

Utilidad diagnóstica y clínica del PET cerebral de amiloide en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias

CT2019/01

CONSULTAS TÉCNICAS



avalia-t

Utilidad diagnóstica y clínica del PET cerebral de amiloide en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias

CT2019/01

Santiago de Compostela, enero 2019

Autores

Janet Puñal Riobóo

Yolanda Triñanes Pego

Dirección avalia-t

María José Faraldo Vallés

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Teresa Mejuto Martí

XUNTA DE GALICIA

Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

Para citar este documento:

Puñal Riobóo, J; Triñanes Pego, Y. Utilidad diagnóstica y clínica del PET cerebral de amiloide en el deterioro cognitivo leve enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2019. Informe N°.: CT20119/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico (avalia-t) agradece al [Dr. Prieto González](#), F.E.A del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) y Profesor Asociado de Neurología, al [Dr. Pías Peleteiro](#), F.E.A. del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) su colaboración desinteresada y los comentarios aportados, a la [Dra. María del Valle Camacho](#), F.E.A del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, al [Dr. Carles Lorenzo Bosquet](#), F.E. A. del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitari Vall d'Hebrón y la [Dr. M^ª del Puy Garrastachu Zumarán](#), F.E.A. del Servicio de Medicina Nuclear de la Fundación RiojaSalud.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento. En algunos casos, los revisores externos han declarado algún conflicto de interés, no obstante, no se han considerado relevantes según el procedimiento de gestión de conflicto de interés y, por tanto, no han sido excluidos del proyecto (ver anexo A).

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)
Servicio Gallego de Salud

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854

Página web: <http://avalia-t.sergas.es>

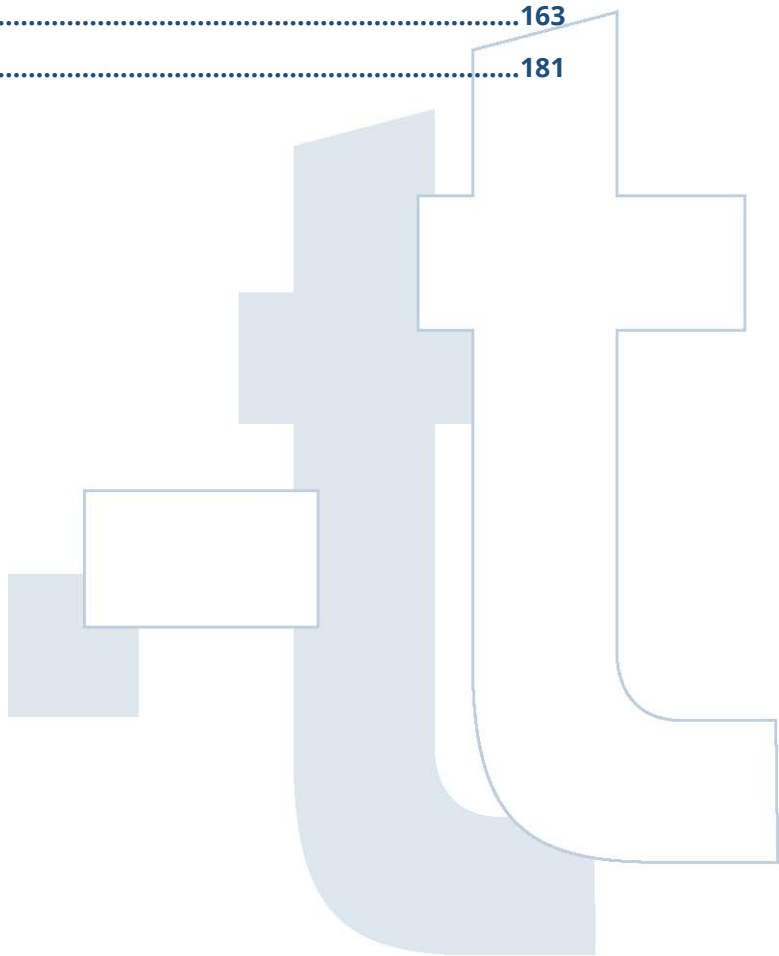
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DL: C 925-2019

INDICE

INDICE.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABLAS... ..	9
LISTA DE FIGURAS.	11
JUSTIFICACIÓN.....	13
RESUMEN.....	15
SUMMARY.....	19
1 INTRODUCCIÓN	23
1.1 Definición del problema de salud. Factores de riesgo	23
1.2 Importancia sanitaria de la demencia.....	25
1.3 Morbi-mortalidad de la demencia. Carga de la enfermedad	26
1.4 Manejo diagnóstico y clínico de la demencia.....	27
1.5 Descripción y características del PET cerebral de amiloide. Licencias y autorizaciones	35
1.6 Requerimientos materiales, estructurales y/o organizativos del PET de amiloide.....	37
1.7 Difusión de la técnica en el SNS	38
2 OBJETIVOS.....	39
2.1 Objetivos principales.....	39
2.2 Objetivos secundarios	39
3 MÉTODOS.....	41
3.1 Búsqueda bibliográfica.....	41
3.2 Criterios de la selección de los estudios	42
3.3 Síntesis, extracción y análisis de la información.....	43
3.4 Evaluación de la calidad de los estudios.....	45
4 RESULTADOS.. ..	47
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	47
4.2 Efectividad del PET de amiloide	55
4.2.1 <i>Sensibilidad y especificidad</i>	55
4.2.2 <i>Calidad de vida</i>	60
4.3 Seguridad del PET de amiloide.....	60
4.3.1 <i>Tasa de falsos positivos y negativos</i>	60

4.3.2	<i>Resultado diagnóstico indeterminado</i>	62
4.4	Impacto del PET de amiloide en el manejo terapéutico/clínico del deterioro cognitivo	62
4.5	Estudios de coste-efectividad del PET de amiloide	65
4.6	Perspectivas y/o experiencias del paciente sobre el PET de amiloide	66
4.7	Aspectos éticos relacionados con el uso del PET de amiloide.....	69
5	DISCUSIÓN.....	73
5.1	Discusión del método	73
5.2	Discusión de la validez diagnóstica del PET de amiloide.....	73
5.3	Discusión de los aspectos económicos, organizativos, éticos y sociales ...	79
6	CONCLUSIONES	81
7	BIBLIOGRAFÍA	85
8	ANEXOS.....	93
	ANEXO A. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	93
	ANEXO B. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	95
	ANEXO C. RELACIÓN DE ESTUDIOS EXCLUIDOS	109
	ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA	115
	ANEXO E. RIESGO DE SESGOS ESTUDIOS	163
	ANEXO F. NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	181



LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Alzheimer Association

AAC: angiopatía amiloide cerebral

AChE: acetilcolinesterasa

ADRDA: Alzheimer 's disease and Related Disorders Association

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios

AIREN: Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

APOE: Apolipoproteína E

AQuAS: *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*

AVAD: Años de Vida Ajustados por Calidad

AVD: actividad de la vida diaria

CDR: Clinical Dementia Rating

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease

CIE: Código Internacional de Enfermedades

DCL: deterioro cognitivo leve

DFT: demencia frontotemporal

DLB: demencia de cuerpos de Lewy

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

DV: demencia vascular

E: especificidad

EA: Enfermedad de Alzheimer

EEG: electroencefalografía

EMA: European Medicines Agency

END: enfermedad neurodegenerativa

EP: Enfermedad de Parkinson

EUA: Estados Unidos de América

FAST: Functional Assessment Staging

FDA: Food and Drug Administration

FDG: fluorodesoxiglucosa

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

GDS: Global Deterioration Scale

GPC: Guía de Práctica Clínica

HIC: hemorragia intracraneal

IHE: Institute of Health Economics

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IWG: International Working Group

LCR: líquido cefalorraquídeo

MMSE: Minimental State Examination

NIA: National Institute of Aging

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NMDA: ácido N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: *positron emission tomography* (tomografía de emisión de positrones)

RCP: Royal College of Physicians

RCR: Royal College of Radiologists

RDRS: Rapid Disability Rating Scale

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

RM: resonancia magnética

S: sensibilidad

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

SEN: Sociedad Española de Neurología

SNC: Sistema Nervioso Central

SNS: Sistema Nacional de Salud

SNMMI: Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging

SPECT: *single photon emission computed tomography* (tomografía computarizada de emisión monofotónica)

TAC: tomografía computarizada

TSH: hormona estimulante de la tiroides

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de demencia	28
Tabla 2. Principales test o escalas para la valoración cognitiva y funcional	30
Tabla 3. Criterio de selección de estudios	42
Tabla 4. Puntuación otorgada por los evaluadores.....	44
Tabla 5. Características de los estudios en marcha sobre PET de amiloide	54
Tabla 6. Validez diagnóstica de radiofármacos de amiloide en la progresión de DCL	56
Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de los radiofármacos de amiloide	60
Tabla 8. Falsos positivos y negativos de los radiofármacos de amiloide	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagnóstico diferencial de la demencia	33
Figura 2: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados.....	49
Figura 3: Riesgo de sesgo de los estudios de validez diagnóstica.....	52
Figura 4: Aplicabilidad de los estudios de validez diagnóstica	52

JUSTIFICACIÓN

La presente consulta técnica se ha realizado para valorar la incorporación en la cartera de servicios del Servicio Gallego de Salud del PET de amiloide en la evaluación del deterioro cognitivo leve (DCL). El principal objetivo de este informe es valorar la exactitud diagnóstica y la utilidad clínica del PET en el diagnóstico diferencial del DCL, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.

La valoración de los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA) u otras demencias se realiza fundamentalmente mediante diversos criterios clínicos. Sin embargo, la confirmación diagnóstica en la actualidad solo puede realizarse mediante biopsia cerebral. En los criterios diagnósticos actuales de la EA se incorporan los biomarcadores fisiopatológicos o de diagnóstico (aumento de retención fibrilar amiloide observada por PET o disminución del péptido $A\beta_{1-42}$ y elevación de las proteínas t-tau y p-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR)) y de neurodegeneración o topográficos (disminución del metabolismo temporoparietal en el PET con 18-fluorodeoxiglucosa-FDG y atrofia temporal medial en la resonancia magnética). El desarrollo en los últimos años de diferentes trazadores con capacidad de detectar de manera precoz el incremento en la densidad de placas de amiloide (Amyvid®-18F Florbetapir, Neuraceq®-18F Florbetaben y Vizamyl®-18F Flutemetamol), característica de estas condiciones clínicas, podrían permitir incrementar la certeza diagnóstica de la valoración clínica realizada previamente y, en consecuencia, mejorar el manejo clínico del paciente en fases iniciales de la enfermedad.

RESUMEN

Introducción: según el informe elaborado por el World Alzheimer Report a nivel mundial la prevalencia de demencia se situó en 46,8 millones de casos durante el 2015 (10,5 millones en Europa). Debido al progresivo envejecimiento de la población se prevé un aumento del número de casos, alcanzando los 74,7 millones en el 2030 y los 131,5 millones en el 2050. En España la prevalencia de DCL en mayores de 65 años alcanzó una tasa del 18,5% (IC95% 17,3-19,7) (febrero 2014-marzo 2015). El diagnóstico de la demencia se inicia mediante una valoración neuropsicológica del paciente mediante diversos criterios clínicos con el objetivo de establecer la etiología subyacente y las pruebas complementarias a realizar, como la determinación de biomarcadores en orina, sangre o líquido cefalorraquídeo (proteína t-tau, $A\beta_{1-42}$ y p-tau) y pruebas de imagen estructural o funcional (tomografía de emisión de positrones-PET) con el objetivo de descartar causas reversibles de la demencia y apoyar el diagnóstico clínico. El PET puede emplearse con marcadores de neurodegeneración (18-fluorodeoxiglucosa-FDG) o de depósitos de amiloide. Estos últimos se han propuesto como una herramienta que podría ser útil para el diagnóstico precoz e *in vivo* de la EA u otras demencias que se caracterizan por un incremento de las placas de amiloide en fases iniciales de la enfermedad. El primer radiofármaco de amiloide desarrollado fue el compuesto de compuesto B Pittsburgh (PiB). Actualmente han surgido otros radiofármacos de amiloide, el 18F-Florbetapir (Amyvid®), el 18F-Florbetaben (Neuraceq®) y el 18F-Flutemetamol (Vizamyl®) con mayor vida media que el PiB.

Objetivos: los principales objetivos del presente informe son evaluar la efectividad y seguridad del PET cerebral de amiloide en el diagnóstico del deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer u otras demencias, así como, su impacto en el manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

Métodos: se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para localizar estudios que valoren la seguridad y/o efectividad del PET de amiloide en el diagnóstico de DCL, EA u otras demencias, su impacto económico y organizativo, la aceptabilidad y

satisfacción del paciente y aspectos éticos, sociales y legales derivados de su utilización. Dichas estrategias fueron ejecutadas en marzo de 2018 en las principales bases de datos de la literatura médica. Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia mediante el sistema GRADE para lo cual fueron seleccionadas 12 variables de resultado, clasificadas por los clínicos como importantes o críticas, excepto dos, que fueron consideradas no importantes y por tanto eliminadas del análisis (complicaciones derivadas del uso de radiofármaco y mortalidad). Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron herramientas específicas según el tipo de estudio. La calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual para los estudios cualitativos. Dos investigadores participaron en la selección de los estudios, la extracción de datos y la síntesis y valoración de la evidencia.

Resultados: atendiendo a los criterios de selección de estudios fijados previamente, se incluyeron 3 revisiones sistemáticas que evaluaron la efectividad de cada uno de los radiofármacos de amiloide (florbetaben, florbetapir y flutemetamol), en el diagnóstico de la progresión del deterioro cognitivo leve a EA u otras demencias y 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis que evaluaron en ambos casos la validez diagnóstica de los 3 radiofármacos en la detección de la EA. Mediante la actualización de uno de los metanálisis, se identificaron 12 estudios primarios, 8 estudios de pruebas diagnósticas y 4 sobre la influencia del PET de amiloide en el manejo clínico del paciente con demencia. Además, mediante búsquedas complementarias, se localizaron 2 estudios de coste-efectividad, 4 estudios cualitativos sobre las perspectivas de pacientes, familiares/cuidadores o clínicos y 4 documentos de consenso sobre aspectos éticos. El porcentaje de falsos positivos y falsos negativos fue muy variable (11-34,3% y 8-58% respectivamente), aunque los estudios que emplearon flutemetamol y florbetapir no reportaron ninguno caso de falso positivo o negativo. La sensibilidad (S) y especificidad (E) del PET de amiloide en la progresión de DCL a EA u otras demencias se situó en torno 50-100% y el 50-88% respectivamente, mientras que para la progresión de DCL a otras demencias no EA se describieron resultados pobres (S=0% y E=38-40%) (solo florbetapir). En cuanto a la validez diagnóstica del PET de amiloide en la EA también se describieron

resultados muy variables (S=60-100% y E=52-100%). El porcentaje de pacientes que experimentaron modificación en el diagnóstico y manejo médico/terapéutico tras la realización del PET de amiloide fue muy variable (11-92%), encontrándose diferencias entre el grupo de pacientes que obtuvieron un resultado de PET positivo o negativo. El impacto económico y organizativo del PET de amiloide parece no ser relevante; por un lado, es una técnica coste-efectiva y por otro lado su implementación en la práctica clínica no debería implicar un alto impacto sobre todo en centros que cuenten con la dotación necesaria para la realización de imágenes PET. La literatura recoge que la mayoría de los pacientes desean conocer el resultado del PET con el objetivo de planificar su futuro antes de que la progresión del deterioro cognitivo les impida tomar decisiones. Desde el punto de vista ético, debe realizarse un consentimiento informado adecuado previo a la realización de la prueba y la comunicación de los resultados debe regirse por los principios bioéticos de autonomía, no maleficencia y beneficencia.

Conclusiones: según la literatura revisada existe una gran variabilidad en la exactitud diagnóstica y utilidad clínica del PET del amiloide, por lo que, siguiendo las recomendaciones descritas en los principales consensos de expertos, esta técnica debería emplearse en un grupo reducido de pacientes con DCL confirmado clínicamente con el objetivo de incrementar la certeza diagnóstica o modificar el manejo clínico del paciente. Además, debería prestarse especial atención al proceso de indicación de la prueba, que debe realizarse mediante un consentimiento informado adecuado, así como al proceso de comunicación de los resultados del PET.

SUMMARY

Introduction: according to the World Alzheimer's Report, the prevalence of dementia stood at 46.8 million cases in 2015 (10.5 million in Europe). Due to the progressive ageing of the population, an increase in the number of cases is expected, reaching 74.7 million in 2030 and 131.5 million by 2050. In Spain, the prevalence of Mild Cognitive Impairment (MCI) in people over 65 years of age has reached a rate of 18.5% (IC95% 17.3-19.7) (February 2014-March 2015). The diagnosis of dementia begins with a neuropsychological assessment of the patient using various clinical criteria with the aim of establishing the underlying aetiology and complementary tests, such as the determination of biomarkers in urine, blood or cerebrospinal fluid (T-tau protein, A β -42 and P-tau) and structural or functional imaging tests (positron emission tomography-PET) in order to rule out reversible causes of dementia and to support clinical diagnosis. PET can be used with neurogeneration markers (18-fluorodeoxyglucose-FDG) or amyloid deposits. The latter have been proposed as a tool that could be useful for the early and in vivo diagnosis of Alzheimer's disease (AD) or other dementias characterized by an increase in amyloid plaques in the early stages of the disease. The first amyloid radiopharmaceutical developed was the Pittsburgh B compound (PiB). Other amyloid radiopharmaceuticals have now become available: 18F-Florbetapir (Amyvid®), 18F-Florbetaben (Neuraceq®) and 18F-Flutemetamol (Vizamyl®), which have a longer half-life than PiB.

Objectives: the main objectives of this report are to evaluate the effectiveness and safety of amyloid cerebral PET in the diagnosis of cognitive impairment, Alzheimer's disease or other dementias, as well as its impact on the diagnostic and therapeutic management of these patients.

Methods: specific search strategies were designed to identify studies that assess the safety and/or effectiveness of amyloid PET in the diagnosis of MCI, AD or other dementias, its economic and organizational impact, patient acceptability and satisfaction, and ethical, social and legal aspects derived from its use. These

strategies were performed in March 2018 in the main medical literature databases. A qualitative synthesis of the evidence was performed using the GRADE system, for which 12 outcomes were selected, classified by clinicians as important or critical, except for two, which were considered of low importance and therefore eliminated from the analysis (complications derived from the use of radiopharmaceuticals and mortality). In order to evaluate the risk of bias of the studies, specific tools were used according to the type of study. The quality of evidence was evaluated using the GRADE system for quantitative studies and the GRADE-CERQual version was used for qualitative studies. Both the extraction of data from the studies and the synthesis and evaluation of the evidence were carried out by two researchers independently and blindly.

Results: based on the selection criteria of previously established studies, three systematic Cochrane reviews were included that evaluated the effectiveness of each of the amyloid radiopharmaceuticals (florbetaben, florbetapir and flutemetamol) in the diagnosis of the progression of MCI to AD or other dementias, and two systematic reviews with meta-analysis that evaluated in both cases the diagnostic validity of the three radiopharmaceuticals in the detection of AD. By updating one of the meta-analyses, 12 primary studies, 8 diagnostic test studies and 4 on the influence of amyloid PET on the clinical management of patients with dementia were identified. In addition, by carrying out complementary searches, we located two cost-effectiveness studies, 4 qualitative studies on the perspectives of patients, relatives/caregivers or clinicians and 4 consensus papers on ethical issues. The percentage of false positives and false negatives was highly variable (11-34.3% and 8-58% respectively). Two studies in which flutemetamol and florbetapir were used did not report any cases of false positives or negatives. The sensitivity (S) and specificity (E) of amyloid PET in the progression from MCI to AD or other dementias was around 50-100% and 50-88% respectively, while poor results were described for the progression from MCI to other non-AD dementias (S=0% and E=38-40%) (florbetapir only). As regards the diagnostic validity of amyloid PET in AD, highly variable results were also described (S=60-100% and E=52-100%). The percentage of patients who experienced modification in diagnosis and medical/therapeutic

management after performing amyloid PET was very variable (11-92%), with differences between the group of patients who obtained a positive or negative PET result. The economic and organisational impact of amyloid PET does not seem to be relevant; on the one hand, it is a cost-effective technique and, on the other, its implementation in clinical practice should not imply a high impact, especially in centres with the necessary equipment for PET imaging. The literature states that most patients wish to know the outcome of PET in order to plan their future before the progression of cognitive impairment prevents them from making decisions. From an ethical point of view, adequate informed consent should be given prior to testing, and the communication of results should be ruled out by the bioethical principles of autonomy, nonmaleficence and benefit.

Conclusions: according to the literature reviewed, there is great variability in the diagnostic accuracy and clinical usefulness of amyloid PET. Therefore, following the recommendations described in the main expert consensus, this technique should be used in a small group of patients with clinically confirmed MCI with the aim of increasing diagnostic certainty or modifying the clinical management of the patient. In addition, special attention should be paid to the indication process of the test to be performed by appropriate informed consent, as well as the communication of PET results.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Definición del problema de salud. Factores de riesgo

En la Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud (1) se define como enfermedades neurodegenerativas (END) aquellas patologías hereditarias o adquiridas en las que se produce una disfunción progresiva del Sistema Nervioso Central (SNC), entre las que se incluyen:

- Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias neurodegenerativas como la demencia frontotemporal (DFT), la demencia de cuerpos de Lewy (DLB) y la demencia vascular (DV),
- Enfermedad de Parkinson (EP) y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas como parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y atrofia multisistémica,
- Enfermedad de Huntington y,
- Esclerosis lateral amiotrófica.

En cuanto a la fisiopatología, las END se caracterizan por pérdida neuronal y sináptica, y por el depósito cerebral de agregados proteicos insolubles intra o extracelulares, manifestándose como un conjunto de síntomas de trastornos cognitivos que puede ir acompañado de alteraciones motoras conocido como síndrome de demencia. Este se caracteriza por la presencia de alteraciones de múltiples funciones corticales superiores, incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender y de realizar cálculos y la toma de decisiones sin manifestarse una alteración del conocimiento. Además, se ha identificado un deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación (1, 2).

La demencia es una entidad clínica de naturaleza crónica y progresiva en la cual se distinguen tres etapas (2):

- Fase temprana, suele pasar desapercibida ya que los cambios detectados se consideran propios del proceso de envejecimiento.

- Fase media, los problemas se vuelven más obvios y limitantes, es decir necesita ayuda con el aseo personal y cuidado del hogar, dificultad de comunicación, problemas de memoria, entre otros.
- Fase avanzada, el paciente es totalmente dependiente, no reconoce a familiares o amigos, cambios de comportamiento como incremento de la agresividad.

Cabe destacar que la velocidad de la progresión de la demencia no es igual en todos los pacientes, y que no todos ellos manifiestan todos los síntomas descritos anteriormente (2).

Previo al desarrollo de la demencia, existe un estado patológico conocido como deterioro cognitivo leve (DCL) que se caracteriza por un deterioro confirmado mediante pruebas cognitivas objetivas, pero sin cumplir los criterios de demencia y preservando globalmente la cognición y la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria (3). Se estima que en torno al 40-50% de los pacientes con DCL desarrollarán EA, el 20% progresará a otros tipos de demencia y el 30-40% restante permanecerá estable o se recuperará (4, 5).

En el informe realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), se analizaron diversos estudios que sugieren una asociación entre el inicio de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias y las enfermedades vasculares, el hábito tabáquico y otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, hipercolesterolemia o la diabetes. También podrían estar asociados al inicio de la demencia otros factores como la hipoactividad o el nivel educativo.

En cuanto a la etiología de la EA se ha observado que la fase presintomática está caracterizada por un incremento de los depósitos de amiloide, seguido de una disfunción sináptica, daño neuronal mediado por la proteína Tau, reducción del volumen cerebral y finalmente se produce la aparición de síntomas cognitivos seguidos de síndrome clínico de demencia franca (6).

Por tanto, el uso de biomarcadores de los depósitos de amiloide empleados en imagen cerebral se ha propuesto como una herramienta que podría ser útil para el diagnóstico precoz *in vivo* de la EA u otras demencias. Uno de los primeros

radiofármacos surgidos fue el compuesto B Pittsburgh (PiB) con utilidad en el diagnóstico diferencial de la EA y sujetos sanos, predicción de la progresión de DCL a EA y correlación con neuropatología de amiloide subyacente. Sin embargo, su corta vida media (20 minutos) ha limitado su utilización en el ámbito clínico. Más recientemente han surgido los radiofármacos 18-fluorados, el flutemetamol, el florbetapir y el florbetaben, con mayor vida media (110 minutos).

1.2 Importancia sanitaria de la demencia

La mayor parte de datos epidemiológicos publicados describen la demencia independientemente de la END subyacente centrándose fundamentalmente en las entidades clínicas más frecuentes, como la EA o la DV.

En el World Alzheimer Report se recoge que la prevalencia de demencia a nivel mundial fue de 46,8 millones durante el 2015. Por regiones, se registró la mayor prevalencia en Asia (22,9 millones), seguido de Europa (10,5 millones), América Norte y Sur (9,4 millones) y África (4,0 millones). Se prevé un aumento del número de casos debido al progresivo envejecimiento de la población, alcanzando los 74,7 millones en el 2030 y los 131,5 millones en el 2050.

En cuanto a la aparición de nuevos casos, la incidencia de demencia se situó en 9,9 millones de casos a nivel mundial (un nuevo caso cada 3,2 segundos). Al igual que con la prevalencia, se observó una mayor incidencia de demencia en Asia (4,9 millones), seguido de Europa (2,5 millones), América Norte y Sur (1,7 millones) y África (0,8 millones). La tasa de incidencia de demencia a nivel mundial se incrementa con la edad, de modo se situó en 3,9 casos por 1000 personas-año en el grupo de edad entre los 60-64 años y en 104,8 casos por 1000 personas-año en el grupo de edad >90 años.

Teniendo en cuenta el tipo de demencia, la EA es la más frecuente, seguida de la DV, la DLB y la DFT. Aunque los recientes avances en técnicas de neuroimagen estimaron una mayor frecuencia de condiciones clínicas mixtas situadas entre EA y DV o EA y DLB que patologías puras (2).

En un metaanálisis que incluyó 18 estudios realizados en 8 países europeos (Francia, España, Italia, Dinamarca, Reino Unido, Suecia, Grecia y Holanda) se encontró una prevalencia de EA del 5,05% (IC95% 4,73-5,39), siendo mayor en mujeres que hombres (7,13% vs. 3,31%). También se encontró un incremento de los casos de EA con la edad (65-74 años: 0,97%; 75-84 años: 7,66%; >85 años: 22,53%). La incidencia del EA fue de 11,08 por 1000 personas-año (IC95% 10,30-11,89), siendo mayor en mujeres en hombres (13,25 vs. 7,02). De igual modo que con la prevalencia, se observó un incremento de nuevos casos de EA con la edad (65-74 años: 3,43; 75-84 años: 13,78; >85 años: 35,74) (7).

Los datos de prevalencia de DCL y otras demencias en España proceden de estudios realizados en determinadas comunidades autónomas entre el 2009 y el 2015. Así, en un estudio llevado a cabo en Salamanca (DERIVA study) en enero de 2009 el número de casos de DCL en mayores de 65 años se situó en el 19% (prevalencia ajustada por edad y sexo 14,9%) (8). Datos de prevalencia de DCL en mayores de 65 años similares fueron descritos en otro estudio realizado en 5 comunidades autónomas (Castilla y León, Ceuta, Extremadura, Melilla y Comunidad Valenciana) entre febrero de 2014 y marzo de 2015 (18,5 % [IC95% 17,3-19,7]) (9). En el estudio DEMINVALL study realizado en Valladolid en febrero de 2009 se encontró una prevalencia de DCL ajustada por edad y sexo en mayores de 65 años del 5,5% (IC95% 4,5-6,5), sensiblemente inferior a los datos encontrados en otros estudios (10).

1.3 Morbi-mortalidad de la demencia. Carga de la enfermedad

Según el Global Burden of Disease Study 2016, la tasa de mortalidad estandarizada por edad asociada a EA u otras demencias durante el 2016 fue 40,8 (35,4-47,5) por 100 000, lo que supone 2382,1 (2060,4-2777,6) fallecimientos anuales por esta causa a nivel mundial. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) las enfermedades neurodegenerativas (CIE 10: G30-31) fueron responsables de 15 855 fallecimientos durante el año 2016 (4899 hombres y 10 956 mujeres).

La esperanza de vida de los pacientes con demencia es limitada. Así en un estudio, la supervivencia media de un paciente con EA se sitúa en torno a los 7,1 años (IC95% 6,7-7,5 años) y de 3,9 años (IC95% 3,5-4,2) para pacientes con DV (11).

El impacto de la demencia se produce fundamentalmente a tres niveles: el paciente con demencia, sus familiares y/o cuidadores y la sociedad. No solo supone la reducción de la supervivencia, la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes sino también un empeoramiento de la calidad de vida de familiares y/o cuidadores (2). Los trastornos neurológicos generan una importante discapacidad, aunque en menor medida que otras patologías como enfermedades cardiovasculares, neoplasias, desórdenes debido al abuso de drogas, enfermedades musculoesqueléticas y enfermedades endocrinas, urogenéticas, de la sangre y diabetes. Según datos del Global Burden of Disease Study 2016, los trastornos neurológicos como la EA y otras demencias presentan una tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) estandarizada por edad de 469,6 por 100 000 personas (403,2- 552,4), lo que supone un 1,2% de los AVAD para todas las causas (12).

1.4 Manejo diagnóstico y clínico de la demencia

Historia clínica y exploración neuropsicológica

El proceso diagnóstico de la demencia suele partir de una sospecha de deterioro cognitivo por parte del propio paciente, sus familiares o del especialista de atención primaria. Se basa fundamentalmente en la valoración clínica del paciente mediante la anamnesis (obtener información sobre antecedentes familiares, enfermedades previas, factores de riesgo vasculares, contexto sociofamiliar, etc.), exploración clínica y neuropsicológica (valorar disfunción neurológica y capacidad funcional) (13).

Es habitual el empleo de test cognitivos de cribado en la evaluación y la realización de pruebas de laboratorio (orina y sangre) que puedan explicar el deterioro cognitivo. Habitualmente cuando la sospecha de demencia persiste tras descartar causas reversibles de deterioro cognitivo, estos pacientes suelen derivarse a atención especializada (neurología, geriatría o psiquiatría) (14).

El diagnóstico de la demencia puede realizarse mediante diversos criterios clínicos según el tipo de demencia que se sospecha a partir los cuales se establece un nivel

de certeza diagnóstica de la patología evaluada (Tabla 1). Uno de los objetivos principales del diagnóstico clínico es orientar la etiología de la demencia y, por tanto, establecer las pruebas complementarias a realizar y la toma de decisiones sobre el manejo clínico (13, 15-20).

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de demencia

Tipo de demencia	Criterio clínico	Características
Enfermedad de Alzheimer (EA)	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y de la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA)	Niveles de certeza diagnóstica: posible, probable y definitiva.
	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, (DSM-5)	Presenta 5 ejes, los tres primeros relacionados con el diagnóstico clínico (desórdenes clínicos, desórdenes de la personalidad/retraso mental y condiciones médicas generales) y los dos últimos evalúan las tensiones psicosociales en la vida del paciente (desempleo, problemas conyugales o duelo) y el funcionamiento psicológico, social y ocupacional a través de la escala de funcionamiento global (EEAG).
Demencia vascular (DV)	National Institute of Neurological Disorders and Stroke/ Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN)	Niveles de certeza diagnóstica: posible, probable y definitiva. En la valoración se incluye la localización y severidad de las lesiones vasculares.
Demencia de cuerpos de Lewy (DLB)	Criterios del DLB Internacional Workshop (actualizados de los criterios desarrollados por McKeith)	Nivel de certeza diagnóstica: probable y posible. Se analizan la presencia de características clínicas esenciales (estado cognitivo fluctuante, alucinaciones visuales recurrentes, alteraciones del comportamiento en sueño REM, etc.), características clínicas que apoyan el diagnóstico (sensibilidad severa a antipsicóticos, inestabilidad postural, etc.), biomarcadores indicativos de DLB o relacionados pero no específicos.
Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (EP)	Criterios de la Movement Disorder Society	Nivel de certeza diagnóstica: enfermedad de Parkinson clínicamente establecida o probable. Se aplica si existe sospecha de síndrome parkinsoniano que se caracteriza por tres

Tipo de demencia	Criterio clínico	Características
		manifestaciones motoras cardinales, bradicinesia en combinación tanto con temblor en reposo, rigidez o ambos.
Demencia frontotemporal (DFT)	Criterios de Lund-Manchester	Incluye la valoración de la presencia de trastornos de la conducta (pérdida temprana de conciencia personal o social, signos de desinhibición, inflexibilidad y rigidez mental, etc.), síntomas afectivos (depresión, ansiedad, ideación suicida, etc.), alteraciones del habla, orientación espacial y praxias y signos físicos (reflejos de desinhibición corporal, incontinencia urinaria, etc.), además de pruebas de imagen cerebral, electroencefalografía (EEG) y neuropsicología.
	Criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Work Group on Frontotemporal Dementia	Según estos criterios la DFT se caracteriza por desarrollo de déficit cognitivo y conductual que no ocurren exclusivamente en la fase de delirium y no están asociados a patologías del sistema nervioso, endocrinas o abuso de sustancias psicotrópicas. Estos déficits que conllevan problemas ocupacionales y sociales y que finalmente desencadenan en alteraciones funcionales.
	Criterios de Neary	Se valoran aspectos similares a los recogidos en los criterios de Lund-Manchester.

Fuente: elaboración propia.

Una vez establecido el diagnóstico etiológico de la demencia se procede a valorar el nivel de deterioro cognitivo y/o funcional mediante evaluación neuropsicológica, test generales de tipo breve-intermedio o pruebas específicas (13).

En cuanto a las pruebas cognitivas globales destacan la Minimal State Examination (MMSE) y para la valoración funcional se emplea fundamentalmente entrevistas semiestructuradas y pruebas de evaluación global como Clinical Dementia Rating (CDR) o cuestionarios estandarizados entre otras escalas o test disponibles (Tabla 2) (13).

Tabla 2. Principales test o escalas para la valoración cognitiva y funcional

Tests o escalas de valoración cognitiva	Tests o escalas de estado funcional
	<i>Pruebas de evaluación global</i>
Minimental State Examination (MMSE)	Clinical Dementia Rating (CDR)
Cribado de alteración de memoria (Memory Impairment Screen, MIS)	Global Deterioration Scale (GDS)
Test breve del estado mental (Short Test of Mental Status)	Functional Assessment Staging (FAST)
	<i>Cuestionarios estandarizados</i>
Test de los 7 minutos	Indice de Barthel
Eurotest	Rapid Disability Rating Scale (RDRS-2)
Test de Pfeiffer	Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)

Fuente: elaboración propia.

Pruebas de laboratorio

Para el diagnóstico diferencial es necesario realizar pruebas de orina y sangre (hemograma, determinación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), electrolitos, calcio y glucosa, así como niveles de folatos, vitamina B12 y/o serología de sífilis o VIH cuando existe sospecha clínica de dichas alteraciones). El objetivo principal de estas determinaciones es descartar la existencia de causas reversibles del deterioro cognitivo y/o identificar comorbilidades (13, 14).

Otros biomarcadores fisiopatológicos o de diagnóstico son los marcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) ($A\beta_{1-42}$, t-tau, y p-tau) recomendados para apoyar el diagnóstico diferencial dudoso entre EA y otras demencias o en casos de deterioro cognitivo leve con sospecha de EA (13, 14).

Pruebas de imagen estructural y funcional

Para identificar posibles causas reversibles del deterioro cognitivo como lesiones vasculares tratables por cirugía, suelen emplearse pruebas de imagen estructural como la resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC), a no ser que el diagnóstico esté bien establecido (NICE, AQUAS). Cuando el diagnóstico es incierto y se sospecha EA también se consideran las pruebas de imagen funcional como la tomografía de emisión de positrones (18-fluorodeoxyglucose *Positron Emission Tomography* o FDG-PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica

(*Single Photon Emission Computed Tomography*-SPECT) como pruebas complementarias para el apoyo diagnóstico (13, 14).

En el documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) y la Sociedad Española de Neurología (SEN) se recomienda la realización de PET cerebral de amiloide en pacientes con DCL bien caracterizado clínicamente de forma objetiva y cuyo origen etiológico es incierto a pesar de la realización de pruebas complementarias estándar. También estaría recomendado para aumentar la certeza diagnóstica y facilitar el manejo terapéutico del paciente (21).

Además, el documento elaborado por la SEMNUM y la SEN establece unas recomendaciones específicas respecto a la utilización del PET de amiloide (21). De modo que este debería emplearse para el diagnóstico de:

- EA en estadios sintomáticos iniciales, incluyendo la fase prodrómica o de DCL. En pacientes mayores de 80 años, el PET de amiloide negativo permite excluir la presencia de EA, mientras que un resultado positivo debe valorarse con cautela ya que >50% de los sujetos sanos mayores de 80 años presentan un estudio positivo. El estudio de PET amiloide permite excluir o confirmar la presencia subyacente de EA.
- Deterioro cognitivo atípico (EA posible por criterios de la *National Institute of Aging*-NIA, EA atípica y EA mixta por criterios del *International Working Group*-IWG-2)
- Deterioro cognitivo o demencia progresiva de inicio temprano (<65 años)
- Diagnóstico diferencial entre EA y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia como DFT.

Sin embargo, el PET de amiloide parece tener menor validez que el PET-FDG en la predicción de la progresión de la EA, ya que el depósito de A β cortical no está asociado con la severidad de la demencia ni con el hipometabolismo observado en el PET con 18-FDG (22).

En el ámbito de la investigación clínica, las recomendaciones elaboradas por la SEMNUM y la SEN recogen su uso en el cribado de EA y otras END en fases

sintomáticas o de quejas subjetivas de pérdida de memoria, o como marcador de monitorización de tratamientos farmacológicos en investigación (21).

Además, en las recomendaciones de la SEMNIM se sugiere mantener en las indicaciones del PET de amiloide a pacientes ancianos asintomáticos (mayores de entre 60-65 años), ya que un estudio negativo permite descartar la EA, siempre y cuanto se tenga en cuenta el elevado porcentaje de resultados positivos en este rango de edad (21).

Otro documento de recomendaciones de uso del PET amiloide elaborado por sociedades científicas estadounidenses (*Amyloid Imaging Task Force (AIT)*, *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)* y *Alzheimer Association (AA)*) recoge que este test diagnóstico podría tener utilidad en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo confirmado objetivamente, en caso de sospecha de EA pero el diagnóstico es incierto a pesar de la evaluación por parte de un experto en demencia y, cuando la determinación de la presencia o ausencia de placas de amiloide puede incrementar la certeza diagnóstica o modificar el manejo clínico del paciente. Además, señalan que el PET de amiloide no debería emplearse en pacientes con EA probable con edad de inicio típica, para determinar la severidad de la enfermedad, historia familiar de demencia o presencia de APOE4, pacientes con DCL no confirmado mediante examen clínico, para realizar genotipado en caso de sospecha de portadores de mutaciones autosómicas, pacientes asintomáticos y con fines no médicos como legales, coberturas de seguros o cribado de empleados (23).

Electroencefalografía

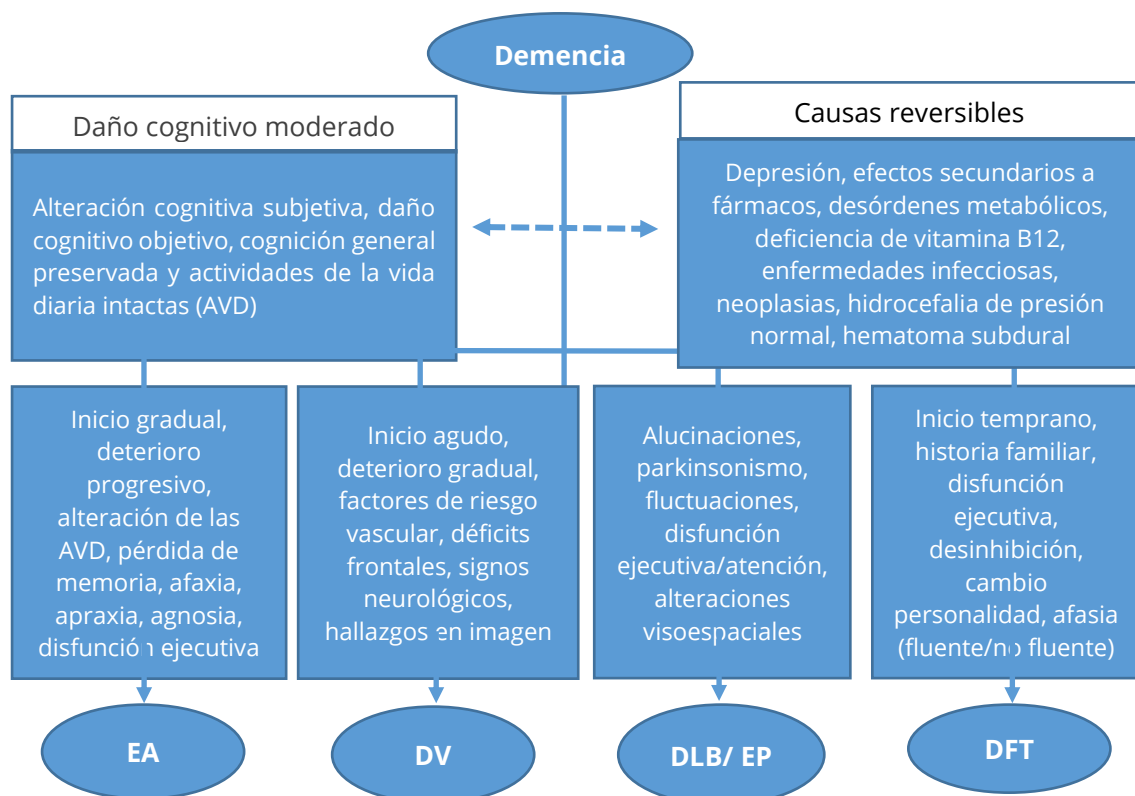
La electroencefalografía (EEG) no parece ser útil en el diagnóstico de la demencia ya que solo detecta cambios inespecíficos en pacientes con EA o DLB. Por lo tanto, se recomienda su utilización en el caso de sospecha de delirium, crisis epilépticas parciales complejas o estado de mal epiléptico no convulsivo (13).

En las recomendaciones elaborados por la NIA-AA (2011) (24), se recoge como criterio clínico esencial para el diagnóstico de la EA la existencia de DCL aunque se incorporan los biomarcadores que aumentan la exactitud diagnóstica *in vivo*,

diferenciado entre biomarcadores fisiopatológicos o de diagnóstico (retención fibrilar amiloide observada por PET y/o disminución de la proteína $A\beta_{1-42}$ en LCR) y de degeneración neuronal o topográficos (aumento de proteína Tau en LCR, disminución del metabolismo temporoparietal bilateral observada por PET con 18-FDG y, atrofia temporal y parietal identificada en la RM) (figura 1).

