

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Tomografía por emisión de positrones (PET) en la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo

Positron Emission Tomography (PET) to Assess Cognitive Impairment

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida
Nº 263. Mayo de 2012

Informe de Respuesta Rápida N°387

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Noviembre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. María Calderón
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 387

Tomografía por emisión de positrones (PET) para la evaluación de deterioro cognitivo

Fecha de realización: Noviembre de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Calderón M, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. **Tomografía de emisión de positrones (PET) para la evaluación de deterioro cognitivo**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 387, Buenos Aires, Argentina. Noviembre de 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Tomografía de emisión de positrones (PET) para la evaluación de deterioro cognitivo

Introducción

La demencia es un síndrome clínico progresivo de deterioro cognitivo en gran medida irreversible. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común, representando alrededor de dos tercios de todos los casos. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen neurológico y mental complementado con pruebas de laboratorio y estudios de neuroimágenes. Se postula el uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) en pacientes con demencia, especialmente en EA, para el diagnóstico inicial y diferencial de la enfermedad y en pacientes con deterioro cognitivo mínimo (DCM) como factor pronóstico de evolución a EA.

Tecnología

La PET es un método de imágenes de medicina nuclear que permite obtener información acerca de la funcionalidad de los tejidos. Se administra una molécula marcada con un isótopo emisor de positrones. El radio-trazador más utilizado es el 18-FDG que identifica cambios metabólicos funcionales del tejido cerebral en pacientes con deterioro cognitivo. Otros marcadores más recientes en estudio son el Pittsburgh componente B (PIB) y florbetapir, los cuales identifican depósitos de amiloide.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de PET en pacientes con deterioro cognitivo.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Para PET-FDG se seleccionaron una RS y un meta-análisis, mientras que para PET-PIB se seleccionó una RS. Además se identificaron siete GPC, tres ETS y 13 PC para PET independiente del trazador.

PET 18-FDG

Una RS de test diagnóstico del año 2012 incluyó 13 estudios (N=260) de buena calidad metodológica que evaluaron PET-FDG para predecir evolución a EA en pacientes con DCM. La sensibilidad para predecir progresión a EA osciló entre 37,5%-100% (sensibilidad sumaria 78% IC 95% 68,7-86,6), con una especificidad que varió entre 47,4%-100% (especificidad sumaria 74% IC 95% 67-80,3%).

Un meta-análisis realizado en el 2013 incluyó dos cohortes (N=90) para evaluar la precisión diagnóstica de la combinación de resonancia magnética (RM) y PET-FDG para diagnóstico de EA. La precisión diagnóstica utilizando PET-FDG fue de 91,1% (sensibilidad y especificidad que oscilaba entre 82,1%-100% y 67,9%-92,3% respectivamente), en el caso de RM fue de 80% (sensibilidad y especificidad que oscilaba entre 81-85,7% y 53,9%-60,7% respectivamente) y en el caso de la combinación PET-FDG y RM fue de 90% (sensibilidad y especificidad que oscilaba entre 78,6%-100% y 85,7-92,3% respectivamente.)

PET con trazador beta-amiloide (PIB)

Una RS de test diagnóstico realizada en el 2014 tuvo como objetivo determinar la precisión diagnóstica de PET-PIB para diagnóstico temprano de demencia por EA y otras demencias en pacientes con DCM. Se seleccionaron nueve estudios de calidad limitada. De los 274 participantes incluidos en el meta-análisis, 112 desarrollaron EA (34%). Los estudios variaron marcadamente en la forma de utilización del trazador y la forma de interpretarlo. La sensibilidad y especificidad estuvieron en un rango de 83 a 100% y 46% a 88% respectivamente. Debido a las variaciones en los umbrales y medidas de retención del marcador en amiloide, no se calculó una medida sumaria de sensibilidad y especificidad. A partir de curva ROC ajustada se estimó una sensibilidad de 96% (IC95% 87-99), para una media de especificidad de 58%.

Tres GPC (Argentina, México y Francia) no consideran la utilización de PET-FDG ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de EA. Tres GPC (Sociedad Europea de Neurología, España, Australia) y un consenso canadiense la recomiendan para el diagnóstico de demencia sólo cuando persiste la incertidumbre después de estudios convencionales. Una GPC del Reino Unido no recomienda el uso rutinario de PET-FDG salvo para la diferenciación de EA y demencia fronto-temporal.

