los evaluadores con experiencia. Estos datos apoyan el uso de la PET con ^{18}F -FDG en la APP y su mejora en los resultados con SPM.

También en el año 2015 publicamos en *J Neurol* (11) un trabajo en el que se combinaban la PET con ^{18}F -FDG y la PET de Amiloide en el estudio de dieciséis pacientes con Afasia Logopélica (APP-L). El propósito de nuestro estudio era doble: por una parte estudiar la prevalencia de los depósitos de amiloide en la APP-L y por otra la posibilidad de diferenciar con la clínica y la topografía de las alteraciones en la imagen PET con FDG en pacientes con y sin depósito de amiloide.

A una cohorte de dieciséis pacientes se les realizaron tests cognitivos y PET con FDG y Amiloide con Flúorbetapir. Realizamos en un breve plazo de tiempo ambos PET y tras un seguimiento de 21 meses se repitió el PET con ^{18}F -FDG.

Apuntamos por primera vez la existencia de dos subtipos de esta Afasia: un subtipo Amiloide positivo que evolucionó hacia enfermedad de Alzheimer y un subtipo Amiloide- que no siguió esta evolución. La frecuencia de PET de amiloide positivos en pacientes con APP-L fue en 11/16, mucho mayor que la esperada en una población sin enfermedad neurodegenerativa.

Un subgrupo de pacientes con APP-L y PET de amiloide negativo (5/16), y diferente patrón de metabolismo FDG, podría corresponder a una degeneración frontotemporal.

Estos hallazgos subrayan la importancia de definir un subtipo amiloide negativo de APP-L. Es evidente que el PET-amiloide es una herramienta útil para el estudio de pacientes con APP-L.

Recientemente se ha comprobado cómo algunos de los pacientes con APP-L y PET amiloide negativo tienen mutaciones en la progranulina y por tanto se demuestra también por otro método distinto que van a evolucionar a degeneración frontotemporal (12).

En el año 2016 publicamos un artículo en la Revista Española de *Medicina Nuclear e Imagen Molecular* (13) sobre un caso de APP-L cruzada en una paciente con hemisferio derecho dominante.

El término «afasia cruzada» se refiere a una alteración del lenguaje como consecuencia de una lesión en el hemisferio cerebral ipsilateral a la mano dominante.

Se trataba de una paciente de 75 años que acudió a la consulta de neurología por presentar durante los dos años previos dificultad para encontrar palabras. No tenía antecedentes conocidos de daño cerebral previo. A la exploración presentaba anomia en el lenguaje espontáneo y en la denominación por confrontación visual y dificultad para la repetición de frases largas. Estaban preservados el resto de dominios cognitivos, incluyendo la gramática y la semántica.

Estos resultados indican que la APP-L no se debe considerar como una afectación de inicio en el hemisferio izquierdo, sino como un síndrome caracterizado por una degeneración

asimétrica con preferencia por redes y áreas neuronales implicadas en el lenguaje en ambos hemisferios.

En 2017, en una nota clínica del *Am J of Neuroradiology* (14), indicábamos que según nuestros resultados la PET con ^{18}F -FDG tenía mejores datos de eficacia diagnóstica que los publicados en otros trabajos para la RNM en la APP y sus variantes. Los nuevos equipos multimodalidad de PET-RM podrían ser más rentables que la utilización por separado de PET-CT y RM.

En este mismo año publicamos en *Neuropsychologia* un trabajo sobre la utilidad de estudiar las habilidades de lectura para mejor clasificar los tipos de APP (15).

El deterioro de la lectura es una característica importante en la afasia progresiva primaria (APP). En este trabajo se evaluaron las capacidades de lectura, fonológicas y semánticas de treinta y cinco pacientes con las tres variantes de APP y trece voluntarios sanos y el metabolismo cerebral mediante PET con ^{18}F -FDG.

Se identificaron dos patrones principales de deterioro: Uno, dificultades en la lectura sin palabras con la preservación de palabras excepcionales en la afasia agramatical y logopénica, y dos, el patrón inverso en la demencia semántica.

Las regiones frontal izquierda y parietotemporal izquierda se asociaron a la lectura sin palabras. El lóbulo temporal anterior se relacionó con la lectura de palabras excepcionales.

