

PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central

^{18}F -FDG PET in early diagnosis of degenerative diseases of the central nervous system.

Structured summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central

^{18}F -FDG PET in early diagnosis of degenerative diseases of the central nervous system.

Structured summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Sabalet Moya, Trinidad

PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Trinidad Sabalet Moya, Héctor Acosta García, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

103 p.; 24cm (Colección: Informes, Estudios e Investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-06-8

1. Enfermedad de Alzheimer 2. Enfermedades neurodegenerativas 3. Diagnóstico precoz 4. Tomografía por Emisión de Positrones I. Acosta García, Héctor II. Rosario Lozano, María Piedad III. Benot Lopez, Soledad IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Autores: Trinidad Sabalet-Moya, Héctor Acosta-García, María Piedad Rosario-Lozano y Soledad Benot-López.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España - Spain

ISBN: 978-84-17163-09-9

NIPO: 731-18-019-7

Cita sugerida:

Sabalet-Moya T, Acosta-García H, Rosario-Lozano MP, Benot-López S. PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud; 2018.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central

^{18}F -FDG PET in early diagnosis of degenerative diseases of the central nervous system.

Structured summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

Trinidad Sabaleta Moya. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Héctor Acosta García. Licenciado en Farmacia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

María Piedad Rosario Lozano. Licenciada en documentación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica clínica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Cristobal Carnero Pardo. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Emilio Franco. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Félix Viñuela Fernández. Unidad Deterioro Cognitivo y Demencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Trinidad Sabalet Moya, Héctor Acosta García, María Piedad Rosario Lozano y Soledad Benot López.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano.
- Obtención de los datos: Trinidad Sabalet Moya y Héctor Acosta García.
- Análisis y presentación de resultados: Trinidad Sabalet Moya y Héctor Acosta García.
- Elaboración del manuscrito: Trinidad Sabalet Moya y Héctor Acosta García.
- Revisión final del documento: Trinidad Sabalet Moya, Héctor Acosta García y Soledad Benot López.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Revisores

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales (por orden alfabético):

Isabel Borrego Dorado. FEA de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Áurea Morillo García. FEA de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Francesca Pons. FEA de medicina nuclear. Directora de Docencia. Hospital Clínic. Barcelona.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Acrónimos y siglas	15
Glosario	17
Resumen estructurado	19
Structured summary	23
Justificación.....	25
Introducción	27
Objetivo	39
Metodología	41
Resultados.....	47
Discusión.....	65
Conclusiones.....	71
Referencias bibliográficas	73
Anexos.....	87

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características generales de los estudios prospectivos.....	57
Tabla 2. Características técnicas de la intervención.....	58
Tabla 3. Resumen de la calidad de los estudios prospectivos	62
Tabla 4. Resultados de validez clínica de los estudios prospectivos	64
Figura 1. Resumen de los criterios de caracterización del DCL.....	29
Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados.....	48

Acrónimos y siglas

2D: 2 dimensiones.

3D: 3 dimensiones.

ACR: *American College of Radiology.*

ADNI: *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.*

ADRDA: *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.*

APOE: Apoenzima E.

¹¹C-PIB: Componente Pittsburg B marcado con ¹¹C.

CDI: *Cognitive Decline Index* (índice de deterioro cognitivo).

CDR: *Clinical Dementia Rating* (valoración clínica de la demencia).

Curva ROC: *Receiver Operating Characteristic.*

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DCL: Deterioro cognitivo leve.

DE: Desviación estándar.

DFT: Demencia frontotemporal.

DLB: Demencia por cuerpos de Lewy.

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition.*

DV: Demencia vascular.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EADC: *European Alzheimer Disease Consortium.*

EANM: *European Association of Nuclear Medicine.*

EFNS: *European Federation of Neurological Societies.*

¹⁸F-FDG: Fluorodesoxiglucosa marcada con ¹⁸F.

FDA: *Food and Drug Administration.*

HCI: *Hypometabolic Convergence Index* (índice de convergencia hipometabólica).

INESS: *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.*

IWG: *International Working Group.*

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LR: *Likelihood Ratio* (coeficiente de probabilidad o razón de verosimilitud).

MBq: MegaBecquerel.

MMSE: *Mini Mental State Examination*.

NIA: *National Institute on Aging*.

NINCDS: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders*.

ORD: *Odds Ratio* diagnóstica.

PALZ: *PMOD Alzheimer's Discrimination Tool*.

Péptido β A₄₂: Isoforma beta amiloide 42.

PET: *Positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones).

PMOD: Software asistente de procesamiento y lectura de imágenes.

RCR: *The Royal College of Radiologists*.

RM: Resonancia magnética.

ROI: *Region of interest* (región de interés).

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

SEN: Sociedad Española de Neurología.

SPECT: *Single photon emission computed tomography* (tomografía por emisión de fotón único).

SPM: *Statistical Parametric Mapping* (mapa de estadísticos paramétricos).

tau-p: Proteína tau fosforilada.

tau-t: Proteína tau total.

TC: Tomografía computarizada.

TOMC: *Translational Outpatient Memory Clinic*.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

β A: Beta amiloide.

Glosario

Definiciones de Glosario ETS (URL: <http://htaglossary.net/inicio>).

Coficiente de probabilidad o razón de verosimilitud: cociente entre la probabilidad de obtener un resultado positivo (o negativo) en aquellas personas que tienen una determinada enfermedad y la citada probabilidad en personas sin la mencionada enfermedad. La razón de verosimilitud para un test con resultado positivo es sensibilidad/(1 menos especificidad). La razón de verosimilitud de un test con resultado negativo es (1 menos sensibilidad)/especificidad.