Una ETS americana no recomienda el uso de PET con trazador de beta amiloide debido a que no existe suficiente evidencia de su uso. Por otra parte dos ETS canadienses no recomiendan el uso rutinario de PET-FDG para el manejo de demencia, pero una contempla su utilización únicamente ante incertidumbre diagnóstica después de estudios estándar.

Seis agentes financiadores (cuatro de Estados Unidos, Uruguay y Emiratos Arabes) consideran a la tecnología experimental por lo que no la consideran dentro de su cobertura, mientras una agencia financiadora (España) no la menciona para el manejo de pacientes con déficit cognitivo. Seis agentes financiadores de salud de Estados Unidos consideran el uso de PET-FDG únicamente para diferenciar EA y demencia fronto-temporal en algunos grupos de pacientes.

Conclusiones

La evidencia encontrada para uso de PET-FDG es de moderada calidad metodológica y no evalúa desenlaces clínicos. Las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología sanitaria

encontradas no la recomiendan, o lo hacen sólo en caso de duda diagnóstica tras el manejo diagnóstico convencional. Algunos agentes financiadores solamente la consideran dentro de sus coberturas para diferenciar enfermedad de Alzheimer de demencia fronto-temporal en casos seleccionados.

En el caso de PET-PIB la evidencia es de baja calidad metodológica y no es recomendada por guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias ni políticas de cobertura ya que la consideran experimental.

ABSTRACT**Positron Emission Tomography (PET) to Assess Cognitive Impairment****Introduction**

Dementia is a progressive clinical cognitive impairment syndrome mostly irreversible. Alzheimer's Disease (AD) is its most common form, accounting for approximately two thirds of all the cases. Its diagnosis is based on the clinical record, neurological and mental assessment along with laboratory tests and neuroimaging procedures. The use of Positron Emission Tomography (PET) is proposed in patients with dementia, specially AD, for initial and differential diagnosis of the disease and in patients with minimal cognitive impairment (MCI) as a prognostic factor of progress to AD.

Technology

PET scan is a Nuclear Medicine Imaging technique that allows obtaining information about the activity of tissues. One molecule labeled with a positron emitter isotope is administered. The most commonly used radiotracer is 18-FDG, which identifies the functional metabolic changes of brain tissue in patients with cognitive impairment. Other more recent study markers include the Pittsburgh compound B (PIB) and florbetapir that identify the amyloid deposits.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding the use of PET scan in patients with cognitive impairment.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs) and economic evaluations (EEs); clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies of other health systems, when available.

Results

For PET-FDG, one SR and one meta-analysis were selected, while for PET-PIB one SR was selected. Also, seven CPGs, three HTAs and thirteen CPs for PET were found, regardless of the tracer.

PET 18-FDG

One 2012 SR on diagnostic testing included 13 studies (N=260) of good methodological quality assessing PET-FDG to predict progress to AD in patients with MCI. The sensitivity to predict progression to AD ranged from 37.5% to 100% (summary sensitivity 78% 95%CI 68.7-86.6), with a specificity that ranged from 47.4% to 100% (summary specificity 74% 95%CI 67-80,3%).

One meta-analysis carried out in 2013 included two cohorts (N=90) to assess the diagnostic accuracy of combining Magnetic Resonance Imaging (MRI) and PET-FDG to diagnose AD. The diagnostic accuracy with PET-FDG was 91.1% (sensitivity and specificity ranged from 82.1% to

100% and 67.9% to 92.3%, respectively), and in the case of MRI, it was 80% (sensitivity and specificity ranged from 81 to 85.7% and 53.9% to 60.7% respectively) and for the PET-FDG and MRI combination, it was 90% (sensitivity and specificity ranged from 78.6% to 100% and 85.7 to 92.3%, respectively).

PET with Beta-amyloid Tracer (PIB)

One SR on diagnostic testing carried out in 2014 was intended to determine the diagnostic accuracy of PET-PIB in early diagnosis of AD and other dementias in patients with MCI. Nine studies of limited quality were selected. Out of the 274 participants included in the meta-analysis, 112 developed AD (34%). The studies markedly varied in the way they used and how they interpreted the tracer. Sensitivity and specificity were in the range of 83% to 100% and 46% to 88%, respectively. Due to variations in marker retention thresholds and measurements in amyloid, no summary sensitivity and specificity measurement was calculated. Based on the ROC curve, a sensitivity of 96%(95%CI 87-99) was estimated for a mean specificity of 58%.