La utilización de los diversos biomarcadores en el algoritmo diagnóstico no está establecida, prefiriéndose los marcadores de neurodegeneración o topográficos (PET con 18-FDG y RM) para la valoración de la severidad y evolución de la enfermedad. Mientras que los biomarcadores de depósitos de amiloide (PET de amiloide, determinación de depósitos de $A\beta$ y proteína t-tau en LCR) se emplearían en diagnóstico de la EA precoz o el DCL. Además el PET con t-tau puede contribuir a la evaluación de la progresión y severidad de la EA (22).

Figura 1: Diagnóstico diferencial de la demencia



Traducido y tomado de: Grand JH, Caspar S, Macdonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J Multidiscip Healthc.* 2011; 4:125-47. Abreviaturas: AVD, actividades de la vida diaria; EA, Enfermedad de Alzheimer; DV, demencia vascular; DLB, demencia de cuerpos de Lewy; EP, Enfermedad de Parkinson; DFT, demencia frontotemporal.

Manejo clínico

El tratamiento de la demencia puede ser farmacológico, utilizándose fundamentalmente inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) (donepezilo, rivastigmina y galantamina) e inhibidores del receptor del ácido de N-metil-D-aspartato (NMDA) (memantina), cuya acción principal reside en el control de la sintomatología cognitiva, conductual, emocional y funcional asociada al deterioro cognitivo, aunque con una eficacia desigual entre las principales entidades clínicas subyacentes (3).

En el caso de la EA, el tratamiento de elección son los AChE. En la Guía elaborada por la *National Institute Clinical Excellence* (NICE), se indican los AChE en EA leve y se considera añadir memantina en pacientes con EA moderada. En casos severos de la enfermedad, se recomienda emplear AChE y memantina. Además no se recomienda la retirada de la medicación en pacientes con EA solo basándose en el empeoramiento de la enfermedad (14). Sin embargo, los fármacos AChE presentan una limitada duración de la eficacia, entre 6-12 meses, tras los cuales el deterioro neurológico gradual continúa en la mayoría de los casos (25).

Por otro lado, en la DV, se recomienda el empleo de AChE o memantina en casos de sospecha de demencia asociada a EA, EP o DBL (14). Los fármacos antihipertensivos pueden prevenir el inicio de esta condición en algunos pacientes (26). En el caso de la DLB, la Guía de la NICE recomienda ofrecer donepezilo o rivastigmina en casos moderados o leves de la enfermedad; y solo se considera el uso de galantamina en pacientes que no toleran los fármacos anteriores. Para casos severos de DLB, se propone la administración de donepezil o rivastigmina. Se considera la administración de memantina en pacientes que no toleran o están contraindicados los AChE (14). Sin embargo, la eficacia de los AChE y la memantina es limitada por lo que también se emplean otros fármacos como los psicoestimulantes (control de apatía o deterioro psicomotor), neurolépticos/antipsicóticos atípicos (reducción de síntomas de agitación y delirios) e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (tratamiento de depresión y ansiedad) (27). Finalmente, en el caso de la DFT, se emplea

fundamentalmente la rivastigmina y los fármacos ISRS que mejoran los síntomas conductuales, pero presentan una limitada eficacia en el control de deterioro cognitivo (28). En la Guía elaborada por la NICE no se recomienda ofrecer AChE o memantina a pacientes con DFT (14).

El tratamiento farmacológico debe ser acompañado por un tratamiento no farmacológico que consiste en estimulación cognitiva enfocada a la mejora de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas, terapias conductuales/psicosociales encaminadas a incrementar la autoestima, el bienestar y las habilidades sociales y de comunicación y de entrenamiento de actividad de la vida diaria (AVD), terapias de rehabilitación funcional, lúdicas y/o de ocio y adaptación del entorno y uso de productos de apoyo. El principal objetivo principal de estas estrategias es la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con demencia, aunque su eficacia clínica todavía está evaluándose (3).

1.5 Descripción y características del PET cerebral de amiloide. Licencias y autorizaciones

En los últimos años ha aumentado el interés por el uso de trazadores de tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de patología amiloide a nivel cerebral en el diagnóstico de EA. El uso de estos trazadores permitiría la detección in vivo de depósitos de amiloide, lo que podría ser de utilidad en el diagnóstico de EA.

Para la realización del PET cerebral de amiloide se precisa (21, 29-32):

- Equipo PET/TAC compuesto por un escáner PET, un escáner TAC y una camilla para el paciente. Existen diversas marcas comerciales de equipos PET/TAC entre los que destacan las nuevas generaciones: Vereos/Philips, Celestion/Toshiba, Discovery IQ/GE Healthcare Biograph mCT Flow/Siemens.
- Fármaco marcado con isótopo emisor de positrones (18F). Actualmente, los tres radiofármacos autorizados por la *European Medicines Agency* (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios (AEMPS) son el florbetaben (Neuraceq, 300 MBq/ml, Piramal Imaging), florbetapir (Amyvid, dos presentaciones 800 MBq/ml y 1900 MBq/ml, Eli Lilly) y flutemetamol

(Vizamyl, 400 MBq/ml, GE Healthcare), los dos primeros son derivados del estilbeno y el último de la tioflavina T.

Estos radiofármacos solo están indicados para la “obtención de imágenes mediante PET de la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por EA y otras causas de deterioro cognitivo”. No tienen indicación en la actualidad para su uso en la evaluación de la progresión de DCL a demencia y no se recomienda su utilización en población pediátrica. Además, debe limitarse su uso en mujeres en edad fértil con posibilidad de estar embarazadas, gestantes y durante la lactancia por el posible riesgo para el feto o el lactante, así como, en pacientes con insuficiencia renal o hepática ya que pueden presentar una excreción del radiofármaco reducida con la consiguiente sobreexposición a la radiación (30-32).

Los tres radiofármacos también están aprobados por la FDA (2012-2014) como “agentes diagnósticos radioactivos empleados en imágenes cerebrales PET para estimar la densidad de placas de amiloide en pacientes adultos que están siendo evaluados por sospecha de EA u otras causas de deterioro cognitivo”. Presentan un uso limitado en la determinación de la progresión a demencia u otras condiciones neurológicas y la monitorización de la respuesta a tratamiento farmacológico ya que no se ha demostrado su seguridad y eficacia en estas indicaciones. Además, se señala que un resultado positivo del PET no establece el diagnóstico de EA u otros desórdenes cognitivos. Por tanto, el PET de amiloide debe considerarse una prueba complementaria a otros test diagnósticos (33-35).

Además, estos radiofármacos están autorizados en Japón.

El PET de amiloide se trata de un estudio que no requiere preparación previa especial, no precisa de ayuno o retirada de medicación habitual. El radiotrazador se administra por vía endovenosa. En función del radiofármaco empleado el tiempo de distribución es diferente lo que condiciona el momento en que se inicia el estudio. En el caso del florbetaben y el flutemetamol el tiempo entre la administración del radiofármaco y la adquisición de imágenes se sitúa en 90 minutos y para el florbetapir es de 30-50 minutos. A continuación, se procede al

posicionamiento del paciente en la camilla en decúbito supino con la cabeza posicionada de forma que el cerebro y cerebelo estén centrados en el campo de visión de la cámara PET. Se suele emplear una cinta u otro tipo de sujeción para evitar movimientos de la cabeza. Seguidamente se procede a la adquisición de imágenes que comienza con la realización de una radiografía TAC que dura 2-10 segundos con el objetivo de planificar la región que se va a examinar. Luego se realiza el TC helicoidal (30 segundos a 2 minutos) mediante el cual se estiman los coeficientes de atenuación y corrección de la imagen PET y por último se realiza la adquisición de imágenes del PET (10-20 minutos según radiofármaco). Finalmente se procede a la fusión de imágenes (29-32).

Según las fichas técnicas de los radiofármacos de amiloide, la interpretación de las imágenes de PET de amiloide deben realizarse visualmente comparando la actividad de la sustancia gris cortical con la actividad de la sustancia blanca subcortical adyacente. Además, en la ficha técnica del 18F-florbetapir se recoge la posibilidad de utilización de la información cuantitativa generada mediante un programa informático que debe contar con marcado de Conformidad Europea ("Conformité Européenne" o CE), así como seguir controles de calidad del proceso de cuantificación. Esta información sería empleada como complemento a la interpretación de imágenes tras la obtención de estas (30-32).

El resultado del PET de amiloide mediante interpretación visual es binario, es decir positivo o negativo para la presencia de placas de amiloide cerebral. Así, un estudio se considera positivo cuando se demuestra una moderada o elevada deposición de A β en la corteza cerebral o negativo si no se detecta ninguna evidencia de depósitos de A β significativos (22).

1.6 Requerimientos materiales, estructurales y/o organizativos del PET de amiloide

Los equipos PET, instalaciones especiales y material fungible empleados en las exploraciones con otros radiofármacos como la fluorodesoxiglucosa (FDG) pueden ser utilizados en la adquisición de imágenes con PET de amiloide. Asimismo, se

emplean los sistemas de petición y gestión de residuos radioactivos habituales en el uso de otros fármacos radioactivos.

En una actualización del documento de recomendaciones de uso del PET de amiloide elaborado por la Alzheimer's Association (AA) y la Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) se recoge la necesidad de contar con clínicos especialistas en neurología, psiquiatría o geriatría con amplia experiencia en el manejo de pacientes de edad avanzada y/o con deterioro cognitivo, así como la realización de programas de formación continuada (sesiones clínicas, cursos, congresos) tanto en el diagnóstico y manejo de la EA u otras demencias como el uso apropiado del PET de amiloide (36).

Además, la utilización de la técnica requerirá de una formación específica en la interpretación de las imágenes reglada por la AEMPS para especialistas en Medicina Nuclear en cada uno de los tres radiofármacos fluorados de amiloide, así como, la realización de los primeros casos bajo supervisión (22).

Desde el punto de vista organizacional, la implementación del PET de amiloide en los Servicios de Medicina Nuclear no debería suponer un impacto organizativo relevante. Este aspecto debería valorarse en profundidad previa implantación de la técnica, con el objetivo de identificar los cambios organizacionales específicos a realizar.

1.7 Difusión de la técnica en el SNS

Actualmente el PET de amiloide se ha utilizado en algunos centros hospitalarios del SNS:

- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
- Hospital Clinic i Provincial, Barcelona
- Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- Hospital 12 de Octubre, Madrid
- Hospital General Universitario de Ciudad Real
- Hospital General Universitario de Valencia (HGUV)
- Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

- Evaluar la efectividad diagnóstica del PET cerebral de amiloide en el diagnóstico del deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer u otras demencias en términos de sensibilidad y especificidad.
- Evaluar la seguridad diagnóstica del PET cerebral de amiloide en el diagnóstico del deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer u otras demencias en términos de falsos positivos, falsos negativos, resultados diagnósticos indeterminados, así como, complicaciones/eventos adversos derivados del uso del radiofármaco.

2.2 Objetivos secundarios

- Analizar el impacto del PET cerebral de amiloide en el manejo terapéutico de los pacientes con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras demencias.
- Valorar la efectividad clínica del PET cerebral amiloide para el diagnóstico del deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer u otras demencias en términos de modificación de la progresión de la condición clínica, calidad de vida o mortalidad.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Las estrategias de búsqueda bibliográfica se ejecutaron en marzo de 2018 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: Centre for Review and Dissemination (CRD), la Cochrane Library, Prospero y Trip Database.
- Bases de datos generales: PubMed (Medline) y Embase (Ovid).
- Bases de datos de ensayos clínicos en marcha: Instituto Nacional de Salud de U.S. (clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Register Platform (ICTRP) (OMS) y EU Clinical Trials register.

Dichas estrategias de búsqueda incluían, entre otros, los términos alzheimer, dementia, β -amyloid, florbetapir, florbetaben, flutemetamol. Se diseñó una búsqueda preliminar con el objetivo de localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas/metaanálisis sobre seguridad y efectividad tanto diagnóstica como clínica del PET cerebral con amiloide para el diagnóstico del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. Una vez analizadas las revisiones localizadas se procedió a la actualización del documento más actual y de mayor calidad metodológica, así como el diseño de estrategias de búsqueda complementarias con el objetivo de localizar información sobre el impacto organizativo/económico, perspectivas/aceptabilidad del paciente o clínicos, así como, aspectos éticos, sociales o legales asociados con la utilización del PET de amiloide en el diagnóstico del deterioro cognitivo.

En el anexo B figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos. Finalmente, se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con la finalidad de recuperar aquellos estudios no localizados en las búsquedas automatizadas. Se establecieron alertas

de búsqueda con el objetivo de incorporar la evidencia publicada hasta la fecha de edición del informe.

3.2 Criterios de la selección de los estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica, por parte de dos investigadores de manera independiente. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 3. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

Tabla 3. Criterio de selección de estudios

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño del estudio	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos-controles de puerta única y estudios de pruebas diagnósticas (estudios transversales)	Revisiones narrativas, estudios de casos-controles de doble puerta (los controles son sujetos sanos), cartas al director, editoriales y comunicaciones a congresos
Tipo de intervención	PET con 18F-florbetapir (Amyvid®), 18F-florbetaben (NeuraCeq®) y 18F-flutematol (Vizamyl®) como radiofármacos	PET con otros radiofármacos
Prueba de referencia	Diagnóstico clínico mediante diferentes herramientas Biopsia cerebral	Sin prueba de referencia
Tipo de comparación	PET con otros radiofármacos o herramientas diagnósticas clínicas	-
Tamaño muestral	Estudios de más de un caso	Estudios de un solo caso
Población a estudiar	Pacientes adultos (>18 años) con sospecha de DCL debido a enfermedad de Alzheimer u otras causas.	Pacientes pediátricos (niños o neonatos) o estudios fetales; adolescentes <18 años. Animales, estudios <i>ex vivo</i> o con modelos de simulación Estudios realizados en pacientes asintomáticos, con quejas subjetivas de memoria o sin déficit cognitivo objetivado, indicación basada en historia familiar de demencia o de presencia de apolipoproteína E,

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
		con criterios clínicos típicos de EA o con indicaciones no médicas (por ej.: laborales, legales o financieras)
Medidas de resultado	<p>Efectividad: variables que estimen la validez diagnóstica de la prueba como la sensibilidad y la especificidad. Además, se incluirán estudios que valoren la efectividad clínica de la prueba en cuanto a su efecto sobre la progresión del deterioro cognitivo, la calidad de vida relacionada con la salud, la mortalidad y el manejo terapéutico</p> <p>Seguridad: falsos negativos, falsos positivos, resultados indeterminados, complicaciones derivados del uso de la tecnología</p>	No se describen ninguna de las variables consideradas de interés
Idioma	Cualquier idioma	-

3.3 Síntesis, extracción y análisis de la información

Los datos relevantes (diseño del estudio, tamaño de muestra, características de la población incluida, tipo de intervención y comparador, resultados de seguridad y efectividad y conclusiones) fueron resumidos en tablas de evidencia (Anexo D).

Se realizó un análisis cualitativo de las variables de efectividad y seguridad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, falsos negativos, resultado indeterminado o complicaciones derivadas del uso del radiofármaco), clínica (progresión del deterioro cognitivo, manejo terapéutico/clínico, calidad de vida o mortalidad), así como la satisfacción y/o perspectivas de los pacientes y los aspectos éticos y económicos asociados al uso del PET de amiloide recogidas en los estudios seleccionados.

La síntesis de la evidencia disponible fue realizada por variables de resultado mediante el sistema GRADE. En primer lugar, y a partir de la revisión de la literatura, fueron seleccionadas una serie de variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas.

Según el sistema GRADE, la clasificación de las variables se realiza mediante una escala del 1-9, de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia). Esta clasificación fue realizada por neurólogos clínicos y especialistas en medicina nuclear (tabla 4). Todo el proceso de síntesis fue realizado por pares.

Tabla 4. Puntuación otorgada por los evaluadores

Variable de resultado	Evaluador				Media	Clasificación	
	1	2	3	4			
Seguridad	Falsos positivos	7	7	2	3	4,75	Importante
	Falsos negativos	7	7	3	2	4,75	Importante
	Resultado indeterminado	7	7	2	2	4,5	Importante
	Complicaciones	2	2	1	1	1,5	No importante
Efectividad	Sensibilidad (precisión diagnóstica y progresión a EA)	8	8	8	7	7,75	Crítica
	Especificidad (precisión diagnóstica y progresión a EA)	8	8	8	9	8,25	Crítica
	Cambio en diagnóstico	9	9	8	8	8,5	Crítica
	Cambio en manejo clínico	8	8	8	8	8	Crítica
	Satisfacción y/o perspectivas del paciente	8	8	8	8	8	Crítica
	Calidad de vida	8	8	8	9	8,25	Crítica
	Mortalidad	1	1	1	1	1	No importante
Impacto económico	Índice de coste-incremental (ICER)	7	7	8	8	7,5	Crítica

Atendiendo a la puntuación otorgada por los especialistas, se han eliminado las variables de complicaciones derivadas del uso del PET de amiloide y de mortalidad por no considerarse relevantes para evaluación de la utilidad clínica de la tecnología a evaluar (puntuación <4).

3.4 Evaluación de la calidad de los estudios

Para determinar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se empleó la herramienta AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) (37) en el caso de revisiones sistemáticas, la herramienta QUADAS-2 (38) para estudios de pruebas de diagnósticas, la herramienta desarrollada por el *Institute of Health Economics* (IHE) y el listado de verificación para la evaluación de estudios de evaluación económica desarrollada por López Bastida et al (39). La valoración de la calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE (40) en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual (41) para los estudios cualitativos que analizaron la satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador. El proceso evaluación de la calidad de la evidencia fue realizada por dos revisores de forma independiente y ciega. En caso de discrepancias entre los revisores, éstas se resolvieron mediante consenso.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Mediante la búsqueda preliminar se localizaron 9 revisiones sistemáticas y/o metaanálisis. Atendiendo a los criterios de selección de estudios fijados previamente, se excluyeron 4 revisiones sistemáticas, 3 de ellas porque realizaron un análisis agregado de los radiofármacos 18-fluorados y el 11C-PiB y la cuarta porque no reportó las bases de datos consultadas y los términos empleados en la estrategia de búsqueda. Finalmente se analizaron los resultados descritos en 3 revisiones sistemáticas Cochrane (The Cochrane Collaboration) (42-44) que evaluaron la efectividad de cada uno de los radiofármacos de amiloide (florbetaben, florbetapir y flutemetamol), en el diagnóstico de la progresión del deterioro cognitivo leve a EA u otras demencias y 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis (45, 46) que evaluaron en ambos casos la validez diagnóstica de los 3 radiofármacos en la detección de la EA.

A continuación, se procedió a la actualización del metaanálisis realizado por Yeo et al (45) con el objetivo de localizar la evidencia más actual sobre la pregunta de investigación planteada. De las 926 referencias recuperadas, se seleccionaron para su lectura a texto completo, 57 referencias consideradas relevantes. Durante las actualizaciones posteriores se localizaron otros dos 2 estudios. Atendiendo a los criterios de selección de estudios, se incluyeron 12 estudios primarios, 8 estudios de validez de diagnóstica sobre el PET de amiloide (dos estudios también evaluaron el impacto clínico y terapéutico del PET de amiloide) y 4 estudios que valoran la influencia del PET de amiloide en el manejo clínico/terapéutico de pacientes con deterioro cognitivo.

Por tanto, se excluyeron 47 estudios fundamentalmente debido a que no aportan información suficiente para cumplimentar las tablas de contingencia 2x2 o se trataban de estudios de casos y controles donde se incluían sujetos sanos sin demencia con PET de amiloide negativo o el grupo comparador se trataba de una cohorte histórica cuyos resultados ya fueron publicados previamente.

Finalmente, a partir de las estrategias de búsqueda complementarias se localizaron 150 referencias mediante la estrategia diseñada para la localización de estudios de evaluación económica y 436 referencias a partir de la estrategia orientada a la recuperación de estudios sobre las experiencias/perspectivas del paciente o clínicos, así como, aspectos éticos, sociales y legales asociados a la utilización del PET de amiloide. Aplicando los criterios de inclusión de estudios fijados previamente, se incluyeron 2 estudios que valoran el coste-efectividad del PET con florbetapir en el diagnóstico de la EA, 4 estudios primarios basados en entrevistas semiestructuradas que valoran las experiencias/perspectivas de pacientes, 2 documentos de consenso en los que se establecen recomendaciones desde la perspectiva de los clínicos sobre cómo comunicar el diagnóstico en pacientes con DCL respetando los principios éticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia y una revisión sistemática sobre aspectos éticos relacionados con la utilización del PET de amiloide como prueba diagnóstica de la EA u otros tipos de demencia.

No se localizaron estudios que analizaran los aspectos sociales y legales de la implementación del PET de amiloide.

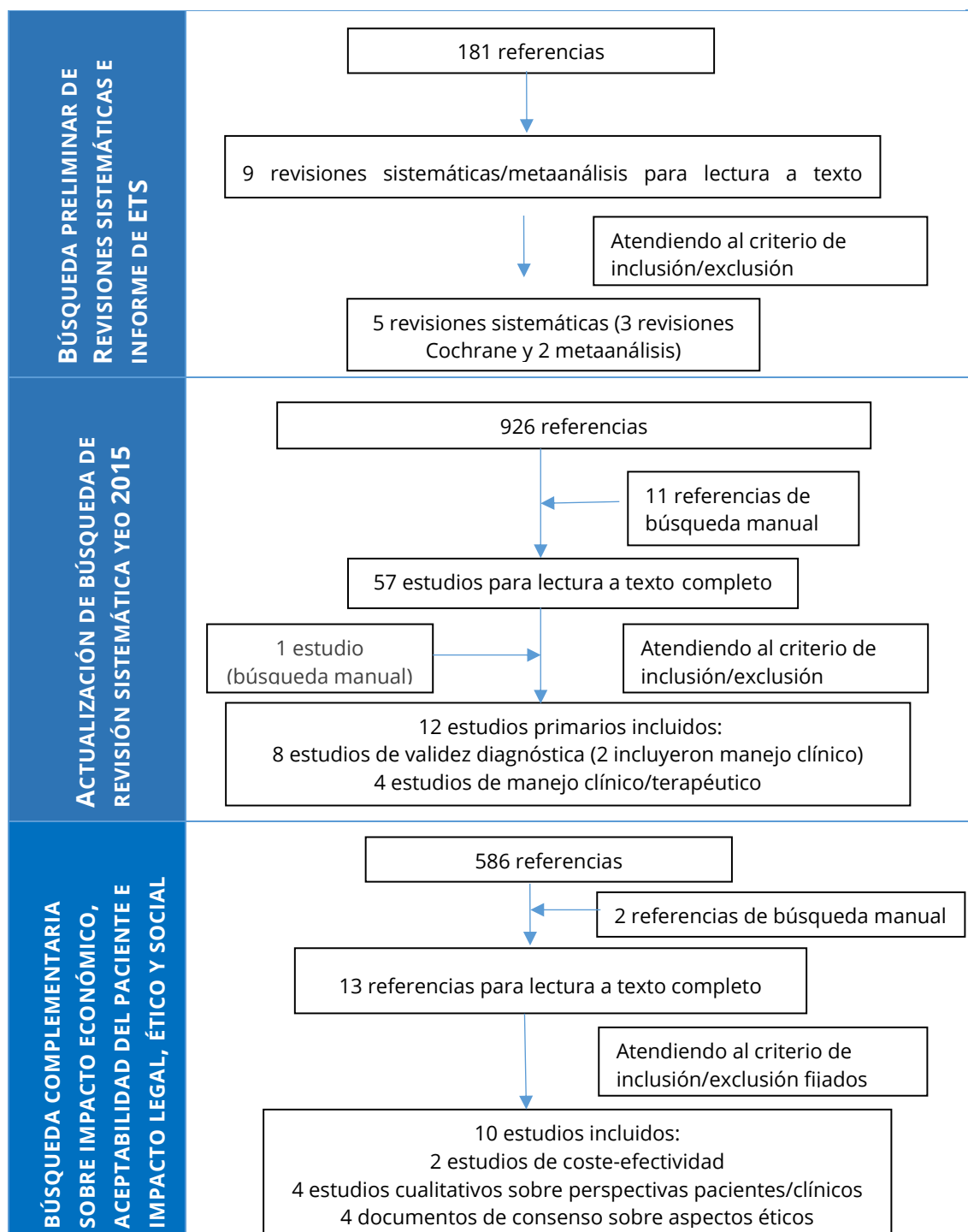
Mediante una búsqueda manual, se identificó otro metaanálisis cuyo objetivo fue valorar el impacto y el papel del PET de amiloide en el manejo y tratamiento de pacientes con DCL u otras demencias. Esta fue excluida por incluir estudios retrospectivos de los radiofármacos de amiloide y el componente 11C-Pittsburg B (PiB) metaanalizados conjuntamente (47). Sin embargo, se identificó un estudio prospectivo del impacto clínico del florbetaben considerado de relevancia por lo que se incluyó en la presente revisión.

En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo de los estudios seleccionados. En el anexo B se recogen los estudios excluidos y la razón de exclusión de cada uno de ellos.

Las principales características, resultados y conclusiones de la literatura seleccionada que valora la validez diagnóstica del PET de amiloide, así como, las perspectivas y experiencias de los pacientes o clínicos y el impacto

organizativo/económico y ético de la tecnología a evaluar se recogen en tablas de evidencia en el anexo D.

Figura 2: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados



Descripción de los estudios incluidos y calidad de la evidencia

Las tres revisiones Cochrane evaluaron la validez diagnóstica del PET con los radiofármacos 18-fluorados de amiloide en la progresión del DCL a EA u otras demencias. El 18F-florbetapir fue evaluado en 3 cohortes prospectivas (n= 448) en pacientes con DCL (tipo amnésico en una cohorte) de 74-94 años de edad evaluados durante un periodo de seguimiento de 1,5 a 3 años (42). La validez diagnóstica del 18F-flumetamol fue evaluado en 2 cohortes prospectivas (n=243) en pacientes con DCL (amnésico en una cohorte) de 71-72 años evaluados durante 2-3 años de seguimiento (43). Finalmente, el radiofármaco 18F-florbetaben fue estudiado en 45 pacientes de 71-73 años de edad con DCL durante un periodo de seguimiento de 4 años (44). En las tres revisiones los estudios incluidos emplearon diversos criterios clínicos (NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, DMS-IV, International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium, entre otros) para establecer la sospecha diagnóstica de EA u otras demencias.

Otras dos revisiones sistemáticas/metaanálisis valoraron la validez diagnóstica de los tres radiofármacos de amiloide en la detección de EA. Por un lado, Morris et al (46) incluyeron 9 estudios (5 evaluaron el florbetapir, 2 el florbetapir y 2 el flutemetamol) en un total de 436 pacientes con EA, DCL u otras demencias (68-77 años) y 226 controles sanos (66-70 años). La sospecha diagnóstica de la demencia fue realizada mediante la escala MMSE (puntuación media=23 en la mayoría de los pacientes). Por otro lado, Yeo et al (45) incluyeron 19 estudios (17 casos-controles y dos cohortes prospectivas) de los cuales 10 valoraron el florbetapir, 6 el florbetaben y 3 el flutemetamol. En total se incluyeron 1321 pacientes, 682 casos de EA de 69-72 años de edad y 639 casos de controles sanos u otras demencias (DLB, DFT, DV y EP) de 66-68 años. El rango de puntuación de la escala MMSE de los pacientes incluidos en los estudios se situó entre 23-29.

Aplicando la herramienta AMSTAR, la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue clasificada como elevada en el caso de las revisiones Cochrane. Mientras que las dos revisiones restantes alcanzaron una calidad moderada ya que se identificaron algunas limitaciones metodológicas relacionadas con entre otros

aspectos, la selección de estudios o extracción de datos por pares, reporte de estudios excluidos o valoración del sesgo de publicación (anexo E).

En cuanto a los 11 estudios primarios localizados, 8 de ellos evaluaron la validez diagnóstica del PET en el DCL, EA u otras demencias empleando los radiofármacos fluorados autorizados actualmente florbetapir, flutemetamol y florbetaben en 4, 3, y 1 estudio, respectivamente. Todos los estudios incluyeron pacientes con trastorno cognitivo y sospecha de EA, excepto dos estudios que solo incluyeron pacientes con angiopatía amiloide cerebral (AAC) o hemorragia intracraneal (HIC) (48, 49). Dos estudios incluyeron pacientes que presentaban una esperanza de vida ≤ 1 año (50, 51). El tamaño muestral de los estudios recuperados fue muy variable, oscilando de 13 a 618 pacientes (50% de los estudios incluyeron menos de 100 pacientes). La edad media de los pacientes incluidos fue superior a los 60 años, alcanzando los 80 años en los dos estudios que reclutaron pacientes con una esperanza de vida ≤ 1 año (50, 51). Solo dos estudios realizaron un seguimiento de los pacientes durante alrededor de 2 años (51, 52).

Tal y como se recoge en el apartado de metodología, la calidad de la evidencia de los estudios primarios que valoran la utilidad diagnóstica del PET de amiloide fue evaluada mediante la herramienta QUADAS-2. Según esta todos los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo en la selección de pacientes, excepto en el estudio realizado por Salloway et al (51) ya que incluyeron pacientes evaluados en un trabajo previo. En alrededor del 60% de los estudios, el riesgo de sesgo fue dudoso en cuanto a la realización de la prueba índice o de referencia debido a que la prueba de referencia fue el diagnóstico clínico mediante diversos criterios neuropsicológicos cuya exactitud diagnóstica es limitada o que no se aporta información sobre si la interpretación de las pruebas fue cegada. En cuanto a la aplicabilidad, solo se detectaron problemas en la selección de pacientes en el estudio realizado por Zwan et al (53) ya que solo incluyeron pacientes con demencia precoz (edad al diagnóstico ≤ 70 años) (figuras 3 y 4). En el Anexo E se recoge la valoración individual de la calidad de vida de los estudios de pruebas diagnósticas.

Figura 3: Riesgo de sesgo de los estudios de validez diagnóstica

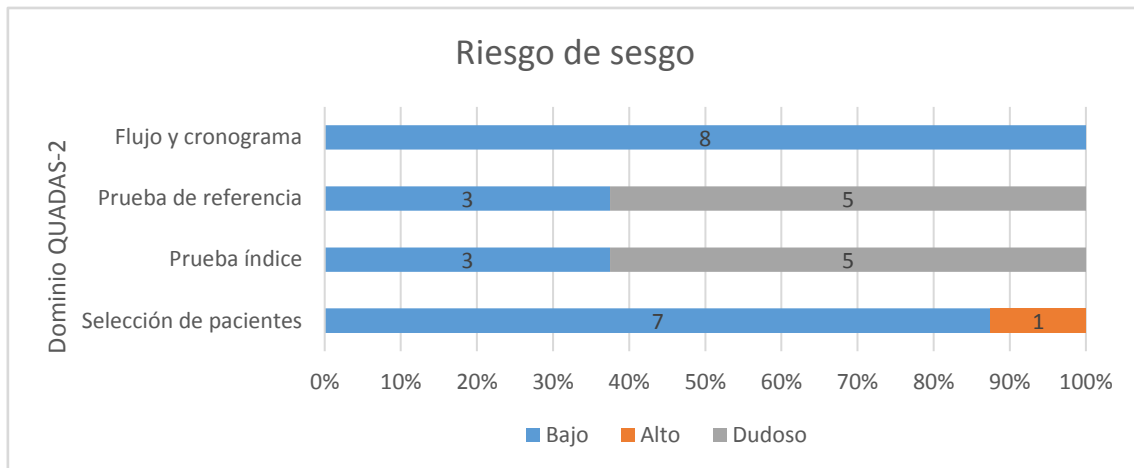
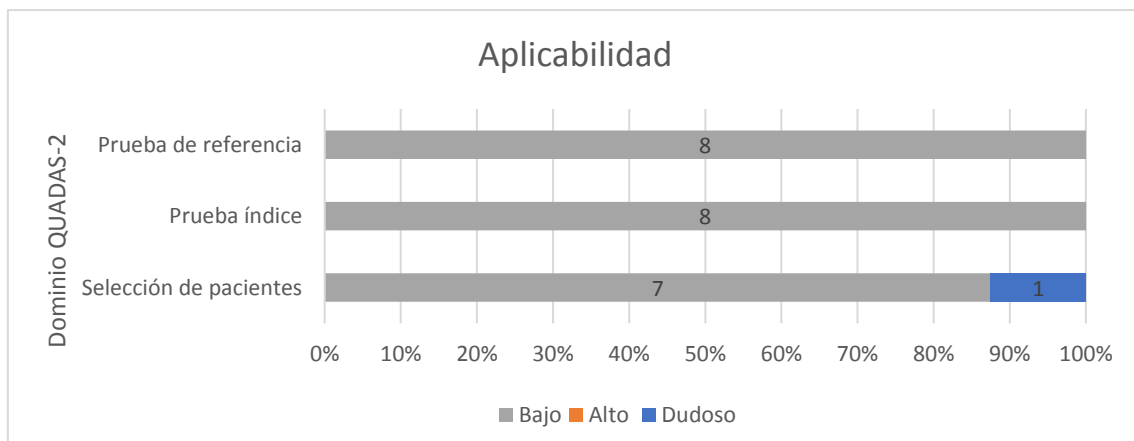


Figura 4: Aplicabilidad de los estudios de validez diagnóstica



En cuanto a los estudios primarios que valoran el impacto del PET de amiloide en el manejo clínico y farmacológico, incluyeron pacientes con DCL o demencia (puntuación MMSE media 23-28) de entre 61-74 años de edad. El tamaño muestral fue muy variable, oscilando de 205 a 618 pacientes. En el estudio realizado por Pontecorvo et al (54) el diagnóstico incierto se situó en el 7%, mientras que alcanzó el 58% en el trabajo desarrollado por Grundman et al (55). En cuanto al diseño epidemiológico, tres fueron series de casos (55-57) y el estudio restante fue un ECA multicéntrico donde se aleatorizó a los pacientes en dos cohortes según el momento que reciben el resultado del PET, tras su realización o un año después (54).

Según la herramienta desarrollada por el IHE, la calidad de las series de casos solo fue aceptable en una de ellas (57). Mientras que la calidad del ECA fue valorada

como moderada ya que no se indicó el método de aleatorización y de ocultación de la asignación empleado. La valoración de la calidad de los estudios que valoraron el impacto del PET de amiloide en el manejo clínico y farmacológico puede consultarse en el anexo E.

Dos de los estudios cualitativos localizados (58, 59) que recogen las perspectivas y/o experiencias de los pacientes con el PET de amiloide, incluyeron 38 sujetos con DCL amnésico de $71 \pm 6,5$ años de edad. Ambos estudios son subanálisis del estudio BioAdaptAD donde se realizaron entrevistas personales semiestructuradas con el objetivo de analizar las perspectivas, ventajas y desventajas de conocer el resultado del PET. Los dos estudios incluyeron a parejas de participantes (paciente con DCL y un miembro de su familia, cónyuge/pareja o hijo adulto) con el objetivo de desarrollar y valorar el material empleado en el proceso de comunicación de diagnóstico de EA en un caso (10 parejas) (60) y con el objetivo de conocer las reacciones de pacientes y familiares ante el resultado del PET de amiloide (26 parejas) (61). Según la herramienta CASPe todos los estudios presentaron una calidad elevada. Solo se detectó una posible limitación en cuanto a la relación existente entre el investigador y el paciente que no se describe explícitamente en los cuatro estudios y falta de información respecto del periodo de reclutamiento de pacientes en uno de ellos (Anexo E).

En la búsqueda específicamente diseñada para localizar estudios de evaluación económica se identificaron dos estudios de coste-efectividad del PET con florbetapir en el manejo del paciente con DCL y sospecha de EA en comparación con pruebas diagnósticas estándar solas o combinadas con PET de FDG o test en LCR. Los estudios fueron realizados en Francia (datos costes 2016) (62) y en España (datos costes 2013) (63). Según la escala desarrollada por López Bastida et al (39), la calidad de dichos estudios fue aceptable, aunque el estudio realizado por Hornberger et al (63) en el 2015 no pudo localizarse a texto completo por lo que no se dispone de información específica sobre la metodología o las limitaciones del análisis descritas por los autores (Anexo E).

Finalmente, no se valoró la calidad metodológica de las revisiones sobre aspectos éticos localizadas en la presente revisión ya que se trataban de tres documentos de consenso/recomendaciones de expertos y una revisión sistemática solo en cuanto a la estrategia de búsqueda.

Según el sistema de gradación de la calidad de la evidencia GRADE, la calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces de interés fue alta o moderada en algunos variables debido a la existencia de riesgo de sesgo serio o inconsistencia (Anexo F).

Estudios clínicos en marcha

A partir de la búsqueda en las principales bases de datos de ensayos clínicos en marcha (clinicaltrial.gov, EU Clinical Trials y ICTRP de la OMS), se localizaron 163 registros. Una vez revisados dichos registros, se identificaron 3 estudios en marcha sobre el PET de amiloide en el diagnóstico de la EA u otras demencias (tabla 5).

Tabla 5. Características de los estudios en marcha sobre PET de amiloide

ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS
<p>Evaluación de los patrones del PET con florbetaben en pacientes con DCL para mejorar la predicción de conversión a EA</p>	<p>Diseño: ensayo clínico abierto de un solo brazo</p> <p>Objetivo: identificación de los patrones regionales de recaptación cortical del Neuraceq</p> <p>Intervención: Neuraceq 300 MBQ/ML (18F-florbetaben)</p> <p>Control: no existe</p> <p>Población estimada: 30 pacientes >60 años con DCL diagnosticado mediante el criterio de Pertesen</p> <p>Seguimiento: 2 años</p> <p>Procedencia centros: Italia</p> <p>Patrocinador: ASL 5 SPEZZINO</p>
<p>Evaluación de Florbetaben como marcador de placa amiloide en pacientes ancianos con hemosiderosis superficial focal o diseminada: comparación con pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles</p>	<p>Diseño: estudio cohortes comparativo</p> <p>Objetivo: comparar la distribución del Neuraceq a nivel cerebral en AAC manifestada por hemosiderosis aislada en pacientes no dementes con la observada en sujetos sanos, pacientes con ACC con hematoma(s) lobar(s) y pacientes con demencia de Alzheimer sin signos de RM a favor de AAC</p> <p>Intervención: Neuraceq 300 MBQ/ML (18F-florbetaben)</p> <p>Control: no procede</p> <p>Población estimada: 32 pacientes</p> <p>Seguimiento: no procede</p> <p>Procedencia centros: Francia</p>

ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS
The BioFINDER 2 study-mejora del diagnóstico y el conocimiento de la patofisiología de los desórdenes cognitivos	<p>Patrocinador: CHU de Nîmes</p> <p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas</p> <p>Objetivo: valorar la validez diagnóstica del 18F-RO6958948 y del VizamyI para identificar sujetos ancianos sanos y pacientes con DCL objetivo o subjetivo que tienen alto riesgo de desarrollo de demencia debido a EA u otros desórdenes neurodegenerativos</p> <p>Intervención: 18F-RO6958948 y VizamyI (18F-Flutemetamol)</p> <p>Control: no procede</p> <p>Población estimada: 1300 pacientes</p> <p>Seguimiento: no procede</p> <p>Procedencia centros: Suecia</p> <p>Patrocinador: Skåne University Hospital</p>

4.2 Efectividad del PET de amiloide

4.2.1 Sensibilidad y especificidad

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas, de las cuales 3 valoraron la validez diagnóstica de los radiofármacos de amiloide en la progresión del DCL a EA u otras demencias, mientras que las dos restantes (metaanálisis) analizan la precisión diagnóstica de los radiofármacos en la detección de la EA y diagnóstico diferencial entre otro tipo de demencias.

Progresión de DCL a EA u otras demencias

Según la evidencia publicada, la tasa de progresión del deterioro se situó en torno al 50% y se produce fundamentalmente entre el primer y segundo año del diagnóstico. A partir del segundo año de seguimiento el porcentaje de pacientes que progresan no superó este porcentaje. En la revisión elaborada por Martínez et al (42) sobre el 18F-florbetapir, el 65% de los pacientes con DCL progresan a EA a los 1,6 años de seguimiento y el 19,1% a los 3 años. Además, la progresión del DCL a otras demencias se situó en el 60% a los 1,5 años de seguimiento. En la revisión que valoraron el 18F-flutemetamol registraron una tasa de progresión de DCL a EA del 47,7% a los 2 años de seguimiento y del 36,2% a los 3 años (43). Finalmente, en la

revisión que estudiaron el 18F-florbetaben (un solo estudio) encontraron un porcentaje de progresión del 47% a los 4 años de seguimiento (44) (tabla 6).

La sensibilidad (S) del 18F-florbetapir y el 18F-flutemetamol en el diagnóstico de la progresión de DCL a EA durante un periodo de 1-2 años de seguimiento se situó en torno al 90%, mientras que la especificidad (E) del 18F-florbetapir se situó en torno al 50-60% y alcanzó el 80% para el 18F-flutemetamol. Entre los 2-4 años de seguimiento, se observó una disminución de la S del 18F-florbetapir y el 18F-flutemetamol (64-67%) mientras que, la E de dichos radiofármacos experimentaron un ligero incremento (69-71%). Durante este periodo de seguimiento, el radiofármaco 18F-florbetaben presentó mejores resultados de validez diagnóstica que los anteriormente descritos (S=10% y E=83-88%) (42-44).

Los radiofármacos de amiloide parecen presentar una limitada S y E en el diagnóstico de la progresión de DCL a otras demencias. Para la progresión de DCL a otras demencias solo fue evaluada para el 18F-florbetapir y el 18F-florbetaben. De modo que a 1-2 años de seguimiento, el 18F-florbetapir registró una S=67% y una E=50%. Se observaron resultados mejores para el 18F-florbetaben para un periodo de seguimiento de 4 años (S=81% y E=79-84%) (42, 44). En el caso de la progresión de DCL a otras demencias no EA, solo fue evaluado el radiofármaco 18F-florbetaben a los 4 años de seguimiento, encontrando resultados pobres tanto para la S como para la E (44).

Finalmente, no parece existir diferencias entre la S y E de PET de amiloide si la evaluación de las imágenes se realiza visual o cuantitativamente (unidades SUVR, *standard uptake values ratio*).