Efectividad clínica: grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio tiene el efecto previsto en circunstancias normales, en lugar de en condiciones controladas. O, más específicamente, evaluación de la razón riesgo/beneficio de una intervención, en un entorno clínico estándar, utilizando resultados que midan cuestiones importantes para los pacientes (p. ej. capacidad para realizar las actividades diarias, prolongación de la vida, etc.).

Eficacia: beneficio que supone utilizar una tecnología, programa o intervención para un determinado problema en condiciones idóneas, por ejemplo, en el contexto de investigación en un laboratorio o en un protocolo de un ensayo controlado aleatorio.

Especificidad: característica del rendimiento de una prueba diagnóstica, definida como la proporción de personas con un resultado negativo de la prueba entre las personas que no tienen la enfermedad. Es el resultado del cociente entre los verdaderos negativos y las personas que no tienen la enfermedad.

Exactitud diagnóstica: en el contexto de una prueba diagnóstica, la proporción en que los resultados corresponden con los de la prueba de referencia elegida, es decir, la suma de los verdaderos positivos y verdaderos negativos dividida por el número total de la población estudiada.

Índice kappa: κ es una medición del grado de acuerdo que existe entre la prueba diagnóstica y el patrón de referencia por encima del esperado por azar.

Seguridad: juicio sobre la aceptabilidad del riesgo (medida de la probabilidad de un resultado adverso y su gravedad) asociado al uso de una tecnología en una situación concreta, p.ej. en el caso de un paciente con un problema de salud determinado, atendido por un clínico con una determinada experiencia, o en un lugar de tratamiento específico.

Sensibilidad: característica del rendimiento de una prueba diagnóstica, definida como la proporción de personas que presentan un resultado positivo de la prueba entre las personas enfermas. Es el resultado del cociente entre los verdaderos positivos y el total de enfermos.

Utilidad clínica (referido a una prueba diagnóstica): grado en el que el uso actual de una prueba está asociada a cambios en los resultados en salud relevantes para los pacientes. Expresa en qué medida la prueba mejora los resultados en salud frente a la mejor alternativa actual, que puede ser otra prueba o ninguna.

Validez analítica (fiabilidad o reproducibilidad): capacidad de una prueba para obtener el mismo resultado cuando es realizada repetidamente y en la misma población. Capacidad de una prueba para hacer siempre la misma distinción entre personas en una población determinada.

Validez clínica: capacidad de una prueba para identificar de forma precisa y fiable a los pacientes o para predecir los resultados clínicos de interés. Se presenta en términos de sensibilidad y especificidad clínica.

Valor predictivo negativo: característica del rendimiento de una prueba, definida como la proporción de personas que no tienen la enfermedad entre aquellos que tienen un resultado negativo de la prueba diagnóstica. Es el resultado del cociente entre los verdaderos negativos y el total de los negativos. Su valor es variable con la prevalencia de la enfermedad en la población de interés.

Valor predictivo positivo: característica del rendimiento de una prueba, definida como la proporción de personas con un resultado positivo en una prueba diagnóstica que tienen la enfermedad; es el resultado del cociente entre los verdaderos positivos y el total de resultados positivos. Su valor es variable con la prevalencia de la enfermedad en la población de interés.

* Patrick M.M. Bossuyt et al; Beyond Diagnostic Accuracy: The Clinical Utility of Diagnostic Test; Clin Chem. 2012 Dec; 58(12):1636-43.

Resumen estructurado

Título: PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central.

Autores: Trinidad Sabaleta Moya, Héctor Acosta García, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López.

INTRODUCCIÓN /JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un extenso grupo de patologías caracterizadas por la presencia de deterioro cognitivo; la enfermedad de Alzheimer es, dentro de este grupo, la enfermedad de mayor prevalencia y gravedad, así como la causa de demencia más frecuente.

En la EA se han descrito tres etapas, asintomática, prodrómica y etapa de demencia. Se ha planteado el uso de la PET con ^{18}F -FDG en la etapa prodrómica, aunque se han detectado discrepancias en los criterios diagnósticos respecto al uso de las pruebas de imagen con radio trazadores en pacientes antes del inicio de los síntomas de demencia.

OBJETIVO

Evaluar la validez –clínica y analítica–, seguridad y utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG en la etapa prodrómica de la EA y su capacidad para predecir la progresión a la etapa de demencia.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. En la búsqueda inicial se identificó una revisión sistemática que respondía a la pregunta de investigación propuesta en este informe. A continuación, se realizó una búsqueda estructurada en diferentes bases de datos, limitada por la fecha de la estrategia de búsqueda de la revisión incluida (febrero de 2013) hasta abril de 2017.

Dos investigadores de manera independiente realizaron la selección, lectura crítica, extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios incluidos, utilizando la herramienta AMSTAR para la revisión sistemática y QUADAS-2 para los estudios prospectivos, resolviendo las discrepancias por discusión y consenso.

RESULTADOS

Una revisión sistemática de alta calidad y 5 estudios prospectivos de calidad moderada-baja presentaron resultados sobre la validez de la prueba diagnóstica. No se localizaron estudios que evaluaran la seguridad ni la efectividad clínica de la PET ¹⁸F-FDG en el diagnóstico de la EA antes del desarrollo de demencia.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática mostraron una sensibilidad para la detección de las personas con deterioro cognitivo leve que desarrollaron demencia por EA entre 25 – 100 % y una especificidad entre 15 – 100 %.