Three CPGs (Argentina, Mexico and France) do not consider the use of PET-FDG either in the diagnosis or follow up of DA. Three CPGs (European Society of Neurology, Spain, Australia) and one Canadian consensus recommend it for the diagnosis of dementia only when uncertainty after conventional studies persists. One United Kingdom CPG do not recommend routine use of PET-FDG except to differentiate DA from frontotemporal dementia.

One American HTA does not recommend the use of PET with a beta amyloid tracer since there is not enough evidence on its use. Also, two Canadian HTAs do not recommend routine use of PET-FDG for the management of dementia, but one of them considers its use only in case of diagnostic uncertainty after standard studies.

Six health sponsors (four from the United States, Uruguay and Arab Emirates) consider the technology as experimental therefore they do not consider it within their coverage, while one health sponsor (Spain) does not mention it for the management of patients with cognitive deficit. Six United States health sponsors consider the use of PET-FDG only for differentiating AD and frontotemporal dementia in some groups of patients.

Conclusions

The evidence found for the use of PET-FDG is of moderate methodological quality and does not assess clinical outcomes. The clinical practice guidelines and health technology assessments found do not recommend it or recommend it just in case of diagnostic uncertainty after conventional diagnostic management. Some health sponsors only cover it to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia in selected cases.

In the case of PET-PIB, the evidence is of poor methodological quality and is not recommended by the clinical practice guidelines, health technology assessments or coverage policies since they consider it experimental.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La demencia es un síndrome clínico progresivo y en gran medida irreversible que se caracteriza por un deterioro generalizado de la función mental¹. A lo largo de la enfermedad, los pacientes experimentan alguno o todos de los siguientes signos y/o síntomas: pérdida de memoria, deterioro del lenguaje, desorientación, cambios en la personalidad, dificultades con las actividades de la vida cotidiana, descuido de sí mismo y síntomas psiquiátricos (apatía, depresión o psicosis)².

Dentro de las demencias, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común, representando alrededor de dos tercios de todos los casos³. Entre otras causas de demencia se destacan la demencia con cuerpos de Lewys, la demencia vascular, fronto-temporal, la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson avanzada y la demencia asociada al abuso crónico de alcohol.⁴ El deterioro cognitivo mínimo (DCM) se considera un estadio previo de la demencia en el que los pacientes no presentan un deterioro funcional y no cumplen los criterios clínicos establecidos para EA o demencia de otro origen.⁵ La tasa de conversión a EA en pacientes con DCM se estima es alrededor del 15% por año⁶.

Por el momento no existen tratamientos que hayan demostrado fehacientemente disminuir el riesgo de la progresión de DCM a EA. Si bien existe cierta evidencia que los inhibidores de la colinesterasa podrían reducir el riesgo de progresión a demencia, esta evidencia es limitada y debe ser sopesada con el alto riesgo de eventos adversos asociados al tratamiento, principalmente gastrointestinales⁷.

El diagnóstico de las demencias actualmente se basa en una exhaustiva historia clínica, examen físico neurológico y mental, y estudios complementarios como pruebas de laboratorio y estudios de neuroimágenes⁴. Siguiendo este algoritmo de procedimientos se llega a un diagnóstico probable de las demencias en un 75-95% de los casos (sensibilidad 81%, especificidad 70%)⁴. Las pruebas de imágenes convencionalmente utilizadas son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)⁴.

El diagnóstico definitivo de EA consiste en la detección de placas de amiloide cerebrales en el estudio histopatológico post mortem. Se postula además, que estas placas de amiloide tendrían un rol fisiopatogénico en el desarrollo de la enfermedad.

La PET es postulada como una técnica de imágenes adicional que permitiría diferenciar las distintas demencias en base a su metabolismo o identificación de placa amiloide y predecir la progresión de pacientes con DCM que evolucionarán a EA.