Tabla 6. Validez diagnóstica de radiofármacos de amiloide en la progresión de DCL

		Sensibilidad (% [IC95%])	Especificidad (% [IC95%])
Progresión DCL a EA	1-2 años	<i>Florbetapir:</i> 89 [78-95] (evaluación visual)	<i>Florbetapir:</i> 58 [53-64] (evaluación visual)
		87 [76-94] (evaluación cuantitativa)	51 [45-56] (evaluación cuantitativa)

		Sensibilidad (% [IC95%])	Especificidad (% [IC95%])
		<i>Flutemetamol:</i> 89 [52-100] (evaluación cuantitativa)	<i>Flutemetamol:</i> 80 [44-97] (evaluación cuantitativa)
	2-4 años	<i>Florbetapir:</i> 67 [30-93] (evaluación visual) <i>Flutemetamol:</i> 64 [53-75] (evaluación visual) <i>Florbetaben:</i> 100 [84-100] (evaluación visual) 100 [84-100] (evaluación cuantitativa)	<i>Florbetapir:</i> 71 [54-85] (evaluación visual) <i>Flutemetamol:</i> 69 [60-76] (evaluación visual) <i>Florbetaben:</i> 83 [63-98] (evaluación visual) 88 [68-97] (evaluación cuantitativa)
Progresión DCL a otra demencia	1-2 años	<i>Florbetapir:</i> 67 [9-99] (evaluación visual)	<i>Florbetapir:</i> 50 [1-99] (evaluación visual)
	4 años	<i>Florbetaben:</i> 81 [61-93] (evaluación visual) 81 [61-93] (evaluación cuantitativa)	<i>Florbetaben:</i> 79 [54-94] (evaluación visual) 84 [60-97] (evaluación cuantitativa)
Progresión de DCL a otra demencia no EA	4 años	<i>Florbetapir:</i> 0 [0-52] (evaluación visual) 0 [0-52] (evaluación cuantitativa)	<i>Florbetapir:</i> 38 [23-54] (evaluación visual) 40 [25-57] (evaluación visual)

Precisión diagnóstica de los radiofármacos de amiloide

Dos revisiones sistemáticas con metaanálisis evaluaron la S y E de los radiofármacos de amiloide para el diagnóstico de la EA. A pesar de que ambas revisiones sistemáticas parecen emplear criterios de selección de estudios similares, Morris et al (46) incluyeron 9 estudios primarios (n=662 pacientes), mientras que Yeo et al (45) incluyeron 19 estudios (n=1321 pacientes). Aunque Morris et al (46) emplearon criterios de selección más estrictos (por ejemplo, solo estudios con tamaños muestrales superiores a 10 pacientes, o solo pacientes con diagnóstico de EA), esto no parece explicar en su totalidad las diferencias en los estudios incluidos en ambas revisiones. Tan solo 5 estudios, dos ellos incluidos en la revisión realizada por Yeo et al y Morris et al (45, 46, 50, 51, 53), confirmaron anatomopatológicamente la

presencia y/o ausencia de placas de amiloide, lo que puede limitar los resultados mostrados a continuación.

Según el metaanálisis elaborado por Morris et al (46), la S de los tres radiofármacos se situó entre el 90-95% tanto para el diagnóstico de la EA como para el DCL, mientras que se observó una E menor para el 18F-flutemetamol y 18F-florbetaben en la diferenciación entre EA y DCL vs. controles (67-69%) en comparación con el diagnóstico diferencial entre EA vs. controles (85-89%). En el caso del 18F-florbetapir, no fue observada la diferencia en los otros radiofármacos cuando el análisis de las imágenes fue realizado visualmente (E=81%), mientras que si se empleaba la valoración cuantitativa de las imágenes se encontró una menor E al comparar controles vs. EA que al comparar controles vs. EA y DCL (93% y 63% respectivamente).

En la revisión realizada por Yeo et al (45) reportaron una S y E en el diagnóstico de la EA en torno al 90% tanto para el florbetapir como para el florbetaben. Los autores indicaron que no fue posible realizar un análisis agregado de los estudios que evaluaron el flutemetamol por falta de estudios suficientes para realizar el análisis estadístico. Dos de los estudios incluidos con flutemetamol mostraron S y E superiores al 90%, aunque uno de ellos (estudio fase I, n=16) encontró una S de 75% y una E de 87,5%.

Además, se identificaron 8 estudios primarios de pruebas diagnósticas que evaluaron la precisión de los radiofármacos de amiloide en el diagnóstico diferencial del DCL asociado a EA u otras demencias. Los principales resultados de dichos estudios se describen a continuación.

PET de flutemetamol

Tres estudios evaluaron la efectividad y seguridad del PET con 18F-flutemetamol en el diagnóstico de la EA, DCL u otras demencias. En dos de ellos emplearon como prueba de referencia el análisis histopatológico (50, 51) y el estudio restante empleó diversas escalas neuropsicológicas (53). Los tres estudios emplearon un análisis visual de las imágenes (tabla 7).

La S y E registrada en los estudios fue muy variable, situándose la S entre el 76-91,2% y la E entre el 65,7-100%, lo cual puede deberse a las diferentes pruebas de referencia empleadas. Salloway et al (51) emplearon dos criterios histopatológicos, elaborados por el Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) y el NIA-AA, encontrando una mayor S en el primer caso (90,8% [81,9-96,2] con la versión modificada, 91,9% [83,2-97,0] con la versión original del criterio CERAD y 85,7% [76,4-92,4] con el criterio NIA-AA). Sin embargo, Beach et al (50) encontró una S=76% empleando el criterio CERAD como prueba de referencia. En el caso de la E del PET de amiloide, se situó en valores superiores al 87%, excepto en el estudio de Zwan et al (53) que se situó en el 65,7% al emplear el diagnóstico clínico como prueba de referencia.

PET de florbetapir

La efectividad y seguridad del PET con 18F-florbetapir fue valorada en 4 estudios (tabla 7). Todos ellos emplearon el diagnóstico clínico como prueba de referencia. Sin embargo, el método para la interpretación de las imágenes fue visual en 2 estudios (48, 64), cuantitativa en otros dos (48, 52) y emplearon ambos tipos de análisis conjuntamente en el estudio restante (49).

Tanto para S como la E del PET con 18F-florbetapir, los estudios mostraron valores muy dispares (S=60-100% y E=52-89%). Los resultados apuntan a una posible influencia del método de interpretación de imágenes empleado. De hecho, ambos parámetros de validez diagnóstica se ven incrementados cuando se emplea un análisis cuantitativo de las imágenes o la combinación de ambos métodos con respecto a emplear una interpretación visual.

PET de florbetaben

Tan solo un estudio evaluó la efectividad y seguridad del PET con 18F-florbetaben en el diagnóstico de EA, DCL u otras demencias (65) (tabla 7). La validez diagnóstica del florbetaben se situó en valores similares a los descritos para los otros radiofármacos fluorados cuando emplean el diagnóstico clínico como prueba de referencia y realizan una interpretación visual de las imágenes (S=80% y E=75%).

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de los radiofármacos de amiloide

Radiofármaco (cita bibliográfica)	Prueba de referencia	Interpretación imágenes PET	n estudios/pacientes	Sensibilidad (% rango)	Especificidad (% rango)
Flutemetamol (50, 51, 53)	Análisis histopatológico	Visual	2/174	76-91,9	87,5-100
	Diagnóstico clínico		1/211	76,4	65,7
Florbetapir (48, 49, 52, 64)	Diagnóstico clínico	Visual	2/261	60-64,8	52,4-83,3
		Cuantitativa	2/429	73,3-88	81,3-83,3
		Ambos métodos	1/19	100	89
Florbetaben (65)	Diagnóstico clínico	Visual	1/33	80	75

4.2.2 Calidad de vida

Ninguno de los estudios recuperados en la presente revisión valoró la calidad de vida de los pacientes con DCL que reciben un PET de amiloide mediante escalas específicamente diseñadas con este objetivo.

4.3 Seguridad del PET de amiloide

4.3.1 Tasa de falsos positivos y negativos

El porcentaje de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) asociados a la utilización del PET de amiloide en el diagnóstico de la EA, DCL u otras demencias fue muy variable en función del radiofármaco 18-fluorado evaluado, el tipo de análisis de imágenes empleado y la prueba de referencia elegida (tabla 8). Tan solo 5 estudios realizaron una confirmación anatomopatológica de la presencia o ausencia de placas de amiloide (dos de ellos incluidos en la revisión sistemática realizada por Yeo et al y Morris et al) (45, 46, 50, 51, 53) lo que puede limitar los resultados mostrados a continuación. Además, también debe tenerse en cuenta el reducido tamaño muestral de los estudios revisados.

De las dos revisiones sistemáticas recuperadas, solo Morris et al (46) reportaron los casos de FP y FN observados en los estudios incluidos, encontrándose porcentajes

de FP entre el 2,8-20,5% y de FN entre el 0-57,6%. A continuación, se muestran los resultados de los estudios primarios localizados en la actualización de la búsqueda.

PET de flutemetamol

El porcentaje de FP y FN del PET de 18F-flutemetamol también fue muy variable, siendo la mayor tasa la registrada por Zwan et al (53) que emplearon el diagnóstico clínico como prueba de referencia. Tanto Salloway et al (51) como Beach et al (50) no registraron ningún caso de FP, a pesar de haber empleado distintos criterios neuropatológicos (NIA-AA y CERAD respectivamente). Asimismo, Salloway et al (51) observaron una tasa de FP de entre el 10-12,5% al emplear el criterio CERAD.

PET de florbetapir

Unos resultados similares a los descritos anteriormente se pueden observar respecto del porcentaje de FN y FP, que fueron menores cuando se combina la interpretación visual y cuantitativa de las imágenes. Gurol et al (49) no registraron ningún caso de FN y un porcentaje de FP del 11%.

PET con florbetaben

Solo un estudio valoró el porcentaje de FP y FN asociados al uso del radiofármaco 18F-Florbetaben (65), presentando unos valores similares a los descritos anteriormente para los otros radiofármacos de amiloide.

Tabla 8. Falsos positivos y negativos de los radiofármacos de amiloide

Radiofármaco (cita bibliográfica)	Prueba de referencia	Interpretación imágenes PET	n estudios/pacientes	Falsos negativos (% , rango)	Falsos positivos (% , rango)
Flutemetamol (50, 51, 53)	Análisis histopatológico	Visual	2/174	8,1-24	0-12,5
	Diagnóstico clínico		1/211	23,6	34,3
Florbetapir (48, 49, 52, 64)	Diagnóstico clínico	Visual	2/261	40-58	16,7-30
		Cuantitativa	2/429	12,2-26,7	16,7-19
		Ambos métodos	1/19	0	11
Florbetaben (65)	Diagnóstico clínico	Visual	1/33	20	25

4.3.2 Resultado diagnóstico indeterminado

En el estudio realizado por Grudman et al (55) registraron el porcentaje de diagnósticos indeterminados en pacientes con sospecha de EA, DCL u otras demencias sometidos a PET de amiloide. Según este estudio un resultado negativo de PET de amiloide presenta un mayor porcentaje de diagnósticos indeterminados que un resultado positivo. Así, cuando el resultado del PET fue negativo, alrededor de un 50% de los pacientes con diagnóstico indeterminado prescan continúan siéndolo tras la realización del PET. Además, el 84,6% (22/24) de los pacientes con sospecha de EA y PET negativo son considerados indeterminados tras el PET. Sin embargo, el porcentaje de diagnósticos indeterminados tras un resultado positivo del PET osciló entre el 0-2,4%.

4.4 Impacto del PET de amiloide en el manejo terapéutico/clínico del deterioro cognitivo

Tres estudios evaluaron el impacto del PET de 18F-florbetapir en el manejo clínico de pacientes con DCL (54, 55, 64), dos estudios (56, 57) analizaron el impacto clínico del PET de florbetaben y otro evaluó el impacto clínico del flutemetamol (53). Cinco de ellos emplearon la interpretación visual de las imágenes (53, 55-57, 64) y otro la cuantitativa (54). Todos los estudios utilizaron el diagnóstico clínico como prueba de referencia. El objetivo principal de dos de los estudios fue evaluar la utilidad diagnóstica del PET de amiloide; sin embargo, también reportaron resultados sobre su impacto clínico por lo que fueron recogidos en este apartado (53, 64).

En el estudio realizado por de Wilde et al (56) (The ABIDE Project) observaron que el 25% modificaron el diagnóstico clínico inicial tras la realización del PET con florbetaben, que fue más frecuente en pacientes con resultado negativo que aquellos con PET positivo (31% vs. 18%, $p < 0,01$). En un análisis estratificado por edad se encontró que la frecuencia de cambio del diagnóstico fue mayor en pacientes >65 años en comparación con <65 años (29% vs. 20%, $p < 0,05$). Además, los autores de este estudio registraron un cambio del manejo (instauración de tratamiento con inhibidores de colinesterasa, inclusión en ensayos clínicos, realización de pruebas complementarias, derivación a psiquiatra, etc.) en el 24% de los pacientes,

significativamente mayor en aquellos con resultado positivo vs. negativo (33% vs. 16%, $p < 0,001$).

Ceccardi et al (57) observaron una frecuencia de cambio de diagnóstico tras la realización del PET con florbetaben superior a la registrada en el estudio anterior (66,8%). Sin embargo, cabe destacar que el porcentaje de cambio fue mayor en paciente con estudio de PET negativo (83,6% vs. 57,6%, $p < 0,001$) al igual que describió de Wilde et al (56). El cambio en el manejo se situó en el 80%, aunque los autores señalaron que estos cambios fueron relevantes (retirada o instauración de tratamiento farmacológico, realización de test diagnósticos adicionales o derivación a otro especialista) en el 50,7% de los pacientes.

En el ECA realizado por Pontecorvo et al (54) realizaron un análisis estratificado para conocer el impacto de los resultados del PET con florbetapir si estos se conocen inmediatamente o tras 3 y 12 meses de su realización. De manera general, el 32% de los pacientes que recibieron información sobre el resultado del PET modificaron su diagnóstico en comparación con el 6,4% de los pacientes que no son informados sobre los resultados ($p = 0,0001$). A los 3 meses de seguimiento, en el grupo con información, en el 92% de pacientes con PET positivo se modificó el diagnóstico inicial no EA a EA y el 81% de pacientes con PET negativo cambiaron de EA a no EA. Esta situación se mantuvo a los 12 meses de seguimiento. Mientras que en el 85% de los pacientes pertenecientes al grupo control no modificaron su diagnóstico. De igual modo, los resultados del PET modificaron el tratamiento farmacológico recibido por los pacientes. Así, a los 3 meses de seguimiento, el grupo con información incrementó la prescripción de inhibidores de la colinesterasa (ICE) del 43% al 67% ($p < 0,001$) en pacientes con PET positivo y se redujo del 35,1% al 26,8% en aquellos con PET negativo. Estos resultados se mantuvieron a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, cabe destacar que no se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes derivados a otros especialistas o realización de pruebas complementarias entre ambos grupos.

Por otro lado, Grundman et al (55) evaluaron el impacto de los resultados del PET con florbetapir. En líneas generales, tanto el cambio en el diagnóstico, como en el

manejo clínico, se produce en consonancia con los resultados del PET. Además, realizaron un análisis retrospectivo de los pacientes que se ha indicado la prueba siguiendo criterios de uso adecuado descritos en las principales GPC (SNMMI and the AA amyloid imaging taskforce (AIT), Royal College of Physicians and Royal College of Radiologists (RCP-RCR) y Italian Interdisciplinary Working Group (IIWG)) o no. Así, encontraron que el grupo de pacientes que cumplen criterios presentaron una mayor frecuencia de cambio de diagnóstico (62% vs. 45%, $p=0,011$), de prescripción (25% vs. 13%) y de realización de pruebas diagnósticas adicionales (test neuropsicológicos, imagen estructural cerebral y punción lumbar).

Otro estudio que valoró el impacto clínico del PET con florbetapir registró diferentes frecuencias de cambio en el diagnóstico según la etiología inicial. El 79% de los pacientes con sospecha de EA y PET negativo fueron diagnosticados de otras demencias no EA o enfermedades no neurodegenerativas. Por otro lado, en el grupo de pacientes con sospecha de DFT y PET positivo, el 72% fueron clasificados como EA. Además, se modificó el diagnóstico en el 25% de los pacientes con sospecha de patologías subcorticales y PET positivo. En cuanto al manejo farmacológico, se instauró tratamiento en el 65,6% de los pacientes con PET positivo y se retiró el tratamiento en el 33,3% de los pacientes con PET negativo (64).

En el caso del PET con flutemetamol, la frecuencia de cambio de diagnóstico fue variable en función del diagnóstico clínico inicial. Así, el 76% de los pacientes con sospecha de EA con PET negativo fueron diagnosticados de otras patologías no neurodegenerativas u otras demencias no EA, el 66,7% de los pacientes con DFT con PET positivo fueron diagnosticados de EA, el 25% de los pacientes con otras demencias y PET positivo fueron considerados EA o DLB y el 100% de desórdenes no neurodegenerativos fueron clasificados como EA. Además, observaron un cambio en el manejo (instauración de tratamiento farmacológico, cambio tratamiento médico o solicitud de pruebas adicionales) en el 37% de los pacientes (79/211) (53).

4.5 Estudios de coste-efectividad del PET de amiloide

Mediante la estrategia de búsqueda planteada se localizaron dos estudios de evaluación económica realizados en Francia (datos económicos 2016) y España (datos económicos 2013) (62, 63). El objetivo de ambos estudios fue determinar el coste-efectividad del PET con florbetapir en el manejo de pacientes con DCL y sospecha de EA. En ambos fijaron un horizonte temporal de 10 años y una tasa de descuento del 3-4%. Se plantearon escenarios base donde en un caso, el PET con florbetapir fue comparado con las pruebas diagnósticas estándar o test en LCR y otros escenarios alternativos donde PET de amiloide se combina con otras pruebas (diagnóstico estándar o PET con FDG), pacientes donde se inicia el tratamiento farmacológico de manera temprana cuando se realiza la prueba diagnóstica (estándar o PET de amiloide) o en el otro, donde se ofrecen pruebas diagnósticas adicionales al PET.

En el estudio realizado en Francia, encontraron que el PET de florbetapir en comparación con pruebas diagnósticas estándar presentó un ICER que osciló entre los 21 000-24 000 €/AVAC debido fundamentalmente al coste del PET (1090 €). El uso del PET puede suponer un ahorro en cuanto al coste asociado al cuidador/personal de enfermería en el hogar y medicación (solo en caso de que se compare frente a pruebas diagnósticas estándar). Se observó una reducción del ICER en los escenarios alternativos tanto si se considera una instauración temprana del tratamiento farmacológico en el mismo momento que se realiza la prueba diagnóstica (ICER=16 308 €/AVAC) o si se considera la realización de pruebas complementarias (ICER=9185 €/AVAC). Ello es debido a que en ambos casos se produce una reducción de gastos (283 y 197 € respectivamente) (62).

En cuanto al estudio realizado en España, sus resultados sugieren que la incorporación del PET con florbetapir en el diagnóstico de la EA puede ser coste-efectivo. Así, en el escenario base en que se comparó el PET de florbetapir+pruebas estándar vs. pruebas estándar, el ICER se situó en 4769 €/AVAC. Además, en los escenarios alternativos podría suponer un ahorro de costes respecto de las pruebas estándar. En el caso de la realización de PET e instauración de tratamiento

temprana+pruebas complementarias vs. pruebas complementarias se registró una disminución de los costes de 1534€. Finalmente, en el supuesto donde se compara el PET con florbetatir+pruebas complementarias vs. PET de FDG+pruebas complementarias el ahorro fue menor (575 €) (63).

4.6 Perspectivas y/o experiencias del paciente sobre el PET de amiloide

Se localizaron dos estudios cualitativos realizados en Bélgica que recogieron las perspectivas y/o experiencias de pacientes con DCL amnésico sobre el PET de amiloide mediante entrevistas semiestructuradas. Uno de ellos realizó las entrevistas antes de que los pacientes recibieran los resultados del PET (59), mientras que otro realizó las entrevistas 2 y 6 meses después de que les fuesen comunicados dichos resultados (58).

En las entrevistas realizadas antes de comunicar los resultados del PET, los pacientes manifestaron que desean conocerlos fundamentalmente para tener conocimiento de su estado de salud y poder hacer planes de futuro respecto de su cuidado, sus finanzas/bienes, etc. y evitar así ser una carga para sus familiares y allegados. Tan solo un paciente no deseó conocer los resultados del PET (59).

Cuando se preguntó a los pacientes sobre las ventajas y desventajas que consideran que podría tener conocer los resultados del PET, estos expresaron como ventajas el estar mejor preparado para planificar el futuro, recibir el tratamiento y seguimiento clínico adecuado, solventar sus dudas acerca de las causas de su enfermedad y realizar actividades que habían pospuesto o disfrutar más de la vida fundamentalmente. El 50% de los pacientes manifestaron que existen desventajas de conocer los resultados, entre las que destaca el impacto emocional que podría sufrir por ello (59).

Además, algunos pacientes manifestaron la dificultad de comprensión de la terminología empleada para comunicar los resultados del PET (59).

Finalmente se incluyó una pregunta sobre como considera el paciente que respondería ante un resultado positivo o negativo. Si el resultado fuese positivo, los

pacientes indicaron que probablemente llorarían o se sentirían muy tristes, mientras que otros pacientes piensan que sentirían alivio de conocer la causa subyacente de sus problemas de memoria. Además, algunos participantes expresaron preocupación ante la reacción de pareja e hijos. Por el contrario, si el resultado fuese negativo, algunos pacientes comunicaron que se sentirían aliviados, mientras que otros consideraron que este resultado les generaría incertidumbre sobre el valor del mismo o la necesidad de más pruebas (59).

Cuando se realizaron las entrevistas a 2 y 6 meses de seguimiento, los pacientes expresaron que tenían dificultades para recordar la información proporcionada por los neurólogos durante la comunicación de los resultados y algunos confunden la terminología de resultado positivo y negativo (58).

En cuanto a los aspectos emocionales relacionados con la comunicación de los resultados del PET, los participantes con resultado positivo lo consideraron esperable y aquellos con resultado negativo se sintieron aliviados. A los 6 meses se incrementó el número de pacientes que aceptaron el resultado positivo con respecto a los 2 meses (58).

Tanto a los 2 como a los 6 meses de seguimiento, los pacientes comunicarían los resultados del PET positivo y negativos a su pareja, hijos y familia más cercana pero no a otros por miedo a cómo se interprete esta información (58).

Según los pacientes las principales ventajas de conocer su resultado PET positivo fue planificar su futuro, inicio de tratamiento precoz que retrase los síntomas o mayor contacto con su familia. Los pacientes con resultado negativo manifestaron que conocer el resultado les permite volver a su vida normal, disfrutar de la vida, mayor seguridad y alivio, mejor aceptación de sus problemas de salud, entre otros. A los 6 meses de seguimiento, los pacientes con resultado de PET positivo indicaron que el conocer dicho resultado les permite disfrutar más de la vida, seguimiento regular de sus problemas de memoria o mejorar su relación de pareja. Por otro lado, alrededor del 50% de los pacientes no indicaron desventajas tanto si el resultado fue positivo o negativo. Algunas de las desventajas comentadas se refieren a dificultades emocionales para aceptar el resultado, preocupación por la evolución

de la enfermedad, retirada del permiso de conducir, entre otros, si el resultado es positivo. Los pacientes con resultado negativo consideraban como desventajas la preocupación acerca de la causa de sus problemas de salud o dudas sobre dicho resultado debido a la existencia de falsos positivos o negativos (58).

Además, el estudio realizado por de Wilde et al (56) (The ABIDE Project) evaluaron el nivel de ansiedad (escala State-trait Anxiety Inventory, STAI) e incertidumbre (escala Mishel Uncertainty in Illness, MUIS) antes y después de realizar el PET de amiloide. Tanto en pacientes a los que fueron notificados los resultados del PET como los que no, el nivel de ansiedad se mantuvo invariable. Sin embargo, el nivel de incertidumbre se redujo significativamente en los pacientes que tuvieron conocimiento de los resultados del PET ($p < 0,01$).

En el estudio de Lingler et al (60) desarrollaron una serie de materiales escritos y visuales empleados en un protocolo para guiar la comunicación de resultados del PET mediante una revisión de documentos de consenso y guías, y una posterior revisión por parte de un panel de expertos en neuroimagen, bioética, comunicación de riesgos, neuropsicología, geriatría, psiquiatría y regulación sanitaria. La experiencia y aceptabilidad de estos materiales por parte de los participantes fue evaluada mediante un pilotaje del protocolo mediante entrevistas estructuradas. Posteriormente, se realizó una discusión en profundidad mediante un grupo focal donde participaron 4 parejas de las incluidas inicialmente. En general, los participantes manifestaron que las sesiones de comunicación de diagnóstico fueron fáciles de seguir y de duración adecuada, la información facilitada fue clara y comprensible. Además, los participantes sugirieron una serie de recomendaciones de buena práctica como ofrecer un consejo pre-test, emplear gráficos claros, revisar sus propias imágenes de PET u ofrecer materiales para llevarse a casa entre otras. Se identificaron diversas opiniones respecto al valor de conocer el diagnóstico de EA ante las limitadas opciones terapéuticas de esta patología. Aunque otros pacientes prefieren contar con toda la información posible.

Finalmente, el estudio realizado por Grill et al (61) recogieron mediante entrevistas semiestructuras de 26 parejas de pacientes y cuidadores (14 cónyuges, 7 hijos

adultos, 1 madre; en un caso no se identificó el parentesco) que se les ofreció la realización del PET de amiloide. Seis pacientes rehusaron someterse a la prueba de imagen debido al coste o falta de cobertura de su seguro, por ausencia de beneficio para el paciente o porque podría no tener influencia sobre el tratamiento o manejo de la enfermedad. La mayoría de los participantes consideraron útiles los resultados del PET de amiloide ya que permiten validar los resultados, proporcionan alivio respecto del diagnóstico incierto, permiten realizar planes de futuro, etc. Sin embargo, algunos participantes expresaron ciertas incertidumbres sobre la capacidad del PET de ayudar a modificar el tratamiento o el manejo de la enfermedad.

4.7 Aspectos éticos relacionados con el uso del PET de amiloide

Se localizaron 3 estudios que recogen aspectos relacionados con la comunicación del diagnóstico de DCL y/o EA tanto desde el punto de vista del clínico y pacientes/familiares en un caso (66) y como de expertos en neurología, neuroimagen o bioética en otros dos estudios (67, 68).

Vanderschaeghe et al (66) realizaron una revisión sobre los aspectos éticos a tener en cuenta en diferentes etapas durante el proceso de comunicación del diagnóstico:

- Antes y durante el proceso diagnóstico debe respetarse el derecho a saber cumpliendo de este modo el principio de autonomía del paciente, no modificando o limitando la información facilitada con la intención de no producir en el paciente una situación de distrés (no maleficiencia). Asimismo, también debe respetarse el deseo de no saber del paciente que según recogen algunos estudios, manifiestan no querer realizarse más pruebas. Por otro lado, los pacientes y sus familiares deben de ser informados de la incertidumbre asociada a pruebas diagnósticas como el PET de amiloide (tasa de falsos positivos y negativos). En esta situación, algunos autores señalan la necesidad de disminuir la tasa de falsos positivos de la prueba ya que infringe el principio de no maleficiencia porque los pacientes reciben tratamiento farmacológico innecesario que puede conllevar eventos adversos graves, así como los pacientes no diagnosticados de EA que son

privados de diferentes terapias médicas que podrían retrasar el avance de la patología (principio de beneficencia). Otro aspecto en debate es la comunicación del resultado en un estadio inicial de la enfermedad sabiendo que el tratamiento existente actualmente tiene una efectividad limitada, infringiendo el principio de no maleficencia. Sin embargo, la no comunicación de los resultados no respeta el derecho a saber del paciente, hacer planes de futuro o de recibir un tratamiento puede retrasar su evolución clínica. Finalmente, después de recibir el diagnóstico, los estudios han identificado problemas asociados a este como la pérdida del puesto laboral, del permiso de conducir que los pacientes perciben como una violación de su autonomía y reduce su autoestima. Por lo que algunos clínicos sugieren comunicar los resultados sin emplear la palabra Alzheimer, mientras que otros consideran que ello solo retrasa la aceptación de la realidad.

- Tras recibir el diagnóstico el paciente puede desarrollar unas respuestas emocionales negativas como pérdida de la esperanza, desesperación, que en consecuencia genera reducción de capacidades y autonomía. En esta situación algunos familiares solicitan que no se comuniquen los resultados al paciente, que algunos autores no recomiendan ya que produce una pérdida de confianza del paciente hacia el clínico y sus familiares.

Los otros dos documentos de consenso (67, 68) establecieron una serie de recomendaciones sobre cómo comunicar los resultados a los pacientes cumpliendo los principios éticos de autonomía, no maleficencia y beneficencia. Grill et al (67) elaboraron 12 recomendaciones:

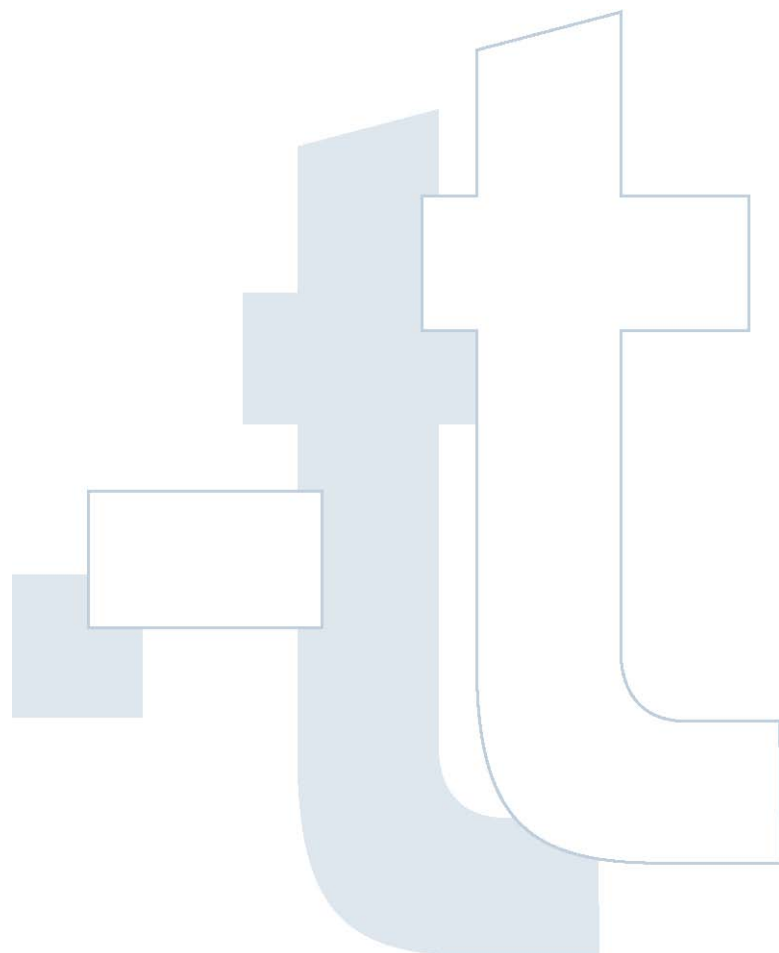
- Deben emplearse diversas pruebas, evaluación neuropsicológica, imagen cerebral estructural, test de laboratorio, etc. para alcanzar el diagnóstico de DCL. Este no debe emplearse para evitar comunicar un diagnóstico de demencia,
- El paciente debe ir acompañado de un familiar ya que proporciona apoyo social y emocional,

- El clínico debe exponer las expectativas existentes y pruebas complementarias a realizar,
- El proceso diagnóstico debería servir para que el paciente confirme y comprenda su situación,
- Los clínicos deben revisar las pruebas realizadas cuando comunican el diagnóstico,
- Se debe proporcionar al paciente un resumen del diagnóstico por escrito y/o con pictogramas,
- Los pacientes con indicación de PET deben tener la oportunidad de discutir su pertinencia, los posibles resultados, implicaciones del pronóstico, etc.,
- Si se considera necesaria la realización del PET, deben recogerse las expectativas del paciente,
- La comunicación de los resultados debe realizarse en persona, evitando la terminología de “positivo” o “negativo” porque puede originar confusión,
- En pacientes con DCL, pero resultado negativo debe indicarse que el PET no descarta absolutamente la progresión a EA,
- En el caso de un resultado positivo debe indicarse que existe mayor riesgo de desarrollar EA, pero no se puede predecir la progresión,
- Los clínicos con formación en imagen cerebral y comunicación de resultados podrían revisar las imágenes de PET con pacientes y familiares.

En el documento de consenso desarrollado por Witte et al (68) elaboraron una serie de recomendaciones relacionadas con la comunicación del diagnóstico dirigidas a:

- Formación del clínico, conocer criterios de uso adecuado de PET,
- Formación del paciente, llevado a cabo por clínicos antes del diagnóstico como discutir el valor clínico y las limitaciones del PET, evaluar la motivación del paciente, comunicar los resultados en persona y con un acompañante de confianza, proporcionar consejo a familiares/allegados, etc.,
- Evaluación clínica exhaustiva, dado que el PET de amiloide se considera una prueba complementaria, debe acompañarse de otras pruebas,

- Experiencia y formación de especialista en demencia, en la evaluación del deterioro cognitivo y comunicación de resultados,
- Experiencia y formación de especialista en imagen, para asegurar una precisa adquisición de imágenes y un adecuado procesamiento e interpretación de datos.



5 DISCUSIÓN

5.1 Discusión del método

Con el objetivo de localizar los estudios más relevantes en el área, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para las principales bases de datos, en las que fueron utilizados tanto descriptores como términos de búsqueda libre con múltiples combinaciones, con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información relevante. También se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

Aunque dichas búsquedas se limitaron a la recuperación de estudios realizados en humanos, el empleo de este límite no pareció afectar a la recuperación de artículos, ya que en la búsqueda manual de las referencias de los estudios finalmente incluidos no se localizó ningún trabajo adicional.

En cuanto a los criterios de inclusión/exclusión, el diseño del estudio fue considerado relevante. Se incluyó evidencia procedente de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles (ambos grupos proceden de la misma población) y estudios de pruebas diagnósticas (estudios transversales). Fueron excluidas aquellas publicaciones que no ofreciesen suficiente información para valorar su calidad y que no constituyesen una fuente de información clínica relevante para evaluar la validez diagnóstica del PET de amiloide, tales como editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos. Asimismo, las revisiones narrativas tampoco se incluyeron debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información.

5.2 Discusión de la validez diagnóstica del PET de amiloide

El diagnóstico precoz de la demencia reduce la incertidumbre respecto de la causa del deterioro cognitivo que experimenta un paciente, realización de pruebas diagnósticas innecesarias o retrasos en la instauración de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos encaminados a controlar la enfermedad y retrasar su evolución. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico definitivo solo

puede obtenerse mediante un examen histopatológico del tejido cerebral obtenido mediante biopsia o postmortem, o test genéticos moleculares empleados en una minoría de pacientes con demencia hereditaria.

Actualmente, el diagnóstico clínico es una de las herramientas más empleadas, aunque presenta una reducida sensibilidad y especificidad. Algunos estudios señalan la baja precisión de los criterios clínicos para el diagnóstico diferencial entre la EA y demencia no EA, con más del 40% de pacientes diagnosticados de demencia no EA identificados como EA en exámenes postmortem (69).

Desde el punto de vista fisiopatológico la fase presintomática de la EA está caracterizada por un incremento de los depósitos de amiloide, seguido de una disfunción sináptica, daño neuronal mediado por la proteína Tau, reducción del volumen cerebral y finalmente se produce la aparición de síntomas cognitivos seguidos de síndrome clínico de demencia franca (6).

Por tanto, biomarcadores de los depósitos de amiloide empleados en imagen cerebral se han propuesto como una herramienta que podría ser útil para el diagnóstico precoz e *in vivo* de la EA u otras demencias. Uno de los primeros radiofármacos surgidos fue el compuesto B Pittsburgh (PiB) con utilidad en el diagnóstico diferencial de la EA y sujetos sanos, predicción de la progresión de DCL a EA y correlación con neuropatología de amiloide subyacente. En un metaanálisis realizado por la Cochrane se registró una S=96 (IC95% 87-99) y una E=58 (mediana) en la diferenciación entre pacientes con EA y controles sanos (70). Sin embargo, su vida media (20 minutos) ha limitado su utilización en clínica. Más recientemente han surgido los radiofármacos 18-Fluorados, el flutemetamol, el florbetapir y el florbetaben con mayor vida media (110 minutos).

La evidencia revisada sobre el PET de amiloide ha evaluado la utilidad de estos radiofármacos en predecir la progresión del DCL a EA, diagnóstico diferencial entre la EA y otras demencias y cambio en el manejo clínico y farmacológico de los pacientes con DCL que puede suponer la realización de la imagen cerebral de amiloide.

Tres revisiones sistemáticas Cochrane valoraron la utilidad del PET de amiloide con florbetapir, florbetaben y flutemetamol en predecir la progresión del DCL a EA, u otra demencia no EA (42-44). En ninguna de las tres revisiones se recomienda el empleo de cualquiera de estos radiofármacos fluorados en la predicción de la progresión de DCL a EA u otras demencias en la práctica clínica por la limitada evidencia existente sobre su precisión diagnóstica ya que no parece existir relación entre las placas de amiloide y el grado de desarrollo del deterioro cognitivo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la falta de resultados concluyentes de estos estudios puede deberse al limitado porcentaje de pacientes con DCL que progresan a EA (20-30%).

En cuanto a la validez diagnóstica del PET de amiloide, dos revisiones sistemáticas y metaanálisis encontraron una elevada S y E, situándose en torno al 90% (45, 46). Sin embargo, en ambas revisiones incluyen estudios de pruebas diagnósticas retrospectivos (casos-controles) donde el grupo control estaba conformado por sujetos sanos (estudios de doble puerta). Diversos estudios han evaluado las limitaciones derivadas de evaluar test diagnósticos mediante estudios de doble puerta donde destaca la sobrestimación de la validez diagnóstica del test evaluado (tanto sensibilidad como especificidad), posible sesgo de selección o la imposibilidad de estimar la prevalencia o los valores predictivos ya que, tanto los casos como los controles, derivan de una población de tamaño desconocido. Por tanto, se considera que este tipo de estudios es útil para realizar una validación del test y obtener el valor máximo de S y E que podría alcanzar el test, pero no refleja su verdadera validez diagnóstica en la práctica clínica (71-73).

En este sentido en la presente revisión sistemática solo se han incluido estudios de pruebas diagnósticas prospectivos o estudios de casos-controles donde ambas cohortes procedan de la misma población. Empleando este criterio de selección de estudios, se han identificado 8 estudios que valoran los radiofármacos de amiloide (3 flutemetamol, 4 florbetapir y 1 florbetaben). En estos la S y E fue sensiblemente menor que la descrita en las revisiones anteriores y con una elevada variabilidad entre los distintos estudios (S=60-100% y E=52,4-100%). Tan solo dos estudios

alcanzaron valores S o E del 100% (49, 51). Por un lado, Gurol et al (49) registró una S=100% (IC95% 66-100%), aunque debe tenerse en cuenta el amplio intervalo de confianza debido a su reducido tamaño muestral (n=19). En cuanto a Salloway et al (51), estimaron una E=100% (IC95% 84,6-100) cuando se empleó el criterio elaborado por el NIA-AA en el examen histopatológico como prueba de referencia. Cuando se empleó el criterio del CERAD, tanto la versión modificada como la original, se obtuvo una E en torno al 90%.

Además, se han identificado otros factores asociados a la metodología empleada en los estudios que pueden explicar la variabilidad de los resultados descritos en estos, como el método de interpretación de imágenes, la prueba de referencia empleada o el criterio de inclusión de pacientes con DCL.

En cuanto a la interpretación de imágenes de PET, el análisis cuantitativo debería proporcionar una estimación objetiva de los resultados, pero también podría estar influenciada por las regiones de referencia empleadas, las regiones cerebrales evaluadas y el punto corte fijado. En el metanálisis realizado por Yeo et al (45) incluyeron dos estudios que realizaron una interpretación cuantitativa de las imágenes PET con florbetapir. Ambos emplearon el menor punto de corte descrito por los estudios incluidos en la revisión y obtuvieron valores de S y E reducidos (S=80,9% y E=79,3% para $SUVR \geq 1,17$; S=84% y E=75,4% para $SUVR > 1,083$). Otro estudio que realizó un análisis cuantitativo de las imágenes de PET con florbetapir con un punto de corte similar ($>1,10$) estimó una S=97,4% y una E=100%. Aunque en este último caso la prueba de referencia fue el examen histopatológico a diferencia de los anteriores que emplearon criterios clínicos (NINCDS y M10-24). El otro metaanálisis identificado no encontró diferencias en la validez diagnóstica del PET según el tipo de método de interpretación de imágenes empleado (46).

Dos de los estudios recuperados en la actualización observaron un incremento de la S y/o E del PET de amiloide si se emplea el análisis cuantitativo de las imágenes PET. Raposo et al (48) registró un incremento de la S, debido a una reducción del porcentaje de FN, cuando se empleó el análisis cuantitativo con respecto a la interpretación visual (S=60% y 73,3% respectivamente) y la E se mantuvo en el

mismo valor. Gurol et al (49) estimaron una S=100% y una E=89% al emplear conjuntamente el análisis visual y cuantitativo.

La prueba de referencia empleada para estimar la validez diagnóstica del PET de amiloide también podría influir en los resultados descritos. La reducida S y E que presentan los criterios clínicos pueden causar un incremento de los FP y FN del PET de amiloide. De los estudios revisados, los dos trabajos que emplearon el examen histopatológico como prueba de referencia estimaron valores de S y E superiores a otros (76-90% y 100% respectivamente), aunque parece no existir diferencias según el criterio empleado (CERAD o NIA-AA) (50, 51). Otro estudio registró valores similares (S=100% y E=89%) al emplear el diagnóstico clínico como prueba de referencia, aunque en este caso puede deberse a que la interpretación de imágenes de PET se realizaron de forma cualitativa y cuantitativa (49).

Respecto a la región de referencia en la interpretación de imágenes de PET de amiloide, un estudio encontró en un análisis histopatológico *post mortem* que la región cerebral con un menor nivel de placas de amiloide fue el cerebelo (74). De los estudios analizados, una revisión sistemática/metaanálisis y tres estudios registraron la región de referencia empleada. En la revisión realizada por Morris et al (46) todos los estudios emplearon el cerebelo o el córtex cerebeloso como región de referencia, pero no realizaron un análisis estratificado de los resultados del PET en función de esta variable. Además, Raposo et al (48) y Gurol et al (49) emplearon el cerebelo y córtex cerebeloso para el cálculo del SUVR mientras que, Ben Bouallègue et al (52) añadieron otras regiones como el puente troncoencefálico o pons y la materia blanca subcortical. A pesar que Raposo et al (48) solo empleó el cerebelo como referencia registró una S menor y por tanto una mayor tasa de falsos negativos (60% y 40% respectivamente) que los otros trabajos, aunque también debe tenerse en cuenta que el tamaño muestral de este estudio fue reducido (n=33).

También se han identificado características basales de los pacientes como el estatus APOE ϵ 4 como un factor de riesgo de los depósitos de amiloide y el desarrollo de EA. Además, se ha demostrado que influye significativamente en los resultados de imagen cerebral de amiloide (75). En un estudio donde los pacientes incluidos

procedían de un registro multicéntrico prospectivo (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI-2), se observó una mayor frecuencia de sujetos portadores de APOE ϵ 4 en el grupo de EA en comparación con DCL (66% vs 47%, $p < 0,001$) y de estos en comparación con sujetos sanos (47% vs 27%, $p < 0,001$) (52). Sin embargo, no se realizó un análisis estratificado de los resultados del PET de amiloide en función del estatus de portador APOE, de modo que no puede valorarse su influencia. También en otro estudio se encontró una mayor frecuencia de portadores de APOE ϵ 2 y/o ϵ 4 en el grupo de pacientes con AAC en comparación con aquellos que presentan HIC (60% vs 11%, $p = 0,003$) aunque tampoco en este caso se realizó un análisis estratificado por estatus de portador APOE (48).