2 estudios prospectivos realizaron una lectura visual de la PET ¹⁸F-FDG; solo uno de ellos refirió una sensibilidad de 98 % y una especificidad de 41 %; dos estudios informaron una exactitud global entre 53,6 % y 68 % y 2 estudios informaron un VPP entre 20 y 60 % y un VPN entre 65,2 y 95 %.

La lectura automatizada de la PET ¹⁸F-FDG, procedente de 4 estudios, reveló una ORD entre 1,74 y 28,2; 3 estudios presentaron unos resultados de sensibilidad entre 61 y 93 %, una especificidad entre 23 y 91 %, un VPP entre 36 y 86 %, y un VPN entre 73 y 81 %.

Un estudio presentó resultados de validez analítica, con un acuerdo interobservador de 0,89.

En ningún estudio se analizó la exactitud de la tecnología para diagnosticar otras enfermedades neurodegenerativas y diferenciarlas de la EA, aunque 4 estudios presentaron resultados para estas patologías.

CONCLUSIONES

- La evidencia localizada sobre la validez clínica y analítica de la PET ¹⁸F-FDG en pacientes en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, procede de una revisión sistemática de alta calidad y 5 estudios prospectivos con una calidad general moderada-baja.
- La evidencia localizada sobre la validez clínica de la PET ¹⁸F-FDG presentó resultados heterogéneos en la revisión sistemática y en los 5 estudios prospectivos.
- Un estudio prospectivo de buena calidad metodológica, aunque de poca potencia, informó resultados de escasa validez clínica de la PET ¹⁸F-FDG. Los 3 estudios de peor calidad presentaron discordancias en los resultados de validez clínica entre los estudios y en las distintas técnicas utilizadas en la interpretación de las imágenes.

- La evidencia disponible sobre la validez analítica procede de un estudio con 45 pacientes que muestra un valor del índice *kappa* de 0,89, por lo que la evidencia es insuficiente para demostrar el acuerdo interobservador en la interpretación visual o la concordancia entre los diferentes programas informáticos utilizados para la interpretación automatizada de las imágenes.
- No se ha localizado ningún resultado relacionado con la seguridad de la tecnología.
- No se ha localizado ningún resultado sobre efectividad clínica lo que impide valorar la utilidad clínica de la PET ¹⁸F-FDG.
- La evidencia localizada reveló incertidumbres acerca del uso de la PET ¹⁸F-FDG para el diagnóstico en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer o para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas.

Structured summary

Title: ^{18}F -FDG PET in early diagnostic from degenerative diseases of central nervous system.

Authors: Trinidad Sabalette Moya, Héctor Acosta García, María Piedad Rosario Lozano, Soledad Benot López.

INTRODUCTION

Neurodegenerative diseases include a wide group of disorders which are characterized by the presence of cognitive impairment. Alzheimer's disease is the most prevalent and serious disorder and the most common cause of dementia.

Three phases of Alzheimer's disease are recognized, asymptomatic, prodromal and the phase of dementia. ^{18}F -FDG PET has been proposed for the diagnosis of Alzheimer's disease at the prodromal phase although discrepancies have been detected in the introduction of PET radiotracers into diagnostic criteria before the onset of dementia symptoms.

OBJECTIVE

To assess the clinical and analytical validity, safety and clinical utility of ^{18}F -FDG PET in prodromal phase of Alzheimer's disease and his ability to predict the progression to dementia.

METHODS

A systematic review was carried out. A structured search was performed since February 2013 (the date of the last search from the systematic review identified in the initial search) up April 2016 in several electronic databases.

Two independent reviewers performed the selection of included studies, data extraction and quality assessment. AMSTAR tool for systematic review and QUADAS-2 tool for prospective studies was used; disagreements were resolved by discussion and consensus.

RESULTS

This systematic review of the literature identified one systematic review and five prospective studies that had outcomes about clinical and analytical validity. Effectivity and safety outcomes about of ^{18}F -FDG PET was not identified.

In the studies of systematic review, the sensitivity and the specificity for detection of people with mild cognitive impairment who developed Alzheimer's disease dementia ranged from 25 to 100 % and from 15 to 100 % respectively.

Two studies applied visual evaluation of the PET scan; one of them reported 98 % sensitivity and 41 % specificity; two studies reported values of accuracy between 53.6 % and 68 % and two studies reported positive predictive values between 20 and 60 % and predictive negative values between 65.2 and 95 %.

Automatized evaluation was reported in four studies and DOR ranged from 1.74 to 28.2. Three studies reported values range of sensitivity from 61 to 93 %, specificity from 23 to 91 %, positive predictive value from 36 to 86 % and a negative predictive value from 73 to 81 %.

Inter-rater agreement was presented in one study with a kappa index value of 0.89.

No study analyzed accuracy of technology for diagnostic of other neurodegenerative diseases and differential diagnostic of AD, although four studies reported results for these diseases.

CONCLUSIONS

- The evidence about clinical and analytical validity of ¹⁸F-FDG PET in patients in prodromal Alzheimer's disease comes from a systematic review of high quality and five studies of moderate - low quality.
- The systematic review and prospective studies reported heterogeneity in results about clinical validity of ¹⁸F-FDG PET.
- One study of high methodological quality but low statistical power reported results of poor clinical validity of ¹⁸F-FDG PET. Three studies of low quality reported discrepancies in results of clinical validity between studies in several technical of interpretation of PET scan.
- The evidence about the analytical validity comes from one small study with 45 patients that showed a k value of 0.89. This evidence was insufficient to prove concordance in visual interpretation of images or concordance in software for automated interpretation.
- Results about safety and effectiveness of ¹⁸F-FDG PET were not found, therefore, the clinical utility cannot be evaluated.
- The localized evidence showed uncertainties about the use of PET ¹⁸F-FDG for diagnostic in prodromal Alzheimer's disease or for differential diagnostic with others neurodegenerative diseases.