2. LA TECNOLOGÍA

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una prueba de imagen de medicina nuclear que utiliza radiofármacos para capturar y medir los procesos bioquímicos dentro de los tejidos. La técnica PET puede complementarse con otras modalidades de imágenes como radiografías, TC, RM entre otros⁸.

Se trata de un proceso altamente especializado que utiliza sustancias radiomarcadas de corta vida media para valorar el nivel de actividad metabólica y perfusión en varios órganos y sistemas del cuerpo humano. Para ello, se administra por vía endovenosa un radiotrazador, siendo el más utilizado el 2[F18]-fluoro-d-glucosa (FDG).

Una cámara de positrones (tomógrafo), se utiliza para producir imágenes tomográficas de cortes transversales de 5 a 6 mm, las cuáles se obtienen de la sustancia trazadora que emiten positrones. Los positrones emitidos por los radionúcleidos son atraídos por su antipartícula, el electrón, y ambos se destruyen. En la destrucción positrón-electrón, se generan dos fotones gamma de alta energía, con misma dirección pero en sentidos opuestos que impactan en los cristales detectores de la cámara PET, generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado a ese paciente.

En los últimos años, se ha combinado la técnica PET con TC para obtener una mejor resolución de las imágenes. PET/TC provee mayor resolución espacial del fenómeno observado. La mayor evidencia actualmente radica en el uso de PET solo, aunque creciente evidencia en el campo de la oncología sugiere una mejor resolución en la reconstrucción de las imágenes de la técnica PET/TC.

En el caso de los pacientes con deterioro cognitivo, la PET 18-FDG es propuesta para diferenciar el tipo de demencia y predecir que pacientes con DCM evolucionarán a EA. Dependiendo del tipo de demencia, la PET 18-FDG presenta un comportamiento metabólico distintivo. Así, los hallazgos de PET en pacientes con EA predominantemente consisten en un hipometabolismo a nivel parieto-temporal, del cíngulo posterior, de la parte medial del lóbulo temporal así como frontal⁹. En cambio, en pacientes con Demencias fronto-temporales los hallazgos de PET-18FDG consisten primariamente en un hipometabolismo a nivel frontal acompañado de un hipometabolismo subcortical y temporal.⁹

Otros marcadores más recientes en estudio son el PIB y florbetapir, los cuales identifican depósitos de amiloide in vivo, siendo postulados para el diagnóstico diferencial de las demencias y como factor predictor de evolución a EA. Ninguno de estos dos radiotrazadores está por el momento aprobado para uso clínico en Argentina, aunque el florbetapir ha sido autorizado por FDA¹⁰.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tomografía de emisión de positrones (PET) en pacientes con deterioro cognitivo.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

Positron-Emission Tomography and Computed Tomography[Mesh] OR PET CT[tiab]) AND (Dementia[Mesh] OR Dement*[tiab] OR alzheimer[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

En el caso de uso de PET con el trazador FDG (PET-FDG) se seleccionaron una RS y un meta-análisis, mientras que para PET con trazador de amiloide (PET-PIB) se seleccionó una RS. Además se identificaron seis GPC, siete ETS y 13 PC para PET independiente del trazador.

PET con el trazador 18-fluoro-desoxiglucosa (FDG)

Zhang y col.¹¹ publican en 2012 una RS con metanálisis con el objetivo de determinar la capacidad que tiene la PET con FDG para predecir que pacientes con DCM van a evolucionar a EA. Para ello incluyen 13 estudios de buena calidad metodológica según escala de QUADAS modificada (rango de 11,5 a 13,5, para un máximo de la escala utilizada de 15), en los que se comparó el resultado de la PET con el desarrollo de EA. El seguimiento de los pacientes fue de entre uno y tres años. Siete estudios utilizaron PET-FDG (n= 260). La edad promedio de los pacientes incluidos osciló entre 62,3 años y 78,1 años, dependiendo del estudio. La sensibilidad para predecir progresión a EA osciló entre 37,5%-100% (sensibilidad sumaria 78% IC 95% 68,7-86,6), con una especificidad que varió entre 47,4%-100% (especificidad sumaria 74% IC 95% 67-80,3%). El área bajo la curva ROC sumaria fue de 0,88 +/- 0,05, con un punto Q de 0,81 +/-0,05. Se detectó heterogeneidad en la estimación de la sensibilidad sumaria, especificidad y Odds Ratio Diagnóstico, encontrándose la misma asociada (entre las variables

analizadas) a los diferentes tiempos de seguimiento. Por último, se detectó sesgo de publicación.