Otro factor que podría afectar a la validez diagnóstica del PET de amiloide es la edad de las personas con demencia incluidos en los estudios. En un estudio se observó que la especificidad puede verse afectada por la edad de los pacientes ya que la acumulación de placas de amiloide se incrementa con la edad sin que ello implique un empeoramiento del deterioro cognitivo (falsos positivos). De hecho, en pacientes < 60 años el porcentaje de positividad de amiloide fue cercano al 0% (70). Teniendo en cuenta lo anterior, la utilidad diagnóstica del PET de amiloide puede verse comprometida en estadios precoces de la EA caracterizados con mayor frecuencia por síntomas atípicos en lugar (afasia, apraxia, agnosia y trastornos visuales) que por un síndrome amnésico típico. Los estudios recuperados en la presente revisión registraron una E=65-75% en aquellos trabajos que incluyeron pacientes jóvenes (edad media: 60-63 años)(53, 65), mientras que sujetos de edad avanzada (edad media: 80 años) presentaron una E=90-100% (50, 51).

Aunque la variable complicaciones asociados al uso del PET del amiloide no se ha considerado un resultado relevante para analizar la utilidad clínica de esta tecnología, algunos de los estudios revisados han observado algunos efectos secundarios debido fundamentalmente a la administración del radiofármaco. Estos se han considerado leves o muy leves y, en todo caso, transitorios. Dos estudios registraron las complicaciones derivadas de uso del PET de amiloide. En uno de ellos el 19% de los pacientes manifestaron molestias por la larga duración de la prueba,

claustrofobia, miedo a la aguja de punción u otros eventos adversos (18F-florbetaben) (56). En el otro estudio que registró los eventos adversos 48 horas tras la realización del PET, algunos pacientes manifestaron cefaleas (2,8%), náuseas (0,6%), astenia (0,5%) o fatiga (0,5%)(18F-florbetapir) (54).

Finalmente, las principales limitaciones de la literatura revisada consisten en el reducido número de pacientes por estudio que incrementa la imprecisión de los resultados descritos, los pocos estudios por radiofármaco y la variabilidad metodológica de los estudios incluidos que ha imposibilitado la realización de un análisis agregado de los resultados. Además, debe tenerse en cuenta la laguna de información existente sobre la influencia del PET de amiloide en la calidad de vida y la mortalidad de pacientes con DCL.

5.3 Discusión de los aspectos económicos, organizativos, éticos y sociales

Desde el punto de vista de impacto económico el PET de amiloide (solo se han localizado dos estudios con el radiofármaco 18-fluorado Florbepatir) en el diagnóstico de EA u otras demencias parece ser una prueba coste-efectiva si se tienen en cuenta los umbrales de coste-efectividad tanto el empleado clásicamente que se situaba en 30 000 €/AVAC (76), como el desarrollado recientemente en un documento realizado en la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) donde se fijó un umbral entre los 20 000 a los 25 000 €/AVAC (77). Sin embargo, los dos estudios localizados estimaron un ICER del PET de amiloide significativamente diferente lo cual puede ser debido al grupo de comparación empleado en cada caso. En el estudio realizado en Francia (62) se comparó el coste incremental del PET de amiloide vs. pruebas estándar, mientras que el trabajo realizado en España (63) se comparó el coste del PET de amiloide junto con pruebas estándar vs. pruebas estándar.

Por otro lado, en cuanto al impacto organizacional de la implementación del PET de amiloide en el diagnóstico y manejo de la EA u otras demencias no se dispone de estudios primarios que valoren dicho aspecto. Sin embargo, previsiblemente la

implementación del PET de amiloide en la práctica clínica no debería implicar un incremento en la necesidad de recursos materiales o profesionales en aquellos centros que ya disponen de la dotación necesaria para la realización de pruebas de imagen con radiofármacos.

En cualquier caso, podría ser de interés la realización de una estimación del impacto económico y organizacional con el objetivo de conocer el coste e impacto real de la implementación de la tecnología en el sistema sanitario y a su vez identificar las necesidades existentes de cara a mejorar su uso apropiado.

Finalmente, un aspecto muy importante en la utilización del PET de amiloide es la perspectiva de los diferentes agentes involucrados en el diagnóstico de la EA u otras demencias, es decir clínicos, pacientes y familiares/cuidadores. En este sentido la evidencia publicada recoge diversas opiniones y, en ocasiones contrapuestas, sobre el proceso de comunicación del diagnóstico tanto por parte de los pacientes y/o familiares como de los clínicos. Sin embargo, sí parece existir consenso en que deben respetarse los principios éticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia del paciente durante dicho proceso. También se hace referencia a la necesidad de disponer de materiales de ayuda a la comunicación del diagnóstico y formación específica por parte de los clínicos en el desarrollo de esta tarea. Al igual que en la literatura revisada, una revisión sistemática donde se recogen estudios realizados en pacientes ancianos sin deterioro cognitivo sometidos a PET de amiloide (también se incluyeron estudios realizados en pacientes con demencia o DCL y expertos o neurólogos especializados en demencia) encontraron resultados similares a pacientes con DCL leve-moderado. Estos recogen como puntos críticos en la comunicación de resultados de PET de amiloide el lenguaje tanto escrito como verbal empleado en esta, debiendo priorizar el uso de las palabras nivel “elevado” o “no elevado” de depósitos de amiloide frente a resultado “positivo” o “negativo”, asegurando en cualquier caso que un nivel elevado de placas de amiloide no está directamente relacionado con la existencia de EA o el desarrollo de la enfermedad en un futuro (78).

6 CONCLUSIONES

- La evaluación de la validez diagnóstica y clínica del PET de amiloide en la progresión del DCL y la confirmación diagnóstica de la EA, el nivel de satisfacción y perspectivas de pacientes y/o familiares y el impacto económico, organizativo y ético derivado de la implementación de dicha técnica en la práctica clínica fue realizada a partir de 5 revisiones sistemáticas (2 metaanálisis), 12 estudios primarios, 2 estudios de coste-efectividad, 4 estudios cualitativos sobre perspectivas del paciente y 4 documentos de consenso/recomendaciones de expertos sobre aspectos éticos. Según el sistema de gradación de la evidencia GRADE, la calidad global de la evidencia para la mayoría de las variables evaluadas fue moderada ya que fue detectado riesgo de sesgo en algún estudio e inconsistencia en sus resultados.
- El porcentaje de falsos positivos y falsos negativos fue muy variable en los distintos estudios revisados y podría estar influenciado por el tipo de radiofármaco considerado, el tipo de análisis de imágenes PET empleado y la prueba de referencia empleada. El porcentaje de resultados diagnósticos indeterminados solo fue evaluado en un estudio y parece ser mayor en imágenes PET negativas que positivas.
- La precisión diagnóstica del PET de amiloide en la valoración de la progresión del DCL a otras demencias fue muy variable en función del radiofármaco considerado y el tipo de trastorno neurodegenerativo considerado. Así, la S y E del PET de amiloide en la progresión de DCL a EA u otras demencias se situó en torno 50-100% y el 50-88% respectivamente, mientras que para la progresión de DCL a otras demencias no EA se describieron resultados pobres (S=0% y E=38-40%) (solo florbetapir).
- En cuanto a la validez diagnóstica del PET de amiloide en la EA también se describieron resultados muy variables (S=60-100% y E=52-100%) en función del radiofármaco considerado, las indicaciones de la exploración y el tipo de análisis de imágenes empleado (visual, cuantitativo o ambos).

- El porcentaje de pacientes que experimentaron modificación en el diagnóstico y manejo clínico tras la realización del PET de amiloide fue muy variable (11-92%), encontrándose diferencias entre el grupo de pacientes que obtuvieron un resultado de PET positivo o negativo.
- Según dos estudios publicados con PET con florbetapir, la utilización del PET de amiloide en la confirmación diagnóstica de la EA u otras demencias parece ser una técnica coste-efectiva, aunque se considera de interés la realización de un estudio de impacto presupuestario para estimar el coste real de la implementación de la técnica en la práctica clínica.
- El impacto organizativo, tanto referente a recursos materiales como profesionales derivados de la implementación del PET de amiloide en la práctica clínica, no parece ser importante sobre todo en centros que cuenten con la dotación necesaria para la realización de imágenes PET.
- En cuanto a las perspectivas y satisfacción de los pacientes y/o familiares, la evidencia sugiere que la mayoría de los pacientes desean conocer el resultado del PET con el objetivo de planificar su futuro antes que la progresión del deterioro cognitivo les impida tomar decisiones.
- Desde el punto de vista ético, debe realizarse un consentimiento informado adecuado previo a la realización de la prueba y la comunicación de los resultados debe regirse por los principios bioéticos relacionados con este proceso, es decir, autonomía del paciente a conocer su diagnóstico, no maleficencia evitando el estrés que puede generar en el paciente no conocer su situación clínica y beneficencia de la instauración de un tratamiento médico y farmacológico de manera precoz.
- Las guías de uso apropiado del PET de amiloide desarrolladas tanto a nivel nacional como internacional recomiendan el empleo de la técnica en un grupo reducido de pacientes con DCL confirmado objetivamente (persistente o progresivo, atípico o de inicio precoz), en caso de sospecha de EA con diagnóstico incierto (diagnóstico diferencial entre EA y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia) o cuando la realización de la

prueba puede incrementar la certeza diagnóstica o modificar el manejo clínico del paciente.

- Es necesaria investigación adicional para conocer el valor diagnóstico del PET de amiloide y su coste-efectividad en el DCL asociado a EA u otras demencias, en comparación con los procedimientos diagnósticos actuales y otras técnicas de imagen y biomarcadores. Además, con el objetivo de cubrir las lagunas de información existentes actualmente, también se considera de interés realizar estudios donde se analice la influencia de PET de amiloide en variables como la calidad de vida de pacientes con demencia.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Escobar J, del Moral Sánchez J, García-Ramos García R, Matías-Guiu Guía J, Gómez Pastor I, Martín Acero T, et al. Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 27 ago 2018]. Disponible en:
http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf.
2. Organization Mundial de la Salud (OMS), Alzheimer Disease International. Demencia. Una Prioridad de la Salud Pública. Washington, D.C.: Organization Mundial de la Salud (OMS); 2013. [consultado 27 ago 2018]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/98377/9789275318256_spa.pdf;jsessionid=9FAA001F636B4421F5FC302E4D5259C2?sequence=1.
3. Grand JH, Caspar S, Macdonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:125-47. PubMed PMID: 21655340.
4. Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. *J Nucl Med*. 2011;52(11):1733-40. PubMed PMID: 21917849.
5. Wippold FJ, 2nd, Brown DC, Broderick DF, Burns J, Corey AS, Deshmukh TK, et al. ACR Appropriateness Criteria Dementia and Movement Disorders. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(1):19-28. PubMed PMID: 25557568.
6. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28. PubMed PMID: 20083042.
7. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017;32(8):523-32. PubMed PMID: 27130306.
8. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, García-García R, Escribano-Hernandez A, García-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11:147. PubMed PMID: 22093337.
9. Vega Alonso T, Miralles Espi M, Mangas Reina JM, Castrillejo Perez D, Rivas Perez AI, Gil Costa M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gomez de Caso study in health sentinel networks. *Neurologia*. 2016. PubMed PMID: 27939116.
10. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valin F, Ceron-Fernandez A, Fernandez-Malvido B, et al. Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77688. PubMed PMID: 24147055.

11. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:43-9. PubMed PMID: 15760618.
12. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1260-344.
13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Informe N.º.: AIAQS Núm. 2009/07. [consultado 31 ago 2018]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [consultado 17 sept 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
15. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol.* 2001;58(11):1803-9. PubMed PMID: 11708987.
16. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100. PubMed PMID: 28592453.
17. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601. PubMed PMID: 26474316.
18. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(4):416-8.
19. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51(6):1546-54. PubMed PMID: 9855500.
20. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, van Buchem MA, van Dijk EJ, Hofman PA, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke.* 2003;34(8):1907-12.
21. Arbizu J, Garcia-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martinez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(5):303-13. PubMed PMID: 26099942.

22. Camacho V, Gomez-Grande A, Sopena P, Garcia-Solis D, Gomez Rio M, Lorenzo C, et al. Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018. PubMed PMID: 29776894.
23. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013;54(3):476-90. PubMed PMID: 23359661.
24. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. PubMed PMID: 21514250.
25. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (1):CD005593. PubMed PMID: 16437532.
26. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2001;22(3):407-12. PubMed PMID: 11378246.
27. Josif S, Graham K. Diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies. *JAAPA*. 2008;21(5):22-6. PubMed PMID: 18556885.
28. Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(4):S79-87. PubMed PMID: 18090429.
29. Torres Espallardo I. PET/TAC: bases físicas, instrumentación y avances. *Radiologia*. 2017;59(5):431-45.
30. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Amyvid [Internet]. Eli Lilly Nederland B.V.; 2013 [consultado 15 may 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/amyvid-epar-product-information_es.pdf.
31. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Neuraceq [Internet]. Piramal Imaging Ltd.; 2014 [consultado 15 may 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/neuraceq-epar-product-information_en.pdf.
32. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: VIZAMYL (18F-flutemetamol) [Internet]. GE Healthcare Limited; 2014 [consultado 15 may 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vizamyl-epar-product-information_es.pdf.
33. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number: 202008Orig1s000 [Internet]. Silver Spring, Maryland: Food and Drug Administration (FDA); 2012 [consultado 27 ago 2018]. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202008Orig1s000Approval.pdf.

34. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number: 203137Orig1s000 [Internet]. Silver Spring, Maryland Food and Drug Administration (FDA); 2013 [consultado 27 ago 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203137Orig1s000Approval.pdf.

35. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number: 203137Orig1s000 [Internet]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration (FDA); 2014 [consultado 27 ago 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204677Orig1s000Approval.pdf.

36. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(4):e106-9. PubMed PMID: 23809369.

37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.

38. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. PubMed PMID: 22007046.

39. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70.

40. GRADE Working Group. GRADE Handbook [Internet]. Ontario: Working Group; 2013 [consultado 12 sept 2018]. Disponible en: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.

41. Munthe-Kaas H, Bohren MA, Glenton C, Lewin S, Noyes J, Tuncalp O, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings—paper 3: how to assess methodological limitations. *Implement Sci*. 2018;13(Suppl 1):9. PubMed PMID: 29384078.

42. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD012216. PubMed PMID: 29164603.

43. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia

and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD012884. PubMed PMID: 29164602.

44. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2017 (11) (no pagination)(CD012883).

45. Yeo JM, Waddell B, Khan Z, Pal S. A systematic review and meta-analysis of (18)F-labeled amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015;1(1):5-13. PubMed PMID: 27239488.

46. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(2):374-85. PubMed PMID: 26613792.

47. Shea YF, Barker W, Greig-Gusto MT, Loewenstein DA, Duara R, DeKosky ST. Impact of Amyloid PET Imaging in the Memory Clinic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(1):323-35. PubMed PMID: 29889075.

48. Raposo N, Planton M, Peran P, Payoux P, Bonneville F, Lyoubi A, et al. Florbetapir imaging in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *Neurology.* 2017;89(7):697-704.

49. Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, Riley G, Schwab K, Johnson KA, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2016;87(19):2043-9.

50. Beach TG, Thal DR, Zhanette M, Smith A, Buckley C. Detection of Striatal Amyloid Plaques with [18F]flutemetamol: Validation with Postmortem Histopathology. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(3):863-73. PubMed PMID: 27031469.

51. Salloway S, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Performance of [¹⁸F]flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA-AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 2017;9:25-34.

52. Ben Bouallegue F, Mariano-Goulart D, Payoux P, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):32. PubMed PMID: 28441967.

53. Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E, van der Flier WM, Lammertsma AA, Verhey FR, et al. Diagnostic impact of [(18)F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):2. PubMed PMID: 28093088.

54. Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M, et al. Effectiveness of Florbetapir PET Imaging in Changing Patient Management. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2017;44(3-4):129-43.

55. Grundman M, Johnson KA, Lu M, Siderowf A, Dell'Agnello G, Arora AK, et al. Effect of Amyloid Imaging on the Diagnosis and Management of Patients with Cognitive Decline: Impact of Appropriate Use Criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1-2):80-92. PubMed PMID: 26745445.
56. de Wilde A, van der Flier WM, Pelkmans W, Bouwman F, Verwer J, Groot C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project. *JAMA Neurol*. 2018. PubMed PMID: 29889941.
57. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):293-305. PubMed PMID: 29107051.
58. Vanderschaeghe G, Schaevebeke J, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Dierickx K. Amnesic MCI patients' experiences after disclosure of their amyloid PET result in a research context. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):92. PubMed PMID: 29197423.
59. Vanderschaeghe G, Schaevebeke J, Vandenberghe R, Dierickx K. Amnesic MCI Patients' Perspectives toward Disclosure of Amyloid PET Results in a Research Context. *Neuroethics*. 2017;10(2):281-97.
60. Lingler JH, Butters MA, Gentry AL, Hu L, Hunsaker AE, Klunk WE, et al. Development of a Standardized Approach to Disclosing Amyloid Imaging Research Results in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):17-24.
61. Grill JD, Cox CG, Kremen S, Mendez MF, Teng E, Shapira J, et al. Patient and caregiver reactions to clinical amyloid imaging. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):924-32. PubMed PMID: 28174068.
62. Hornberger J, Bae J, Watson I, Johnston J, Happich M. Clinical and cost implications of amyloid beta detection with amyloid beta positron emission tomography imaging in early Alzheimer's disease - the case of florbetapir. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(4):675-85.
63. Hornberger J, Michalopoulos S, Dai M, Andrade P, Dilla T, Happich M. Cost-Effectiveness of Florbetapir-PET in Alzheimer's Disease: A Spanish Societal Perspective. *J Ment Health Policy Econ*. 2015;18(2):63-73. PubMed PMID: 26231002.
64. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B, et al. Assessment of the Incremental Diagnostic Value of Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1417-24. PubMed PMID: 27802513.
65. Schonecker S, Prix C, Raiser T, Ackl N, Wlasich E, Stenglein-Krapf G, et al. [Amyloid positron-emission-tomography with [(18) F]-florbetaben in the diagnostic workup of dementia patients]. *Nervenarzt*. 2017;88(2):156-61. PubMed PMID: 27913818.

66. Vanderschaeghe G, Dierickx K, Vandenberghe R. Review of the Ethical Issues of a Biomarker-Based Diagnoses in the Early Stage of Alzheimer's Disease. *J Bioeth Inq*. 2018. PubMed PMID: 29532386.
67. Grill JD, Apostolova LG, Bullain S, Burns JM, Cox CG, Dick M, et al. Communicating mild cognitive impairment diagnoses with and without amyloid imaging. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):35. PubMed PMID: 28472970.
68. Witte MM, Foster NL, Fleisher AS, Williams MM, Quaid K, Wasserman M, et al. Clinical use of amyloid pet neuroimaging: Practical and bioethical considerations. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015;1):S150-S1.
69. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-73. PubMed PMID: 22437338.
70. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, 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). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 (7):CD010386. PubMed PMID: 25052054.
71. Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, Hoes AW, Grobbee DE, Moons KG. Advantages of the nested case-control design in diagnostic research. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:48. PubMed PMID: 18644127.
72. Leeflang MM. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):105-13. PubMed PMID: 24274632.
73. Rutjes AW, Reitsma JB, Vandenbroucke JP, Glas AS, Bossuyt PM. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2005;51(8):1335-41. PubMed PMID: 15961549.
74. Svedberg MM, Hall H, Hellstrom-Lindahl E, Estrada S, Guan Z, Nordberg A, et al. [(11)C]PIB-amyloid binding and levels of Abeta40 and Abeta42 in postmortem brain tissue from Alzheimer patients. *Neurochem Int*. 2009;54(5-6):347-57. PubMed PMID: 19162107.
75. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Ayutyanont N, Roontiva A, Thiyyagura P, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(1):1-12. PubMed PMID: 22633529.
76. Sacristan JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit*. 2002;16(4):334-43. PubMed PMID: 12113733.
77. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades JL, Serrano-Aguilar P. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 20 ago 2018]. Disponible en: http://www.redets.mscbs.gob.es/documentos/SESCS_2016_DAP_AVAC.pdf.
78. de Wilde A, van Buchem MM, Otten RHJ, Bouwman F, Stephens A, Barkhof F, et al. Disclosure of amyloid positron emission tomography results to individuals

without dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):72. PubMed PMID: 30055660.



8 ANEXOS

ANEXO A. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

José María Prieto González, revisor externo, declara haber participado como asesor de la Federación Gallega de Enfermedades Raras, así como recibido honorarios derivados de la asistencia a congresos, conferencias, reuniones científicas, participación en ensayos clínicos, y elaboración de artículos científicos financiados por diversas empresas farmacéuticas (Bayer, Biogen, Teva, Novartis, Sanofi, Merck, Roche y Almirall). Además, declara haber recibido remuneración económica para contratación de personal, becas de investigación o bienes (equipos o viajes) para el Servicio en el que desempeña su labor profesional de alguna de las empresas citadas anteriormente.

José Manuel Pías Peleteiro, revisor externo, declara haber participado como asesor clínico de la empresa Schwabe Farma Ibérica.

M^a del Puy Garrastachu Zumarán, revisora externa, declara haber recibido financiación para programas de formación desarrollados por Lilly. Además, el servicio en el que desarrolla su actividad profesional ha recibido material por parte de Roche.

ANEXO B. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Estrategias búsqueda preliminar (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica)

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones de Sistema Nacional de Salud (RedETS)

#1. alzheimer

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

#1. Alzheimer* AND diagnos*

#2. Alzheimer* AND (beta-amyloid* OR b-amyloid* OR florbetapir)

Prospero

#1. (Amyloid* OR beta-amyloid* OR b-amyloid*) AND diagnos*

#2. florbetapir*

Tripdatabase

#1. Alzheimer* AND diagnos* AND (florbetapir OR beta-amyloid* OR b-amyloid* OR "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45")

Cochrane Library (Wiley)

#1 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Frontotemporal Lobar Degeneration] explode all tree

#3 MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees

#5 "Alzheimer" or "Alzhemier´s" or "Dementia" or "Dementias" or "Cognitive" or "Neurodegenerative Diseases" or "Neurodegenerative Disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7 18F-florbetapir or 18F-florbetaben OR18F-flutemat or Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or β -amyloid* or b-amyloid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 florbetapir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#9 beta-amyloid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[18F]AV-45":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11 #7 OR#8 OR #9 OR #10

#12 #6 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Pubmed (Medline)

((((((("florbetapir" [Supplementary Concept] OR florbetapir[TIAB] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB])) OR (Vizamyl[Title/Abstract] OR NeuraCeq[Title/Abstract] OR amyvid[Title/Abstract] OR b-amyloid*[Title/Abstract] OR beta-amyloid*[Title/Abstract]))) OR ("18F-

florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[(18)F]AV-45")))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) OR ((alzheimer*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract])) OR (("degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract]))) NOT (((((((("florbetapir" [Supplementary Concept] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB])) OR ((Vizamyl[Title/Abstract] OR NeuraCeq[Title/Abstract] OR amyvid[Title/Abstract] OR b-amyloid*[Title/Abstract] OR beta-amyloid*[Title/Abstract]))) OR (("18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[(18)F]AV-45")))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) OR ((alzheimer*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract])) OR (("degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract]))) AND ((Comment[sb] OR Editorial[ptyp]))) Sort by: PublicationDate Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report

Embase (Ovid SP)

- 1 Alzheimer disease/ or degenerative disease/
- 2 (alzheimer* or "cognitive impairment").ab,ti.
- 3 1 or 2
- 4 florbetapir.ab,ti.
- 5 florbetapir f 18/
- 6 (Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or b-amyloid*).ab,ti.
- 7 "beta-amyloid*".ab,ti.
- 8 ("18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[(18)F]AV-45").ab,ti.
- 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 3 and 9
- 11 limit 10 to (conference abstracts and (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or tombstone))
- 12 10 not 11
- 13 limit 12 to (embase and (meta analysis or "systematic review"))

Estrategias búsqueda actualización de revisión sistemática Yeo et al (2015)

Bases de datos generales de Biomedicina

Cochrane Library (Wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Frontotemporal Lobar Degeneration] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees
- #5 "Alzheimer" or "Alzhemier ´s" or "Dementia" or "Dementias" or "Cognitive" or "Neurodegenerative Diseases" or "Neurodegenerative Disease" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid

Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Congophilic Angiopathy":ti,ab,kw

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7 18F-florbetapir or 18F-florbetaben OR 18F-flutemat or Vizamyil or NeuraCeq or amyvid or β -amyloid* or b-amyloid*:ti,ab,kw

#8 florbetapir or florbetaben or flutemetamol:ti,ab,kw

#9 beta-amyloid* or amyloid:ti,ab,kw

#10 "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[18F]AV-45":ti,ab,kw

#11 #7 or #8 or #9 or #10

#12 #6 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

#13 "randomized controlled trial" or "randomized" or "placebo" or "drug therapy" or randomly or trial or groups or "controlled clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#14 #12 and #13

#15 Animal* not human*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1780

#16 #12 not #15

#17 #12 and not #15

Pubmed (Medline)

#1. (((((((((((("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR ("randomized"[TIAB] OR "placebo"[TIAB] OR "drug therapy"[TIAB] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]))) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT (((animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((("Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms])) OR Sensitivity[Title/Abstract] OR Specificity[Title/Abstract]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((diagnosis[MeSH Terms]) OR diagnosis[Title/Abstract]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((("florbetapir"[Supplementary Concept]) OR ("18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB] OR Vizamyil[Title/Abstract] OR NeuraCeq[Title/Abstract] OR amyloid[TIAB] OR amyvid[Title/Abstract] OR b-amyloid[Title/Abstract] OR beta-amyloid[Title/Abstract] OR florbetapir[TIAB] OR "18F-florbetapir"[TIAB] OR "18F-florbetaben"[TIAB] OR "18F-flutemat"[TIAB] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "(18)f-AV-45"[TIAB] OR "[18f]AV-45"[TIAB] OR "[18F]AV-45"[TIAB] OR florbetaben[TIAB] OR flutemetamol[TIAB]))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) OR (alzheimer*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract] OR "Cerebral Amyloid Angiopathy"[Mesh] OR "brain Amyloid Angiopathies"[TIAB] OR "brain Amyloid Angiopathy"[TIAB] OR "Cerebral Amyloid Angiopathy"[TIAB] OR "Cerebral Amyloid Angiopathies"[TIAB] OR "Congophilic Angiopathy"[TIAB]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR

Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Scientific Integrity Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))) NOT (((((((((((("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR ("randomized"[TIAB] OR "placebo"[TIAB] OR "drug therapy"[TIAB] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab])) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT (((animals[MeSH Terms]) NOT humans[MeSH Terms]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((("Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms])) OR Sensitivity[Title/Abstract]) OR Specificity[Title/Abstract]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((diagnosis[MeSH Terms]) OR diagnosis[Title/Abstract]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((("florbetapir"[Supplementary Concept]) OR ("18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB] OR Vizamyil[Title/Abstract] OR NeuraCeq[Title/Abstract] OR amyloid[TIAB] OR amyvid[Title/Abstract] OR b-amyloid[Title/Abstract] OR beta-amyloid[Title/Abstract] OR florbetapir[TIAB] OR "18F-florbetapir"[TIAB] OR "18F-florbetaben"[TIAB] OR "18F-flutemat"[TIAB] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "(18)f-AV-45"[TIAB] OR "[18f]AV-45"[TIAB] OR "[(18)F]AV-45"[TIAB] OR florbetaben[TIAB] OR flutemetamol[TIAB]))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) OR (alzheimer*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract]))) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ((Case Reports[ptyp] OR Comment[sb] OR Congresses[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR Letter[ptyp]) AND ("2014/03/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))

Embase (Ovid SP)

- 1 Alzheimer disease/ or degenerative disease/ or *cerebrovascular disease/
- 2 (alzheimer* or "cognitive impairment" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Congophilic Angiopathy").ab,ti.
- 3 1 or 2
- 4 florbetapir.ab,ti.
- 5 florbetapir f 18/
- 6 (Vizamyil or NeuraCeq or amyvid or b-amyloid*).ab,ti.
- 7 "beta-amyloid*".ab,ti.
- 8 (18F-florbetapir or 18F-florbetaben or 18F-flutemat).ab,ti
- 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 3 and 9
- 11 limit 10 to (conference abstracts and (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or tombstone))
- 12 10 not 11
- 13 limit 12 to (embase and "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)")

- 14 limit 12 to (embase and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial))
- 15 13 or 14
- 16 limit 15 to yr="2014 -Current"
- 17 Alzheimer disease/ or degenerative disease/ or *cerebrovascular disease/
- 18 (alzheimer* or "cognitive impairment" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Congophilic Angiopathy").ab,ti.
- 19 17 or 18
- 20 (florbetapir or florbetaben or flutemetamol).ab,ti.
- 21 florbetapir f 18/
- 22 (Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or b-amyloid*).ab,ti.
- 23 ("beta-amyloid*" or amyloid).ab,ti.
- 24 (18F-florbetapir or 18F-florbetaben or 18F-flutemat).ab,ti.
- 25 20 or 21 or 22 or 23 or 24
- 26 19 and 25
- 27 "sensitivity and specificity"/
- 28 (sensitivity or specificity).ab,ti.
- 29 (randomized or placebo or drug therapy or randomly or trial or groups).ab,pt,ti.
- 30 27 or 28 or 29
- 31 26 and 30
- 32 animal/ not human/
- 33 31 not 32
- 34 limit 33 to (embase and yr="2014 -Current")
- 35 limit 34 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)
- 36 limit 34 to (meta analysis or "systematic review")
- 37 limit 34 to "diagnosis (best balance of sensitivity and specificity)"
- 38 35 or 36 or 37

Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

ClinicalTrials.gov

International Clinical Trials Registry Platforme (ICTRP) (OMS)

EU Clinical Registry

#1. 18F-florbetapir or 18F-florbetaben or 18F-flutemat | alzheimer* | Start date from 01/01/2014 to 04/17/2018

#2. florbetapir or florbetaben or flutemetamol | alzheimer* | Start date from 01/01/2014 to 04/17/2018

#3. amyloid OR b-amyloid OR beta amyloid | alzheimer* | Start date from 01/01/2014 to 04/17/2018

Estrategias búsqueda estudios económicos

Bases de datos generales de Biomédicina

Pubmed (Medline)

#1. (((("florbetapir"[Supplementary Concept]) OR ("18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB] OR Vizamy|[Title/Abstract] OR NeuraCeq|[Title/Abstract] OR amyloid[TIAB] OR amyvid|[Title/Abstract] OR b-amyloid|[Title/Abstract] OR beta-amyloid|[Title/Abstract] OR florbetapir[TIAB] OR "18F-florbetapir"[TIAB] OR "18F-florbetaben"[TIAB] OR "18F-flutemat"[TIAB] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "(18)f-AV-45"[TIAB] OR "[18f]AV-45"[TIAB] OR "[(18)F]AV-45"[TIAB] OR florbetaben[TIAB] OR flutemetamol[TIAB]) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR alzheimer*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract])) AND ("2014/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("Value of Life"[Mesh] OR "Capital Expenditures"[Mesh] OR "Health Expenditures"[Mesh] OR "Medical Savings Accounts"[Mesh] OR "Cost Sharing"[Mesh] OR "Cost of Illness"[Mesh] OR "Cost Savings"[Mesh] OR "Cost Control"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh] OR "Efficiency"[Mesh] OR "Cost Effectiveness" OR "Benefits and Costs" OR "Cost Benefit" OR efficiency OR "economic assessment")
 Filters: Publication date from 2014/01/01

Embase (Ovid SP)

- 1 Alzheimer disease/ or degenerative disease/
- 2 (alzheimer* or "cognitive impairment").ab,ti.
- 3 1 or 2
- 4 florbetapir.ab,ti.
- 5 florbetapir f 18/
- 6 (Vizamy| or NeuraCeq or amyvid or b-amyloid*).ab,ti.
- 7 "beta-amyloid*".ab,ti.
- 8 (18F-florbetapir or 18F-florbetaben or 18F-flutemat).ab,ti.
- 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 3 and 9
- 11 limit 10 to (conference abstracts and (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or tombstone))
- 12 10 not 11
- 13 Socioeconomics/ or Cost benefit analysis/ or Cost effectiveness analysis/ or Cost of illness/ or Cost control/ or Economic aspect/ or Financial management/ or Health care cost/ or Health care financing/ or Health economics/ or Hospital cost/ or (fiscal or financial or finance or funding).tw. or Cost minimization analysis/ or (cost adj estimate\$).mp. or (cost adj variable\$).mp. or (unit adj cost\$).mp.
- 15 12 and 13

Cochrane Library (Wiley)(Economic studies database)

- #1 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Frontotemporal Lobar Degeneration] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees

- #4 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees
- #5 "Alzheimer" or "Alzhemier´ s" or "Dementia" or "Dementias" or "Cognitive" or "Neurodegenerative Diseases" or "Neurodegenerative Disease":ti,ab,kw
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 18F-florbetapir or 18F-florbetaben OR18F-flutemat or Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or β -amyloid* or b-amyloid*:ti,ab,kw
- #8 florbetapir or florbetaben or flutemetamol:ti,ab,kw
- #9 beta-amyloid* or amyloid:ti,ab,kw
- #10 "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[(18)F]AV-45":ti,ab,kw
- #11 #7 or #8 or #9 or #10
- #12 #6 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
- #13 "randomized controlled trial" or "randomized" or "placebo" or "drug therapy" or randomly or trial or groups or "controlled clinical trial":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 #12 and #13
- #15 Animal* not human*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 #12 not #15 Publication Year from 2014 to 2018

Estrategias búsqueda estudios cualitativos y aspectos éticos

Bases de datos generales de Biomédicina

Pubmed (Medline)

#1 (((((((("Ethics"[Mesh] Or ethic*[TW] OR moral[TW] OR metaethic*[TW])) OR ("Patient Rights"[Mesh] OR ((Patient[TIAB] OR patients) AND Right*[TIAB]))) OR (((patient[Title/Abstract] OR patients[Title/Abstract] OR patients'[Title/Abstract])) AND (experience[Title/Abstract] OR experiences[Title/Abstract] OR perspective[Title/Abstract] OR perspectives[Title/Abstract]))) OR (((patient[Title/Abstract] OR patients[Title/Abstract] OR patient'[Title/Abstract])) AND (experience[Title/Abstract] OR experiences[Title/Abstract] OR perspective[Title/Abstract] OR perspectives[Title/Abstract]))) OR (((("Health Care Surveys"[Mesh]) OR ((critical[TIAB] AND social*[TIAB]) OR (ethical[TIAB] AND enquiry[TIAB])) OR ((pilot[TIAB] AND testing[TIAB]) AND survey[TIAB]) OR shadowing[TIAB]) OR ((philosophical[TIAB] OR social[TIAB]) AND research*[TIAB])) OR ("action research"[TIAB] OR "human science") OR (van[TIAB] AND kaam*[TIAB]) OR (van[TIAB] AND manen[TIAB]) OR (constant[TIAB] AND compar*[TIAB]) OR ((theoretical[TIAB] AND sampl*[TIAB]) OR ricoeur[TIAB] OR spiegelberg*[TIAB] OR merleau[TIAB]) OR ((thematic*[TIAB] AND analys*[TIAB]) OR themes[TIAB]) OR ((structured categor*) OR (unstructured categor*)) OR (purpos*[TIAB] AND sampl*[TIAB]) OR (cross[TIAB] case[TIAB] analys*[TIAB]) OR (epi[TIAB] approach[TIAB]) OR metaethno*[TIAB] OR (meta[TIAB] ethno*[TIAB]) OR metanarrative*[TIAB] OR (meta[TIAB] narrative*[TIAB]) OR (meta[TIAB] overview[TIAB]) OR metaoverview[TIAB] OR metastud*[TIAB] OR (meta[TIAB] stud*[TIAB]) OR metasummar*[TIAB] OR (meta[TIAB] summar*[TIAB]) OR (qualitative[TIAB] overview*[TIAB]) OR ("critical interpretative"[TIAB] OR

evidence[TIAB] OR meta[TIAB] OR "mixed methods"[TIAB] OR multilevel[TIAB] OR "multi level"[TIAB] OR narrative[TIAB] OR parallel[TIAB] OR realist[TIAB]) AND (synthes*[TIAB] OR metasyntes*[TIAB])) OR (qualitative*[TIAB] AND (metaanal*[TIAB] OR (meta[TIAB] anal*[TIAB]) OR synthes*[TIAB] OR (systematic[TIAB] AND review*[TIAB]))) OR ((maximum[TIAB] AND variation[TIAB]) OR snowball[TIAB]) OR hermeneutic*[TIAB] OR heidegger*[TIAB] OR husserl*[TIAB] OR colaizzi*[TIAB] OR giorgi*[TIAB] OR glaser[TIAB] OR spiegelberg*[TIAB] OR strauss[TIAB]) OR (grounded[TIAB] AND (theor*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR research[TIAB])) OR (discourse[TIAB] AND analysis[TIAB]) OR (data[TIAB] AND saturat*[TIAB]) OR (content[TIAB] analy*[TIAB]) OR (field[TIAB] AND (note*[TIAB] OR record*[TIAB] OR stud*[TIAB] OR research[TIAB])) OR fieldnote*[TIAB] OR (constant[TIAB] AND (comparative[TIAB] OR comparison[TIAB])) OR ((participant*[TIAB] OR nonparticipant*[TIAB]) AND observ[TIAB]) OR (focus[TIAB] AND (group*[TIAB] OR sampl*[TIAB])) OR narrat*[TIAB] OR (life[TIAB] OR lived[TIAB]) AND experience*[TIAB])) OR testimon*[TIAB] OR story[TIAB] OR stories[TIAB] OR storytell*[TIAB] OR (story[TIAB] tell*[TIAB]) OR ((focus*[TIAB] OR structured[TIAB]) AND interview*[TIAB]) OR "Cluster Analysis"[Mesh] OR "Ethnology"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh] OR qualitative*[TIAB] OR ethno*[TIAB] OR emic[TIAB] OR etic[TIAB] OR heuristic[TIAB] OR semiotics[TIAB] OR "Anthropology, Cultural"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "Tape Recording"[Mesh] OR "Interview, Psychological"[Mesh] OR "Interviews as Topic"[Mesh] OR "Narration"[Mesh] OR "Nursing Methodology Research"[Mesh] OR "Observation"[Mesh] OR "Qualitative Research"[Mesh] OR "Sampling Studies"[Mesh] OR "Cluster Analysis"[Mesh] OR "Videodisc Recording"[Mesh] OR "Anthropology, Cultural"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "Tape Recording"[Mesh] OR "Interview, Psychological"[Mesh] OR "Interviews as Topic"[Mesh] OR "Narration"[Mesh] OR "Nursing Methodology Research"[Mesh] OR "Observation"[Mesh] OR "Qualitative Research"[Mesh] OR "Sampling Studies"[Mesh] OR "Cluster Analysis"[Mesh] OR "Videodisc Recording"[Mesh]) OR ("Cluster Analysis"[Mesh] OR "Ethnology"[Mesh] OR "Focus Groups"[Mesh]) OR qualitative*[TIAB] OR ethno*[TIAB] OR emic[TIAB] OR etic[TIAB] OR heuristic[TIAB] OR semiotics[TIAB]))

#2 (((("florbetapir"[Supplementary Concept]) OR ("18F-AV-45"[TIAB] OR "florbetapir F 18"[TIAB] OR "florbetapir F18"[TIAB] OR Vizamy|[Title/Abstract] OR NeuraCeq|[Title/Abstract] OR (PET[TW] AND amyloid*[TW]) OR amyvid|[Title/Abstract] OR b-amyloid|[Title/Abstract] OR beta-amyloid|[Title/Abstract] OR florbetapir[TIAB] OR "18F-florbetapir"[TIAB] OR "18F-florbetaben"[TIAB] OR "18F-flutemat"[TIAB] OR "18F-AV-45"[TIAB] OR "(18)f-AV-45"[TIAB] OR "[18f]AV-45"[TIAB] OR "[(18)F]AV-45"[TIAB] OR florbetaben[TIAB] OR flutemetamol[TIAB])))) AND (((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])) OR (alzheim*[Title/Abstract] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "degenerative disease"[Title/Abstract] OR "degenerative diseases"[Title/Abstract] OR "Cerebral Amyloid Angiopathy"[Mesh] OR "Cerebral Amyloid Angiopathies"[TIAB] OR "Cerebral Amyloid Angiopathy"[TIAB] OR "brain Amyloid

Angiopathies"[TIAB] OR "brain Amyloid Angiopathy"[TIAB] OR "Congophilic Angiopathy"[TIAB])))))))

#3 #1 AND #2

PsycINFO, Embase (Ovid)

1. anthropology, cultural/ or focus groups/ or exp tape recording/ or interview/ or narration/ or nursing methodology research/ or observation/ or qualitative research/ or sampling studies/ or cluster analysis/ or videodisc recording/
2. anthropology, cultural/ or audiorecording/ or cluster analysis/ or constant comparative.mp. or ethod/ or content analysis/ or discourse analysis/ or ethnology/ or field studies/ or focus groups/ or interviews/ or life experiences/ or narratives/ or observation methods/ or purposive sample/ or exp qualitative studies/ or semi structured interview/ or exp storytelling/ or structured interview/ or thematic analysis/ or theoretical sample/ or videodiscs/ [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts, original title, tests & measures]
3. cluster analysis/ or constant comparative method/ or content analysis/ or cultural anthropology/ or discourse analysis/ or ethnographic research/ or ethnography/ or ethnology/ or ethnnonursing research/ or field study/ or grounded theory/ or information processing/ or nursing methodology research/ or personal experience/ or phenomenology/ or purposive sample/ or qualitative research/ or exp recording/ or semi structured interview/ or storytelling/ or structured interview/ or tape recorder/ or thematic analysis/ or theoretical sample/
4. "culture (anthropological)"/ or cluster analysis/ or content analysis/ or discourse analysis/ or ethnography/ or "experiences (events)"/ or grounded theory/ or interviews/ or life experiences/ or narratives/ or observation methods/ or phenomenology/ or qualitative research/ or structured clinical interview/ or exp tape recorders/ or storytelling/ or (field study or interview or focus group or qualitative study).md.
5. (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics).ti,ab.
6. ((focus\$ or structured) adj2 interview\$).ti,ab.
7. (((audio or tape or video\$) adj5 record\$) or audiorecord\$ or taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$).ti,ab.
8. (story or stories or storytell\$ or story tell\$).ti,ab.
9. testimon\$.ti,ab.
10. ((focus adj4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) adj experience\$)).ti,ab.
11. ((participant\$ or nonparticipant\$) adj3 observ\$).ti,ab.
12. (constant adj (comparative or comparison)).ti,ab.
13. (content analy\$ or (field adj (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$).ti,ab.
14. (data adj1 saturat\$).ti,ab.
15. discourse analys?s.ti,ab.