Estos resultados apoyan la utilidad de examinar las habilidades de lectura en el diagnóstico diferencial de las variantes

de APP y sugieren posibles tipos de palabras que podrían usarse en español para evaluar a estos pacientes.

En 2018 publicamos un análisis de *clusters*, jerárgico y aglomerado, con el método de Ward, un algoritmo de *clustering* no supervisado (16). Se incluyeron estudios PET con ^{18}F -FDG de noventa y un pacientes con APP y veintiocho controles. Realizamos un análisis de mapeo cerebral basado en *voxel* para evaluar los patrones de hipometabolismo de cada grupo identificado.

El análisis de conglomerados confirmó las tres variantes de APP actuales, pero el número óptimo de conglomerados según el índice de Davies-Bouldin fue de cinco subtipos de APP. Esta clasificación resultó de dividir la variante agramatical o no fluente en dos subtipos y la logopéica en otros dos subtipos. Los nuevos subtipos también mostraron un curso clínico diferente y fueron predictivos de los resultados de las imágenes de amiloide.

Confirmamos la aplicabilidad de métodos computacionales de *clustering* en el análisis del metabolismo cerebral.

En el seguimiento, los pacientes del subtipo 1 desarrollaron síntomas de Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) ($n = 6$, 25%), demencia global ($n = 6$, 25%) y trastornos de comportamiento ($n = 4$, 16,7%).

Del subtipo 2, la mayoría de los pacientes evolucionaron a PSP ($n = 12$, 46,2%).

PET con ^{18}F -FDG puede clasificar a los pacientes con APP y predecir el curso clínico y la patología neurológica subyacente. Esto es especialmente relevante considerando algunas

dificultades, limitaciones y la escasa disponibilidad de trazadores de amiloide y tau. También demuestra la aplicabilidad de métodos computacionales de *clustering* en el análisis del metabolismo cerebral.

En 2019 publicamos en la revista *Cortex* (17) nuestros resultados utilizando Inteligencia Artificial y *Machine-Learning* para estudiar los hallazgos cognitivos y de lenguaje asociados a la nueva propuesta de clasificación de la APP. Se desarrolló un algoritmo de *machine-learning* para predecir el subtipo anatómico de APP basado en los resultados de los tests de lenguaje y cognitivos.

Se incluyeron sesenta y ocho pacientes con APP estadio leve o precoz y veinte controles sanos. Se realizaron tests de lenguaje y cognitivos y PET con ^{18}F -FDG. Fueron clasificados según el metabolismo regional de FDG utilizando el algoritmo desarrollado previamente basado en un método jerárquico aglomerativo de análisis de *clusters* con el método de Ward (16).

Se encontraron cinco variantes, que resultaron de la división de las variantes no fluente y logopénica en dos subtipos (NF-1, NF-2, L-1, L-2 y S). La metodología de clasificación automatizada se generó aplicando técnicas de aprendizaje automático al conjunto de datos adquirido. La edad, años de educación y el sexo fueron incluidos en el análisis. Nuestro estudio sugiere la existencia de cinco variantes de APP. Estas variantes muestran diferencias en el lenguaje y en la PET con ^{18}F -FDG. Estos estudios podrían mejorar la correlación clínico-patológica.

Con la llegada de la pandemia del covid-19 nuestras investigaciones se dirigieron hacia otros derroteros, aunque la cuestión de las APP seguro que no está agotada como diría Cajal. Los trabajos que he presentado han merecido un elevado número de citas, cerca de 2.000, en diversas revistas del área de neurociencias y de Medicina Nuclear, así como elevada financiación obtenida a través de proyectos de investigación competitivos nacionales y europeos.

Nuestras principales aportaciones han sido:

1. Sentar la semiología en PET-FDG de las diferentes variantes clínicas de APP y valorar la concordancia entre las variantes clínicas de la APP y las variantes en imagen PET.

2. Demostrar la utilidad de métodos de análisis estadístico y de Inteligencia Artificial, *Clustering* y *Machine Learning* en la mejoría del rendimiento diagnóstico y clasificación de las APP.