Dukart y col.¹² en el 2013 elaboraron un meta-análisis que incluyó dos cohortes para evaluar la precisión diagnóstica de la combinación de resonancia magnética (RM) y PET-FDG a través de un método estadístico de análisis de patrones multivariados para mejorar la detección y diferenciación de AD versus degeneración lobar fronto-temporal. El número de sujetos incluidos fue de 90. La precisión diagnóstica utilizando PET-FDG fue de 91.1% con una sensibilidad que oscilaba entre 82,1%-100% y una especificidad que oscilaba entre 67,9% y 92,3%. Para el caso de RM la precisión diagnóstica fue de 80% con una sensibilidad que oscilaba entre 81 y 85,7% y una especificidad que oscilaba entre 53,9% y 60,7%. Por último para el caso de la combinación PET-FDG y RM la precisión diagnóstica fue de 90% con una sensibilidad que oscilaba entre 78,6% y 100% y una especificidad que oscilaba entre 85,7 y 92,3%.

PET con el trazador 11 C-Pittsburgh componente B (PIB)

Zhang y col.¹³ publican en el año 2014, una RS Cochrane para determinar la precisión diagnóstica de PET con el trazador de amiloide 11 C-PIB para diagnóstico temprano de demencia por EA y otras demencias en pacientes con DCM. La conversión de DCM a EA fue evaluada en nueve estudios cuya calidad fue limitada. De los 274 participantes incluidos en el meta-análisis, 112 desarrollaron EA (34%). Los estudios variaron marcadamente en la forma de utilización del trazador y la forma de interpretarlo. Las sensibilidad y especificidad estuvieron en un rango de 83 a 100% y 46% a 88% respectivamente. Debido a las variaciones en los umbrales y medidas de retención del trazador 11 C-PIB en amiloide, no se calculó una medida sumaria de sensibilidad y especificidad. Se estimó una curva ROC ajustada que resultó en una sensibilidad de 96%(IC95% 87-99) utilizando una media de especificidad de 58%. Asumiendo que la tasa de conversión típica de DCM a demencia por Alzheimer es de 34%, de cada 100 pruebas de PET-PIB una persona con DCM y con prueba negativa podría progresar a EA y 28 personas con prueba positiva no progresaría EA. Hubo información limitada para la investigación de la heterogeneidad. Se realizó un análisis de sensibilidad de dos vías para determinar la influencia del tipo de estándar de referencia y el uso de un umbral específico pero no se encontró efecto. Los autores no recomiendan su uso rutinario en la práctica clínica debido a la heterogeneidad en la interpretación del test y la falta de umbrales para la determinación de la positividad del test. Los autores concluyen que, dado que se trata de un trazador costoso, es importante demostrar claramente su precisión diagnóstica antes de difundir su uso.

5.1 Guías de práctica clínica

En el año 2014, el consenso canadiense para diagnóstico y tratamiento de demencia refiere que el uso de imágenes como PET-FDG no se recomienda de forma rutinaria y se debería solicitar solamente por un especialista sólo cuando haya duda diagnóstica¹⁴.

En el año 2013, una GPC australiana para el manejo de demencia cognitiva no recomienda el uso de PET-FDG de forma rutinaria, pero lo menciona como alternativa diagnóstica en caso no se llegue a un diagnóstico definitivo¹⁵.

En el año 2012 el Colegio Real de Médicos del Reino Unido realizaron una GPC para las indicaciones de PET en diversas patologías. En el caso de demencias, se indica PET-FDG para la evaluación de pérdida de memoria o signos neurológicos sugestivos a demencia, además de su utilización para la diferenciación de tipos de EA y demencia fronto-temporal¹⁶.

En el año 2012, la Sociedad Europea de Neurología elaboran una GPC para indicaciones del uso de neuro-imágenes en el diagnóstico de demencia. En esta, recomiendan el uso de imágenes funcionales (incluyendo como ejemplo PET) en los casos en los que persiste la duda diagnóstica a pesar del manejo diagnóstico convencional y de la realización de imágenes estructurales como la RM. Además menciona que PET con trazador de beta-amiloide no es recomendado para estos pacientes¹⁷.