16. (grounded adj (theor\$ or study or studies or research)).ti,ab.
17. (hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss).ti,ab.
18. (maximum variation or snowball).ti,ab.
19. (cross case analys\$ or eppi approach or metaethno\$ or meta ethno\$ or metanarrative\$ or meta narrative\$ or meta overview or metaoverview or metastud\$ or meta stud\$ or metasummar\$ or meta summar\$ or qualitative overview\$ or ((critical interpretative or evidence or meta or mixed methods or multilevel or multi level or narrative or parallel or realist) adj synthes\$) or metasynthes\$).ti,ab. or (qualitative\$ and (metaanal\$ or meta anal\$ or synthes\$ or systematic review\$)).ti,ab,hw,pt.
20. purpos\$ sampl\$.ti,ab.
21. (structured categor\$ or unstructured categor\$).ti,ab.
22. ((thematic\$ adj3 analys\$) or themes).ti,ab.
23. (theoretical sampl\$ or ricoeur or spiegelberg\$ or merleau).ti,ab.
24. (van kaam\$ or van manen or constant compar\$).ti,ab.
25. action research.ti,ab.
26. human science.ti,ab.
27. (critical social\$ or ethical enquiry or (pilot testing and survey) or shadowing or ((philosophical or social) adj research\$)).ti,ab.
28. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. health care surveys/ or exp health surveys/
30. surveys/
31. health care survey/ or health survey/
32. exp surveys/
33. (survey\$ or question\$).ti,ab.
34. 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. exp attitude to health/ or exp consumer satisfaction/ or exp patient acceptance of health care/ or patient-centered care/ or patient education/ or patient education handout/ or personal satisfaction/
36. attitude to disability/ or exp attitude to health/ or exp attitude to illness/ or attitude to life/ or consumer attitudes/ or exp family attitudes/ or patient attitudes/ or patient education/ or patient satisfaction/ or consumer satisfaction/ or patient-centered care/ or exp personal satisfaction/
37. attitude to disability/ or attitude to health/ or attitude to illness/ or attitude to life/ or attitude to mental illness/ or consumer attitude/ or exp family attitude/ or exp patient attitude/ or patient education/ or patient satisfaction/
38. exp client attitudes/ or client education/ or exp consumer attitudes/ or femal attitudes/ or health attitudes/ or male attitudes/ or exp parental attitudes/ or exp patient attitude/
39. (account\$ or anxieties or attitude\$ or barriers or belief\$ or buyin or buy in\$1 or cooperat\$ or co operat\$ or expectation\$ or experienc\$ or feedback or involv\$ or opinion\$ or participat\$ or perceived need\$ or (perception\$ not

- speech perception) or perspective\$ or preferen\$ or satisf\$ or view\$ or voices or worry).ti,ab.
40. 35 or 36 or 37 or 38 or 39
 41. 28 or (34 and 40) [Including Related Terms]
 42. exp ethics/
 43. exp Client Rights/
 44. ("Patient Rights" or (patient* and (Experience* or perspective*))).ti,ab.
 45. 41 or 42 or 43 or 44
 46. (florbetapir or "18F-AV-45" or "florbetapir F 18" or "florbetapir F18" or Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or florbetapir or "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[18F]AV-45" or florbetaben or flutemetamol).ti,ab.
 47. ((amyloid OR b-amyloid OR beta-amyloid) AND pet) [Incluyendo términos relacionados]
 48. 46 or 47
 49. exp ALZHEIMER'S DISEASE/ or exp Cognitive Impairment/
 50. ("Neurodegenerative Diseases" or alzheimer* or "cognitive impairment" or "degenerative disease" or "degenerative diseases" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Congophilic Angiopathy").ti,ab.
 51. 49 or 50
 52. 45 and 48 and 51

Web Of Science

#1. TI=((anthropology NEAR cultural) or (focus NEAR groups) or "tape recording" or interview or narration or "nursing methodology research" or observation or "qualitative research" or "sampling studies" or "cluster analysis" or "videodisc recording") OR TI=("structured interview" or "thematic analysis" or "theoretical sample" or videodiscs) OR TI=(audiorecording or "cluster analysis" or "constant comparative" or method or "content analysis" or "discourse analysis" or ethnology or "field studies" or "focus groups") OR TI=(interviews or "life experiences" or narratives or "observation methods" or "purposive sample" or "qualitative studies" or "semi structured interview") OR TI=("cluster analysis" or "constant comparative method" or "content analysis" or "cultural anthropology" or "discourse analysis" or "ethnographic research" or ethnography or ethnology or "ethnonursing research" or "field study" or "grounded theory" or "information processing" or "nursing methodology research" or "personal experience" or phenomenology or "purposive sample" or "qualitative research" or recording or "semi structured interview" or storytelling or "structured interview" or "tape recorder" or "thematic analysis" or "theoretical sample") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#2 Tema: (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics) OR Título: (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics) OR Tema: ((focus\$ or structured) NEAR/2 interview\$) OR Título: ((focus\$

or structured) NEAR/2 interview\$) OR Tema: (((audio or tape or video\$) NEAR/5 record\$) or audiorecord\$ or taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$)) OR Título: (((audio or tape or video\$) NEAR/5 record\$) or audiorecord\$ or taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#3 Tema: ((focus NEAR/4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) NEAR experience\$)) OR Título: ((focus NEAR/4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) NEAR experience\$)) OR Tema: ((participant\$ or nonparticipant\$) NEAR/3 observ\$) OR Título: ((participant\$ or nonparticipant\$) NEAR/3 observ\$) OR Tema:(constant NEAR (comparative or comparison)) OR Título: (constant NEAR (comparative or comparison)) OR Tema: (story or stories or storytell\$ or story tell\$) OR Título: (story or stories or storytell\$ or story tell\$) OR Tema: (testimon\$) OR Título: (testimon\$) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#4 TS=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$) OR TI=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$) OR TS=(data NEAR/1 saturat\$) OR TI=(data NEAR/1 saturat\$) OR TS=(discourse analys?s) OR TI=(discourse NEAR analys?s) OR TS=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research)) OR TI=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research)) OR TS=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TI=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TS=("maximum variation" or snowball) OR TI=("maximum variation" or snowball) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#5 #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#6 Título: (ethic*) OR Tema: (ethic*) OR Tema: ("Patient Rights") OR Título: ("Patient Rights") OR Tema:((patient* and (Experience* or perspective*))) OR Título: ((patient* and (Experience* or perspective*))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#7 #6 OR #5 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#8 Título: ("Neurodegenerative Diseases" or alzheimer* or "cognitive impairment" or "degenerative disease" or "degenerative diseases" or "Cerebral Amyloid

Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Congophilic Angiopathy") OR Tema: (Neurodegenerative Diseases" or alzheimer* or "cognitive impairment" or "degenerative disease" or "degenerative diseases" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "Cerebral Amyloid Angiopathies" or "Cerebral Amyloid Angiopathy" or "brain Amyloid Angiopathies" or "brain Amyloid Angiopathy" or "Congophilic Angiopathy") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#9 Título: (((amyloid OR b-amyloid OR beta-amyloid) AND pet)) OR Tema: (((amyloid OR b-amyloid OR beta-amyloid) AND pet)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#10 Título: (florbetapir or "18F-AV-45" or "florbetapir F 18" or "florbetapir F18" or Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or florbetapir or "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[18F]AV-45" or florbetaben or flutemetamol) OR Tema: (florbetapir or "18F-AV-45" or "florbetapir F 18" or "florbetapir F18" or Vizamyl or NeuraCeq or amyvid or florbetapir or "18F-florbetapir" or "18F-florbetaben" or "18F-flutemat" or "18F-AV-45" or "(18)f-AV-45" or "[18f]AV-45" or "[18F]AV-45" or florbetaben or flutemetamo) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#11 #10 OR #9 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

#12 #11 AND #8 AND #7 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

ANEXO C. RELACIÓN DE ESTUDIOS EXCLUIDOS

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Revisiones sistemáticas	
Charidimou A, Farid K, Tsai HH, Tsai LK, Yen RF, Baron JC. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2018 ; 89 (4): 410-7	Análisis agregado de diversos radiofármacos de amiloide: ¹¹ C-Pittsburgh compound B (PiB) y ¹⁸ F-florbetapir.
Shea YF, Barker W, Greig-Gusto MT, Loewenstein DA, Duara R, DeKosky ST. Impact of Amyloid PET Imaging in the Memory Clinic: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2018;64(1):323-35	Inclusión de estudios retrospectivos. Análisis agregado de diversos radiofármacos: ¹¹ C-Pittsburgh compound B (PiB) y radiofármacos de amiloide.
Farid K, Charidimou A, Baron JC. Amyloid positron emission tomography in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A systematic critical update. Neurolmage Clinical. 2017;15:247-63.	Analizan la evidencia existente sobre varios radiofármacos de amiloide: ¹¹ C-Pittsburgh compound B (PiB) y ¹⁸ F-florbetapir.
Seo EH, Park WY, Choo IH. Structural MRI and amyloid PET imaging for prediction of conversion to alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A meta-analysis. Psychiatry Investigation. 2017; 14 (2): 205-15.	Análisis agregado de diversos radiofármacos de amiloide: ¹¹ C-Pittsburgh compound B (PiB), ¹⁸ F-florbetaben y ¹⁸ F-florbetapir.
Perani D, Schillaci O, Padovani A, Nobili FM, Iaccarino L, Della Rosa PA, Frisoni G, Caltagirone C. A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. Biomed Res Int. 2014; 2014: 785039.	No incluyeron estrategias de búsqueda empleadas y bases de datos biomédicas consultadas.
Estudios primarios	
Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, Shields T, Perrotin A, Gismondi R, Bullich S, Jovalekic A, Raffa N, Pasquier F, Semah F, Dubois B, Habert MO, Wallon D, Chastan M, Payoux P; NEUUS in AD study group, Stephens A, Guedj E. Added value of ¹⁸ F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. Alzheimers Dement. 2018; 14 (3): 293-305.	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Vanderschaeghe G, Schaevebeke J, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Dierickx K. From information to follow-up: Ethical recommendations to facilitate the disclosure of amyloid PET scan results in a research setting. Alzheimers Dement (N Y). 2018; 4: 243-251.	Artículo de opinión.
Beaufils E, Vercouillie J, Vierron E, Cottier JP, Camus V, Mondon K, et al. Amyloid PET Positivity in Different Primary Progressive Aphasia Phenotypes. Clinical nuclear medicine. 2018 Apr;43(4):e103-e8	Estudio de casos-controles donde el grupo comparador se trata de una cohorte histórica de pacientes con EA publicados previamente.

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Ben Bouallègue F, Mariano-Goulart D, Payoux P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Joint Assessment of Quantitative 18F-Florbetapir and 18F-FDG Regional Uptake Using Baseline Data from the ADNI. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2018; 62 (1): 399-408.	Estudio retrospectivo.
Carswell CJ, Win Z, Muckle K, Kennedy A, Waldman A, Dawe G, et al. Clinical utility of amyloid PET imaging with (18)F-florbetapir: A retrospective study of 100 patients. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.</i> 2018; 89 (3): 294-9.	Estudio retrospectivo.
Bergeron D, Ossenkoppelle R, Jr Laforce R. Evidence-based Interpretation of Amyloid-beta PET Results: A Clinician's Tool. <i>Alzheimer disease and associated disorders.</i> 2018; 32 (1): 28-34.	El objetivo del estudio era desarrollar una herramienta para la interpretación clínica de los resultados del PET con amiloide.
Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. <i>International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society.</i> 2018; 13 (3): 257-67	No se valora la validez diagnóstica del PET de amiloide.
Weidman DA, Zamrini E, Sabbagh MN, Jacobson S, Burke A, Belden C, Powell J, Bhalla N, Roontiva A, Kuang X, Luo J, Chen K, Riggs G, Burke W. Added value and limitations of amyloid-PET imaging: review and analysis of selected cases of mild cognitive impairment and dementia. <i>Neurocase.</i> 2017; 23 (1): 41-51	Serie de casos. No recoge datos sobre el estándar de referencia empleado.
Lowe VJ, Lundt E, Knopman D, Senjem ML, Gunter JL, Schwarz CG, et al. Comparison of [18F]Flutemetamol and [11C]Pittsburgh Compound-B in cognitively normal young, cognitively normal elderly, and Alzheimer's disease dementia individuals. <i>NeuroImage: Clinical.</i> 2017; 16: 295-302.	Se reportan datos de recaptación del radiofármaco 18F-flutemetamol y 11C-PiB.
Charidimou A, Farid K, Baron JC. Amyloid-PET in sporadic cerebral amyloid angiopathy. <i>Neurology.</i> 2017; 89 (14): 1490-8.	Metaanálisis con resultados agregados de los radiofármacos PiB y florbetapir.
Mormino EC, Papp KV, Rentz DM, Donohue MC, Amariglio R, Quiroz YT, et al. Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid beta. <i>Alzheimer's and Dementia.</i> 2017; 13 (9): 1004-12	Se valora la efectividad del radiofármaco 11C-PiB.
Miki T, Shimada H, Kim JS, Yamamoto Y, Sugino M, Kowa H, et al. Brain uptake and safety of Flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnesic mild cognitive impairment and healthy volunteers. <i>Annals of nuclear medicine.</i> 2017; 31 (3): 260-72	Estudio de casos-contróles.
Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Bullich S, Mueller A, Koglin N, Schulz-Schaeffer WJ, Hoffmann A, Sabbagh MN, Stephens AW, Sabri O. Impact of	Estudios de casos-contróles.

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Training Method on the Robustness of the Visual Assessment of 18F-Florbetaben PET Scans: Results from a Phase-3 Study. <i>J Nucl Med.</i> 2016 Jun;57(6):900-6.	
Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. <i>Neurology.</i> 2016; 86 (15): 1377-85.	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Carmona-Iragui M, Fernández-Arcos A, Alcolea D, Piazza F, Morenas-Rodriguez E, Antón-Aguirre S, Sala I, Clarimon J, Dols-Icardo O, Camacho V, Sampedro F, Munuera J, Nuñez-Marin F, Lleó A, Fortea J, Gómez-Ansón B, Blesa R. Cerebrospinal Fluid Anti-Amyloid-β Autoantibodies and Amyloid PET in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2016; 50 (1): 1-7.	Serie de casos de pacientes con síntomas neurológicos debido a inflamación relacionada con angiopatía cerebral amiloide. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Degenhardt EK, Witte MM, Case MG, Yu P, Henley DB, Hochstetler HM, et al. Florbetapir F18 PET Amyloid Neuroimaging and Characteristics in Patients With Mild and Moderate Alzheimer Dementia. <i>Psychosomatics.</i> 2016; 57 (2): 208-16.	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2x2. Además valoran las diferencias clínicas entre pacientes con resultado PET positivo o negativo.
Auriel E, Charidimou A, Edip Gurol M, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, et al. Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. <i>JAMA neurology.</i> 2016;73(2):197-202.	Desarrollo de un criterio de diagnóstico clínico.
Apostolova LG, Haider JM, Goukasian N, Rabinovici GD, Chételat G, Ringman JM, Kremen S, Grill JD, Restrepo L, Mendez MF, Silverman DH. Critical review of the Appropriate Use Criteria for amyloid imaging: Effect on diagnosis and patient care. <i>Alzheimers Dement (Amst).</i> 2016; 5: 15-22.	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B, et al. Assessment of the Incremental Diagnostic Value of Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study. <i>JAMA neurology.</i> 2016; 73 (12): 1417-24	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Xu L, Wu X, Li R, Chen K, Long Z, Zhang J, et al. Prediction of progressive mild cognitive impairment by multi-modal neuroimaging biomarkers. <i>Journal of Alzheimer's Disease.</i> 2016; 51 (4): 1045-56	Estudio de casos-contróles.
Dukart J, Sambataro F, Bertolino A. Accurate prediction of conversion to Alzheimer's disease using imaging, genetic, and neuropsychological biomarkers. <i>Journal of Alzheimer's Disease.</i> 2015; 49 (4): 1143-59.	Estudios de casos-contróles.
Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. <i>JAMA neurology.</i> 2015; 72 (3): 287-94	Pacientes incluidos en un estudio posterior (Beach et al 2016).

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Kobylecki C, Langheinrich T, Hinz R, Vardy ER, Brown G, Martino ME, Haense C, Richardson AM, Gerhard A, Anton-Rodriguez JM, Snowden JS, Neary D, Pontecorvo MJ, Herholz K. 18F-florbetapir PET in patients with frontotemporal dementia and Alzheimer disease. <i>J Nucl Med.</i> 2015; 56 (3): 386-91	Estudio de casos-contróles. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Chen K, Roontiva A, Thiyagura P, Lee W, Liu X, Ayutyanont N, et al. Improved power for characterizing longitudinal amyloid-beta PET changes and evaluating amyloid-modifying treatments with a cerebral white matter reference region. <i>Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.</i> 2015;56(4):560-6	Estudio de casos-contróles. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. <i>Neurology.</i> 2015;85(14):1240-9.	Estudio retrospectivo. Comparación de los biomarcadores en LCR y PET de amiloide.
Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. <i>Jama.</i> 2015; 313 (19): 1939-49.	No se analiza la validez diagnóstica del PET de amiloide.
Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. <i>JAMA psychiatry.</i> 2015; 72 (3): 284-91	No se analiza la validez diagnóstica del PET de amiloide.
Landau SM, Fero A, Baker SL, Koeppe R, Mintun M, Chen K, et al. Measurement of longitudinal beta-amyloid change with 18F-florbetapir PET and standardized uptake value ratios. <i>Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.</i> 2015; 56 (4): 567-74	No se analiza la validez diagnóstica del PET de amiloide. Se identifica las regiones de interés y los cambios en los ratios de recaptación del radiofármaco.
Namiki C, Takita Y, Iwata A, Momose T, Senda M, Okubo Y, et al. Imaging characteristics and safety of florbetapir ¹⁸ F in Japanese healthy volunteers, patients with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. <i>Annals of nuclear medicine.</i> 2015; 29 (7): 570-81.	Estudios de casos-contróles.
Hake A, Trzepak PT, Wang S, Yu P, Case M, Hochstetler H, et al. Florbetapir positron emission tomography and cerebrospinal fluid biomarkers. <i>Alzheimer's and Dementia.</i> 2015; 11 (8): 986-93	Estudio de casos-contróles. No se reporta información para completar la tabla 2x2.
Schreiber S, Landau SM, Fero A, Schreiber F, Jagust WJ. Comparison of visual and quantitative florbetapir F 18 positron emission tomography analysis in predicting mild cognitive impairment outcomes. <i>JAMA neurology.</i> 2015; 72 (10): 1183-90.	Valora la concordancia del análisis visual y el cuantitativo del PET de amiloide y los biomarcadores del LCR.
Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. <i>Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association.</i> 2015;11(8): 964-74	Estudio de casos-contróles.

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Porteri C, Frisoni GB. Biomarker-based diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: how and what to tell. A kickstart to an ethical discussion. <i>Front Aging Neurosci.</i> 2014; 6: 41.	Artículo de opinión.
Mitsis EM, Bender HA, Kostakoglu L, Machac J, Martin J, Woehr JL, et al. A consecutive case series experience with [¹⁸ F] florbetapir PET imaging in an urban dementia center: Impact on quality of life, decision-making, and disposition. <i>Molecular Neurodegeneration.</i> 2014; 9: 10	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2×2.
Saint-Aubert L, Nemmi F, Peran P, Barbeau EJ, Payoux P, Chollet F, et al. Comparison between PET template-based method and MRI-based method for cortical quantification of florbetapir (AV-45) uptake in vivo. <i>European journal of nuclear medicine and molecular imaging.</i> 2014; 41 (5): 836-43.	Estudio de casos-controles.
Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, Reiman EM, Wong TZ, Sabbagh MN, et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. <i>Molecular psychiatry.</i> 2014; 19 (9): 1044-51	Estudios de casos-controles.
Mattsson N, Insel PS, Landau S, Jagust W, Donohue M, Shaw LM, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. <i>Annals of clinical and translational neurology.</i> 2014; 1 (8): 534-43	Estudios de casos-controles. Pacientes evaluados en estudios previos.
Zannas AS, Doraiswamy PM, Shpanskaya KS, Murphy KR, Petrella JR, Burke JR, Wong TZ. Impact of ¹⁸ F-florbetapir PET imaging of β-amyloid neuritic plaque density on clinical decision-making. <i>Neurocase.</i> 2014; 20 (4): 466-73.	Serie de casos de pacientes con deterioro cognitivo. No se reporta información para completar la tabla 2×2.
Thurfjell L, Lilja J, Lundqvist R, Buckley C, Smith A, Vandenberghe R, et al. Automated quantification of ¹⁸ F-flutemetamol PET activity for categorizing scans as negative or positive for brain amyloid: Concordance with visual image reads. <i>Journal of Nuclear Medicine.</i> 2014; 55 (10): 1623-8	Estudio retrospectivo. Pacientes procedentes de otros estudios.
Siderowf A, Pontecorvo MJ, Shill HA, Mintun MA, Arora A, Joshi AD, et al. PET imaging of amyloid with Florbetapir F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with ¹⁸ F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders. <i>BMC neurology.</i> 2014; 14 (1): 79	Estudio de casos-controles. No reporta información para completar la tabla 2×2. Solo recogen datos sobre los ratios de recaptación del radiofármaco.
Rinne JO, Frantzen J, Leinonen V, Lonnrot K, Laakso A, Virtanen KA, et al. Prospective flutemetamol positron emission tomography and histopathology in normal pressure hydrocephalus. <i>Neurodegenerative Diseases.</i> 2014; 13 (4): 237-45.	Se valora las ratios de recaptación del ¹⁸ F-flutemetamol en pacientes con hidrocefalia normotensiva. No reporta información para completar la tabla 2×2.
Siderowf A, Pontecorvo MJ, Shill HA, Mintun MA, Arora A, Joshi AD, et al. PET imaging of amyloid with Florbetapir F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with ¹⁸ F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders. <i>BMC neurology.</i> 2014; 14 (1): 79.	Estudio de casos-controles. Incluido en la revisión sistemática de Morris et al 2016.

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, Tanaka K, Wakebe D, Hayakawa H. [¹⁸ F] Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [¹¹ C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. <i>European journal of nuclear medicine and molecular imaging</i> . 2014; 41 (2): 290-300.	Estudio de casos-controles. Incluido en la revisión sistemática de Morris et al 2016.
Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH, Nair AK, Siderowf A, Lu M, Arora AK, Agbulos A, Flitter ML, Krautkramer MJ, Sarsour K, Skovronsky DM, Mintun MA; 45-A17 Study Group. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord</i> . 2013; 27 (1): 4-15.	Estudio incluido en el metaanálisis de Yeo et al 2015.
Saint-Aubert L, Barbeau EJ, Péran P, Nemmi F, Vervueren C, Mirabel H, Payoux P, Hitzel A, Bonneville F, Gramada R, Tafani M, Vincent C, Puel M, Dechaumont S, Chollet F, Pariente J. Cortical florbetapir-PET amyloid load in prodromal Alzheimer's disease patients. <i>EJNMMI Res</i> . 2013; 3 (1): 43.	Pacientes incluidos en una publicación posterior del mismo grupo de investigación.
Huang KL, Lin KJ, Hsiao IT, Kuo HC, Hsu WC, Chuang WL, Kung MP, Wey SP, Hsieh CJ, Wai YY, Yen TC, Huang CC. Regional amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease evaluated by [¹⁸ F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population. <i>PLoS One</i> . 2013; 8 (3): e58974.	Estudio de casos-controles. Incluido en la revisión de Morris et al 2016.
Peters KR, Lynn Beattie B, Feldman HH, Illes J. A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. <i>Prog Neurobiol</i> . 2013; 110: 114-23.	Se recogen los aspectos éticos que deben seguirse durante la realización de estudios de prevención de EA.
Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, Grundman M, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS, Carpenter A, Clark CM, Joshi AD, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ; AV45-A11 Study Group. Amyloid-β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. <i>Neurology</i> . 2012; 79 (16): 1636-44	Estudio de casos-controles.
Schipke CG, Peters O, Heuser I, Grimmer T, Sabbagh MN, Sabri O, Hock C, Kunz M, Kuhlmann J, Reiningger C, Blankenburg M. Impact of beta-amyloid-specific florbetaben PET imaging on confidence in early diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> . 2012; 33 (6): 416-22.	Valora el nivel de confiabilidad de los clínicos en las imágenes del PET de amiloide.

ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA

Revisiones sistemáticas sobre la validez diagnóstica del PET de amiloide

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
<p>Martínez et al (2017) (42)^a</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Objetivo: determinar el validez diagnóstica del escáner PET con 18F-florbetapir en la detección de pacientes con DCL que progresan clínicamente a EA u otros tipos de demencia.</p>	<p>Bases de datos consultadas: MEDLINE, Embase, PsycINFO, BIOSIS Citation Index, Web of Science Core Collection, Conference Proceedings Citation Index, LILACS, CINAHL, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). También se revisaron ALOIS, Cochrane Dementia & Cognitive Improvement Group especializado en registrar estudios sobre demencia.</p> <p>Fecha ejecución estrategia: mayo de 2017</p> <p>Criterio de inclusión de estudios: cohortes prospectivas de pacientes con DCL en los cuales se empleó el 18F-florbetapir para evaluar la progresión a EA y que empleen como estándar de referencia un criterio de diagnóstico clínico de EA u otras demencias (NINCDS-ADRDA, DSM-IV, CIE-10, criterio de McKeith, International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium, NINDS-AIREN).</p>	<p>Nº estudios incluidos: 3 cohortes prospectivas</p> <p><u>Schreiber 2015</u> 401 pacientes con DCL amnésico de 71,6±7,5 años Seguimiento de 1,6 años</p> <p><u>Doraiswamy 2014,</u> 47 pacientes con DCL de 74,47±7,72 años Seguimiento de 3 años</p> <p><u>Kawas 2013</u> 5 pacientes con deterioro cognitivo sin demencia de 94,1 (rango 90-99) años Seguimiento 1,5 años</p> <p>Según la herramienta QUADAS-2 se identificó problemas de aplicabilidad respecto al estándar de referencia en los tres estudios. Se registró un alto riesgo de sesgo respecto el dominio de flujo y cronograma en dos estudios (Doraiswamy 2014 y Kawas 2013).</p> <p>Dos estudios (Schreiber 2015 y Doraiswamy 2014, n=448) evaluaron la progresión de DCL a EA. El 65% de los pacientes progresaron a los 1,6 años de seguimiento mientras que el 19,1% a los 3 años. Kawas 2013 evaluó la progresión de 5 pacientes de DCL a cualquier forma de demencia, de los cuales el 60%</p>	<p>Aunque la sensibilidad del PET con florbetapir en la predicción de la progresión de DCL a EA fue buena, debido a la pobre especificidad no se recomienda su uso bajo esta indicación.</p> <p>Además, la baja sensibilidad y especificidad que muestra la prueba para la predicción de la progresión de DCL a otra demencia tampoco se recomienda su utilización en la práctica clínica bajo esta indicación.</p> <p>Finalmente se recomienda debido a su elevado coste, demostrar su validez diagnóstica, así como la estandarización del procedimiento previa implantación de la técnica.</p>

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
		<p>Criterio de exclusión: no descritos específicamente</p> <p>Valoración calidad de evidencia: herramienta QUADAS-2</p> <p>La selección, extracción de datos en tablas de evidencia y valoración de la calidad de los estudios fue realizada de forma independiente por dos revisores. En caso de discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor</p>	<p>(N=3) se convirtieron a los 1,5 años de seguimiento.</p> <p><u>Progresión de DCL a EA</u> Seguimiento 2-4 años (Doraiswamy 2015), S=67% [IC95% 30-93] y E=71% [IC95% 54-85] mediante evaluación visual de imágenes. Seguimiento 1-2 años (Schreiber 2015), S=89% [IC95% 78-95] y E=58% [IC95% 53-64] mediante evaluación visual de imágenes. Mediante evaluación cuantitativa de imágenes, S=87% [IC95% 76-94] y E=51% [IC95% 45-56].</p> <p><u>Progresión de DCL a otro tipo de demencia</u> Seguimiento 1-2 años (kawas 2013), S=67% [IC95% 9-99] y E=50% [IC95% 1-99] mediante valoración visual de imágenes.</p> <p><u>Progresión de DCL a otro tipo de demencia no EA</u> No existe información sobre esta progresión.</p>	
Martínez et al (2017)(43)^b	<p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Objetivo: determinar el validez diagnóstica del escáner PET con 18F-flutemetamol en la detección de pacientes con DCL que progresan clínicamente a EA u</p>	<p>Bases de datos consultadas: MEDLINE, Embase, PsycINFO, BIOSIS Citation Index, Web of Science Core Collection, Conference Proceedings Citation Index, LILACS, CINAHL, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). También se revisaron ALOIS, Cochrane Dementia & Cognitive Improvement Group especializado en registrar estudios sobre demencia.</p>	<p>Nº estudios incluidos: 2 cohortes prospectivas.</p> <p><u>Estudio multicéntrico en Europa y EUA (NCT01028053)</u> 224 pacientes con DCL amnésico de 71,1±8,62 años. Seguimiento 3 años.</p> <p><u>Thurfjell 2012</u> 19 pacientes con DCL de 72,7±7,09 años Seguimiento 2 años</p>	<p>Debido a los resultados variables sobre la sensibilidad y especificidad del PET con flutemetamol en la predicción de la progresión del DCL a EA no recomienda su uso en la práctica clínica con dicha indicación</p> <p>Finalmente se recomienda debido a su elevado coste, demostrar su validez diagnóstica, así como la</p>

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
	<p>otros tipos de demencia.</p>	<p>Fecha ejecución estrategia: mayo de 2017</p> <p>Criterio de inclusión de estudios: cohortes prospectivas de pacientes con DCL en los cuales se empleó el 18F-flutemetamol para evaluar la progresión a EA y que empleen como estándar de referencia un criterio de diagnóstico clínico de EA u otras demencias (NINCDS-ADRDA, DSM-IV, CIE-10, criterio de McKeith, International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium, NINDS-AIREN).</p> <p>Criterio de exclusión: no descritos específicamente</p> <p>Valoración calidad de evidencia: herramienta QUADAS-2</p> <p>La selección, extracción de datos en tablas de evidencia y valoración de la calidad de los estudios fue realizada de forma independiente por dos revisores. En caso de discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor.</p>	<p>Según la herramienta QUADAS-2 se han identificado problema de aplicabilidad respecto a la selección y muestreo de pacientes en ambos estudios. El riesgo de sesgo para el dominio de la prueba índice fue poco claro en el estudio multicéntrico y bajo en Thurfjell 2012. Para el estándar de referencia, el riesgo de sesgo fue bajo en el estudio multicéntrico y poco claro en Thurfjell 2012. Ambos estudios presentaron alto riesgo de sesgo para el dominio de flujo y cronograma.</p> <p>La progresión de DCL a EA fue evaluada en 243 pacientes de los cuales el 47,7% experimentaron la conversión a los 2 años de seguimiento y el 36,2% a los 3 años.</p> <p><u>Progresión de DCL a EA</u></p> <p>Seguimiento 2 años (Thurfjell 2012), S=89% [IC95% 52-100] y E=80% [IC95% 44-97] mediante evaluación cuantitativa de imágenes</p> <p>Seguimiento 3 años (NCT01028053), S=64% [IC95% 53-75] y E=69% [IC95% 60-76] mediante evaluación visual de imágenes.</p> <p>No existe información sobre los otros dos objetivos de la revisión.</p>	<p>estandarización del procedimiento previa implantación de la técnica</p>
<p>Martínez et al (2017)(44)^c</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura</p>	<p>Bases de datos consultadas: MEDLINE, Embase, PsycINFO, BIOSIS Citation Index, Web of Science Core</p>	<p>Nº estudios incluidos: 1 cohorte prospectiva</p> <p><u>Ong 2015</u></p>	<p>Los autores indicaron que debido a la imprecisión en las estimaciones de la sensibilidad y</p>

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
	<p>Objetivo: determinar el validez diagnóstica del escáner PET con 18F-florbetaben en la detección de pacientes con DCL que progresan clínicamente a EA u otros tipos de demencia</p>	<p>Collection, Conference Proceedings Citation Index, LILACS, CINAHL, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). También se revisaron ALOIS, Cochrane Dementia & Cognitive Improvement Group especializado en registrar estudios sobre demencia.</p> <p>Fecha ejecución estrategia: mayo de 2017</p> <p>Criterio de inclusión de estudios: cohortes prospectivas de pacientes con DCL en los cuales se empleó el 18F-florbetaben para evaluar la progresión a EA y que empleen como estándar de referencia un criterio de diagnóstico clínico de EA u otras demencias (NINCDS-ADRDA, DSM-IV, CIE-10, criterio de McKeith, International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium, NINDS-AIREN).</p> <p>Criterio de exclusión: no descritos específicamente</p> <p>Valoración calidad de evidencia: herramienta QUADAS-2</p> <p>La selección, extracción de datos en tablas de evidencia y valoración de la calidad de los estudios fue realizada de forma independiente por dos</p>	<p>45 pacientes con DCL de 73,5±6,9 años para PET positivo y 71,8±6,1 años para PET negativo</p> <p>Seguimiento 4 años</p> <p>Según la herramienta QUADAS-2, se ha identificado un alto riesgo de sesgo en el dominio de estándar de referencia y flujo y cronograma.</p> <p>En el estudio de Ong 2015 se evaluaron la progresión de DCL a EA de 45 pacientes, de los cuales el 47% evolucionaron a EA.</p> <p><u>Progresión de DCL a EA</u> S=100% [IC95% 84-100] y E=83% [IC95% 63-98] mediante evaluación visual de imágenes. En el análisis cuantitativo de imágenes, S=100% [IC95% 84-100] y E=88% [IC95% 68-97].</p> <p><u>Progresión de DCL a otra demencia no EA</u> S=0% [IC95% 0-52] y E=38% [IC95% 23-54] mediante evaluación visual de imágenes. En el análisis cuantitativo de imágenes, S=0% [IC95% 0-52] y E=40% [IC95% 25-57].</p> <p><u>Progresión de DCL a otra demencia</u> S=81% [IC95% 61-93] y E=79% [IC95% 54-94] mediante evaluación visual de imágenes. En el análisis cuantitativo de imágenes, S=81% [IC95% 61-93] y E=84% [IC95% 60-97].</p>	<p>especificidad no pueden realizar ninguna recomendación respecto del uso en la práctica clínica del PET con florbetaben en la predicción de la progresión del DCL a EA u otras demencias.</p> <p>Finalmente se recomienda debido a su elevado coste, demostrar su validez diagnóstica, así como la estandarización del procedimiento previa implantación de la técnica</p>

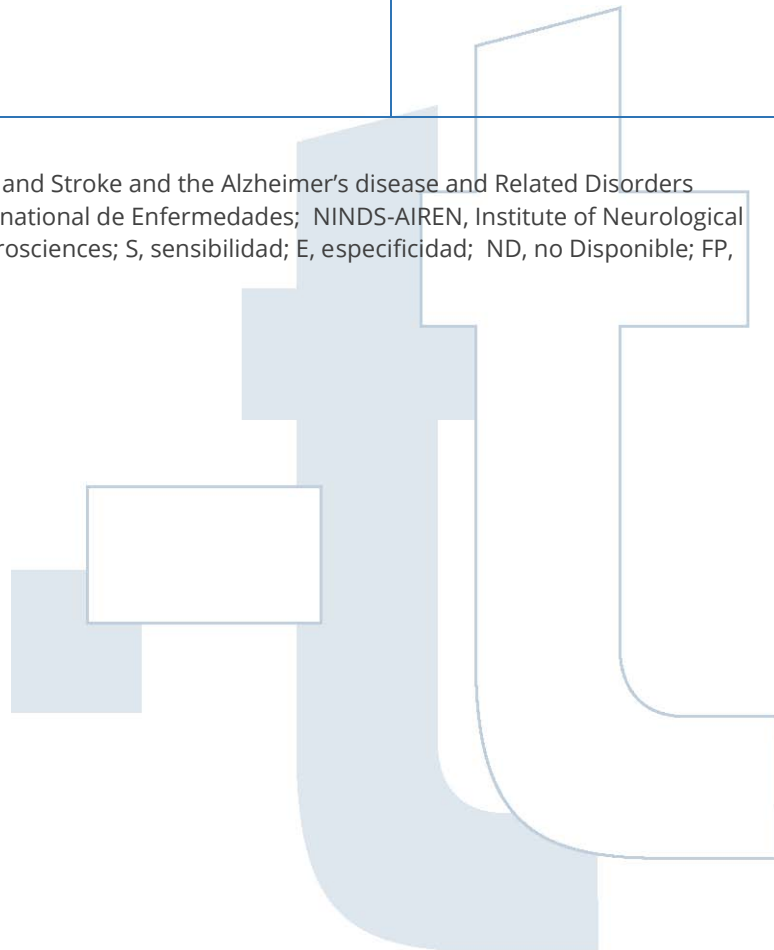
Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
		revisores. En caso de discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor.		
Morris et al (2016)(46)	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p>Objetivo: determinar la validez diagnóstica de los radiofármacos de amiloide que presentan autorización de comercialización europea para la EA</p>	<p>Bases de datos consultadas: Medline, PubMed y Cochrane Library</p> <p>Fecha de ejecución de la estrategia: junio 2014</p> <p>Criterio de inclusión de estudios: pacientes con diagnóstico clínico de EA y grupo control de >10 pacientes que valoran la validez diagnóstica del florbetapir, el florbetaben y el flutemetamol comparado con el diagnóstico clínico o la histopatología. Solo se incluyeron estudios realizados en humanos y publicados en inglés.</p> <p>Criterio de exclusión de estudios: no se recogen específicamente</p> <p>Valoración de la calidad de la evidencia: herramienta QUADAS-2</p> <p>Análisis estadístico: metaanálisis bivariante con modelo de efectos aleatorios mediante el paquete Metan del programa Stata v11.0</p>	<p>Nº de estudios publicados: 9 estudios (5 evaluaron el florbetapir, 2 investigaron el florbetaben y los 2 restantes el flutemetamol)</p> <p>N= 662 pacientes (436 con EA, DCL u otras demencias de 68-77 años de edad y 226 controles sanos de 66-70 años de edad). Sospecha diagnóstica mediante la escala MMSE (puntuación media=23, excepto en un estudio que se situó en 18).</p> <p>Según la herramienta QUADAS los estudios presentaron un riesgo poco claro ya que no indicaron el periodo de reclutamiento de los pacientes. La descripción del PET fue adecuada, excepto en tres estudios que no indicaron si se realizó inmovilización del dispositivo o corrección de movimientos. En 7 estudios se emplean como estándar de referencia el diagnóstico clínico y uno proporcionó detalles del diagnóstico <i>post mortem</i>. Todos los estudios reportaron los abandonos y todos los pacientes reclutados fueron incluidos en los resultados.</p> <p><u>Validez diagnóstica del PET florbetaben</u></p> <p>La tasa de falsos negativos (FN) se situó entre el 3,3-20,5% (n=1-16 casos). La tasa de falsos positivos (FP) se situó entre el 8,8-32,7% (n=6-17 casos) (análisis visual y cuantitativo)</p>	<p>Los autores concluyeron que no encontraron diferencias significativas en la validez diagnóstica de los tres radiofármacos. Todos ellos presentan una mayor utilidad en el diagnóstico diferencial entre los casos de EA y los controles sanos. La sensibilidad y especificidad del PET amiloide mediante análisis visual o cuantitativo es similar a otros biomarcadores o pruebas de imagen empleadas en el diagnóstico de EA.</p> <p>Además se recomienda la realización de más estudios con el objetivo de identificar la combinación de test que proporcionan una mayor sensibilidad y especificidad y determinar el momento óptimo en de utilización del PET de amiloide durante el algoritmo diagnóstico</p>

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones																																										
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>S % [IC95%]</th> <th>E % [IC95%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis visual</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>89 (55-98)</td> <td>89 (81-94)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>97 (79-99,5)</td> <td>67 (54-79)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis cuantitativo</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>91 (67-98)</td> <td>87 (81-94)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Validez diagnóstica del PET flutemetamol</u></p> <p>La tasa de falsos negativos (FN) se situó entre el 2,8-7,4% (n=1-2 casos). La tasa de falsos positivos (FP) se situó entre el 6,7-32,1% (n=1-35 casos) (análisis visual y cuantitativo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>S (% [IC95%])</th> <th>E % [IC95%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis visual</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>95 (85-98)</td> <td>87 (75-94)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>95 (85-98)</td> <td>69 (61-76)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis cuantitativo</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>94 (84-98)</td> <td>85 (73-92)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>94 (84-98)</td> <td>68 (60-75)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Validez diagnóstica del PET florbetapir</u></p> <p>La tasa de falsos negativos (FN) se situó entre el 3,5-15,4% (n=1-2 casos). La tasa de falsos positivos (FP) se situó entre el 0-61,9% (n=0-13 casos) (análisis visual y cuantitativo)</p>		S % [IC95%]	E % [IC95%]	<i>Análisis visual</i>			Controles vs. EA	89 (55-98)	89 (81-94)	Controles vs. DCL vs. EA	97 (79-99,5)	67 (54-79)	<i>Análisis cuantitativo</i>			Controles vs. EA	91 (67-98)	87 (81-94)	Controles vs. DCL vs. EA	ND	ND		S (% [IC95%])	E % [IC95%]	<i>Análisis visual</i>			Controles vs. EA	95 (85-98)	87 (75-94)	Controles vs. DCL vs. EA	95 (85-98)	69 (61-76)	<i>Análisis cuantitativo</i>			Controles vs. EA	94 (84-98)	85 (73-92)	Controles vs. DCL vs. EA	94 (84-98)	68 (60-75)	
	S % [IC95%]	E % [IC95%]																																												
<i>Análisis visual</i>																																														
Controles vs. EA	89 (55-98)	89 (81-94)																																												
Controles vs. DCL vs. EA	97 (79-99,5)	67 (54-79)																																												
<i>Análisis cuantitativo</i>																																														
Controles vs. EA	91 (67-98)	87 (81-94)																																												
Controles vs. DCL vs. EA	ND	ND																																												
	S (% [IC95%])	E % [IC95%]																																												
<i>Análisis visual</i>																																														
Controles vs. EA	95 (85-98)	87 (75-94)																																												
Controles vs. DCL vs. EA	95 (85-98)	69 (61-76)																																												
<i>Análisis cuantitativo</i>																																														
Controles vs. EA	94 (84-98)	85 (73-92)																																												
Controles vs. DCL vs. EA	94 (84-98)	68 (60-75)																																												

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones																					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>S % [IC95%]</th> <th>E % [IC95%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis visual</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>90 (75-96)</td> <td>81 (24-98)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>90 (78-96)</td> <td>81 (8-99,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Análisis cuantitativo</i></td> </tr> <tr> <td>Controles vs. EA</td> <td>92 (59-99)</td> <td>63 (42-79)</td> </tr> <tr> <td>Controles vs. DCL vs. EA</td> <td>96 (84-99)</td> <td>93 (81-97)</td> </tr> </tbody> </table>		S % [IC95%]	E % [IC95%]	<i>Análisis visual</i>			Controles vs. EA	90 (75-96)	81 (24-98)	Controles vs. DCL vs. EA	90 (78-96)	81 (8-99,5)	<i>Análisis cuantitativo</i>			Controles vs. EA	92 (59-99)	63 (42-79)	Controles vs. DCL vs. EA	96 (84-99)	93 (81-97)	
	S % [IC95%]	E % [IC95%]																							
<i>Análisis visual</i>																									
Controles vs. EA	90 (75-96)	81 (24-98)																							
Controles vs. DCL vs. EA	90 (78-96)	81 (8-99,5)																							
<i>Análisis cuantitativo</i>																									
Controles vs. EA	92 (59-99)	63 (42-79)																							
Controles vs. DCL vs. EA	96 (84-99)	93 (81-97)																							
Yeo et al (2015) (45)	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p>Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -valorar la calidad de los estudios publicados sobre PET de amiloide -determinar la sensibilidad y especificidad de los radiofármacos en el diagnóstico de la EA -considerar la validez de PET de amiloide en el diagnóstico diferencial de la demencia 	<p>Bases de datos consultadas: Medline y Embase</p> <p>Fecha de ejecución estrategia: marzo 2014</p> <p>Criterio de inclusión estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -estudios originales -estimación de la validez diagnóstica del PET con florbetapir/florbetaben/flutemetamol -comparación mediante diagnóstico clínico como estándar de referencia con controles sanos -imágenes de amiloide no interpretadas mediante otros dispositivos de imagen -estudios que incluyan >10 pacientes -datos suficientes para construir tablas de contingencia 2x2 <p>Criterios de exclusión estudios: no recogidos explícitamente</p>	<p>Nº estudios incluidos: 19 estudios de los cuales 17 fueron casos-controles y los dos restantes prospectivos (10 valoran florbetapir, 6 florbetaben y 3 flutemetamol)</p> <p>N=1321 (682 casos de EA con 69-72 años y 639 casos de controles sanos + otras demencias con 66-68 años (DLB, DFT, DV y EP). El rango de puntuación en la escala MMSE de los pacientes incluidos en los estudios se situó entre 23-29</p> <p><u>Validez diagnóstica EA vs controles sanos</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>S (% IC95%)</th> <th>E (% IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Florbetapir N=7 estudios (181 casos EA y 197 controles)</td> <td>89,6 (84,2-93,6)</td> <td>87,2 (81,7-91,6)</td> </tr> <tr> <td>Florbetaben N=4 estudios (131 casos EA y 121 controles)</td> <td>89,3 (82,7-94,0)</td> <td>87,6 (80,4-92,9)</td> </tr> </tbody> </table>		S (% IC95%)	E (% IC95%)	Florbetapir N=7 estudios (181 casos EA y 197 controles)	89,6 (84,2-93,6)	87,2 (81,7-91,6)	Florbetaben N=4 estudios (131 casos EA y 121 controles)	89,3 (82,7-94,0)	87,6 (80,4-92,9)	<p>Los autores concluyeron que la evidencia analizada demuestra que el PET de amiloide presenta una favorable sensibilidad y especificidad para justificar su uso como un complemento para la práctica clínica. Además recomiendan la necesidad de realizar estudios longitudinales que incluyan pacientes correctamente fenotipados, correlacionando las técnicas de imagen estructural, biomarcadores del LCR, evaluación neuropsicológica, estatus APOE ε4 e incluso con la confirmación histopatológica antes de que estos radiofármaco sean empleados de manera rutinaria.</p>												
	S (% IC95%)	E (% IC95%)																							
Florbetapir N=7 estudios (181 casos EA y 197 controles)	89,6 (84,2-93,6)	87,2 (81,7-91,6)																							
Florbetaben N=4 estudios (131 casos EA y 121 controles)	89,3 (82,7-94,0)	87,6 (80,4-92,9)																							

Autor/año	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Metodología	Resultados	Conclusiones de los autores /recomendaciones
		Valoración calidad de evidencia: la validez interna y externa se valoró mediante la escala STARD Análisis estadístico: metaanálisis bivariante con modelo de efectos aleatorios mediante el paquete estadístico MetaDiSc		

Abreviaturas: NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; CIE, Código Internacional de Enfermedades; NINDS-AIREN, Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale por la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; S, sensibilidad; E, especificidad; ND, no Disponible; FP, falsos positivos; FN, falsos negativos; LCR, líquido cefalorraquídeo.