Justificación

La enfermedad de Alzheimer se considera un proceso continuo en el que se distinguen tres etapas, etapa asintomática, etapa prodrómica y etapa de demencia.

En los últimos años se han propuesto nuevos criterios diagnósticos para la EA con la incorporación de biomarcadores para el diagnóstico en las diferentes etapas de la enfermedad^{1,2}. El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con el biomarcador ¹⁸F-FDG ha sido propuesto en los pacientes con síntomas de deterioro cognitivo leve, para la detección y cuantificación de la progresión desde la etapa prodrómica a la etapa de demencia de la EA.

Los diversos criterios diagnósticos que han sido formulados están basados en diferentes premisas para clasificar los biomarcadores, lo que puede llevar a una variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la PET ¹⁸F-FDG.

En este contexto, se justifica la realización de este informe para evaluar evidencias discrepantes sobre la utilidad clínica de la PET ¹⁸F-FDG, valorando su rendimiento diagnóstico para medir la progresión de la EA, desde la etapa prodrómica a la etapa de demencia.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Introducción

Definición del problema de salud

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central comprenden un conjunto de patologías que se caracterizan por pérdida neuronal y sináptica, y por el depósito cerebral de agregados proteicos insolubles intra o extracelulares, manifestándose como síntomas y signos de trastornos cognitivos. La presentación es esporádica, con un comienzo insidioso, que suele darse a partir de los 65 años, aunque existen formas hereditarias y de inicio precoz. Habitualmente, la evolución de este tipo de enfermedades es progresiva e irreversible^{3,4}.

Diversos criterios han sido utilizados para la clasificación de las más de 600 enfermedades neurodegenerativas descritas hasta ahora. Las de mayor importancia según su prevalencia y gravedad se sitúan en los siguientes grupos⁵:

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

La EA es la demencia neurodegenerativa más frecuente, suponiendo aproximadamente, el 60 – 70 % de todos los casos⁵. En Europa, se ha estimado una prevalencia de EA en torno al 5 % en la población mayor de 65 años, con una incidencia de 11 casos por cada 1 000 personas-año. Ambas medidas aumentan de forma muy significativa con la edad⁶. El progresivo envejecimiento de la población, característico de los países desarrollados, hace que se prevea un aumento exponencial de la prevalencia en los próximos años⁵.

Según el Instituto Nacional de Estadística, en España en el año 2015, se documentaron 15 578 muertes relacionadas con la EA (4 574 hombres y 11 004 mujeres). (Fuente: Instituto Nacional de Estadística, consultado el 25/07/2017).

Enfermedad de Alzheimer.

Aspectos clínicos y fisiopatológicos

La EA presenta como característica clínica principal un deterioro de memoria para los episodios recientes, omisión repetida inusual y dificultad para el aprendizaje de nueva información. En la evolución típica de la enfermedad, los pacientes presentan trastornos del lenguaje persistentes y dificultades para realizar las tareas cotidianas, pudiendo experimentar cambios conductuales y psicológicos en etapas avanzadas. El estado final del paciente es de dependencia absoluta para todas las actividades de la vida diaria, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores⁷.

Las características neuropatológicas consideradas fundamentales en la EA son los depósitos extracelulares de péptido beta amiloide (β A) y la degeneración neurofibrilar con formación de ovillos. La acumulación de placas de péptido β A y neurofibrillas sigue una progresión diferente en las distintas regiones cerebrales conforme avanza la EA⁸.

Aunque en los últimos años se han descubierto eventos patogénicos moleculares relacionados con la EA, poco se conoce sobre sus causas y no está disponible en el momento actual ningún tratamiento curativo⁹.