En el año 2012, el Consejo de Salubridad de México publica una GPC para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor. En este documento no se menciona a la tecnología¹⁸.

En el año 2012, el Ministerio de Salud de España publica una GPC para el manejo de pacientes con EA y otras demencias. Se recomienda PET como complemento de pruebas estructurales cuando el diagnóstico no es claro. No se recomienda su uso de rutina¹⁹.

En el año 2011 una GPC francesa sobre el manejo de EA no considera la utilización de PET ni en el diagnóstico ni el seguimiento de la enfermedad²⁰. De la misma forma, una GPC para el manejo de EA elaborada por una obra social argentina no menciona a la tecnología²¹.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En el año 2014 una agencia de tecnología sanitaria de Canadá elaboró una ETS para el uso apropiado de neuro-imágenes en el diagnóstico y seguimiento de la demencia. En ella se explica que PET-FDG no entrará en la búsqueda de información debido a que no está indicado para pacientes con demencia en Ontario²².

En el 2014 la Agencia Canadiense de Tecnologías y Drogas en Salud menciona que PET no se recomienda rutinariamente pero podría recomendarse su uso en caso persista la duda diagnóstica después de estudios clínicos y de imágenes estándar²³.

En el año 2013, una agencia de Estados Unidos elaboró una ETS para evaluar la utilización de PET con el trazador de beta-amiloide encontrando que no hay suficiente evidencia para su recomendación²⁴.

5.3 Políticas de cobertura

Seis agentes financiadores de Estados Unidos no consideran el uso rutinario de PET para manejo de pacientes con demencia, salvo en el caso de cumplir con todos los siguientes criterios: a) Los signos clínicos describen un declive cognitivo de por lo menos 6 meses y un nuevo diagnóstico de demencia en individuos con criterios diagnósticos para EA y demencia fronto-temporal, b) paciente en los que la alteración cognitiva es más consistente con demencia fronto-temporal que EA, c) en paciente en donde se ha completado una evaluación clínica exhaustiva por un neurólogo d) en pacientes donde no se ha realizado un SPECT o PET para evaluar la condición o si se ha realizado esta prueba, los resultados no son concluyentes²⁵⁻³⁰. Además una de éstas agencias agrega que no hay evidencia suficiente para la cobertura de PET con beta amiloide en demencia y enfermedades neurodegenerativas²⁹.

Cuatro agencias financiadores de Estados Unidos, una agencia uruguaya y una agencia de los Emiratos Arabes consideran PET o PET/TC no necesaria medicamente e investigacional para el manejo de demencias usando FDG u otros trazadores³¹⁻³⁷.

Una agencia financiadora de España no la mencionan dentro de la cobertura de pacientes con diagnóstico de demencia³⁸.

5.4 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC 18-FDG oscila entre los AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos noviembre/2014), equivalentes a aproximadamente U\$530-U\$1320 (dólares estadounidenses noviembre/2014). Estos valores incluyen materiales descartables y medios de contraste.

Actualmente en la Argentina, el trazador para amiloide (PIB o florbetapir) sólo tiene uso investigacional, por lo que no se cuenta con su costo.

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada para uso de PET-FDG es de moderada calidad metodológica y no evalúa desenlaces clínicos. Las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología sanitaria encontradas no la recomiendan, o lo hacen sólo en caso de duda diagnóstica tras el manejo diagnóstico convencional. Algunos agentes financiadores solamente la consideran dentro de sus coberturas para diferenciar enfermedad de Alzheimer de demencia fronto-temporal en casos seleccionados.