3. Predecir la evolución de los pacientes de APP hacia diversas formas de demencia según los hallazgos de la PET y dificultades de lectura.

4. Proponer modificar la clasificación de las APPs de Gorno-Tempini, pasando de tres a cinco variantes con diferentes características clínicas y de imagen y con diferente evolución.

5. La APP-L con afectación occipital en la imagen PET-FDG y afectación visoespacial subclínica parece corresponder a una enfermedad de Alzheimer incipiente.

6. Un subgrupo de pacientes con APP-L y PET-amiloide negativo podría corresponder a una demencia frontotemporal.

7. La APP-L no debería considerarse como una afectación de inicio en el hemisferio izquierdo, sino como un síndrome caracterizado por una degeneración asimétrica con preferencia por áreas y redes neuronales implicadas en el lenguaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, *et al.* The (14C) deoxyglucose method for the measurement of local metabolism. *J. Neurochem.* 1977; 29 (1): 13-26. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb03919.x.
2. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Gallagher B, Hoffman E, Alavi A, Sokoloff L. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977;64:190-1. PMID: 268783.
3. PET en neurología y psiquiatría I. PET con FDG en el estudio del SNC. R. Montz Andrée, A. Jiménez Vicioso, J. Coullaut Jáuregui, J.J. López-Ibor Aliño, J.L. Carreras Delgado. *Rev. Esp. Med. Nuclear* 2002; 21: 370-386.
4. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Mesulam, M. *Annals of Neurology* 1982. 11 (6): 592. PMID 7114808.
5. Classification of primary progressive aphasia and its variants. M L Gorno-Tempini 1, A E Hillis, S Weintraub, A Kertesz, M Mendez, S F Cappa, J M Ogar, J D Rohrer, S Black, B F Boeve, F Manes, N F Dronkers, R

- Vandenberghe, K Rascovsky, K Patterson, B L Miller, D S Knopman, J R Hodges, M M Mesulam, M Grossman. *Neurology* 2011 Mar 15;76(11):1006-4.doi:10.1002/ana.410110607doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.
6. Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad. Jorge A. Matías-Guiu Guía, Rocío García-Ramos. *Neurología* 2013; 28(6): 366-374.
 7. Evaluation of the New Consensus Criteria for the Diagnosis of Primary Progressive Aphasia using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. Jordi A. Matías-Guiu-Guía, María Nieves Cabrera Martín, Rocío García-Ramos, Teresa Moreno-Ramos, María Vallés-Salgado, José Luis Carreras, Jorge Matías-Guiu. *Dement Geriat Disord* 2014; 38: 147-152.
 8. Clinical course of primary progressive aphasia: clinical and FDG-PET patterns. Jordi A. Matías-Guiu, María Nieves Cabrera-Martín, Teresa Moreno-Ramos, Rocío García-Ramos, Jesús Porta Etessam, José Luis Carreras, Jorge Matías-Guiu. *J Neurol.* 2015 Mar;262(3):570-7.doi: 10.1007/s00415-014-7608-0. Epub 2014 Dec 10.
 9. Primary progressive aphasia with occipital impairment. García-Azorín D, García-Azorín D, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Fernández-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Matías-Guiu J. *J Neurol Sci* 2014 ;15:347(1-2):387-8. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.043. Epub 2014 Sep 30.PMID:25284082 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.043>.