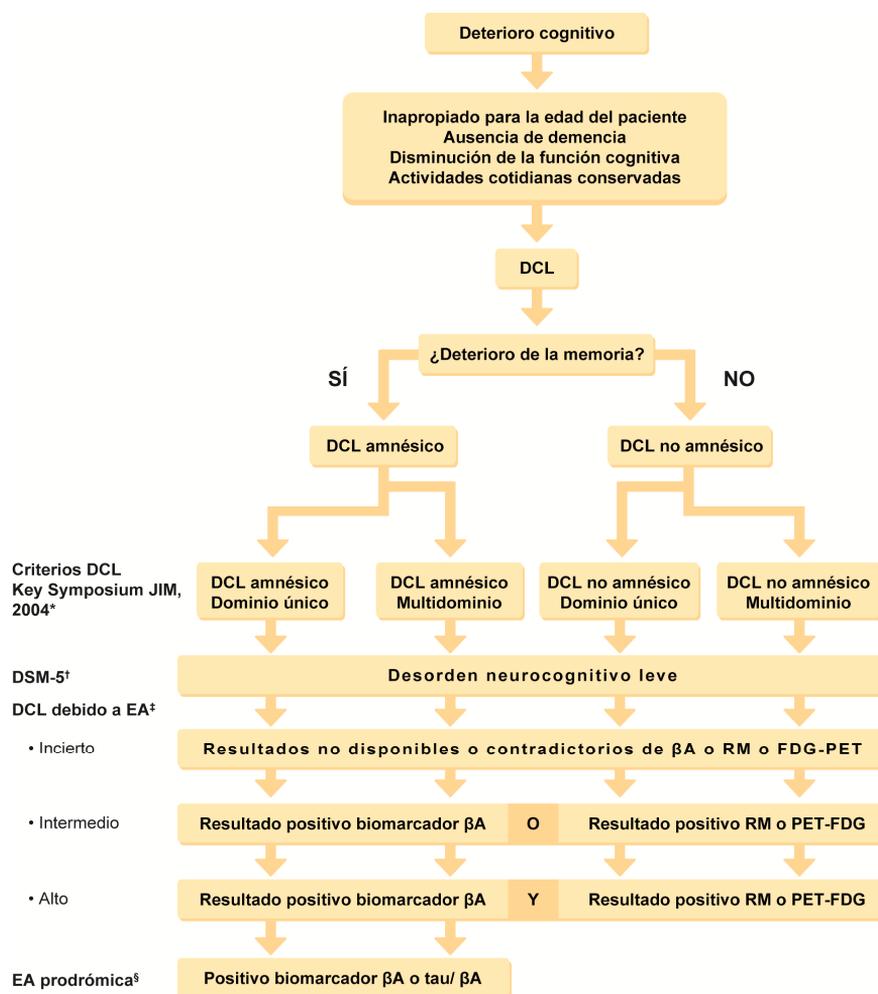
El estadio precoz de deterioro cognitivo, denominado deterioro cognitivo leve (DCL), constituye la etapa intermedia entre el periodo asintomático y la demencia. Estos pacientes muestran un deterioro confirmado mediante pruebas cognitivas objetivas, pero sin cumplir los criterios de demencia y preservando las funciones independientes. Aproximadamente el 40 – 50 % de los pacientes con DCL progresará a EA, con una tasa de conversión anual del 10 – 25 %. El 20 % progresará a otros tipos de demencia y el 30 – 40 % restante permanecerá estable o se recuperará^{4,10}.

El concepto de DCL ha sido objeto de constante revisión por parte de los expertos en la materia, desde que fuera propuesto por primera vez por el grupo de Petersen *et al.* en 1997¹¹. Surgió ante la necesidad de definir el estado patológico en que se encontraban los pacientes que presentaban síntomas de deterioro cognitivo, antes de la aparición de demencia. El concepto inicial de DCL se definía como un deterioro de la memoria anormal para la edad del paciente, pero sin compromiso de otras funciones cognitivas, y ausencia de demencia. Esta definición ha sido posteriormente revisada, ampliándola a pacientes con DCL sin compromiso de la memoria, y contemplando la posibilidad de que exista deterioro en más de una función cognitiva¹²⁻¹⁴.

El concepto de DCL o etapa prodrómica de la EA también ha sido revisado por los 2 principales grupos de trabajo en EA a nivel mundial, el NIA-AA (*National Institute on Aging-Alzheimer's Association*) y el IWG (*International Working Group*), con ciertas discrepancias entre ellos^{1,2}.

A continuación, se muestra en la Figura 1 un resumen de los criterios para caracterizar el DCL y las diferentes definiciones propuestas por diferentes grupos de expertos, adaptado de Petersen *et al.*¹⁵.

Figura 1. Resumen de los criterios de caracterización del DCL¹⁵



*Criterios DCL propuestos en Key Symposium 2003 por *Journal of Internal Medicine*^{13,16}. †Criterios DSM- 5¹⁷. ‡DCL debido a EA según los criterios NIA-AA¹. §EA en fase prodrómica según los criterios IWG- 2².

En el año 2011, el IWG y el NIA-AA propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de la EA, actualizando los criterios propuestos por NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) en 1984¹⁸.

Las directrices establecidas por la NIA-AA están descritas en 3 documentos que exponen las recomendaciones para el diagnóstico en cada una de las etapas de la EA (etapa preclínica, etapa de predemencia sintomática o DCL y etapa de demencia)^{1,19,20}.

Para la etapa prodrómica o de DCL, este grupo de trabajo ha desarrollado dos conjuntos de criterios diagnósticos¹:

- Criterios clínicos principales que podrían ser usados ampliamente en cualquier entorno clínico, sin necesidad de utilizar pruebas altamente especializadas:
 - Evaluación cognitiva para determinar que el DCL es consistente con su asociación a EA y confirmar la ausencia de demencia. Esta evaluación está basada en pruebas de memorización de listas de palabras.
 - Determinar la causa primaria probable, descartando otras causas de DCL mediante pruebas auxiliares (pruebas de neuroimagen, estudios de laboratorio y evaluación neuropsicológica). Con estas pruebas se trata de incrementar la probabilidad de detectar que el origen del DCL sea una enfermedad neurodegenerativa con características compatibles con la EA.
- Criterios de investigación clínica, diseñados para ser utilizados en un entorno de investigación, incluyendo centros académicos y ensayos clínicos, que incorporan el uso de biomarcadores basados en imagen y determinaciones en LCR.

Basándose en los parámetros biológicos que representan, el NIA-AA definió tres grupos de biomarcadores, proponiendo como recomendación para un enfoque diagnóstico, las 2 primeras de las 3 categorías que se describen a continuación:

- Marcadores de depósito de β A cerebral:
 - Nivel bajo de β A₄₂ en LCR.
 - Imagen PET amiloide.
- Marcadores de lesión neuronal:
 - Aumento en LCR de tau-t o tau-p.