Estudios primarios sobre validez diagnóstica e impacto clínico del PET de amiloide

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados
<p>Wilde et al (2018)(56)</p> <p>The ABIDE Project</p> <p>Países Bajos</p>	<p>Diseño: estudio prospectivo</p> <p>Periodo de reclutamiento: enero 2015 a diciembre 2016</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sujetos con DCL</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: no disponible</p> <p>N= 507 pacientes</p> <p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: -evaluar la asociación entre el PET de amiloide y los cambios en el diagnóstico y tratamiento y confianza en el diagnóstico -valorar la carga experimentada por los pacientes, niveles de ansiedad e incertidumbres antes</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetaben -Dosis inyección radiofármaco: no disponible -Corrección imágenes PET: no disponible -Método de reconstrucción de imágenes PET: no disponible -Evaluación visual de imágenes: clínico especialista en medicina nuclear cegado a la información clínica -Regiones cerebrales evaluadas: no disponible -Región de referencia: no disponible -Tipo de análisis de imágenes PET: visual</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico realizado por un equipo multidisciplinar mediante un criterio clínico convencional sin conocer los resultados de PET de amiloide o del LCR</p>	<p>Edad (media±DE): -Grupo con demencia: 66±8 años -Grupo con DCL: 67±8 años -Grupo con DCS: 61±8 años</p> <p>Sexo (% hombres): -Grupo con demencia: 58 -Grupo con DCL: 64 -Grupo con DCS: 62</p> <p>Diagnóstico clínico pos-PET (% pacientes): -Demencia: 46,25 -DCL: 22,5 -Deterioro cognitivo subjetivo (DCS): 31,3</p> <p>Puntuación MMSE (media±DE): -Grupo con demencia: 23±4 -Grupo con DCL: 27±2 -Grupo con DCS: 28±7</p> <p>Diagnóstico clínico pre-PET (% pacientes): -EA: 49,7 -DV: 5,12 -DFT: 5,12 -DLB: 4,34 - Otras patologías neurodegenerativas: 2,95</p>	<p><u>Resultado PET</u></p> <p>De 507 pacientes, el 48% presentaron un PET positivo (n=242). En 63 casos (25%) con diagnóstico clínico de no EA obtuvieron un resultado de PET positivo.</p> <p><u>Cambio de diagnóstico</u></p> <p>Los resultados de PET contribuyeron al cambio del diagnóstico en 125 pacientes (25%), con mayor frecuencia en casos con PET negativo vs. positivo (31% vs. 18%, p<0,01).</p> <p>Además, los cambios de diagnóstico fueron más frecuentes en pacientes >65 años vs. <65 años (29% vs. 20%, p<0,05).</p> <p>El resultado PET negativo en pacientes con sospecha de EA supuso el cambio del diagnóstico en el 97% de los casos.</p> <p><u>Cambio manejo clínico</u></p> <p>Los resultados del PET supone un cambio en el manejo en 123 pacientes (24%). Este cambio fue más frecuente en pacientes con PET</p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados
	y después de realizar el PET de amiloide		-No neurodegenerativas: 32,74	<p>positivo vs. negativo (33% vs.16%, $p<0,001$).</p> <p>El resultado PET positivo conduce a cambios en el tratamiento farmacológico, fundamentalmente inicio de pauta con inhibidores de la colinesterasa, inclusión en ensayos clínicos o ambos.</p> <p>Tras el resultado PET negativo, el neurólogo indica pruebas complementarias, derivación a psiquiatra u otras.</p> <p><u>Perspectivas de pacientes</u></p> <p>Algunos pacientes estuvieron motivados a participar en los ensayos para conocer más acerca de su diagnóstico (54%) y contribuir a la ciencia (47%).</p> <p>El 81% de los pacientes indicaron que el PET no fue molesto, mientras que el 19% restante manifestaron, por orden de frecuencia, molestias debido a la larga duración de la prueba, claustrofobia, miedo a la aguja de punción, miedo a experimentar eventos adversos u otros.</p> <p>El nivel de ansiedad, evaluado mediante la escala STAI, se mantuvo en valores similares antes y después</p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados
				del PET en pacientes a los que se comunicaba o no el resultado. Sin embargo, el nivel de incertidumbre (escala MUIS) descendió cuando el paciente conocía los resultados ($p < 0,01$).
Ceccaldi et al (57) (2018) Francia	Diseño: estudio prospectivo multicéntrico (18 centros) Periodo de reclutamiento: no se especifica Criterio de inclusión pacientes: -pacientes <90 años con sospecha de EA o demencias relacionadas -resultados de LCR no concluyentes o no concordantes con la clínica, contraindicación a punción lumbar o rechazo del paciente -disposición de acompañante -todas las revisiones clínicas disponibles	Test índice: <i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> 300 MBq ($\pm 20\%$) de florbetaben <i>-Corrección imágenes PET:</i> se realizó fusión de imágenes PET con RM o TC <i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> no disponible <i>-Evaluación visual de imágenes:</i> especialistas en medicina nuclear con entrenamiento en interpretación de imágenes apropiado <i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> córtex temporal lateral, córtex frontal, córtex cingulado posterior/precúneo y córtex parietal <i>-Región de referencia:</i> no disponible <i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> sistema de puntuación de recaptación cortical del radiofármaco (<i>regional cortical tracer uptake scoring system</i>) (1=no trazador a 3=pronunciada recaptación del trazador). Interpretación de los resultados PET binaria, puntuación 1=negativo y puntuación 2-3=positivo. Test de referencia: no disponible	Edad (media \pm DE): 70,9 \pm 9,7 años Los pacientes con resultados de LCR no concluyentes fueron más jóvenes (66,75 años, n=87) que lo que presentaron contraindicación para la punción lumbar (72,91 años, n=45) o la rechazaron (74,01 años, n=75) Sexo (% hombres): 50,2% Diagnóstico clínico (% pacientes): -EA: 72,2% (n=148) -Demencia no EA: 15,6% (n=32) -Demencia mixta: 8,3% (n=4,9) -Demencia no neurodegenerativa: 4,9% (n=10)	El 64,4% de los estudios de PET fueron positivos y el 35,6% fueron negativos. <u>Cambio de diagnóstico</u> En el 66,8% de los pacientes (n=137/205) se produjo un cambio de diagnóstico respecto del inicialmente establecido. El cambio en el diagnóstico fue más frecuente en estudios PET negativos frente a positivos (83,6% vs. 57,6%, $p < 0,001$) Después del PET la frecuencia de cada diagnóstico fue: -EA: 62,0% o 127/205 -Demencia no EA: 17,6% o 36/205 -Demencia mixta: 4,9% o 10/205 -Demencia no neurodegenerativa: 17,15% o n=35/205 El diagnóstico no se modificó en 68 pacientes (33,2%).

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados
	<p>-tolera la duración del PET (20 minutos)</p> <p>-existencia de consentimiento informado por parte del paciente o representante legal</p> <p>Criterio de exclusión pacientes:</p> <p>-estudio con PET de amiloide previo</p> <p>-condición clínica que dificulte el seguimiento del protocolo</p> <p>-participando actualmente o en 30 días previos en estudios de productos farmacéuticos o recibir la administración previa de un radiofármaco</p> <p>-mujeres en edad gestacional con un test de embarazo positivo</p> <p>N=205 pacientes</p> <p>Seguimiento: se realizaron tres visitas médicas en un</p>		<p>Puntuación MMSE (media±DE): 22,1±5,1</p>	<p><u>Cambio de manejo</u></p> <p>La frecuencia de pacientes con cambio de manejo alcanzó el 80,0% (164/205). En 41 pacientes (20,0%) no se produjeron cambios en el manejo.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas según el estatus del PET (amiloide positivo 106/132 (80,3%) y amiloide negativo 58/73 (79,5%), p>0,05).</p> <p>Se produjeron cambios sustanciales en el manejo, es decir, inicio o retirada de tratamiento farmacológico, realización de test diagnósticos adicionales o derivación a otro especialista, en el 50,7% (104/205)</p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados																						
	intervalo de 80,84±39,30 días Objetivo: valorar el impacto del PET con florbetaben en la evaluación de pacientes con demencia de etiología incierta Financiación: Piramal Imaging																									
Salloway et al (51) (2017) EUA, Reino Unido y Bélgica	Diseño: estudio de pruebas diagnósticas multicéntrico (prospectivo) Periodo de reclutamiento: julio 2010 a febrero 2014 Criterio de inclusión pacientes: pacientes con ≤1 año de esperanza de vida Criterio de exclusión pacientes: no especificado N=106 pacientes (68 casos proceden de un estudio previo, junio	Test índice: PET con 18F-flutemetamol (Vizamyl) <i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> 185-370 MBq <i>-Corrección imágenes PET:</i> atenuación <i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> iterativa (suavizado mediante filtro de posreconstrucción gaussiana cuando fue necesario) <i>-Evaluación visual de imágenes:</i> 5 especialistas en medicina nuclear o radiólogos con experiencia en interpretación de imágenes de 18F-flutemetamol ciegos al diagnóstico clínico y resultados histopatológicos (87% realizaron la interpretación de imágenes sin conocer los resultados anatomopatológicos	Edad (media±DE): 80,2±8,87 años Sexo (% hombres): 45,3% Tiempo desde PET hasta fallecimiento (% pacientes): ≤1 año: 77,4% >1 a ≤2 años: 17,9% >2 a ≤3 años: 4,7% Diagnóstico clínico (% pacientes): -Enfermedad de Alzheimer (EA): 50% -Deterioro cognitivo leve (DCL): 0% -Desorden mental no especificado: 23,6% -No historia de deterioro cognitivo: 25,5%	De los 106 sujetos evaluados, el PET fue positivo en el 67,9% (n=72) y negativo en el 32,1% (n=34). <u>Validez diagnóstica del PET</u> Prueba de referencia: criterio CERAD <table border="1" data-bbox="1574 949 1986 1276"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">n o % (IC95%)</th> </tr> <tr> <th>Variable</th> <th>Modificado</th> <th>Original</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>90,8 (81,9-96,2)</td> <td>91,9 (83,2-97,0)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>90,0 (73,6-97,9)</td> <td>87,5 (71,0-96,5)</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>9,2</td> <td>8,1</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>10</td> <td>12,5</td> </tr> </tbody> </table> Prueba de referencia: criterio NIA-AA <table border="1" data-bbox="1574 1329 1986 1372"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		n o % (IC95%)		Variable	Modificado	Original	S	90,8 (81,9-96,2)	91,9 (83,2-97,0)	E	90,0 (73,6-97,9)	87,5 (71,0-96,5)	FN	9,2	8,1	FP	10	12,5	Variable	n o % (IC95%)		
	n o % (IC95%)																									
Variable	Modificado	Original																								
S	90,8 (81,9-96,2)	91,9 (83,2-97,0)																								
E	90,0 (73,6-97,9)	87,5 (71,0-96,5)																								
FN	9,2	8,1																								
FP	10	12,5																								
Variable	n o % (IC95%)																									

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados								
	2010 a noviembre 2011) Seguimiento: hasta 2,4 años Objetivo: evaluar la validez diagnóstica del 18F-flutemetamol frente a criterios patológicos (NIA-AA y CERAD) Financiación: GE Healthcare	<i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> lóbulo frontal, lóbulo temporo-lateral, lóbulo parietal, precúneo/cíngulo posterior y cuerpo estriado <i>-Región de referencia:</i> no se especifica <i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual Test de referencia: evaluación hispatológica mediante microscópico de dos cabezas <i>-Evaluación de muestras:</i> dos neuropatólogos ciegos a diagnóstico clínico y resultados de imagen <i>-Método de análisis:</i> recuento por consenso de placas neuríticas <i>-Criterio de evaluación neuropatológico:</i> CERAD modificado (8 regiones), CERAD original (4 regiones corticales) y criterio NIA-AA	-Pérdida de memoria: 0,9%	<table border="1" data-bbox="1576 316 1989 501"> <tr> <td>S</td> <td>85,7 (76,4-92,4)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>100 (84,6-100,0)</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>14,3</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>0</td> </tr> </table> <p data-bbox="1576 520 1989 879">En un subanálisis se analizó la influencia del seguimiento en la validez diagnóstica del PET (incremento de FN). A 1 año de seguimiento, la S=89,3% y E=88,5%, mientras que a los 2,4 años la S y E>93,3%. En un análisis de regresión logística, no se encontró asociación entre el tiempo transcurrido entre el PET y el fallecimiento y la tasa de RN (p=0,1751)</p>	S	85,7 (76,4-92,4)	E	100 (84,6-100,0)	FN	14,3	FP	0
S	85,7 (76,4-92,4)											
E	100 (84,6-100,0)											
FN	14,3											
FP	0											
Schönecker et al (2017)(65) Alemania	Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo) Periodo de reclutamiento: marzo 2013 a julio 2015 Criterio de inclusión pacientes: sujetos reclutados en el departamento de neurología cognitiva	Test índice: PET con 18F-florbetaben <i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> 300 MBq <i>-Corrección imágenes PET:</i> atenuación <i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> iterativa (se descartaron los marcos afectados por artefactos del movimiento). Se realizó una comparación y normalización espacial con la imagen obtenida mediante RM <i>-Evaluación visual de imágenes:</i> no disponible	Edad (media±DE): 63,75±10,73 años Sexo (% hombres): no disponible Puntuación criterio MMST (media±DE) (n=27): 24,70±4,33 Sospecha diagnóstica inicial (% pacientes): -EA: 33% -EA/APP logopénica: 6% -DFT: 3%	<u>Resultado PET</u> El PET fue positivo en 17 de los 33 pacientes incluidos. <u>Validez diagnóstica del PET (n=31, dos pacientes fueron eliminados por presentar diagnóstico incierto)</u> <table border="1" data-bbox="1576 1198 1989 1383"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>3 (20%)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	n o %	S	80%	E	75%	FN	3 (20%)
Variable	n o %											
S	80%											
E	75%											
FN	3 (20%)											

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados						
	<p>Criterio de exclusión pacientes: no disponible</p> <p>N= 33</p> <p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: evaluar el impacto del PET con florbetaben en el diagnóstico de pacientes con demencia</p> <p>Financiación: Piramal Imaging</p>	<p><i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> córtex frontal, temporal, parietal y cíngulo posterior</p> <p><i>-Región de referencia:</i> no disponible</p> <p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico según criterios empleados actualmente</p>	<p>-DFT variante conductual: 6%</p> <p>-Síndrome cerebeloso y demencial: 6%</p> <p>-Pseudodemencia: 9%</p> <p>-APP semántica: 12,1%</p> <p>-Atrofia cortical posterior (ACP): 12,1%</p> <p>-EA/Afasia progresiva primaria (APP) logopéica: 6%</p> <p>-PSP/APP no líquida: 3%</p> <p>-Osteodisplasia poliúística lipomembranosa con leudoencefalopatía esclerosante (PLOS): 3%</p> <p>-Enfermedad neurodegenerativa: 3%</p> <p>-Vasculitis del SNC asociado a β-amiloide: 3%</p>	<table border="1" data-bbox="1574 328 1984 467"> <tr> <td>FP</td> <td>4 (25%)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>80%</td> </tr> </table> <p><u>Cambio diagnóstico pos-PET</u></p> <p>En 7/33 (21%) pacientes se modificó el diagnóstico respecto de lo que inicialmente se sospechaba. En 24 casos se confirmaron los diagnósticos iniciales. En los 2 pacientes restantes el diagnóstico permaneció incierto.</p>	FP	4 (25%)	VPP	75%	VPN	80%
FP	4 (25%)									
VPP	75%									
VPN	80%									
<p>Ben Bouallègue et al (2017)(52)</p> <p>Francia</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: enero 2011 a septiembre 2013</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sujetos con trastorno de memoria significativo sin</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetapir</p> <p><i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> no disponible</p> <p><i>-Corrección imágenes PET:</i> ajustado un tamaño de voxel común (1,5 mm) y suavizada a una resolución común de 8 mm</p> <p><i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> no disponible</p> <p><i>-Evaluación visual de imágenes:</i> no disponible</p>	<p>Edad (media±DE): 72±7 años</p> <p>Sexo (% hombres): 52</p> <p>Puntuación MMSE (media±DE): 27±3</p> <p>Puntuación GDS (media±DE): 1,4±1,4</p> <p>Puntuación CDR (% pacientes):</p> <p>CDR=0: 24</p>	<p><u>Resultado diagnóstico clínico</u></p> <p>Durante el periodo de seguimiento, de los 396 sujetos reclutados inicialmente, 209 fueron diagnosticados como DCL, 82 casos de EA y 105 sujetos sanos.</p> <p><u>Resultado PET</u></p> <p>El PET empleando el SUVR de la región compuesta con punto de corte en 0,89 fue:</p>						

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados														
	<p>alteraciones cognitivas, DCL o probable EA evaluado mediante criterio NINDS/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: no especificado</p> <p>N= 396</p> <p>Seguimiento: 30±16 meses</p> <p>Objetivo: comparar la validez diagnóstica de los marcadores del LCR con diferentes índices semicuantitativos del PET, establecer el valor pronóstico del PET en la progresión del DCL a EA</p> <p>Financiación: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</p>	<p><i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> córtex frontal, cíngulo, parietal y temporal</p> <p><i>-Región de referencia:</i> puente troncoencefálico o pons, cerebelo y una región compuesta por el pons, el cerebelo y la materia blanca subcortical</p> <p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> cuantitativa</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico mediante diversos criterios de evaluación cognitiva: MMSE, GDS, CDR y ADAS-cog al inicio, y a 3, 6 y 12 meses de seguimiento</p>	<p>CDR=0,5: 76</p> <p>CDR≥1: 0,3</p> <p>Puntuación ADAS-cog (media±DE): 16±10</p>	<p>-Positivo: 20 sujetos sanos, 78 pacientes con DCL y 72 con EA</p> <p>-Negativo: 85 sujetos sanos, 131 pacientes con DCL y 10 con EA</p> <p><u>Validez diagnóstica del PET EA vs. no EA</u></p> <table border="1" data-bbox="1574 539 1984 866"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>10 (12,2)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>98 (19)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>96</td> </tr> </tbody> </table> <p>La precisión diagnóstica de PET empleando la región pons o el cerebelo fueron inferiores a la región compuesta. Además, los índices semicuantitativos de PET presentan una mayor validez diagnóstica que los marcadores del LCR.</p> <p><u>Progresión de DCL a EA</u></p> <p>Se identificó asociación significativa entre los valores SUVR de la región compuesta y la del tronco encefálico y el diagnóstico final y el descenso en la puntuación cognitiva (p<0,001). Mediante curvas de Kaplan-Meier,</p>	Variable	n o %	S	88	E	81	FN	10 (12,2)	FP	98 (19)	VPP	42	VPN	96
Variable	n o %																	
S	88																	
E	81																	
FN	10 (12,2)																	
FP	98 (19)																	
VPP	42																	
VPN	96																	

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados														
<p>Zwan et al (2017)(53) Países Bajos</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: no disponible</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sospecha de demencia moderada (definida como puntuación en criterio MMSE\geq18) precoz (edad al diagnóstico\leq70 años) con diagnóstico incierto (confianza en el diagnóstico previo al PET<90%)</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: no disponible</p> <p>N= 211</p> <p>144 EA, 28 DFT, 19 otras demencias, 20</p>	<p>Test índice: PET con 18F-flutemetamol</p> <p>-Dosis inyección radiofármaco: 191\pm10 MBq</p> <p>-Corrección imágenes PET: no disponible</p> <p>-Método de reconstrucción de imágenes PET: no disponible</p> <p>-Evaluación visual de imágenes: un especialista en medicina nuclear con entrenamiento en interpretación de imágenes de flutemetamol. La lectura de imágenes fue cegada a información clínica pero no a resultados de RM cerebral previos</p> <p>-Regiones cerebrales evaluadas: no disponible</p> <p>-Región de referencia: no disponible</p> <p>-Tipo de análisis de imágenes PET: visual</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico por consenso de un equipo multidisciplinar ciego al resultado de PET, marcadores LCR o estado de portador de APOE</p> <p>-Evaluación neuropsicológica: empleo de criterios diagnósticos específicos para cada desorden cognitivo, International consensus criteria for behavioural variante FTD (FTDC), NINDS-AIREN</p>	<p>Edad (media\pmDE):</p> <p>-EA, 62\pm6 años</p> <p>-DFT, 62\pm5 años</p> <p>-otras demencias, 63\pm6 años</p> <p>-no neurodegenerativa, 60\pm5 años</p> <p>Sexo (% hombres):</p> <p>-EA, 51%</p> <p>-DFT, 54%</p> <p>-otras demencias, 63%</p> <p>-no neurodegenerativa, 80%</p> <p>Puntuación criterio MMSE (media\pmDE):</p> <p>-EA, 23\pm3</p> <p>-DFT, 25\pm3</p> <p>-otras demencias, 24\pm4</p> <p>-no neurodegenerativa, 24\pm4</p> <p>Puntuación criterio CDR (%pacientes CDR 0,5/1,0/2,0):</p> <p>-EA, 77/50/6</p> <p>-DFT, 18/9/1</p> <p>-otras demencias, 8/9/0</p> <p>-no neurodegenerativa, 13/4/1</p>	<p>se identificó que el PET positivo fue un factor de riesgo para la conversión de DCL a EA (HR= 3,8 p=0,01).</p> <p><u>Resultados PET</u></p> <p>-EA: 110 positivos y 34 negativos</p> <p>-DFT: 6 positivos y 22 negativos</p> <p>-otras demencias: 8 positivos y 11 negativos</p> <p>-no neurodegenerativos: 9 positivos y 11 negativos</p> <p><u>Validez diagnóstica del PET EA vs. no EA</u></p> <table border="1" data-bbox="1574 802 1984 1082"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>76,4</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>65,7</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>34 (23,6)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>23 (34,3)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>82,7</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>57,1</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Cambio diagnóstico</u></p> <p>-En 34 pacientes con EA y PET negativo, 26 (76%) fueron diagnosticados de otras patologías (12 no neurodegenerativa, 7 DFT, 3 DLB, 2 CBD, 1 demencia vascular y 1 encefalopatía traumática crónica)</p>	Variable	n o %	S	76,4	E	65,7	FN	34 (23,6)	FP	23 (34,3)	VPP	82,7	VPN	57,1
Variable	n o %																	
S	76,4																	
E	65,7																	
FN	34 (23,6)																	
FP	23 (34,3)																	
VPP	82,7																	
VPN	57,1																	

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados														
	<p>desórdenes no neurodegenerativos</p> <p>Seguimiento: no realizado</p> <p>Objetivo: evaluar el impacto del PET con flutemetamol en el manejo y diagnóstico clínico de pacientes con demencia de inicio precoz</p> <p>Financiación: Duth Alzheimer Society, GE Healthcare.</p>	<p>critera, DLB Consortium critera y NINDS-SPSP critera</p>	<p>Diagnóstico específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> -EA, 6 APP variante logopénica y 138 EA -DFT, 20 DFT variante conductual, 2 demencia semántica y 6 APNF -otras demencias, 7 DLB, 5 DCB, 4 PSP y 3 demencia vascular -no neurodegenerativa, 12 patologías psiquiátricas, 3 encefalopatía traumática crónica, 2 meningioma, 1 síndrome de estrés postraumático, 1 AOS y 1 encefalitis límbica 	<p>-Los 4 casos con DFT con PET positivo fueron diagnosticados de EA</p> <p>-Los 2 casos de otras demencias con PET positivo fueron diagnosticados de DLB y EA</p> <p>-Los 9 casos de desórdenes no neurodegenerativos fueron diagnosticados de EA</p> <p><u>Cambio manejo farmacológico y/o médico</u></p> <p>Se produjo un cambio en el manejo en el 37% (79/211) de los pacientes. En el 24% (n= 51) se produjo cambio de medicación (iniciación de tratamiento para EA principalmente). En el 11% (n=23) se produjo un cambio en tratamiento médico y en el 10% (n=22) se solicitaron pruebas adicionales</p>														
<p>Raposo et al (2017) (48)</p> <p>Francia</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: enero 2012 a marzo 2016</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: angiopatía amiloide cerebral (AAC) que cumplen</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetapir</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dosis inyección radiofármaco: 3,7 MBq/kg peso -Corrección imágenes PET: efectos de volumen parcial con el modelo de función de dispersión de punto desarrollado por Siemens -Método de reconstrucción de imágenes PET: -Evaluación visual de imágenes: 2 especialistas en imagen molecular que 	<p>Edad (media±DE):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Probable AAC: 66,7±12 años -Hemorragia intracraneal: 63,1±11 años <p>Sexo (% hombres):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Probable AAC: 60% -Hemorragia intracraneal: 72,2% <p>Hipertensión (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Probable AAC: 26,7 	<p><u>Validez diagnóstica del PET</u></p> <p>Análisis visual</p> <table border="1" data-bbox="1574 1102 1991 1378"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>60 (35,2-84,8)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>83,3 (59,8-94,8)</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>6 (40%)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>2 (16,7%)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>81,8</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>72,7</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	n o % (IC95%)	S	60 (35,2-84,8)	E	83,3 (59,8-94,8)	FN	6 (40%)	FP	2 (16,7%)	VPP	81,8	VPN	72,7
Variable	n o % (IC95%)																	
S	60 (35,2-84,8)																	
E	83,3 (59,8-94,8)																	
FN	6 (40%)																	
FP	2 (16,7%)																	
VPP	81,8																	
VPN	72,7																	

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados																
	<p>criterio de Boston modificado y sujetos con hemorragia intracraneal (HIC)</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: deterioro cognitivo (IQCODE $\geq 3,4$), contraindicación a RM, malformación vascular, trombosis venosa profunda, tumor cerebral o uso de anticoagulantes.</p> <p>N= 33 pacientes (15 con probable AAC y 18 con HIC)</p> <p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: comparar la recaptación del florbetapir entre AAC probable y la HIC</p> <p>Financiación: Avid Radiopharmaceuticals.</p>	<p>recibieron previamente sesiones de entrenamiento proporcionadas por Avid Radiopharmaceuticals/Ely Lilly and Company blindado a información clínica y diagnóstica</p> <p><i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> córtex frontal, insular, temporal, parietal, occipital y ganglios basales en análisis cuantitativo y hemisferio contralesional en el análisis visual</p> <p><i>-Región de referencia:</i> cerebelo excluyendo el vermis</p> <p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual y cuantitativa (SUVR)</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico (no descrito en detalle)</p>	<p>-Hemorragia intracraneal: 88,9</p> <p>Presencia de siderosis cortical superficial (% pacientes):</p> <p>-Probable AAC: 66,7</p> <p>-Hemorragia intracraneal: 0</p> <p>MHC profunda (% pacientes):</p> <p>-Probable AAC: 0</p> <p>-Hemorragia intracraneal: 27,8</p> <p>MHC lobar (% pacientes):</p> <p>-Probable AAC: 80</p> <p>-Hemorragia intracraneal: 0</p>	<p>Análisis cuantitativo (media regiones de interés SUVR)</p> <table border="1" data-bbox="1574 408 1984 727"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>73,3 (47,5-89,3)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>83,3 (59,8-94,8)</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>4 (26,7%)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>No disponible</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>No disponible</td> </tr> <tr> <td>AUC</td> <td>0,811 (0,642-0,980)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	n o % (IC95%)	S	73,3 (47,5-89,3)	E	83,3 (59,8-94,8)	FN	4 (26,7%)	FP	16,7%	VPP	No disponible	VPN	No disponible	AUC	0,811 (0,642-0,980)
Variable	n o % (IC95%)																			
S	73,3 (47,5-89,3)																			
E	83,3 (59,8-94,8)																			
FN	4 (26,7%)																			
FP	16,7%																			
VPP	No disponible																			
VPN	No disponible																			
AUC	0,811 (0,642-0,980)																			
<p>Pontecorvo et al (2017)(54)</p>	<p>Diseño: ECA multicéntrico</p>	<p>Test índice: PET con florbetapir</p> <p><i>Dosis inyección radiofármaco:</i> 370 MBq</p> <p><i>-Corrección imágenes PET:</i> no disponible</p> <p><i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> iterativa o algoritmo de máxima</p>	<p>Edad (media\pmDE): 72,9\pm8,07 años</p> <p>Sexo (% hombres): 51,1%</p>	<p><u>Resultado PET</u></p> <p>El PET fue positivo en 393 casos (63,6%) y negativo en 225 pacientes.</p>																

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados
EUA, Francia, Suiza, Italia y Bélgica	<p>Periodo de reclutamiento: no disponible</p> <p>Criterio de inclusión: pacientes con DCL o demencia (puntuación ≥ 16 en criterio MMSE), cuyo diagnóstico es incierto ($< 85\%$) pero se sospecha EA ($\geq 15\%$ probabilidad)</p> <p>Criterio de exclusión: imagen de amiloide previa con resultado conocido, presencia de lesión cerebral, patología o diagnóstico alternativo que explique la clínica, enfermedad grave o esperanza de vida < 1 año, participación previa en estudios con amiloide</p> <p>N= 618 pacientes -Grupo con información sobre PET: 308 pacientes</p>	<p>verosimilitud (suavizado mediante filtro de posreconstrucción gaussiana o parámetro de relajación)</p> <p>-Evaluación visual de imágenes: 1 evaluador central</p> <p>-Regiones cerebrales evaluadas: no disponible</p> <p>-Región de referencia: no disponible</p> <p>-Tipo de análisis de imágenes PET: cuantitativa (SUVR)</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico por parte de clínicos que tratan al paciente que fueron ciegos a los resultados del criterio ADAS-cog</p> <p>-Evaluación neuropsicológica: cognitiva (ADAS-cog, MMSE), funcional (Functional Activities Questionnaire, FAQ) y del habla, ansiedad y calidad de vida (GDS, Escala para el trastorno de ansiedad generalizada GAD-7, Escala QoL-AD, EuroQoL-EQ-5D, Resource Utilization in Dementia instrument, Entrevista de carga de Zarit y Escala de autoeficacia). Dicha evaluación fue realizada al inicio del estudio, a los 3 meses y al año</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos:</p> <p>-grupo con información, reciben los resultados del PET tras su realización</p>	<p>Puntuación ADAS-cog (media \pm DE): 16,0 \pm 8,66</p> <p>Puntuación MMSE (media \pm DE): 23,9 \pm 3,80</p> <p>Estado cognitivo (% pacientes):</p> <p>-DCL: 55,3</p> <p>-Demencia: 44,7</p> <p>Diagnóstico clínico inicial (n/% pacientes):</p> <p>-EA: 464/75,1% (EA típico o demencia tipo Alzheimer en 278 pacientes, demencia mixta con Alzheimer en 56, variante de cuerpos de Lewy de la EA en 27 y EA atípico en 121)</p> <p>-no EA: 111/17,96% (etiología vascular en 12 pacientes, lesiones estructurales en 3, etiología mixta sin EA en 6, DLB en 6, DFT en 28, psicosis/ansiedad/depresión en 20, deterioro relacionado con alcohol en 1, etiología incierta-no EA en 24 u otras demencias en 8)</p> <p>-diagnóstico indeterminado: 43/6,96%</p>	<p>Los eventos adversos más frecuentes fueron (48 horas pos-PET): dolor de cabeza (2,8%), náusea (0,6%), astenia (0,5%), fatiga (0,5%).</p> <p><u>Cambio diagnóstico pos-PET</u></p> <p>En el seguimiento a 3 meses, en el grupo con información un resultado del PET positivo modificó el diagnóstico inicial de no EA en 23/25 (92%) a EA y el resultado negativo cambió el diagnóstico de EA a no EA en 53/65 (81,5%). En el grupo control, se mantuvo el diagnóstico en más del 85% de los pacientes.</p> <p>En el grupo de pacientes con información sobre el resultado de PET, el 32,6% modificaron su diagnóstico vs. 6,4% en el grupo sin información (p=0,0001).</p> <p>A los 12 meses de seguimiento, el 87,5% (21/24) de los pacientes con sospecha de no EA cambiaron a EA y el 82,0% (50/61) de los pacientes con sospecha de EA fueron diagnosticados de no EA. Se mantuvo una situación similar en el caso del grupo control.</p> <p><u>Cambio manejo médico/farmacológico pos-PET</u></p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados
	<p>-Grupo control: 310 pacientes (se desconoce resultado del PET hasta el año)</p> <p>Seguimiento: 3 meses y 1 año</p> <p>Objetivo: evaluar el impacto del PET de amiloide en el diagnóstico y manejo de pacientes con DCL y sospecha de EA</p> <p>Financiación: Avid (Elli Lilly and Company)</p>	<p>-grupo control, no reciben los resultados del PET hasta un año después de su realización</p>		<p>Se observó una modificación en la prescripción de inhibidores de la colinesterasa (ICE) (donezepil, galantamina y rivastigmina). El grupo con información, a los 3 meses se incrementó la prescripción del 43% al 67% ($p<0,001$) en los pacientes con PET positivo, mientras que se redujo del 35,1% a 26,8% ($p<0,01$) si PET negativo. Estos resultados se mantuvieron a 12 meses (73,0% en PET positivo y 24,0% en PET negativo) ($p<0,0001$ y $p<0,05$ vs. prePET respectivamente). En el grupo control no se observaron diferencias en la prescripción de ICE.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes derivados a especialistas, reevaluación por parte de clínicos en seguimientos posteriores o pruebas adicionales (test diagnósticos o neuropsicológicos).</p>
<p>Grundman et al (2016)(55) EUA</p>	<p>Diseño: estudio de brazo único retrospectivo (reanálisis datos de</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetapir <i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> 370 MBq <i>-Corrección imágenes PET:</i> no disponible <i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> no disponible</p>	<p>Edad (media±DE): 74,1±8,07 años Sexo (% hombres): 50,2% Puntuación MMSE (media±DE): 25,0±4,74</p>	<p><u>Resultado PET</u> El resultado del PET fue positivo en el 47% de los pacientes que cumplen criterios de uso adecuado y</p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados
	<p>estudio previo, Grundman et al 2013)</p> <p>Periodo de reclutamiento: julio 2011 a mayo 2012</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sujetos con historia de DCL y diagnóstico incierto</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: casos donde el clínico (neurólogo, psiquiatra o geriatra) conoce el resultado de PET de amiloide previo o si el paciente ha participado en estudios previos con radiofármacos de amiloide</p> <p>N=229 (125 cumplen criterios de uso adecuado descritos en guías* y 104 no cumplen)</p> <p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: estimar el impacto potencial del</p>	<p><i>-Evaluación visual de imágenes:</i> un especialista en medicina nuclear o radiólogo experto en interpretación de imágenes cegado al diagnóstico o información demográfica del paciente</p> <p><i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> no disponible</p> <p><i>-Región de referencia:</i> no disponible</p> <p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico realizado por clínicos previo realización del PET. El diagnóstico inicial es revisado cuando se conoce el resultado del PET junto con información adicional.</p>	<p>Estado clínico (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dementes: 36,2% -No dementes: 63,8% <p>Diagnóstico clínico previo PET (% pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> -EA: 36,1% -No EA: 5,9% -Indeterminado: 58,0% 	<p>en el 52% de los pacientes que no cumplen ($p=0,509$).</p> <p><u>Cambio diagnóstico pos-PET</u></p> <p>El grupo de pacientes que cumplen con criterios de uso adecuado que modifican el diagnóstico fue superior que en grupo con pacientes que no cumplen (62% vs 45%, $p=0,011$).</p> <p>El cambio de diagnóstico se produce en línea con el resultado PET en ambos grupos. Destacar que en el grupo que no cumplen criterio y presentan PET negativo, los pacientes con sospecha de EA fueron mayoritariamente definidos como indeterminados (84,6%, $n=22$) (3 casos fueron diagnosticados de otra demencia no EA)</p> <p><u>Cambio manejo médico/farmacológico pos-PET</u></p> <p>Los cambios en la prescripción de fármacos para EA se produjeron en línea con resultados del PET, siendo superior en grupo de pacientes que cumplen criterios (25%) vs. pacientes que no cumplen (13%). La proporción de pacientes con PET positivo y negativo que modifican el tratamiento fue superior en</p>

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados								
	<p>PET de amiloide en el diagnóstico y manejo de pacientes con DCL</p> <p>Financiación: no descrita, pero los autores son consultores o empleados de Avid RadioPharmaceuticals (Eli Lilly and Company).</p>			<p>paciente que cumplen criterios (22,1% y 27,3% respectivamente) vs. que no cumplen (11,1% y 16% respectivamente).</p> <p>El cambio en la realización de pruebas diagnósticas adicionales (test neuropsicológico, imagen estructural cerebral y punción lumbar)(reducción tanto si PET fue positivo como negativo) previstas fue mayor en el grupo que cumple criterio (45%, 32% y 23%) frente al que no cumple (34%, 20% y 10%).</p>								
<p>Guroi et al (2016) (49) EUA</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: marzo 2013 a enero 2015</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: AAC que cumple criterio de Boston modificado y sujetos con HIC sin demencia según el criterio DSM-IV-TR y MMSE (puntuación de 29-30)</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetapir</p> <p>-Dosis inyección radiofármaco: 370 MBq</p> <p>-Corrección imágenes PET: por dispersión y atenuación empleando programas informáticos comerciales y revisadas</p> <p>-Método de reconstrucción de imágenes PET: iterativa (suavizado mediante filtro de posreconstrucción gaussiana)</p> <p>-Evaluación visual de imágenes: 2 especialistas en imagen molecular de forma independiente y ciega a información clínica y resultado PET del paciente que recibieron previamente sesiones de entrenamiento online</p> <p>-Regiones cerebrales evaluadas: córtex frontal, insular, temporal, parietal y occipital</p> <p>-Región de referencia: córtex cerebeloso</p>	<p>Edad (media±DE):</p> <p>-Grupo AAC: 66,9 años</p> <p>-Grupo HIC: 67,1 años</p> <p>Sexo (% hombres):</p> <p>-Grupo AAC: 70</p> <p>-Grupo HIC: 67</p> <p>Hipertensión (% pacientes):</p> <p>-Grupo AAC: 70</p> <p>-Grupo HIC: 100</p> <p>Hiperlipidemia (% pacientes):</p> <p>-Grupo AAC: 70</p> <p>-Grupo HIC: 67</p> <p>Diabetes mellitus (% pacientes):</p> <p>-Grupo AAC: 0</p>	<p><u>Resultados PET</u></p> <p>En el análisis cuantitativo de las imágenes, se observó una mayor recaptación cortical media del radiofármaco en pacientes con AAC vs. HIC (SUVR 1,41±0,12 vs. 1,15±0,08 respectivamente, p<0,001)</p> <p>Mediante evaluación visual de imágenes, todos los pacientes con AAC y un caso de HIC presentaron un PET positivo.</p> <p><u>Validez diagnóstica del PET</u></p> <table border="1" data-bbox="1574 1225 1986 1388"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>100 (66-100)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>89 (51-100)</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	n o % (IC95%)	S	100 (66-100)	E	89 (51-100)	FN	0
Variable	n o % (IC95%)											
S	100 (66-100)											
E	89 (51-100)											
FN	0											