10. Visual and statistical analysis of 18F-FDG PET in primary progressive aphasia. Jordi A. Matías-Guiu, María Nieves Cabrera-Martín, María Jesús Pérez-Castejón, Teresa Moreno-Ramos, Cristina Rodríguez-Rey, Rocío García-Ramos, Aida Ortega-Candil, Marta Fernandez-Matarrubia, Celia Oreja-Guevara, Jorge Matías-Guiu, José Luis Carreras. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 916-27. DOI 10.1007/s00259-015-2994-9.
11. Amyloid and FDG-PET study of logopenic primary progressive aphasia: evidence for the existence of two subtypes. Jordi A Matías-Guiu, María Nieves Cabrera-Martín, Teresa Moreno-Ramos, María Valles-Salgado, Marta Fernandez-Matarrubia, José Luis Carreras, Jorge Matías-Guiu. *J Neurol.* 2015 Jun;262(6):1463-72. doi: 10.1007/s00415-015-7738-z. Epub 2015 Apr 11.
12. Progranuline-associated PIB-negative logopenic progressive aphasia. K.A. Joseph, JR Dutty, EA Strand, MM Machulda. *J Neurol* 2014; 261(3);604-614. DOI;10.1007.
13. 18F-FDG PET/CT and functional MRI in a case of crossed logopenic primary progressive aphasia. María Nieves Cabrera Martín, Jordi A Matias-Guiu, Miguel Yus, María Vallés-Salgado, Teresa Moreno-Ramos, Jorge Matías-Guiu, José Luis Carreras Delgado. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)* 2016;35(6):394-397. DOI:10.1016/j.remnie.2016.07.006.
14. FDG-PET/CT or MRI for the diagnosis of Primary Progressive Aphasia. J.A. Matías-Guiu, M.N. Cabrera-Martín, J. Matías-Guiu, J.L. Carreras. *Am J Neuroradiology* 2017, 38(9) E63. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr/A5255>.

15. Reading difficulties in primary progressive aphasia in a regular language-speaking cohort of patients. Jordi A Matías-Guiu , Fernando Cuetos, María Nieves Cabrera-Martín, María Valles-Salgado, Teresa Moreno-Ramos, José Luis Carreras, Jorge Matías-Guiu. *Neuropsychologia*. 2017 Jul 1:101:132-140. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.018. Epub 2017 May 19.
16. Clustering Analysis of FDG-PET Imaging in Primary Progressive Aphasia, Jorge A. Matías-Guiu, Josefa Díaz-Álvarez, José Luis Ayala, José Luis Risco-Martín, Teresa Moreno-Ramos, Vanesa Pytel, Jorge Matías-Guiu, José Luis Carreras, María Nieves Cabrera-Martín. *Front Aging Neurosci* 2018; 31:10-230. doi: 10.3389/fnagi.2018.00230. eCollection 2018.
17. Machine learning in the clinical and language characterisation of primary progressive aphasia. Jordi A. Matías-Guiu, Josefa Díaz-Alvarez, Fernando Cuetos, María Nieves Cabrera-Martín, Ignacio Segovia Ríos, Vanesa Pytel, Teresa Moreno-Ramos, José Luis Carreras, Jorge Matías-Guiu, José Luis Ayala. *Cortex* 2019; 19: 312-323. doi:1016/j.cortex.2019.05.007.

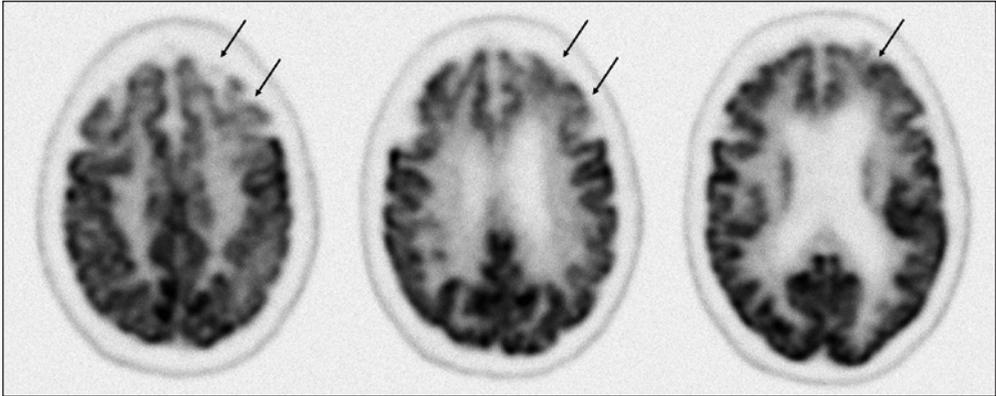


Figura 01: **APP-G.**

La variante agramatical/ no fluente se caracteriza por un agramatismo o habla dificultosa, incoherente, inconsistente, con errores y distorsiones, que requiere mucho esfuerzo. También se denomina apraxia del habla. Al menos debe reunir dos de las siguientes características: afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas, comprensión respetada de palabras sencillas y conocimiento de objetos respetado.