En el caso de PET-PIB la evidencia es de baja calidad metodológica y no es recomendada por guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias ni políticas de cobertura ya que la consideran experimental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyons W, Yaffe K. *In behavioral Medicine in Primary Care: A practical guide*. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Zasler ND, Martelli MF, Jacobs HE. Neurobehavioral disorders. *Handbook of clinical neurology*. 2013; 110:377-388.
3. Cummings JL. Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. Jul 1 2004; 351(1):56-67.
4. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. May 8 2001; 56(9):1143-1153.
5. Jelic V, Nordberg A. Early diagnosis of Alzheimer disease with positron emission tomography. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2000; 14 Suppl 1:S109-113.
6. Ringman JM, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, Chavez M, Lu P, Cummings JL. Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. Aug 2009; 6(4):341-346.
7. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 9: Cd009132.
8. Gualdi GF, Colaiacomo MC, Bertini L, Melone A, Rojas M, Di Biasi C. [Neuroimaging of Alzheimer disease: current role and future potential]. *La Clinica terapeutica*. Oct 2004; 155(10):429-438.
9. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical nuclear medicine*. Oct 2014; 39(10):e413-422; quiz e423-416.
10. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jul 2013; 54(7):1011-1013.
11. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*. Feb 2012; 66(2):185-198.
12. Dukart J, Mueller K, Barthel H, Villringer A, Sabri O, Schroeter ML. Meta-analysis based SVM classification enables accurate detection of Alzheimer's disease across different clinical centers using FDG-PET and MRI. *Psychiatry research*. Jun 30 2013; 212(3):230-236.
13. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 7: Cd010386.
14. Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. May 2014; 60(5):433-438.
15. Cognitive Dementia and Memory Service Best Practice Guidelines. Australia: Victorian Department of Health; 2013. Accessed 14/11/2014.
16. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom. United Kingdom: Royal College of Physicians; 2012. Accessed 14/11/14.
17. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. Dec 2012; 19(12):e131-140, 1487-1501.
18. Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro Cognoscitivo en el Adulto Mayor. Mexico: Consejo de Salubridad General; 2012. Accessed 14/11/2014.
19. Clinical Practice Guideline on the Comprehensive Care of People with Alzheimer's Disease and other Dementias. Spain: Ministry of Health, Social, Services and Equality; 2012.
20. Maladie d'Alzheimer. Francia: Haute Autorité de Santé; 2011.
21. Enfermedad de Alzheimer. Argentina: Obra Social de los Empleados de Comercio y Actividades Civiles; 2011.
22. The Appropriate Use of Neuroimaging in the Diagnostic Work-Up of Dementia: An Evidence-Based Analysis. Canada: Health Quality Ontario; 2014. Accessed 14/11/2014.
23. Positron Emission Tomography in Neurology and Cardiology: A Review of Guidelines and Recommendations. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Accessed 14/11/2014.
24. *Beta Amyloid Imaging with Positron Emission Tomography (PET) for Evaluation of Suspected Alzheimer's Disease or Other Causes of Cognitive Decline*. United States: Technology Evaluation Center. Blue Cross and Blue Shield Association; 2013.
25. PET and PET/CT Scans Used for Non-Oncologic Conditions (See References Section). United States: Highmark Medicare Advantage Medical Policy in West Virginia; 2011. Accessed 4/11/2014.

26. PET Scans including PET/CT fusion. Capital Blue; 2014.
27. Positron Emission Tomography (PET) non-oncologic applications. United States: Excellus; 2014.
28. Positron Emission Tomography (PET Scans). United States: Medicare Services; 2014. Accessed 04/11/2014.
29. Positron Emission Tomography (PET)/Combined PET-CT (Computed Tomography). United States: UnitedHealthcare; 2014. Accessed 4/11/14.
30. PET Scan (Positron Emission Tomography). Estados Unidos: Wisconsin Health Insurance. Medical Affairs Policy & Procedure; 2014. Accessed 4/12/14.
31. Positron Emission Tomography (PET). BlueCross BlueShield of Illinois; 2008.
32. Tomografía por Emisión de Positrones (PET Scan). Uruguay: Fondo Nacional de Recursos; 2012. Accessed 14/11/2014.
33. Positron Emission Tomography (PET). CIGNA; 2012.
34. Positron Emission Tomography (PET) Scan Indications. Emiratos Arabes: Daman; 2013. Accessed 14/11/2014.
35. Positron Emission Tomography (PET)-Miscellaneous Applications. United States, Alabama: BlueCross BlueShields of Alabama; 2013.
36. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT Fusion. United States: UniCare; 2014. Accessed 4/11/2014.
37. Positron Emission Tomography (PET) Scanning: Miscellaneous (Non-cardiac, Non-Oncologic) Applications. United States, Kansas: BlueCross BlueShield of Kansas; 2014.
38. Nota Informativa previa a la contratación del Seguro de Salud Premiun. España, Bracelona: AXA Winterthur Salud.