- Volumen hipocampal o atrofia temporal medial determinado por medidas volumétricas o valoración visual.
- Tasa de atrofia cerebral.
- Imagen PET ¹⁸F-FDG.
- Imagen de perfusión SPECT.
- Cambios bioquímicos asociados:
 - Biomarcadores de inflamación (citoquinas).
 - Biomarcadores de estrés oxidativo (isoprostanos).
 - Otros marcadores de daño sináptico y degeneración (muerte celular).

El NIA-AA describe un marco hipotético en el que los biomarcadores podrían ser utilizados para aumentar la exactitud del diagnóstico de DCL debido a EA. Los autores aclaran que este marco debe ser probado en futuros estudios y revisado cuando sean generados los nuevos datos:

- Biomarcadores que indican una alta probabilidad de que el síndrome de DCL sea debido a EA. Un biomarcador β A y un biomarcador de lesión neuronal positivos.
- Biomarcadores que indican una probabilidad intermedia de que el síndrome de DCL sea debido a EA. Un biomarcador β A positivo en una situación donde no se ha determinado el biomarcador de lesión neuronal; o bien, un biomarcador de lesión neuronal positivo en una situación donde no se ha determinado el biomarcador β A.
- Biomarcadores que sugieren una escasa probabilidad de que el síndrome de DCL sea debido a EA. Resultado negativo de los biomarcadores de depósito de β A y de lesión neuronal.

Por otra parte, el IWG propone los siguientes requisitos para el diagnóstico de EA típica²:

- a. Fenotipo clínico específico:
 - Presencia de un episodio de deterioro de memoria precoz y significativo.
 - Cambio gradual y progresivo en la función de la memoria durante más de 6 meses.
 - Evidencia objetiva de un síndrome amnésico de tipo hipocampal.
- b. Evidencia in vivo de patología debida a EA (uno de los siguientes):
 - Descenso de β A₄₂ junto a un aumento de proteína tau-t o tau-p en LCR.
 - Aumento de captación de trazadores en PET amiloide.

- Presencia de mutación autosómica dominante de EA (en los genes PSEN1, PSEN2 o APP).

En su revisión, el IWG propone 2 tipos de biomarcadores, diagnósticos o fisiopatológicos, y de progresión o topográficos. Se considera que los marcadores diagnósticos (presencia específica de patología relacionada con la proteína tau –determinada en LCR o PET tau– o patología relacionada con el péptido beta amiloide –determinada en LCR o PET amiloide–) tienen la especificidad necesaria para el diagnóstico de EA en cualquier etapa de la enfermedad. Los marcadores de progresión (atrofia cerebral evaluada por RM e hipometabolismo neuronal cortical medido con PET ¹⁸F-FDG), son excluidos del algoritmo diagnóstico al estimar que su especificidad es insuficiente, aunque consideran que podrán ser utilizados para medir la progresión de la enfermedad.

La EA comparte síntomas y hallazgos anatomopatológicos con otras demencias tanto neurodegenerativas como no. La evaluación clínica junto al análisis sanguíneo y las pruebas de imagen estructural (RM y TC), permiten orientar la etiología y descartar otras causas de deterioro cognitivo como por ejemplo tumores, accidentes vasculares, enfermedades infecciosas, etc. El diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas como DLB o DFT, se complementa con pruebas más específicas como la detección de marcadores propios de cada patología (β A para EA, cuerpos de Lewy en la DLB, proteína tau para DFT y EA, entre otros), la presencia de mutaciones genéticas específicas en cada tipo de demencia, o el hipometabolismo cerebral medido a través de PET ¹⁸F-FDG. En este sentido, cada patología neurodegenerativa tiene un patrón de hipometabolismo cerebral específico, aunque no suele ser tan concluyente en la etapa de DCL como en etapas más avanzadas de la enfermedad²¹.

En relación a lo anterior, el patrón de la fase prodrómica de la EA se caracteriza principalmente por presentar hipometabolismo en la corteza temporoparietal, siendo más acusado normalmente en pacientes con DCL amnésico. El hipometabolismo en el área cingulada posterior también es característico de la patología, y fue el primer predictor identificado de progresión a EA en pacientes con DCL²².

En la DLB se observa reducción metabólica en la corteza occipital, principalmente en la corteza visual primaria, lo que es considerado como el soporte para el diagnóstico de DLB y diagnóstico diferencial con la EA²³.

En el caso de la DFT se ha observado un hipometabolismo más marcado en los lóbulos temporales frontales o anteriores. Las anomalías pueden ser bilaterales simétricas o asimétricas, afectando al hemisferio izquierdo o derecho de forma desproporcionada^{21,24}.

Características de la tecnología

La PET es una técnica de imagen molecular no invasiva que permite la obtención de imágenes in vivo de procesos biológicos y bioquímicos, la realización de estudios en el modo dinámico y la detección de la actividad metabólica celular a lo largo del tiempo. Su fundamento está basado en el empleo de radiofármacos de vida media corta que se unen a una molécula de interés y que, tras su administración a los pacientes, se incorporan a determinadas células, posibilitando la captación del radiotrazador durante la exploración tomográfica²⁵.

Para la detección de imágenes se utilizan cristales de centelleo que han de estar colocados en posiciones opuestas. Las señales que generan son captadas, registrando la información en 2 o 3 dimensiones (adquisición 2D o 3D), y procesadas, obteniendo la distribución del radionúclido emisor en el organismo del paciente²⁵. La adquisición de datos en 3D ha ido sustituyendo a la adquisición en 2D por presentar mayor sensibilidad y calidad de la imagen, y permitir una menor duración de la prueba²⁶.