En las imágenes se observa un hipometabolismo frontal izquierdo.

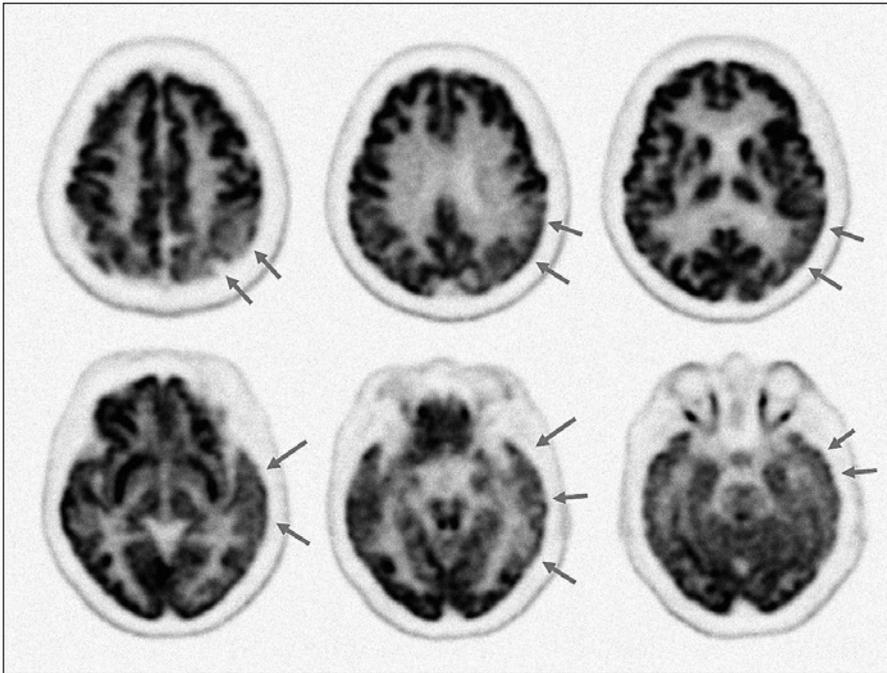


Figura 02: **APP-S.**

En la variante semántica hay una alteración de la nominación por confrontación y de la comprensión de palabras sencillas. Se requieren además tres de los siguientes criterios: conocimiento de los objetos alterado, sobre todo para términos poco familiares. Dislexia superficial o disgrafía y producción conservada del lenguaje desde el punto de vista gramatical y motor.

En las imágenes se observa un hipometabolismo temporal izquierdo.

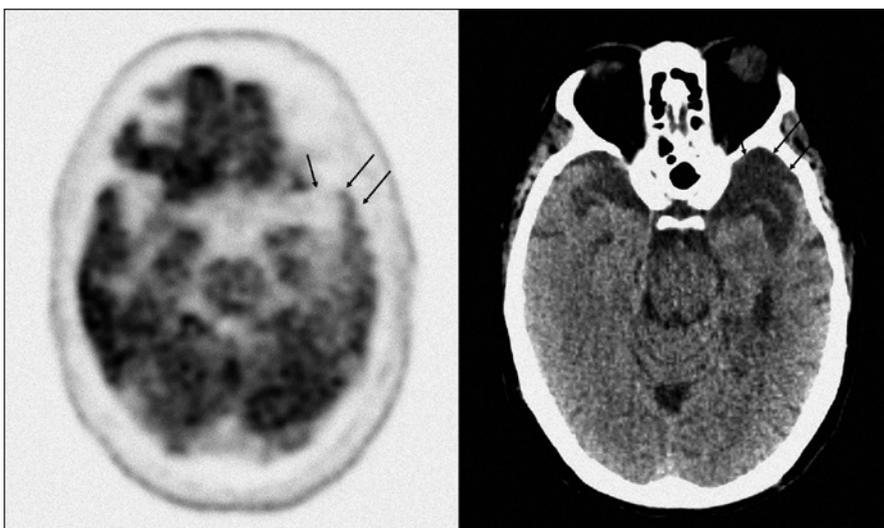


Figura 03: **APP-L**

Se observa hipometabolismo paretotemporal izquierdo.