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados						
	<p>Criterio de exclusión pacientes: no disponible</p> <p>N=19 (10 pacientes con probable AAC y 9 pacientes con HIC)</p> <p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: comparar la recaptación del florbetapir y evaluar su S y E en el diagnóstico diferencial de AAC vs. HIC</p> <p>Financiación: NINDS. Avid Radiopharmateucals cedió el Flobetapir.</p>	<p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual y cuantitativa (SUVR)</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico (no descrito en detalle)</p>	<p>-Grupo HIC: 11</p> <p>Microsangrado (recuento, mediana [RIQ]):</p> <p>-Grupo AAC: 53 [11-134]</p> <p>-Grupo HIC: 0 [0-1]</p> <p>p≤0,001</p> <p>Volumen hiperintensidad de sustancia blanca (ml, mediana [RIQ]):</p> <p>-Grupo AAC: 27 [20-37]</p> <p>-Grupo HIC: 28 [20-36]</p>	<table border="1"> <tr> <td>FP</td> <td>1 (11%)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>90,9</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>100</td> </tr> </table>	FP	1 (11%)	VPP	90,9	VPN	100
FP	1 (11%)									
VPP	90,9									
VPN	100									
<p>Boccardi et al (2016) (64)</p> <p>Italia</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: agosto 2013 a diciembre 2014</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sujetos con DCL entre 50 y 85 años, existencia familiar/cuidador</p>	<p>Test índice: PET con 18F-florbetapir</p> <p><i>-Dosis inyección radiofármaco:</i> 370 MBq</p> <p><i>-Corrección imágenes PET:</i> no disponible</p> <p><i>-Método de reconstrucción de imágenes PET:</i> no disponible</p> <p><i>-Evaluación visual de imágenes:</i> dos especialistas en medicina nuclear de manera independiente y ciega al diagnóstico e información clínica del paciente</p> <p><i>-Regiones cerebrales evaluadas:</i> no disponible</p>	<p>Diagnóstico clínico (nº pacientes):</p> <p>-Grupo EA: 165</p> <p>-Grupo no EA: 63.</p> <p>Corresponden a 37 DFT, 11 ACV, 5 DLB, 4 DCB, 3 demencia por EP, 1 PSP y 1 hidrocefalia de presión normal</p> <p>Confianza en diagnóstico clínico (%±DE):</p>	<p><u>Resultados PET</u></p> <p>De los 228 pacientes, 165 fueron diagnosticados de EA (107 PET positivo y 58 PET negativo) y 63 fueron no EA (33 PET negativo y 30 PET positivo).</p> <p><u>Validez diagnóstica PET</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>64,8</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>52,4</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	n o %	S	64,8	E	52,4
Variable	n o %									
S	64,8									
E	52,4									

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados				
	<p>informante y sospecha de EA evaluada previa PET (15-85%)</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: puntuación >2 en la escala Clinical Dementia Rating al inicio, condición psiquiátrica que descarta la realización del PET, mujeres con sospecha de embarazo, historia de hipersensibilidad, etc.</p> <p>N=228 pacientes</p> <p>Seguimiento: no se realiza</p> <p>Objetivo: cuantificar el efecto del PET de amiloide en la evaluación diagnóstica de pacientes con DCL en la rutina clínica</p> <p>Financiación: Avid Radiopharmaceuticals</p>	<p><i>-Región de referencia:</i> no disponible</p> <p><i>-Tipo de análisis de imágenes PET:</i> visual</p> <p>Test de referencia: diagnóstico clínico por parte de especialistas clínicos y psicólogos de cada centro específicamente entrenados</p> <p>-sospecha de EA: EA típica o atípica, mixta o con comorbilidades</p> <p>-no EA: DFT o alteraciones subcorticales (ACV, DCB, DLB, demencia por EP, ASM, PSP o hidrocefalia de presión normal)</p> <p><i>-Evaluación clínica:</i> elaboración de historia clínica, evaluación de depresión y ansiedad (por ej.: Brief Symptom Inventory, BSI), alteraciones del sueño, alteraciones del comportamiento, evaluación de las funciones diarias (por ej.: Barthel Index), valoración de síntomas extrapiramidales, utilización de recursos, cuantificación de la severidad de síntomas de la demencia (Clinical Dementia Rating, CDR). Esta información es proporcionada por cuidadores</p> <p><i>-Evaluación neuropsicológica:</i> empleo de test que evalúan diferentes áreas cognitivas: global (Mini-Mental State Examination. MMSE), memoria a largo plazo, atención, lenguaje (Token Test), habilidades visoespaciales, apraxia de extremidades superiores, funciones ejecutivas (Trail Making Test), razonamiento no verbal, etc.</p>	<p>-Grupo EA: 71 (12)</p> <p>-Grupo no EA: 30 (10)</p> <p>Edad (media±DE):</p> <p>-Grupo EA: 70,9 (6,8)</p> <p>-Grupo no EA: 69,4 (7,4)</p> <p>Sexo (% hombres):</p> <p>-Grupo EA: 45,5</p> <p>-Grupo no EA: 50,8</p> <p>Puntuación escala MMSE (media±DE):</p> <p>-Grupo EA: 23,1 (4,2)</p> <p>-Grupo no EA: 22,4 (5,2)</p> <p>Puntuación escala Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG) (media±DE):</p> <p>-Grupo EA: 17,7 (8,6)</p> <p>-Grupo no EA: 19,6 (11,0)</p>	<table border="1" data-bbox="1574 328 1984 405"> <tr> <td>FN</td> <td>35,2 (58)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>47,6 (30)</td> </tr> </table> <p><u>Modificación de diagnóstico pos-PET</u></p> <p>-De los 58 pacientes con sospecha de EA y PET negativo, 21% (n=12) fueron confirmados y resto diagnosticados de: ACV en 28%, depresión 17%, DFT 19%, alteración memoria subjetiva 5%, patología no amiloide 5%, DCL amnésico no asociado a EA y desorden endocrino 3% y DLB 2%.</p> <p>-De los 37 pacientes con sospecha de DFT y PET positivo, el 72% fueron diagnosticados de EA y el 28% fueron casos confirmados de DFT</p> <p>-De los 26 pacientes con sospecha de patologías subcorticales (ACV, DLB, DCB, demencia por EP, PSP e hidrocefalia de presión normal) y PET positivo, solo se modificó el diagnóstico en el 25% de los casos.</p> <p><u>Cambio en manejo farmacológico</u></p> <p>El PET positivo supuso la instauración de medicación en el 65,6% de pacientes y el PET negativo supuso la retirada de tratamiento en el 33,3% de los pacientes tratados (p<0,001).</p>	FN	35,2 (58)	FP	47,6 (30)
FN	35,2 (58)							
FP	47,6 (30)							

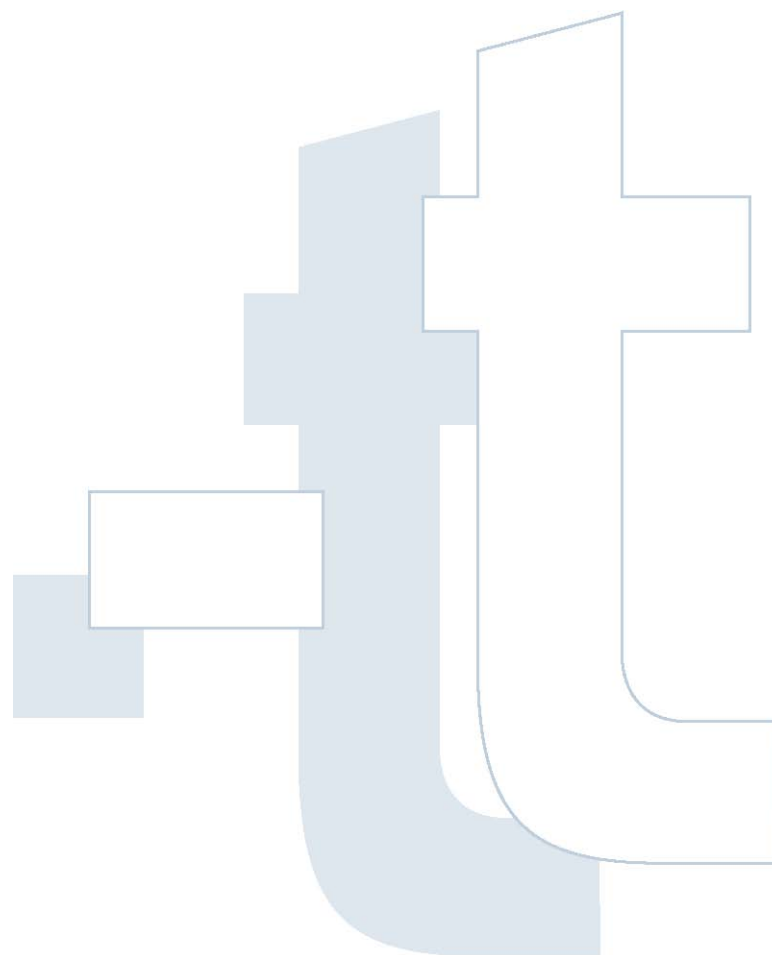
Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba Índice/referencia	Características población	Resultados														
<p>Beach et al (2016)(50)</p> <p>EUA, Alemania y Reino Unido</p>	<p>Diseño: estudio de pruebas diagnósticas (prospectivo)</p> <p>Periodo de reclutamiento: no disponible</p> <p>Criterio de inclusión pacientes: sujetos ≥ 55 años con esperanza de vida < 1 año con sospecha de DCL, EA u otras demencias</p> <p>Criterio de exclusión pacientes: mujeres embarazadas o lactantes, sujetos con sospecha de alteraciones cerebrales estructurales, contraindicación a PET, hipersensibilidad o alergia a flutemetamol o haber participado en estudios previos de radiofármaco evaluado</p> <p>N=68</p>	<p>Test índice: PET con 18F-flutemetamol</p> <p>-Dosis inyección radiofármaco: 185-370 MBq</p> <p>-Corrección imágenes PET: no disponible</p> <p>-Método de reconstrucción de imágenes PET: no disponible</p> <p>-Evaluación de imágenes: 5 especialistas en medicina nuclear o radiólogos que recibieron entrenamiento en interpretación de imágenes de 18F-flutemetamol. La interpretación fue realizada de forma ciega a la información clínica y resultados <i>post mortem</i> del paciente. Tras el análisis de las imágenes, se aleatorizaron y se procedió a su relectura con las imágenes obtenidas mediante TC como patrón anatómico</p> <p>-Regiones cerebrales evaluadas: cíngulo frontal/anterior, cíngulo posterior/precúneo, ínsula, lóbulo temporal lateral y cuerpo estriado (cabeza del núcleo caudado y putamen)</p> <p>-Región de referencia:</p> <p>-Tipo de análisis de imágenes PET: visual</p> <p>Test de referencia: análisis histopatológico</p> <p>-Evaluación de muestras: el análisis de las muestras fue realizado de forma ciega a la información clínica y neuropatológica por dos neuropatólogos. El desacuerdo</p>	<p>Edad (media\pmDE): 80\pm8,1 años</p> <p>Sexo (% hombres): no disponible</p> <p>Diagnóstico clínico (nº pacientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> -No dementes: 10 -Enfermedad de Alzheimer (EA): 30 -Enfermedad de Parkinson (EP) con demencia: 3 -Hidrocefalo de presión normal con demencia: 2 -DLB o EP: 1 -Degeneración corticobasal (DCB): 1 -Enfermedad de Pick: 1 -Demencia vascular: 1 -Desorden metal no especificado: 19 <p>Fase amiloide (mediana): 4 (10,3% pacientes en fase 0, 7,3% en 1 y 2, 13,2% en 3, 27,9% en 4 y 33,8% en 5)</p> <p>Degeneración neurofibrilar Braak (mediana): estadio 4 (estadio 0 en 13,2% pacientes, I en 7,3%, II en 14,7%, III en 11,7%, IV en</p>	<p><u>Resultados PET y PET/CT</u></p> <p>Se registraron 37 casos con PET positivo y 31 casos con PET negativo. El PET/CT fue positivo en 40 casos y negativo en 28 pacientes. Por tanto, se observaron discrepancias entre ambos métodos de análisis de imágenes en tres casos. Dos pacientes con diagnóstico clínico de no demente y un caso de DCB fueron PET negativo y PET/CT positivo que fue confirmado histológicamente con densidad moderada/frecuente de placas de amiloide.</p> <p><u>Validez diagnóstica PET (considerando todos niveles de densidad de placas de amiloide criterio CERAD)</u></p> <table border="1" data-bbox="1579 1002 1982 1281"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>15 (24%)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>En un análisis estratificado por densidad de placas amiloide según criterio CERAD:</p>	Variable	n o %	S	76	E	100	FN	15 (24%)	FP	0	VPP	100	VPN	50
Variable	n o %																	
S	76																	
E	100																	
FN	15 (24%)																	
FP	0																	
VPP	100																	
VPN	50																	

Autor/año País	Tipo de estudio/ Objetivo/s	Protocolo realización prueba índice/referencia	Características población	Resultados														
	<p>Seguimiento: no disponible</p> <p>Objetivo: evaluar la sensibilidad y especificidad de la interpretación visual de imágenes PET en la estimación de placas de amiloide verificadas histológicamente</p> <p>Financiación: GE Healthcare</p>	<p>fue resuelto alternando la decisión entre analistas.</p> <p>-<i>Método de análisis:</i> valoración de la densidad de las placas de amiloide, cambio neuropatológico, fase de amiloide y estadio de degeneración neurofibrilar</p> <p>-<i>Criterio de evaluación neuropatológico:</i> criterio CERAD (ninguna, poco denso, moderado o frecuente) para la densidad depósitos de amiloide, criterio NIA-AA (ninguno, bajo, intermedio y alto) para el cambio neuropatológico y criterio Braak (0-VI) para el estado degenerativo</p>	<p>10,3%, V en 7,3% y VI en 35,3%)</p> <p>Densidad placa neurítica CERAD (mediana): moderada (no denso en 20,6% pacientes, 17,6% poco densa, 29,4% moderada y 32,3% frecuente)</p> <p>Cambio neuropatológico NIA-AA (mediana): nivel intermedio (ninguno en 10,3% pacientes, bajo en 23,3%, intermedio en 17,6% y alto en 39,7%)</p>	<p>-Presente, S=68,5 (54,5 a 80,5) y E=100 (76,8 a 100)</p> <p>-Moderada/frecuente, S=77,1 (62,7 a 88,0) y E=100 (83,2 a 100)</p> <p>-Frecuente, S=82,2 (68,0 a 92,0) y E=100 (85,2 a 100)</p> <p><u>Validez diagnóstica PET/CT (considerando todos niveles de densidad de placas criterio CERAD)</u></p> <table border="1" data-bbox="1574 651 1984 932"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>n o % (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>72,7</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>FN</td> <td>15 (27,3%)</td> </tr> <tr> <td>FP</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>46,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>En un análisis estratificado por densidad de placas amiloide según criterio CERAD,</p> <p>-Presente, S= 74,1 (60,4 a 85,0) y E=100 (76,8 a 100)</p> <p>-Moderada/frecuente, S=83,3 (69,8 a 92,5) y E=100 (83,2 a 100)</p> <p>-Frecuente, S= 86,7 (73,2 a 95,0) y E=95,7 (78,1 a 100)</p>	Variable	n o % (IC95%)	S	72,7	E	100	FN	15 (27,3%)	FP	0	VPP	100	VPN	46,4
Variable	n o % (IC95%)																	
S	72,7																	
E	100																	
FN	15 (27,3%)																	
FP	0																	
VPP	100																	
VPN	46,4																	

Abreviaturas (orden alfabético): ACP, atrofia cortical posterior; ACV, accidente cerebrovascular; ADAS-cog; Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; AOS, apnea obstructiva del sueño; APNF, afasia primaria no fluente; APP, afasia progresiva primaria; ASM, atrofia sistémica múltiple; CDR, Clinical Dementia Rating; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; DCB, degeneración corticobasal; DMS-IV-TR, DLB, demencia de cuerpos de Lewy; Enfermedad de Parkinson, EP; E, Especificidad; EUA, Estados Unidos de América; FN, falsos negativos; FP, falsos positivos; GDS, Geriatric Depression Scale; HIC, hemorragia intracraneal; LCR, líquido cefalorraquídeo; MHC, microhemorragias cerebrales; MMSE, Mini-Mental State Examination; MMST, Mini-Mental Status Test; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NIA-AA, National Institute of Ageing-

Alzheimer's Association; PLOSL, Osteodisplasia poliquística lipomembranosa con leudoencefalopatía esclerosante; PSP, parálisis supranuclear progresiva; S, Sensibilidad; SUVR, Standard Uptake Value Ratio.

*Se emplearon los criterios de uso adecuado de tres guías: Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the Alzheimer's Association amyloid imaging taskforce (AIT), Royal College of Physicians and Royal College of Radiologists (RCP-RCR) y Italian Interdisciplinary Working Group (IIWG).



Estudios primarios sobre perspectivas y/o experiencias de pacientes sobre el PET de amiloide

<p>Autor (año) Tipo de estudio País Objetivo</p>	<p>Grill et al (2017)(61) Estudio cualitativo EUA Objetivo: analizar cómo influye la realización de imágenes con PET de amiloide en la experiencia de pacientes y cuidadores</p>
<p>Características del estudio</p>	<p>N= 10 pacientes y 23 cuidadores (solo en 7 casos, tanto el paciente como su cuidador contestaron a la entrevista) Periodo de reclutamiento: abril 2013 a octubre 2014. Recogida de información: entrevistas telefónicas de 15-30 minutos de duración -8 preguntas abiertas sobre la razón por la cual decidieron realizar el PET de amiloide y, -2 preguntas cerradas de opción múltiple acerca de la probabilidad de volver a decidir realizar el PET y si lo recomendarían a otros pacientes en su situación Las entrevistas fueron grabadas y transcritas verbatim. Los pacientes y cuidadores fueron entrevistados por separado. Análisis e interpretación de datos: -dos investigadores realizaron una revisión cualitativa independiente de las transcripciones para identificar los puntos clave y establecer categorías. Se realizó una revisión simultánea para acordar el número y definición de categorías. -para las preguntas abiertas se establecieron tres categorías: razones por las cuales decidieron someterse al PET de amiloide, qué significado tiene para ellos los resultados del PET y su experiencia en relación a la interacción con el neurólogo. -dos revisores realizaron un análisis adicional para asegurar que todas las respuestas relevantes fueron incluidas en el análisis. -se evaluó la frecuencia de comentarios de cada categoría y se seleccionó comentarios de ejemplo de cada categoría.</p>
<p>Características de población</p>	<p>Edad (media±DE): 70,0±11,2 años en pacientes y 64,3±13,0 años en cuidadores Sexo (% mujeres): 40% en pacientes y 61% en cuidadores Puntuación MMSE en pacientes (media±DE): 23,9±4,7 Resultado PET amiloide: 70% positivo, 20% negativo y 1% no realizó la prueba de imagen Educación en años (media±DE): 18,0±2,8 en pacientes y 17,8±2,6 en cuidadores Relación familiar (n): 14 cónyuge, 1 madre o 7 hijos adultos; no se indicó la relación de parentesco un caso</p>
<p>Resultados</p>	<p><u>Razones por las cuales deciden someterse al PET de amiloide:</u> -recibir un diagnóstico definitivo, conocer si presentan EA/presentan placas de amiloide/gravedad de la enfermedad, conocer más sobre su condición, por recomendación de su médico, para la toma de decisiones sobre el tratamiento, para planificar su futuro, por preferencia</p>

frente a la punción lumbar, para guiar la participación en estudio de investigación, para ayudar a otros, como ayuda al clínico o para proporcionar evidencia física.

Razones por la cuales deciden no someterse al PET de amiloide:

-debido a su coste o falta de cobertura del seguro, ausencia de beneficio directo o no impacto en tratamiento o manejo.

Experiencia en relación al resultado del PET:

-la mayoría de los participantes manifestaron que ahora deben organizar/planificar su vida en relación a la nueva condición clínica, 6 cuidadores y 1 paciente consideraron que ahora tienen un diagnóstico definitivo con evidencia del mismo, 3 cuidadores con pareja con PET de amiloide positivo consideran que ello significa que existe EA, 2 pacientes y 1 cuidador con PET de amiloide negativo consideraron que ello significa que el paciente no tiene EA.

-La mayoría de los participantes manifestaron alivio al conocer los resultados del PET tanto si este fue negativo o positivo. Ocho cuidadores expresaron que el resultado positivo del PET les causaba tristeza y desesperación.

-Entre los beneficios de conocer los resultados los participantes expresan: mayor información del procedimiento, la utilidad de esta para hacer planes, validación de los problemas de memoria, realizar una toma de decisiones informada y que los pacientes tienen un diagnóstico.

-14/26 participantes no observaron aspectos negativos de realizar la prueba de imagen, mientras que 10 participantes manifestaron aspectos negativos como el coste, el tiempo e inconveniencia, miedo y ansiedad y carga para el paciente.

Interacción con el neurólogo:

-13 participantes expresaron que el neurólogo les indicó que los resultados del PET eran para confirmar el diagnóstico de EA.

-4 cuidadores indicaron que el neurólogo modificó el tratamiento o el diagnóstico inicial del paciente.

-2 participantes manifestaron que el neurólogo descartó la existencia de EA según los resultados del PET.

-6 cuidadores de pacientes con resultado de PET positivo indicaron que el neurólogo compartió con ellos las imágenes de PET lo cual les resultó útil.

Volver a realizar el PET de amiloide

-el 93% de los participantes volverían a decidir someterse al PET. No se encontraron diferencias en las respuestas entre participantes que se sometieron a PE y los que no, así como entre los que obtuvieron un resultado negativo o positivo.

Recomendar realización del PET

-3 participantes con pacientes con resultado negativo del PET recomiendan la realización de la prueba y 20/23 con resultado positivo también lo recomiendan

-en el grupo de pacientes no sometidos a PET, 2 cuidadores no lo recomendarían, 1 lo recomendaría, 2 participantes (1 pacientes y 1 cuidador) no están seguros y otros dos participantes rehusaron contestar.

Autor (año) Tipo de estudio País Objetivo	Vanderschaeghe et al (2017) (59) Estudio cualitativo (subanálisis del estudio BioAdaptAD). Bélgica Objetivo: analizar el punto de vista (ventajas y desventajas) de los pacientes con DCL sobre la comunicación de resultados del PET
Características del estudio	N= 38 Periodo de reclutamiento: junio 2015 a junio 2016 Recogida de información: entrevistas personales semiestructuradas que cubrían tres áreas: -cómo los pacientes describen y experimentan sus problemas de salud (preguntas exploratorias). -porqué pacientes quieren conocer los resultados del PET y qué posibles desventajas puede tener. -cómo piensan que responderían a posibles situaciones como un resultado PET positivo. Además, se realizaron preguntas suplementarias para obtener más información. Las entrevistas fueron grabadas. Análisis e interpretación de datos: -se empleó un método de análisis mixto (cualitativo y cuantitativo). -las transcripciones fueron analizadas mediante el programa QSR International's Nvivo 10 y se empleó un análisis convencional cuantitativo. -en una primera fase el entrevistador codificó las entrevistas tres veces. En una segunda fase 5 investigadores realizaron una segunda codificación de cada entrevista.
Características de población	Edad (media±DE): 71±6,5 años Sexo (% hombres): 57,9 Puntuación Global Clinical Dementia Rating (CDR)(media): 0,5 Puntuación MMSE (media, rango): 27,8 (25-30) Puntuación aprendizaje total Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal (Auditory Verbal Learning Test (AVLT) Total Learning (máxima puntuación: 75) (media): 36,2±10,2 AVLT a largo plazo (% memoria diferida, media): 61,7±29,6
Resultados	<u>Razones porque los pacientes desean conocer los resultados del PET</u> (preguntas realizadas antes de recibir los resultados) -Todos los pacientes manifestaron su deseo de conocer los resultados del PET. Un paciente inicialmente no quería conocer el resultado. -Los pacientes mencionaron 9 razones para conocer los resultados. Algunos pacientes manifestaron más de una: <ul style="list-style-type: none"> • derecho a saber (n=1), • por interés/curiosidad (n=1), • miembro de la familia con EA (conocen lo que supone la enfermedad) (n=3),

- para informar y discutir con sus familiares y vecinos como podría ser su estado de salud en un futuro (n=3),
- mejorar el autocontrol y reduce su enfado (conoce la razón de sus problemas de memoria) (n=3),
- conocer su diagnóstico en un estadio temprano (n=5),
- tratamiento farmacológico y estilo de vida adecuados para reducir sintomatología (n=5),
- hacer planes de futuro y evitar ser una carga para sus familiares/allegados (por ej.: mudarse a una casa más pequeña, organizar las tareas domésticas, elegir una residencia de ancianos, realizar testamento, contratar una persona que lleve sus finanzas y elegir muerte digna (n=18),
- saber lo que va a pasar con su salud (n=23).

Ventajas percibidas por los pacientes de conocer los resultados del PET

-Algunos pacientes manifestaron que no hay ventajas (n=3).

-Los pacientes mencionaron 8 ventajas:

- tener en cuenta tus capacidades (n=1),
- conocer el resultado de primera mano (n=1),
- conocer el resultado en una fase inicial para beneficiarse una intervención temprana tanto farmacológica como de estilo de vida (n=4),
- decidir a quién informar de sus resultados (n=8),
- poder disfrutar más de la vida (hacer cosas que habían pospuesto) (n=8),
- solventar sus dudas acerca de que cuál es la causa de su enfermedad (n=11),
- recibir tratamiento y seguimiento clínico adecuado (n=15),
- estar mejor preparado para planificar el futuro (n=22).

Desventajas percibidas por los pacientes de conocer los resultados del PET

-La mitad de los pacientes manifiestan que no hay desventajas de conocer los resultados del PET (n=19).

-Algunos pacientes indicaron que las ventajas sobrepasan todas las desventajas posibles. Además, manifiestan que es mejor conocer los resultados PET en un estadio precoz de la enfermedad para iniciar la terapia y llevar a cabo una planificación de sus asuntos personales.

-Se han identificado 5 desventajas:

- implicaciones de un resultado PET positivo con respecto a la heredabilidad de la EA (como puede afectar a sus familiares) (n=1),
- peor situación clínica de la que inicialmente se pensaba (n=1),
- no permitir realizar ciertas actividades como conducir (n=1),
- miedo a la progresión del deterioro cognitivo (n=4),
- impacto emocional (preocupación, frustración, miedo, etc.) (n=22).

Compresión del resultado PET por parte del paciente

-La terminología empleada para comunicar los resultados puede ser confusa. Algunos pacientes perciben el resultado PET positivo como buenas noticias y el resultado negativo como malas noticias.

-Respecto del valor predictivo limitado del PET, los pacientes manifiestan que es habitual en medicina no proporcionar resultados de certeza absoluta y aun así prefieren conocer los resultados. Un paciente indicó que es mejor no pensar en el valor predictivo limitado de la

prueba y esperar a ver qué pasa. Y otro considera que deben evitarse términos de 100% de certidumbre ya que se percibe como muy negativo.

Reacción esperada del paciente tras recibir un resultado de PET positivo

-Algunos pacientes indicaron que les resulta difícil anticipar cómo reaccionarían, mientras que otros manifiestan que comenzarían a llorar, se sentirían tristes o entrarían en shock.

-Otros pacientes considerarían el resultado positivo como una confirmación de los problemas de memoria que estaban experimentando.

-A algunos pacientes les preocupa más la reacción de su pareja o sus hijos.

Reacción esperada del paciente tras recibir un resultado de PET negativo

-Algunos pacientes se sentirían felices y aliviados.

-Para otros pacientes, el resultado negativo les genera incertidumbre sobre el valor del resultado o la necesidad de más pruebas.

Autor (año)	Vanderschaeghe et al (2017)(58)
Tipo de estudio	Estudio cualitativo (subanálisis del estudio BioAdaptAD).
País	Bélgica
Objetivo	Objetivo: analizar las perspectivas de pacientes con DCL tras 2 y 6 meses de la comunicación de los resultados del PET
Características del estudio	Ver estudio anterior
Características de población	Ver estudio anterior
Resultados	<p>En las entrevistas a 2 y 6 meses se recogieron las perspectivas de pacientes tras la comunicación de resultados del PET:</p> <p><u>Recordar los resultados PET</u></p> <p>-Dos meses de seguimiento: los pacientes con resultado PET positivo tienen dificultades para recordar las palabras empleadas por el neurólogo durante la comunicación de los resultados, solo el mensaje principal. Los pacientes con resultado negativo para PET manifiestan que el neurólogo les comunicó el resultado claramente. Algunos pacientes confunden la terminología de resultado PET positivo y negativo.</p> <p>-Seis meses de seguimiento: no se encontraron diferencias con respecto a la entrevista anterior.</p> <p><u>Aspectos emocionales relacionados con la comunicación de los resultados PET</u></p> <p>-Dos meses de seguimiento: algunos pacientes con resultado positivo consideraron el resultado como esperable. Dos pacientes manifestaron que continuarían con su vida, mientras una paciente tuvo problemas emocionales para aceptar la noticia. Los pacientes con resultado negativo indicaron sentirse aliviados, aunque algunos manifiestan preocupación acerca de que patología es la causante de sus problemas de memoria.</p> <p>-Seis meses de seguimiento: la mayoría de los pacientes no se sorprendieron por los resultados. Se observaron diferencias respecto de la entrevista anterior. Una paciente aceptó los resultados, pero se sentía infeliz, otro manifestaba que los resultados cambiaron su perspectiva de la vida y otra paciente continuaba con problemas emocionales para aceptar el resultado. No se observaron diferencias en los pacientes con resultado negativo.</p> <p><u>Informar de los resultados a otros o no</u></p> <p>-Dos meses de seguimiento: la mayoría de los pacientes con resultado positivo informaron a sus hijos y familia más cercana. En cuanto a informar a amigos, vecinos u otros, la mayor parte de los pacientes ven útil la comunicación (ej.: pueden ayudar al paciente y tener en cuenta su situación) mientras que otros no lo comunicarían por miedo a como se interprete. En cuanto a los pacientes con resultado negativo, solo lo comunicarían a su pareja, hijos y familia cercana (ej.: ha tomado la decisión con su pareja, incertidumbre acerca de cómo otros pueden interpretar la información, se trata de información personal, etc.).</p>

-Seis meses de seguimiento: todos pacientes informarían a su pareja e hijos de los resultados tanto positivos como negativos, pero no a otros.

Ventajas experimentadas

-Dos meses de seguimiento: los pacientes con resultado positivo indicaron 5 ventajas como más contacto con la familia, un diagnóstico e inicio de tratamiento que retrase los síntomas temprano, poder tomar medidas respecto de su vida diaria/finanzas y conocer que está ocurriendo con su salud. Aquellos pacientes con resultado negativo mencionan 7 ventajas (conocer los resultados lo antes posible, volver a su vida normal, disfrutar de la vida, hacer planes a largo plazo, mejor aceptación de sus problemas de memoria, incrementar el conocimiento sobre su estado de salud, mayor seguridad y alivio), excepto una minoría que no describen ninguna ventaja.

-Seis meses de seguimiento: en el caso de los pacientes con resultado positivo se identificaron 4 ventaja más como posibilidad de disfrutar más de la vida, seguimiento y monitorización regular de sus problemas de memoria, mejora la relación con su pareja que comprende su situación y sentimiento de seguridad y alivio. Los pacientes con resultado negativo no describieron ventajas adicionales.

Desventajas experimentadas

-Dos meses de seguimiento: una minoría de los pacientes no se sintieron sorprendidos de los resultados positivos, mientras otros manifestaron 4 desventajas (dificultades emocionales para aceptar el diagnóstico, peor situación de la esperada, experimentar una actitud de condescendencia por parte de su pareja e hijos y preocupación acerca de cuándo empeorarán sus síntomas). La mayoría de los pacientes con resultado negativo no relataron ninguna desventaja mientras que otros experimentaron 2 desventajas (solo tener acceso a los resultados del PET y preocupación acerca de la causa de la pérdida de memoria).

-Seis meses de seguimiento: la mitad de los pacientes con resultados positivo no experimentaron desventajas, mientras que la otra mitad mencionaron 3 desventajas (dificultades emocionales en aceptar el diagnóstico o preocupación acerca del futuro, retirada del permiso de conducir y el empeoramiento de los síntomas). El 50% de los pacientes con resultado negativo no consideran que existan desventajas, mientras que la mitad restante reportó 2 desventajas (preocupación acerca de la causa de los problemas de memoria, dudas acerca del resultado del PET-falsos positivos o negativos).

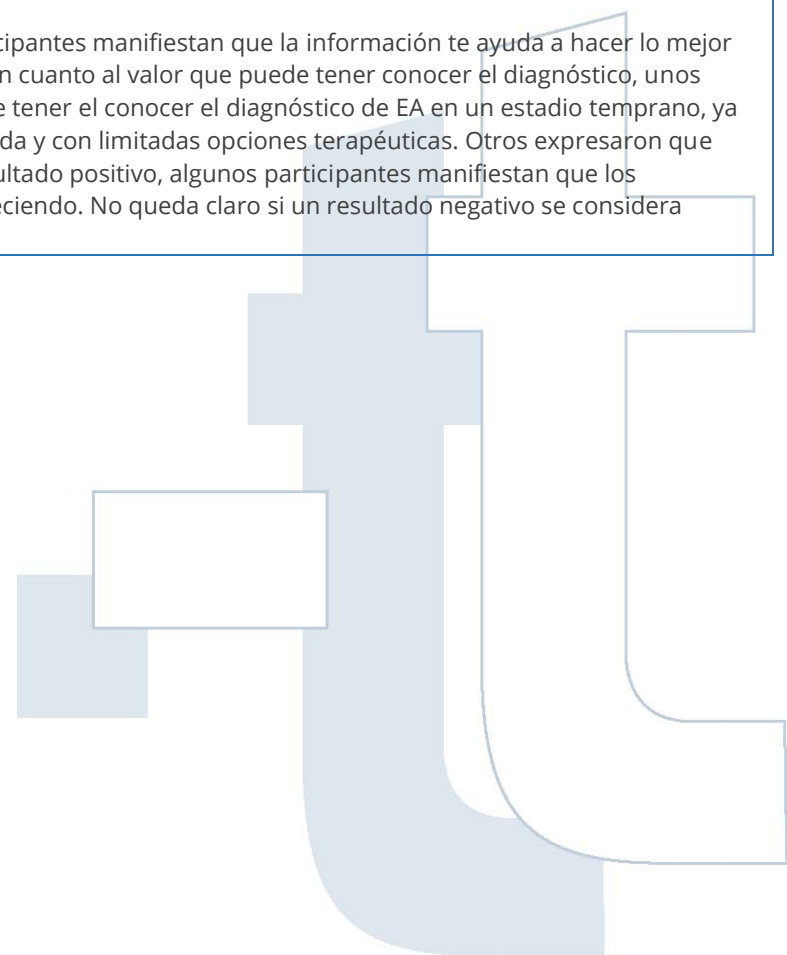
<p>Autor (año) Tipo de estudio País Objetivo</p>	<p>Lingler et al (2016) (60) Estudio cualitativo EUA Objetivo: describir el desarrollo, pilotaje y mejora del protocolo empleado para guiar tanto el consejo previo al PET como la comunicación de resultados del PET</p>
<p>Características del estudio</p>	<p>N=10 parejas (paciente con DCL+ miembro de la familia) Periodo de reclutamiento pacientes: no disponible. Criterio de selección de pacientes: -Inclusión: pacientes con DCL que cumplen el criterio de Alzheimer Disease Research Center (ADRC) (deterioro en memoria aislado, déficit aislado en dominio no-memoria o déficit moderados en diversos dominios cognitivos) y proporcionar el consentimiento informado a participar. El miembro de la familia que participa debe ser >18 años, hablar inglés y proporcionar el consentimiento informado a participar. -Exclusión: portadores de la mutación genética de la EA familiar, participación previa en estudio de PET de amiloide. Elaboración del protocolo: -Revisión de documentos de consensos, guías donde se establecen recomendaciones de cómo realizar el consejo previo al PET y comunicar resultados PET. -Análisis de materiales por un panel de expertos constituido por 9 miembros de diversas especialidades: neuroimagen, bioética, comunicación de riesgo, neuropsicología, geriatría, psiquiatría y regulación mediante una discusión iterativa. -Desarrollo de un documento donde se describe el PET, potenciales resultados, interpretación de estos y recomendaciones generales para los participantes que reciben cada tipo de resultado. Además, se desarrollan materiales visuales basados en un trabajo previo del equipo Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease (REVEAL). -Segunda revisión iterativa de los materiales, escritos y visuales por parte del panel de expertos para valorar su relevancia y claridad. Pilotaje del protocolo: -Se realizó la simulación de sesiones de comunicación de resultados, de modo que 4 parejas eran informadas de un resultado de PET positivo, 2 negativo y los 2 restantes se comunicó un resultado incierto (resultados ficticios). -Los pacientes y familiares eran entrevistados por separado para evaluar la comprensión de la información que se realizaba mediante dos preguntas: explica los resultados del PET con tus propias palabras y describe el significado de los resultados en términos de las posibilidades de desarrollar la EA u otras formas de demencia. Las respuestas de los pacientes son grabadas y transcritas verbatim. -Un equipo de 4 especialistas en enfermería, salud pública, neuropsicología y bioética clasificaron las respuestas en comprensión adecuada y no adecuada empleando reuniones como método de consenso a partir de una escala de clasificación desarrollada por este equipo. Según esta escala se consideró comprensión adecuada si los participantes parafraseaban los resultados y explicaciones sobre las implicaciones de la EA y la comprensión fue inadecuada si los participantes se expresan confusamente y aportan respuestas vagas.</p>

	<p>Mejora del protocolo (grupo focal)</p> <p>-Discusión en profundidad del proceso de educación y consejo pre y pos-PET mediante grupo focal de 4 parejas (paciente con DCL+familiar).</p> <p>-El grupo de discusión fue guiado mediante un breve resumen de la utilidad de amiloide en DCL, 14 cuestiones de respuesta abierta y 9 preguntas de seguimiento. Las entrevistas fueron grabadas en audio y transcritas verbatim cuyo contenido fue analizado mediante descripción cualitativa.</p> <p>-Tres investigadores realizaron una codificación línea por línea de la transcripción, generando iterativamente una serie de categorías descriptivas y transformándolas en códigos de grupo. Tras la codificación individual, el grupo revisó y comparó las categorías.</p>
<p>Características de población</p>	<p>Edad (media±DE): 78,6 (69-92) años en pacientes y 63,2 (43-77) años en familiares</p> <p>Sexo (% hombres): 50% en pacientes y 30% familiares</p> <p>Nivel de educación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<Educación secundaria: 2 pacientes y 0 familiares -Educación secundaria/ general: 2 pacientes y 3 familiares -Formación técnica posterior: 4 pacientes y 4 familiares -Posgrado: 2 paciente y 3 familiares <p>Subtipo de DCL (nº pacientes): 9 amnésico y 1 no amnésico</p> <p>Relación familiar: 8 cónyuge/pareja y 2 hijos adultos</p> <p>Escala Newest Vital Sign de alfabetización sanitaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-1, indica alta probabilidad de limitada alfabetización: 3 pacientes y 0 familiares • 2-3, indica posibilidad de limitada alfabetización: 2 pacientes y 3 familiares • 4-6, casi siempre indica adecuada alfabetización: 5 pacientes y 7 familiares
<p>Resultados</p>	<p>El documento escrito constaba de 245-300 palabras con el nivel de lectura de Flesch-Kincaid de grado 8-9</p> <p><u>Pilotaje del protocolo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Todos los participantes indicaron estar de acuerdo o muy de acuerdo que la sesión se presentó con claridad. -El 95% estuvo de acuerdo o muy de acuerdo que la sesión fue fácil de seguir y de duración adecuada. -Tras la sesión de PET, a la cuestión de si continuaba teniendo dudas acerca de los resultados se observaron respuestas muy dispares desde muy de acuerdo a muy en desacuerdo tanto en pacientes como en familiares. -16 participantes manifestaron una adecuada comprensión de sus resultados o los de sus familiares. Dos pacientes y dos familiares no cumplieron el criterio de Rubric de adecuada comprensión. En los participantes donde la comprensión fue inadecuada, el otro miembro de la pareja presentó una comprensión adecuada. No se registraron casos donde ambos miembros de la pareja presentaron una comprensión inadecuada. -Las características de los participantes (nivel de educación o alfabetización sanitaria) o tipo de resultado comunicado (positivo vs negativo) no parece estar asociado a una comprensión inadecuada.

Grupo focal

-En el análisis cualitativo se identificaron tres temas:

- Satisfacción con el proceso de comunicación. Los participantes expresaron que la información proporcionada en las sesiones fue clara y comprensible.
- Recomendaciones de buena práctica. En relación a este tema se propusieron 6 sugerencias de buena práctica: ofrecer consejo pretest, emplear gráficos claros, revisión de las imágenes cerebrales por parte del paciente durante la comunicación de resultados, ofrecer materiales que describen las opciones de seguimiento para llevarse a casa y comunicación con los profesionales de atención primaria.
- El conocimiento es poder. Con respecto a este tema, los participantes manifiestan que la información te ayuda a hacer lo mejor para ti y tus familiares, planificar futuras decisiones médicas. En cuanto al valor que puede tener conocer el diagnóstico, unos participantes expresaron sus dudas acerca del valor que puede tener el conocer el diagnóstico de EA en un estadio temprano, ya que se trata de una patología cuya etiología no está bien definida y con limitadas opciones terapéuticas. Otros expresaron que desean conocer todo cuanto sea posible. Además, ante un resultado positivo, algunos participantes manifiestan que los resultados sirven para corroborar los síntomas que están padeciendo. No queda claro si un resultado negativo se considera igualmente importante.



Estudios sobre aspectos éticos sobre el PET de amiloide

<p>Autor (año) Tipo de estudio Objetivo</p>	<p>Vanderschaeghe et al (2018) (66) Revisión sistemática de la literatura Bélgica Objetivo: analizar los aspectos éticos relacionados con el proceso de diagnóstico del DCL debido a EA basado en biomarcadores</p>
<p>Características del estudio</p>	<p>Bases de datos consultadas: PubMed, Hubmed, Web of Science and Embase Fecha ejecución de la búsqueda: enero 2013 a enero 2016 Criterio de inclusión de estudios: estudios que revisen aspectos éticos sobre el diagnóstico del DCL debido a EA Criterio de exclusión de estudios: guías, estudios empíricos, estudios que no recogiesen aspectos éticos o no se dispone de texto completo N: 20 estudios Síntesis de resultados: cualitativa Valoración de calidad de la evidencia: no se indica</p>
<p>Resultados</p>	<p>Los resultados de los estudios fueron agrupados en diferentes temas relacionados con diferentes momentos del proceso diagnóstico.</p> <p><u>-Aspectos éticos antes y durante el proceso de diagnóstico</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Derecho a saber y deseo de no saber</u>: este tema fue valorado en 8 estudios. Algunos autores indicaron que siempre que el paciente exprese su deseo a saber su diagnóstico, el clínico debe informarlo, es decir respetar su derecho a saber ya los pacientes prefieren no mantenerse ajenos a este y en ocasiones pueden sentirse disgustados si descubren que el clínico ha adaptado o limitado la información proporcionada, lo que puede repercutir en la relación médico-paciente/familiar. Otros autores indicaron que algunos clínicos basándose en el principio ético de no maleficencia suavizan la información que proporcionan al paciente con el objetivo de evitar daño psicológico, emocional e incluso físico. En otro estudio también manifiestan que resulta complicado explicar el resultado y sus incertidumbres a pacientes con cierto deterioro cognitivo, lo cual finalmente puede producir distrés al paciente. Además, el derecho a saber debe respetarse ya que el paciente tiene el derecho a tomar decisiones sobre su futuro antes que el avance del deterioro cognitivo le impida hacerlo. Finalmente, algunos estudios han descrito que los pacientes pueden no querer realizarse más pruebas y que el clínico debe respetar su deseo. 2. <u>Incertidumbre y valor predictivo del diagnóstico</u>: este tema fue valorado en 9 estudios. Los pacientes y familiares deben ser informados de la incertidumbre asociadas a los biomarcadores empleados actualmente en el diagnóstico de la EA. La comunicación de resultados es un proceso delicado en el que el clínico debe conocer los deseos, preferencias y capacidades del paciente para conocer la información. En un estudio se describe que los clínicos son percibidos por los pacientes como expertos, de modo que un resultado

incierto podría disgustar al paciente que solicita una segunda opinión. Además, la incertidumbre acerca de la evolución del deterioro cognitivo genera estrés en pacientes y familiares. Algunos autores indican sobre la necesidad de reducir la tasa de falsos positivos ya que infringe el principio ético de no maleficencia porque los pacientes reciben un tratamiento farmacológico innecesario que puede conllevar eventos adversos graves. También deberían evitar los falsos negativos.

3. Tratamiento: este tema fue valorado por 6 estudios. Aunque las opciones terapéuticas para el tratamiento de la EA (inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina) no previene o cura la enfermedad, si parece reducir la sintomatología, retrasar la progresión y en ocasiones mejorar la calidad de vida. Además, la realización de actividades sociales, físicas y mentales podrían reducir el progreso de la enfermedad. Así, algunos autores debaten sobre la pertinencia de comunicar los resultados al paciente en un estadio inicial de la enfermedad. La comunicación de los resultados sin un tratamiento efectivo infringe el principio ético de no maleficencia, mientras que la no comunicación no respeta el derecho a saber del paciente/familiar sobre su estado de salud, hacer planes de futuro y recibir tratamiento farmacológico adecuado de forma temprana y posiblemente retrasar la evolución de DCL a EA.

-Aspectos éticos después de recibir el diagnóstico

1. Planificación del futuro: este tema fue valorado en 9 estudios. Algunos autores describen que el paciente debe ser informado de su diagnóstico para que pueda planificar su futuro en relación a sus finanzas, su cuidado, etc. En caso contrario se estaría limitando la autonomía del paciente y su derecho a tomar sus propias decisiones. Algunos pacientes rechazan recibir tratamiento farmacológico que puede prolongar su vida innecesariamente. Además, otros desean finalizar su vida basándose por ejemplo en la carga que puede suponer para su familia.
2. Posibles consecuencias: este tema fue recogido en la mayoría de estudios recogidos en la revisión. Los distintos estudios han recogido varias consecuencias del diagnóstico de la EA como la pérdida del puesto de trabajo puede reducir la autoconfianza o suponer un impacto en la economía del paciente, la retirada del permiso de conducir que los pacientes consideran una violación de su autonomía, modificación de las condiciones de su seguro derivado del diagnóstico y la posible estigmatización del paciente debido a la perspectiva de la sociedad sobre la EA. En tres estudios se recogen las experiencias de pacientes con EA que manifiestan sentirse considerados poco capaces. Con el objetivo de prevenir la estigmatización, los clínicos proponen comunicar el diagnóstico sin emplear la palabra Alzheimer. Sin embargo, otros consideran que esto solo retrasa el proceso de aceptación de la realidad.
3. Respuestas emocionales: este tema fue evaluado en 13 estudios. Los pacientes pueden reaccionar con alivio al conocer el diagnóstico o experimentar emociones negativas como pérdida de esperanza y desesperación, lo cual en ocasiones genera una reducción de capacidades y autonomía, falta de confianza y autoestima. Algunos estudios recogen la dificultad de los clínicos a la hora de predecir el riesgo de suicidio del paciente con EA, que según la literatura parece ser más elevado en pacientes con DCL de mayor nivel educativo y aguda preservada. Teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollar una respuesta negativa, algunos familiares solicitan que no se le comunique el diagnóstico al paciente. Sin embargo, algunos autores señalan que situaciones deben evitarse ya que el paciente pierde la confianza en sus familiares o médico.

<p>Autor (año) Tipo de estudio Objetivo</p>	<p>Grill et al (2017) (67)</p> <p>Documento de consenso/recomendaciones de expertos</p> <p>EUA</p> <p>Objetivo: identificar recomendaciones y mejores prácticas en la comunicación del diagnóstico de DCL, con y sin disponer de información sobre el PET de amiloide, y exponer las áreas en las que se precisa más investigación.</p>
<p>Características del estudio</p>	<p>Grupo de trabajo: doctores pertenecientes a diversas universidades, Alzheimer's Association y American Geriatrics Society.</p> <p>Método de discusión: se realizaron varias teleconferencias y una reunión presencial en febrero de 2016.</p> <p>Temas de discusión: el valor del diagnóstico del DCL, el papel de los familiares y otras personas en la realización del diagnóstico del DCL, como se discute el diagnóstico del DCL y que información debería ser proporcionada en el diagnóstico del DCL.</p> <p>Revisión y elaboración de recomendaciones: uno de los autores elaboró un borrador de las recomendaciones propuestas y las áreas de estudio. Este borrador fue revisado por todos los autores. El borrador final constituyó el manuscrito del artículo.</p>
<p>Resultados</p>	<p><u>Recomendación 1</u></p> <p>Se precisa la realización de test de laboratorio estándar, evaluación neuropsicológica, imagen cerebral estructural para el diagnóstico del DCL. Esta valida las preocupaciones de pacientes y familiares y facilita la planificación. El diagnóstico del DCL no debe ser empleado para evitar comunicar un diagnóstico de demencia.</p> <p><u>Recomendación 2</u></p> <p>El paciente debería ir acompañado de un familiar ya que este puede aportar información sobre su estado cognitivo, además de proporcionar apoyo social y emocional y asegurarse de que siguen las recomendaciones indicadas por el clínico. Sin embargo, si el paciente prefiere recibir el diagnóstico solo debe respetarse su privacidad. En ocasiones incluir a la familia puede suponer algún reto ya que no están de acuerdo con el manejo clínico del paciente. El clínico debe de tratar de llevar a un consenso, aunque siempre debe prevalecer el deseo del paciente.</p> <p><u>Recomendación 3</u></p> <p>Al inicio del manejo del paciente con deterioro cognitivo el clínico debe exponer las expectativas existentes como evaluar si la causa del deterioro puede ser tratada y su seguridad. También el clínico debe conocer el deseo de paciente y familiares acerca de realizar pruebas adicionales, que se trata de una decisión individualizada.</p> <p><u>Recomendación 4</u></p> <p>El diagnóstico del DCL debería servir como una oportunidad para que el paciente confirme y comprenda su condición. El DCL debería describirse como un funcionamiento cognitivo por debajo de lo esperado para una persona de su edad y nivel educativo. La comunicación del diagnóstico de DCL debe realizarse mediante una conversación cuidadosa, honesta y compasiva. Se recomienda emplear un tipo de</p>

lenguaje en función de diferentes situaciones: si se cree que el DCL es debido a EA, si se cree que el DCL es debido a condición no neurodegenerativa o de etiología incierta, DCL con resultado PET positivo o DCL con resultado PET negativo.

Recomendación 5

Los clínicos deberían revisar los test neuropsicológicos cuando comunican el diagnóstico de DCL sobre todo los dominios cognitivos que demuestran o descartan la existencia del deterioro. Debe tenerse en cuenta que no todos los pacientes podrían estar interesado en conocer dicha información. Si se considera apropiado puede realizarse la revisión de los resultados de imagen que podría ser de ayuda para pacientes y familiares.

Recomendación 6

Se debería proporcionar a los pacientes un resumen por escrito y pictografías con su diagnóstico y las recomendaciones de tratamiento que incluye los servicios de soporte disponibles y otros recursos legales.

Recomendación 7

Los pacientes con DCL en los que está indicado el PET de amiloide deben tener la oportunidad de discutir sobre la pertinencia de realizar la prueba, los posibles resultados, implicaciones en el pronóstico, el bienestar y el manejo. El PET de amiloide aporta información adicional acerca de las posibles causas del DCL y por tanto reducir la incertidumbre sobre el diagnóstico. Debe respetarse el deseo de pacientes que no desean conocer su diagnóstico. Se considera necesaria la discusión para ayudar al paciente a decidir sobre si realizar el PET y exponer las expectativas sobre como los resultados puede afectar el manejo clínico.

Recomendación 8

Si se considera relevante para clínico y paciente la realización del PET, el clínico debe recoger las expectativas de pacientes y familiares antes de realizar la prueba que incluye información sobre los posibles resultados del PET, implicaciones, limitaciones y costes. El PET de amiloide debería ser descrito como una herramienta de ayuda para clarificar la causa del DCL, pero no proporciona información sobre la progresión de la enfermedad.

Recomendación 9

La comunicación de los resultados del PET deben realizarse en persona empleando terminología relacionada con la presencia o ausencia de placas de amiloide. Deben evitarse términos como "positivo" para referirse a consecuencias negativas para la salud ya que crean confusión. El empleo de esta terminología y la modificación del lenguaje puede generar más dudas; sin embargo, el proporcionar al paciente información sobre los SURV u otras estimaciones cuantitativas pueden sugerir una relación con la severidad de la enfermedad.

Recomendación 10

La comunicación de un resultado negativo de PET debería incluir que el paciente con DCL y resultado negativo permanece en riesgo de demencia y que el PET negativo no indica un diagnóstico específico ni descarta absolutamente que el deterioro progrese a EA.

Recomendación 11

El resultado positivo de PET en paciente con DCL está asociado a un mayor riesgo de desarrollar EA. Es importante discutir el riesgo de deterioro cognitivo y funcional y la necesidad de monitorización y planificación en este grupo de pacientes. Los resultados del PET no pueden predecir la progresión de la enfermedad.

Recomendación 12

Los clínicos con entrenamiento para la lectura de imágenes PET y comunicación de resultados a los pacientes podrían revisar las imágenes con pacientes y familiares.

Además se identificaron posibles áreas de mejora: incluir a otros especialistas o médicos de primaria, pacientes y familiares que aporten su visión en el proceso de comunicación de resultados, trabajar el proceso de comunicación de resultados cuantitativos del PET donde los clínicos estén preparados para la discusión con el paciente o se aporten resultados de otras pruebas y finalmente se debe evaluar a corto y largo plazo la efectividad de las recomendaciones en el incremento del nivel de comprensión del paciente, influyendo en un comportamiento saludable y mejorando la interacción clínica

<p>Autor (año) Tipo de estudio Objetivo</p>	<p>Witte et al (2015)(68)</p> <p>Documento de consenso, recomendaciones de expertos</p> <p>EUA</p> <p>Objetivo: elaborar unas recomendaciones para clínicos para guiar la discusión del uso del PET de amiloide con pacientes y familiares.</p> <p>Financiación: EllyLilly and Company esponsorizó el panel de expertos.</p>
<p>Características del estudio</p>	<p>Grupo de trabajo: panel asesor en bioética multidisciplinar constituido por expertos en demencia, neuroimagen con PET, bioética, un representante de un panel asesor de cuidadores y personal de las empresas farmacéuticas Lilly y Avid Radiopharmaceuticals</p> <p>Método de discusión: se realizó una reunión del panel asesor</p> <p>Temas de discusión: cuestiones éticas relacionado con el diagnóstico, manejo y problemas con destreza prácticas de la vida diaria descritos por pacientes, cuidadores y clínicos/profesionales de la salud</p> <p>Revisión y elaboración de recomendaciones: tras la reunión del panel asesor, un subgrupo de asistentes revisó/discutió el documento y redactó el manuscrito.</p>
<p>Resultados</p>	<p>El panel asesor propuso una serie de recomendaciones en las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Formación del clínico: deben ser concedores de los criterios elaborados por la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) y la Alzheimer's Association (AA) para asegurar un uso adecuado del PET de amiloide. Los resultados pueden ayudar al clínico a proporcionar al paciente un consejo más específico y consistente. Aunque si el resultado es incierto podría suponer nuevos retos. -Formación del paciente: los clínicos tienen el deber ético de proporcionar a los pacientes y sus familiares soporte y educación. El panel asesor elaboró una serie de recomendaciones antes y después de la realización del PET respecto a la educación de paciente y comunicación de resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Recomendaciones prePET: discutir el valor clínico y las limitaciones del PET, evaluar la motivación del paciente para realizar el PET y su capacidad para aceptar el resultado, discutir cuestiones éticas y sociales derivadas de los resultados como implicaciones para conducir, empleabilidad futura, posibilidad de aseguramiento futuro (cuidado a largo plazo o seguros de vida) • Recomendaciones posPET: comunicación de resultados en persona con otra persona de confianza, considerar problemas de publicación automática de los resultados, proporcionar consejo a los familiares o soporte para el cuidado de la pareja, discusión del pronóstico y plan de cuidado continuado y desarrollo del plan de tratamiento con la incorporación de recursos comunitarios -Evaluación clínica exhaustiva, el PET de amiloide debería ser considerado una prueba que apoye el diagnóstico clínico exhaustivo realizado en pacientes con deterioro cognitivo establecido objetivamente y consistente con los criterios de uso adecuado. Este debería incluir la historia clínica completa, entrevista con un informante experto, revisión de los posibles efectos adversos de la medicación, examen médico/psiquiátrico y neurológico, evaluación funcional y cognitiva, pruebas de laboratorio e imagen estructural cerebral en caso de estar indicado

-Experiencia y formación de especialistas en demencia: estos profesionales deben tener una experiencia y formación adecuada en la evaluación del deterioro cognitivo. Se recomienda tener compasión y proporcionar apoyo mientras se comunica el diagnóstico de manera respetuosa y con dignidad, incluyendo al paciente en la discusión y en la toma de decisiones respecto al manejo.

-Experiencias y formación de especialista en imagen: estos profesionales deben contar con una experiencia y formación adecuada para asegurar una precisa adquisición de las imágenes, procesamiento de los datos e interpretación de las imágenes con el objetivo de minimizar los posibles errores.

Estudios sobre evaluación económica del PET de amiloide

Autor/año/País	Tipo de estudio/ Objetivo (s)	Características estudio	Resultados
<p>Hornberger et al (2017)(62)</p> <p>Francia</p>	<p>Estudio de coste-efectividad</p> <p>Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estimar el coste-efectividad del PET con florbetapir en el manejo de la EA, incluyendo años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y los costes -Evaluar los potenciales resultados a largo plazo y la asequibilidad de la imagen PET junto con los test diagnósticos estándar comparado con los test diagnósticos estándar solo o seguido de análisis de LCR 	<p>Modelo de análisis: análisis probabilístico de transición entre estados</p> <p>Población evaluada: pacientes con DCL con sospecha de EA u otras causas de demencia</p> <p>Horizonte temporal: 10 años</p> <p>Tasa de descuento: 4%</p> <p>Para incrementar la variabilidad se incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Un escenario base, la puntuación MMSE posPET con florbetapir fue de 22 [29] y al iniciar el tratamiento con ICE bajo una evaluación diagnóstica estándar fue de 20 [30] -Dos escenarios alternativos, en el escenario A se asume puntuación MMSE de 25 durante el inicio del tratamiento tras el PET y una puntuación de 20 al inicio del tratamiento con ICE tras la evaluación diagnóstica estándar. En el escenario B las puntuaciones MMSE son las mismas al caso base que incluye el ahorro potencial debido a la disminución de pruebas adicionales. <p>Parámetros introducidos en el caso-base:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Precisión diagnóstica de test estándar, LCR y PET de florbetapir -Variables clínicas: edad, riesgo de fallecimiento, puntuación escala MMSE, tasa de discontinuación fármacos, carga para cuidador (horas/mes) -Costes (datos públicos de Francia): PET de florbetapir, tratamiento farmacológico, 	<p><u>Escenario base</u></p> <p>En comparación con las pruebas diagnósticas estándar, el uso del PET de amiloide reduce en un 12,4% la tasa de falsos positivos y un 6,2% la tasa de falsos. Además, el PET incrementa los AVACs una media de 0,021 años y el coste por paciente en 470 € (coste de PET amiloide=1,090€, coste medicación= -138€ y coste cuidador/enfermera en hogar= -483€)</p> <p>ICER PET amiloide (vs. pruebas diagnósticas estándar) = 21 888€ por AVAC</p> <p>En comparación con test en LCR, el uso del PET de amiloide reduce en un 6,2% la tasa de falsos positivos y en un 8,3% la tasa de falsos negativos. Además, el PET incrementa los AVACs una media de 0,022 años y el coste por pacientes en 528€ (coste de PET amiloide=1,090€, coste medicación=115€ y coste cuidador/enfermera en hogar= -500€)</p> <p>ICER PET de florbetapir (vs. test LCR) = 24 084€ por AVAC</p> <p><u>Escenarios alternativos</u></p> <p>Escenario A: ICER PET de florbetapir (vs. pruebas diagnósticas estándar) =16 308€ por AVAC</p>

Autor/año/País	Tipo de estudio/ Objetivo (s)	Características estudio	Resultados
		<p>imagen estructural cerebral, punción lumbar, test neuropsicológicos, PET con fluorodeoxiglucosa, test de laboratorio, encefalograma y cuidador/personal de enfermería en el hogar y</p> <p>-Utilidades (estado de salud valorado mediante EQ-5D) según severidad de demencia y personal de enfermería en el hogar derivado de la literatura</p> <p>-La precisión diagnóstica del PET de florbetapir fue tomada del ensayo A16 fase II realizado en 59 pacientes. En el caso del comparador la información se obtuvo de la revisión bibliográfica</p> <p>Análisis de sensibilidad: univariable</p>	<p>Escenario B: ICER PET de florbetapir (vs. pruebas diagnósticas estándar) =9 185€ por AVAC</p> <p><u>Análisis de sensibilidad</u></p> <p>En el 95% de las simulaciones el PET de florbetapir fue coste-efectivo (umbral de coste-efectividad 40 000€/AVAC). Parámetros como los cambios en la puntuación en la escala MMSE tras la retirada del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y la utilidad en demencia leve, moderada o grave no influyen en el modelo.</p> <p>El parámetro que más influye en el ICER del PET de florbetapir es el coste del test. Así, el coste más bajo del PET 818€ supone un ICER=9 189 € y el coste más elevado 1 363€ supone un ICER=34 586€.</p> <p>Otros parámetros que influyen de manera importante en el modelo son la carga del cuidador (horas/mes) en pacientes con demencia moderada o leve, la edad del paciente o el coste por hora del cuidador.</p>
<p>Hornberger et al (2015)(63)</p> <p>España</p>	<p>Estudio de coste-efectividad</p> <p>Objetivos:</p> <p>-Estimar el coste-efectividad del PET con florbetapir en el manejo de la EA, incluyendo años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y los costes</p>	<p>Modelo de análisis: análisis probabilístico de transición entre estados</p> <p>Población evaluada: pacientes con DCL con sospecha de EA</p> <p>Horizonte temporal: 10 años</p> <p>Tasa de descuento: 3%</p>	<p><u>Escenario base</u></p> <p>El coste del PET con florbetapir empleado en el modelo fue de 1325€ (994-1656€)</p> <p>El ICER del PET+pruebas estándar vs. pruebas estándar fue de 4769€/AVAC. El uso del PET supuso un incremento del 0,008 AVACs y de 36 veces el coste del manejo</p>

Autor/año/País	Tipo de estudio/ Objetivo (s)	Características estudio	Resultados
	<p>-Evaluar los potenciales resultados a largo plazo y la asequibilidad de la imagen PET junto con los test diagnósticos estándar comparado con los test diagnósticos estándar solo o añadiendo el PET con fluorodeoxiglucosa en el diagnóstico de pacientes con DCL con sospecha de EA</p>	<p>Análisis de escenarios: -Escenario A se realiza PET e inicio de tratamiento con puntuación MMSE de 22. -Escenario B se añade la realización del PET con FDG y evaluación clínica estándar.</p> <p>Parámetros del modelo: -Precisión diagnóstica -Deterioro cognitivo, cambio mensual en MMSE -Efecto de fármacos en estado cognitivo MMSE cuando se inicia o retira el tratamiento, probabilidad mensual de retirada de tratamiento -Probabilidad transicional hacia personal enfermería en hogar anual y mensualmente -Probabilidad transicional hacia residencia comunitaria -Costes directos e indirectos -Calidad de vida</p> <p>Los datos fueron obtenidos de la literatura publicada. También se tomaron datos de pacientes con DCL (MMSE=20) procedentes de España</p> <p>Análisis de sensibilidad: probabilístico y univariable</p>	<p><u>Escenarios alternativos</u></p> <p>En el escenario A, el PET con florbetapir al inicio+ pruebas diagnósticas estándar vs. pruebas estándar supone un ahorro de costes (-1534€)</p> <p>En el escenario B, donde se compara el PET con florbetapir+ pruebas diagnósticas estándar vs. PET con FDG+pruebas estándar, el primero supone un ahorro, aunque en menor cuantía que en el caso anterior (-575€)</p> <p><u>Análisis de sensibilidad</u></p> <p>Se observó que la tasa de institucionalización según grado de demencia, puntuación MMSE tras el inicio del tratamiento con ICE son los parámetros que más influyen en el ICER del caso base. En el análisis univariante, el 82% de los escenarios planteados fueron coste-efectivos (umbral de coste-efectividad= 30 000€)</p>

ANEXO E. RIESGO DE SESGOS ESTUDIOS

Revisiones sistemáticas: Herramienta AMSTAR-2

Ítem	Valoración				
	Martínez/2017 ^a (42)	Martínez/2017 ^b (43)	Martínez/2017 ^c (44)	Morris/2016 (46)	Yeo/2015 (45)
¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?	Parcial	Parcial	Parcial	Parcial	Parcial
¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Parcial	Parcial
¿La selección de estudios se realizó por pares?	Sí	Sí	Sí	No consta	No consta
¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	Sí	Sí	Sí	No consta	No consta
¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?	Sí	Sí	Sí	No	No
¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí	No	No
En caso de que realice metaanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?	No procede	No procede	No procede	Sí	Sí
En caso de que realice metaanálisis, ¿los autores valoraron la influencia de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis u otro tipo de síntesis de la evidencia?	No procede	No procede	No procede	Sí	Sí
¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	Sí	Sí	Sí	Parcial	Parcial
En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	No	No	No	No
EVALUACIÓN GLOBAL	CALIDAD ALTA	CALIDAD ALTA	CALIDAD ALTA	CALIDAD ALTA	CALIDAD ALTA

Estudio controlado aleatorizado (ECA): Herramienta Risk of Bias (RoB)-Cochrane

Autor/año: Pontecorvo (2017)(54)		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Alto riesgo	No se indica el método empleado para generar la secuencia de aleatorización.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	No se indica el método empleado en el proceso de ocultación de la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Riesgo poco claro	Los clínicos y los pacientes desconocen el grupo al que serán asignados al inicio del mismo.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	La lectura de las imágenes PET fue realizada por un especialista independiente. Sin embargo, no se indica si hubo cegamiento respecto del diagnóstico clínico.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados.
Otras consideraciones		Sesgo de publicación no detectado.
Valoración global: moderado riesgo de sesgo		

Estudios pruebas diagnósticas: Herramienta QUADAS

Autor/año: Salloway/2017 (51)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	ALTO RIESGO	La selección de pacientes puede estar sesgada según se recoge en las preguntas intermedias
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	No	68/106 pacientes incluidos en el estudio proceden de un trabajo previo
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Si	La inclusión de pacientes es prospectiva
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Dudoso	No se especifica el criterio de exclusión empleado
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Los pacientes incluidos presentan DCL por diversas causas con esperanza de vida ≤ 1 año
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	BAJO RIESGO	Según las preguntas intermedias se considera poco probable la existencia de sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Si	La interpretación se realizó sin conocer los resultados anatomopatológicos
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó un análisis visual de las imágenes tras su atenuación y reconstrucción iterativa, pero no se indicó la región de referencia empleada
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	BAJO RIESGO	Partiendo de las preguntas siguientes es poco probable que se ha producido algún sesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Si	Evaluación histopatológica (microscopio de dos cabezas)
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Si	Los neuropatólogos fueron ciegos al diagnóstico clínico y resultados de imagen
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización de la evaluación neuropatológica e interpretación de muestras se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Si	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Si	Todos los pacientes disponían de evaluación histopatológica
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	Si	Todas las muestras fueron evaluadas mediante los criterios CERAD y NIA-AA
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Si	No se excluyeron pacientes del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Schönecker/2017 (65)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No se dispone de información sobre los pacientes excluidos
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Los pacientes reclutados durante la práctica clínica del departamento de neurología
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	Los pacientes fueron incluidos prospectivamente
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Dudoso	No se indicó el criterio de exclusión
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Los pacientes incluidos presentaron demencia debido a diversas causas
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	RIESGO POCO CLARO	Según las preguntas siguientes se considera que puede existir algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Dudoso	No se recoge información sobre la interpretación de imágenes
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó un análisis visual de las imágenes tras su atenuación y reconstrucción iterativa, pero no se indicó la región de referencia empleada
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	RIESGO POCO CLARO	No se dispone de información sobre la realización e interpretación del diagnóstico clínico
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon diversos criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Dudoso	No se aporta información sobre si el diagnóstico clínico fue ciego a resultados de imagen
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un diagnóstico clínico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	Dudoso	Se emplearon diversos criterios clínicos (no especificados)
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron pacientes del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	ALTO RIESGO	

Autor/año: Ben Bouallègue/2017 (52)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron todos los pacientes con la patología a evaluar
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	La inclusión de pacientes fue prospectiva
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Dudoso	No se especificó el criterio de exclusión empleado
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Se incluyeron pacientes con trastornos de memoria, DCL o EA probable
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	RIESGO POCO CLARO	La realización e interpretación de imágenes pueden haber introducido algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Dudoso	No se indicó si la interpretación de imágenes fue ciega a resultados de la prueba de referencia
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó un análisis cuantitativo de las imágenes corregidas y suavizadas a un parámetro común, pero no se indicó el método de reconstrucción.
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	RIESGO POCO CLARO	La realización del diagnóstico clínico puede haber introducido algún riesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon diversos criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Dudoso	No se aporta información sobre si el diagnóstico clínico fue ciego a resultados de imagen
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	Sí	Se emplearon diversos criterios clínicos (MMSE, GDS, CDR y ADAD-cog)
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron paciente del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Zwan/2017 (53)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron todos pacientes con sospecha de demencia y diagnóstico incierto
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	Los pacientes fueron incluidos prospectivamente
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Dudoso	No se indicó el criterio de exclusión empleado
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	RIESGO POCO CLARO	Solo se incluyeron pacientes con demencia precoz (edad al diagnóstico ≤70 años)
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	RIESGO POCO CLARO	La realización del PET y lectura de imágenes puede haber introducido algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Dudoso	La lectura de imágenes fue cegada a información clínica pero no a resultados de RM cerebral previos
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó una interpretación visual de imágenes pero no se señaló el método de corrección y reconstrucción de estas
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	BAJO RIESGO	Se considera poco probable la existencia de sesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon diversos criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Sí	El equipo multidisciplinar fue ciego al resultado de PET, marcadores LCR o estado de portador de APOE
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un diagnóstico clínico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	No	Se emplearon diversos criterios clínicos específicos para cada patología
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron pacientes del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Raposo/2017 (48)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron todos los pacientes con AAC e HIC
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	Los pacientes se incluyeron prospectivamente
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Sí	Se excluyeron pacientes con DCL (IQCODE \geq 3,4), contraindicación a RM, malformación vascular, trombosis venosa profunda, tumor cerebral o uso de anticoagulantes
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Se incluyeron pacientes con demencia o DCL debido a AAC o HIC
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	BAJO RIESGO	La interpretación de imágenes puede no haber introducido algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Sí	La valoración de las imágenes fue cegada a información clínica y diagnóstica del paciente
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó una interpretación visual y cuantitativa de imágenes pero no se señaló el método de reconstrucción de estas
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	RIESGO POCO CLARO	El método empleado para el diagnóstico clínico puede haber introducido algún sesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Dudoso	No se aporta información sobre la lectura de imágenes
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un diagnóstico clínico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	No	Se emplearon diversos criterios clínicos específicos para cada patología
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Gurol/2016 (49)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron todos los paciente con AAC y con HIC sin demencia
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	Los pacientes fueron incluidos prospectivamente
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Dudoso	No se especifica el criterio de exclusión
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Los pacientes y ámbito de estudio se ajustan a la pregunta de investigación
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	BAJO RIESGO	Se considera poco probable la existencia de sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Sí	La evaluación de las imágenes se realizó de forma ciega e independiente de la información clínica y resultados del PET
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Sí	Se realizó un análisis visual y cuantitativa de la imágenes corregidas mediante dispersión y atenuación y tratadas mediante reconstrucción iterativa
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	RIESGO POCO CLARO	La realización del diagnóstico clínico puede haber introducido algún riesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Dudoso	No se proporciona información sobre el diagnóstico clínico
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un diagnóstico clínico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	Dudoso	No se proporciona información sobre los criterios diagnósticos empleados
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron a ningún paciente en el análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Boccardi/2016 (64)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron pacientes con DCL entre 50 y 85 años
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	La inclusión de pacientes fue prospectiva
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Sí	Se excluyeron pacientes con puntuación >2 en la escala Clinical Dementia Rating, condición psiquiátrica que descarta la realización del PET, mujeres con sospecha de embarazo, historia de hipersensibilidad, etc.
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Los pacientes y ámbito de estudio se ajustan a la pregunta de investigación
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	RIESGO POCO CLARO	La lectura de imágenes puede haber introducido algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Sí	La interpretación de las imágenes fue realizada de manera independiente y ciega al diagnóstico e información clínica del paciente
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	No	No se aportó información sobre el método de corrección y reconstrucción de imágenes
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	RIESGO POCO CLARO	La realización del diagnóstico clínico puede haber introducido algún riesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Dudoso	Se emplearon criterios de diagnóstico clínico cuya validez diagnóstica es limitada
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Dudoso	No se aporta información sobre la evaluación neuropsicológica
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un diagnóstico clínico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	No	Se emplearon diversos criterios clínicos específicos para cada patología
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron pacientes del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Autor/año: Beach/2016 (50)	Valoración	Explicación
DOMINIO 1: SELECCION DE PACIENTES		
Riesgo de sesgo: Podría haber sesgo en la selección de pacientes?	BAJO RIESGO	No parece probable que la selección de pacientes introduzca algún sesgo
<i>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</i>	Sí	Se incluyeron pacientes ≥55 años con sospecha de DCL, EA u otras demencias
<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</i>	Sí	Los pacientes se incluyeron prospectivamente
<i>¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?</i>	Sí	Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes, sujetos con sospecha de alteraciones estructurales, contraindicación a PET, etc.
Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	BAJO RIESGO	Los pacientes y ámbito de estudio se ajustan a la pregunta de investigación
DOMINIO 2: PRUEBA/S INDICE		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	RIESGO POCO CLARO	La lectura de imágenes puede haber introducido algún sesgo
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</i>	Sí	La interpretación de las imágenes fue realizada de forma ciega a la información clínica y resultados <i>post mortem</i> del paciente
<i>Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?</i>	Dudoso	Se realizó una interpretación visual de las imágenes pero no se aportó información sobre el método de corrección y reconstrucción de estas
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	La realización del PET e interpretación de las imágenes se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA		
Riesgo de sesgo: ¿Se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	BAJO RIESGO	Se considera poco probable la existencia de sesgo
<i>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?</i>	Sí	Se realizó un análisis histopatológico
<i>¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?</i>	Sí	El análisis de las muestras fue realizado de forma ciega a la información clínica y neuropatológica
Aplicabilidad: ¿Existen dudas acerca de que la prueba de referencia, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	BAJO RIESGO	El diagnóstico clínico se ajusta a la pregunta de investigación
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA		
Riesgo de sesgo: ¿Puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	BAJO RIESGO	El flujograma de pacientes no parece haber introducido ningún sesgo
<i>¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?</i>	Sí	El intervalo de tiempo entre prueba índice y de referencia no influye en su realización
<i>¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?</i>	Sí	Todos los pacientes recibieron un análisis histopatológico
<i>¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?</i>	Sí	Se emplearon los mismos criterios en todos los pacientes (CERAD y NIA-AA)
<i>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</i>	Sí	No se excluyeron pacientes del análisis
VALORACIÓN GLOBAL	BAJO RIESGO	

Estudios de brazo único (sin grupo comparador): Herramienta para serie de casos (IHE)

		Ceccaldi et al/2018 (57)	Wilde et al/2018 (56)	Grundman et al/2016 (55)
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Sí	Sí	Sí
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	Sí	Sí	Sí
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	Sí	Sí	No
	4. ¿Los criterios de elegibilidad para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Sí	Parcialmente	Si
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Sí	Sí	No
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Sí	Sí	Sí
	Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Parcialmente	Parcialmente
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?		Sí	Parcialmente	No
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Sí	Sí	Sí
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Sí	Sí	Sí
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	Sí	Sí	No
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Sí	Sí	Sí
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	No	No	No
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Sí	Sí	Sí
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	No
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	No	Sí	No
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Sí	Sí	Sí
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Sí	Sí	Sí
Puntuación total*		ACEPTABLE (14/18)	NO ACEPTABLE (13/18)	NO ACEPTABLE (11/18)

*Cada cuestión se contesta "sí", "no" o parcialmente. Un estudio con ≥ 14 respuestas "sí" ($\geq 75\%$) se considera de calidad aceptable.

Estudios cualitativos: Herramienta CASPe

Pregunta	Vanderschaeghe 2017 (59)	Vanderschaeghe 2017 (58)	Lingler et al 2016 (60)	Grill et al (2017) (61)
<i>Preguntas de cribado</i>				
1. ¿Se definieron claramente los objetivos del estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿La metodología cualitativa es apropiada?	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Preguntas detalladas</i>				
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿El reclutamiento de pacientes es apropiado para los objetivos de la investigación?	Sí	Sí	No	Sí
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados están dirigidas al tema de investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se ha tenido en cuenta la relación entre el investigador y los participantes?	No	No	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿El análisis de los datos fue suficientemente riguroso?	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿La exposición de los resultados es clara?	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Cuán valiosa es la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí

Lista de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos

Autor/año: Hornberger et al 2017 (62)	Sí	No	En parte	NP
Pregunta de investigación y objetivos del estudio				
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	X			
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?		X		
Perspectiva				
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?		X		
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?				X
Opciones a comparar				
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	X			
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?		X		
Tipo de evaluación				
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?		X		
Datos de eficacia/efectividad				
8. ¿Se detalla con precisión la fuentes utilizadas para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	X			
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?			X	
Medidas de resultado				
10. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	X			
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?		X		
Utilización de recursos y costes				
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	X			
13. ¿Se han separado y se detalla de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	X			
Horizonte temporal de los costes y beneficios				
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	X			
Modelización				

Autor/año: Hornberger et al 2017 (62)	Sí	No	En parte	NP
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?			X	
Descuentos para coste y beneficios				
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	X			
Variabilidad e incertidumbre				
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	X			
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	X			
Equidad				
19. En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?				X
Transferibilidad de resultados				
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?		X		
Presentación de resultados				
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	X			
Limitaciones del trabajo				
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	X			
Conclusiones				
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	X			
Conflicto de interés				
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	X			
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?	X			
NP: no procede				

Fuente: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010; 24 (2): 154-70.

Autor/año: Hornberger et al 2015 (63)	Sí	No	En parte	NP
Pregunta de investigación y objetivos del estudio				
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	X			
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?		X		
Perspectiva				
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?		X		
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?				X
Opciones a comparar				
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	X			
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?		X		
Tipo de evaluación				
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?		X		
Datos de eficacia/efectividad				
8. ¿Se detalla con precisión la fuentes utilizadas para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?			X	
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?			X	
Medidas de resultado				
10. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	X			
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?		X		
Utilización de recursos y costes				
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	X			
13. ¿Se han separado y se detalla de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	X			
Horizonte temporal de los costes y beneficios				
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	X			
Modelización				
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?			X	
Descuentos para coste y beneficios				
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	X			
Variabilidad e incertidumbre				
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	X			

Autor/año: Hornberger et al 2015 (63)	Sí	No	En parte	NP
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?			X	
Equidad				
19. En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados ?				X
Transferibilidad de resultados				
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?		X		
Presentación de resultados				
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	X			
Limitaciones del trabajo				
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?				X
Conclusiones				
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	X			
Conflicto de interés				
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?				X
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?				X

NP: no procede

Fuente: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010; 24 (2): 154-70.

ANEXO F. NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Perfil de la evidencia GRADE: validez diagnóstica y clínica del PET de amiloide

N.º/diseño de estudios	Evaluación de la calidad					Calidad	Importancia
	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia directa	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Sensibilidad (VP+FN)							
<i>Progresión DCL a EA u otras demencias (seguimiento: 1-4 años)</i>							
Flutemetamol							Crítica
1 revisión sistemática (2 estudios-243 pacientes)	Bajo riesgo	No importante	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetapir							
1 revisión sistemática (3 estudios-453 pacientes)	Bajo riesgo	No importante	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetaben							
1 revisión sistemática (1 estudio-45 pacientes)	Bajo riesgo	Importante ¹	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
<i>Diagnóstico EA</i>							
Flutemetamol							Crítica
3 estudios-385 pacientes	Bajo riesgo	No importante	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetapir							
1 revisión sistemática (7 estudios-378 pacientes)	Serio ⁷	No importante ²	Directa ⁸	No importante	No importante	MODERADA ⊕⊕⊕○	
4 estudios-709 pacientes	Bajo riesgo	Importante ³	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetaben							

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º/diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia directa	Imprecisión	Sesgo de publicación		
1 revisión sistemática (3 estudios-252 pacientes)	Serio ⁷	No importante ²	Directa ⁸	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
1 estudio-33 pacientes	Bajo riesgo	No importante ⁴	Directa	No importante	No detectado	BAJA ⊕⊕○○	
Especificidad (FP+VN)							
<i>Progresión DCL a EA u otras demencias (seguimiento: 1-4 años)</i>							
Flutemetamol							Crítica
1 revisión sistemática (2 estudios-243 pacientes)	Bajo riesgo	No importante	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetapir							
1 revisión sistemática (3 estudios-453 pacientes)	Bajo riesgo	Importante ⁵	Directa	No importante ⁶	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetaben							
1 revisión sistemática (1 estudio-45 pacientes)	Bajo riesgo	Importante ¹	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
<i>Diagnóstico EA</i>							
Flutemetamol							Crítica
3 estudios-385 pacientes	Bajo riesgo	Importante ³	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetapir							

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º/diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia directa	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Florbetaben							Importante
1 revisión sistemática (7 estudios-378 pacientes)	Serio ⁷	No importante ²	Directa ⁸	No importante	No importante	MODERADA ⊕⊕⊕○	
4 estudios-709 pacientes	Bajo riesgo	Importante ³	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetaben							
1 revisión sistemática (7 estudios-378 pacientes)	Serio ⁷	No importante ²	Directa ⁸	No importante	No importante	MODERADA ⊕⊕⊕○	
1 estudio-33 pacientes	Bajo riesgo	No importante ⁴	Directa	No importante	No detectado	BAJA ⊕⊕○○	
Resultado diagnóstico indeterminado							Importante
<i>Progresión DCL a EA u otras demencias (seguimiento: 1-4 años)</i>							
No evaluado	--	--	--	--	--	--	
<i>Diagnóstico EA</i>							
Florbetaben							
1 estudio-33 pacientes	Bajo riesgo	No importante ⁴	Directa	No importante	No detectado	BAJA ⊕⊕○○	
Cambio diagnóstico pos-PET (% pacientes)							Crítica
<i>Diagnóstico EA</i>							
Flutemetamol							

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º/diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia directa	Imprecisión	Sesgo de publicación		
1 estudio-211 pacientes	Bajo riesgo	No importante ⁴	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetapir							
3 estudios-1075 pacientes	Bajo riesgo	Importante ¹⁰	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetaben							
2 estudios-712 pacientes	Serio ⁹	Importante ¹⁰	Directa	No importante	No detectado	BAJA ⊕⊕○○	
Cambio manejo pos-PET (% pacientes)							
<i>Diagnóstico EA</i>							Crítica
Flutemetamol							
1 estudio-211 pacientes	Bajo riesgo	No importante ⁴	Directa	No importante	No detectado	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
Florbetapir							
3 estudios-1075 pacientes	Bajo riesgo	Importante ¹⁰	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Florbetaben							
2 estudios-712 pacientes	Serio ⁹	Importante ¹⁰	Directa	No importante	No detectado	BAJA ⊕⊕○○	
Costes (ratio de coste incremental (ICER) ajustado por AVAC)							
<i>Diagnóstico EA</i>							Crítica

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º/diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia directa	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Florbetapir							
2 estudios de evaluación económica	Bajo riesgo	Importante ¹¹	Directa	No importante	No detectado	MODERADA ⊕⊕⊕○	

¹En el estudio incluido en la revisión encontraron una estimación del efecto diferente para la progresión a otras formas de demencia no EA en comparación con la progresión a EA u otras formas de demencia.

²La heterogeneidad de los estudios que valoran la precisión diagnóstica del PET con florbetapir fue baja ($I^2 < 50\%$).

³Los estudios publicados registraron una S o E del PET muy variable (60-100%).

⁴No se puede estimar la inconsistencia ya que solo se dispone de 1 estudio.

⁵Se han detectado diferencias en la magnitud del efecto según el periodo de seguimiento (1-2 vs. 2-4) y el método de evaluación de imágenes (visual vs. cuantitativo) considerados.

⁶Existe imprecisión en un estudio que valoró la progresión de DCL a cualquier forma de demencia.

⁷No se indica si la selección de estudios y extracción de datos de los mismos se realizó por pares. Además, no se incluye un listado de estudios excluidos.

⁸Los estudios incluidos emplearon diferentes métodos de análisis de las imágenes (visual o cuantitativo) y punto de corte, aunque no se consideró que ello pueda sesgar los resultados.

⁹Se trata de una serie de casos cuyo criterio de inclusión de pacientes, las intervenciones y co-intervenciones no está claramente descrito. Además, no se realiza una estimación de la variabilidad de los resultados relevantes.

¹⁰Los estudios publicados registraron una magnitud de efecto diferente en función del resultado del PET, sospecha diagnóstica inicial o si cumplen o no criterios de uso adecuado.

¹¹Los estudios publicados obtuvieron un coste incremental evaluado en euros/AVAC del PET diferente en ambos. En el estudio realizado en España el uso del PET supone un ahorro de coste sobre las pruebas diagnósticas convencionales.

Perfil de la evidencia GRADE-CERQual

Evaluación de confianza					Evaluación CERQual global	Importancia
N.º y diseño de estudios	Limitaciones metodológicas	Relevancia	Coherencia	Adecuación		
Satisfacción y aceptabilidad de los pacientes y/o cuidadores						
4 estudios cualitativos (entrevistas semiestructuradas)	Dudas moderadas ¹	Dudas moderadas (relevancia parcial ya que dos estudios fueron realizados en Bélgica y 1 en EUA)	Dudas menores (los hallazgos encontrados en los estudios fueron consistentes)	Dudas menores (los estudios proporcionan una cantidad importante de hallazgos)	Confianza moderada	Crítica

¹Ninguno de los estudios registraron la relación del investigador con el paciente. En el estudio realizado por Lingler et al (2016) (60), el reclutamiento de los pacientes puede no ser el adecuado para la investigación debido a que se excluyeron pacientes portadores de la mutación genética de EA familiar

avalia-t

Análise e estudos

42

E