Actualmente se utilizan sistemas que permiten combinar las imágenes funcionales de la PET con las imágenes anatomoestructurales de la tomografía computarizada (TC), o de la resonancia magnética (RM). Se obtienen así imágenes multimodales de fusión más claras y que además, permiten corregir la atenuación de la señal, que causa grandes distorsiones en las imágenes generadas por la PET^{27,28}.

El radiofármaco más comúnmente utilizado en la PET es el ^{18}F -FDG, que es un análogo de la glucosa marcado con ^{18}F que se distribuye en los tejidos y se incorpora a las células por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa. Existen otros isótopos como oxígeno (^{15}O), nitrógeno (^{15}N) y carbono (^{11}C), aunque su corta vida media limita su uso a centros donde se disponga de un ciclotrón y un laboratorio de radioquímica²⁹.

Después de ser incorporado en las células, ^{18}F -FDG es fosforilado a ^{18}F -FDG-6-fosfato en una tasa proporcional a la tasa de utilización de glucosa dentro de un tejido determinado³⁰. La menor presencia de ^{18}F -FDG-6-fosfato en determinadas áreas cerebrales, va a evidenciar la pérdida funcional de neuronas en esas áreas, revelando la presencia de un proceso neurodegenerativo. De esta forma se crean los patrones de hipometabolismo neuronal específicos de cada patología.

Procedimiento de realización de la prueba e interpretación de las imágenes

Las sociedades europea³¹ y americana³² de medicina nuclear han elaborado recomendaciones sobre los aspectos más importantes de la realización de la PET cerebral con ¹⁸F-FDG. El procedimiento recomendado por ambas sociedades es bastante similar. A continuación se presentan los aspectos más importantes de forma resumida:

- Los pacientes deben permanecer en ayunas durante las 4–6 horas previas a la realización de la prueba (glucemia inferior a 110–115 mg/dl).
- La dosis de ¹⁸F-FDG dependerá de la modalidad de adquisición de las imágenes (3D o 2D). Para la modalidad en 3D, se inyectan entre 125–250 MBq por vía intravenosa.
- Se obtendrán las imágenes al menos 30 minutos después de la administración del fármaco y durante 15–30 minutos, aunque este intervalo puede ampliarse.
- La corrección por atenuación es imprescindible y puede realizarse por diferentes métodos, aunque lo más común es hacerlo a través de equipos de TC multimodal.

La interpretación de las imágenes obtenidas a través de la PET ¹⁸F-FDG en la práctica clínica suele ser visual o cualitativa. Este tipo de lectura es la que realiza un especialista en medicina nuclear, dibujando las regiones de interés (ROI) de forma manual, y comparándolas con imágenes descritas en la literatura o basándose en su propia experiencia. De esta manera, la interpretación depende de la pericia del profesional que analiza la imagen, por lo que está sujeta a una variabilidad elevada³³.

Las lecturas semicuantitativa y cuantitativa están basadas en el análisis vóxel a vóxel de las imágenes, que consiste en la medición de la emisión de radiación en cada vóxel de forma individual, y que se realizan a través de la construcción de un mapeo estadístico en proyecciones de superficie estereotáctica o bien, mediante técnicas de registro de imagen estandarizada con la creación de mapas estadísticos que identifican vóxeles con un metabolismo que no cumple los criterios de normalidad²². Los programas más utilizados en la lectura automatizada son SPM, PMOD y Neurostat-3D-SSP, que utilizan técnicas que se describen a continuación, basadas en la normalización espacial y en parámetros semicuantitativos o cuantitativos^{26,34}:

- Normalización espacial: se utiliza para encontrar diferencias entre imágenes de diferentes personas, mediante inspección visual, o bien utilizando atlas de regiones estandarizadas o cualquier tipo de

análisis estadístico. Para la normalización espacial se utilizan programas informáticos como SPM, Neurostat-3D-SSP o PMOD.

- Parámetros semicuantitativos: son valores relativos a datos extraídos a partir de la propia imagen (por ejemplo, valor medio de captación en una región de referencia) o relativos a variables que afectan a los valores de la imagen en su conjunto, como la dosis de radiofármaco administrado, el peso del paciente, etc. El más común es el *Standard Uptake Value* (SUV), que, al verse influenciado por numerosos factores, no debe considerarse como un valor absoluto y no es directamente comparable entre distintos estudios.
- Parámetros cuantitativos: son valores absolutos comparables entre estudios. Los sistemas más comunes, basados en estos parámetros, son PMOD Alzheimer Discrimination tool (PALZ)³⁵, Hypometabolic Convergence Index (HCI)³⁶ y MetaROI³⁷.

En función del punto de corte que se establezca se obtiene un resultado final de la prueba positivo (patrón hipometabólico cerebral sugestivo de EA) o negativo (patrón no sugestivo de EA).

Teniendo en cuenta la heterogeneidad existente y que no hay una forma de lectura que sea el patrón de referencia, en el presente informe se han considerado válidas las formas de lectura que cada estudio ha estimado oportuno, siempre que se trate de un método validado.

Recomendaciones y usos aprobados de la PET ¹⁸F-FDG

A continuación se exponen las recomendaciones elaboradas por las principales sociedades científicas, sobre la utilización de la PET ¹⁸F-FDG en los pacientes con EA en fase prodrómica o DCL, publicadas en los últimos 5 años.

EFNS (European Federation of Neurological Societies) task force: *The use of neuroimaging in the diagnosis of dementia, 2012*³⁸: se recomienda el uso de la PET ¹⁸F-FDG en aquellos casos en los que el diagnóstico sea incierto tras la evaluación clínica y estructural mediante RM, y en ámbitos clínicos concretos. (*Class II, Level A*, reconocido como práctica útil). Por otra parte, afirma que un patrón metabólico cerebral sugestivo de EA en pacientes con DCL, es predictivo de conversión en los próximos años (*Class II, Level A*).

Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) y Sociedad Española de Neurología (SEN). Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, 2015³³: la Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Neurología han elaborado un documento de consenso en el que se proponen una serie de recomendaciones respecto a las indicaciones de los estudios de PET cerebral.

Recomendaciones generales del PET cerebral, incluyendo PET-amiloide y PET ¹⁸F-FDG.

- **Ámbito clínico:** paciente con deterioro cognitivo bien caracterizado clínicamente de forma objetiva, en el que se sospeche una etiología neurodegenerativa, tras haber descartado mediante analítica y estudio de neuroimagen estructural (RM o TC) otras causas de demencia, pero cuyo origen sea incierto y solo cuando la información del estudio PET cerebral vaya a aumentar la certeza diagnóstica y, en consecuencia, facilitar el manejo del paciente.
- **Ámbito de la investigación:**
 - Cribado de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas en fase asintomática o en pacientes con quejas subjetivas de pérdida de memoria.
 - Marcador subrogado o marcador de monitorización de la respuesta terapéutica en el desarrollo de ensayos de nuevos tratamientos.

Recomendaciones específicas del PET ¹⁸F-FDG:

- Deterioro cognitivo persistente o progresivo, para predecir la progresión de la EA.
- Deterioro cognitivo atípico, para facilitar el diagnóstico diferencial entre un amplio espectro de enfermedades neurodegenerativas.
- Deterioro cognitivo o demencia progresiva de inicio antes de los 65 años, para facilitar el diagnóstico diferencial con otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia.

Royal College of Radiologist (RCR). Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom, 2016³⁹: este documento es un listado de las indicaciones en las que la PET-TC tiene una utilidad avalada por evidencia científica. Se indica que la técnica tiene utilidad en la evaluación de pacientes con pérdida de memoria u otro deterioro cognitivo sugestivo de demencia, y en la diferenciación entre los distintos tipos de demencia.

En la actualidad, el uso de la ^{18}F -FDG para la obtención de imágenes mediante PET está aprobado en Europa y EEUU para el estudio del metabolismo de la glucosa en determinadas enfermedades cardiovasculares, neurológicas y oncológicas^{30,40}. El uso en neurología de la PET ^{18}F -FDG está autorizado en España para la localización de focos epileptógenos en la valoración prequirúrgica de la epilepsia temporal parcial³⁰. No está autorizado en España ni en EEUU el uso de la PET ^{18}F -FDG para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencia^{30,40}.

En 2014, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, elaboró un documento de revisión de las indicaciones y criterios de uso adecuado de la PET⁴¹. Uno de los objetivos principales fue revisar las indicaciones de uso de PET ^{18}F -FDG fuera del ámbito de la oncología. En este sentido, el informe pone de manifiesto el alto rendimiento diagnóstico de la técnica, aunque con alta heterogeneidad de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas evaluadas, por lo que recomienda continuar la investigación.

Objetivo

El objetivo de este informe es determinar la utilidad, seguridad y validez diagnóstica de la PET ^{18}F -FDG en los siguientes términos:

- Evaluar la exactitud y precisión de la ^{18}F -FDG en el diagnóstico de los pacientes en la etapa prodrómica de la EA.
- Evaluar la seguridad de la PET ^{18}F -FDG.
- Evaluar la utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG para predecir la progresión desde la etapa prodrómica a la etapa de demencia de la EA.

De los objetivos de este informe se derivan las siguientes preguntas de investigación:

¿La PET ^{18}F -FDG es exacta y precisa en el diagnóstico de pacientes en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer?

¿Tiene utilidad clínica en la fase prodrómica de la EA para predecir la progresión a la fase de demencia y para diferenciarla de otras enfermedades neurodegenerativas?

Metodología

Tipo de estudio

Para la elaboración de este informe se realizó una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA⁴².

Para llevar a cabo dicha revisión sistemática se siguieron además, las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias, elaborada dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS⁴³.

Estrategia y búsqueda bibliográfica

Para el desarrollo de la estrategia de búsqueda sobre la PET ¹⁸F-FDG en el diagnóstico de la etapa prodrómica de la EA y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas, se definió la pregunta de investigación en formato PICOd (población, intervención, comparación, outcomes/resultados y diseño de los estudios). Los elementos que componen la pregunta se hacen explícitos en los criterios de inclusión.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica exploratoria utilizando las palabras clave ¹⁸F-FDG PET, FDG, *fluorodeoxyglucose*, *cognitive impairment*, *dementia*, *neurodegenerative diseases*, *Alzheimer disease*, *lewy body disease* y *frontotemporal lobar degeneration*. Esta búsqueda estuvo orientada a localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas que pudieran ayudar a responder a la pregunta de investigación planteada, así como documentos referidos a las indicaciones de uso aprobado.

Se consultaron las bases de datos *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* e *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*. Además, se consultó la página web de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la base de datos de proyectos en marcha de EUnetHTA (POP Database) y las páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales incluidas en INAHTA que se muestran en el Anexo 1.

Como resultado de la búsqueda exploratoria se localizó una revisión sistemática publicada en 2015⁴⁴ que respondía a la pregunta de investigación propuesta en este informe y que fue evaluada mediante la escala AMSTAR⁴⁵. Tras ser valorada de alta calidad, se decidió la actualización de la estrategia de búsqueda, desde la fecha de finalización de la búsqueda de dicha revisión hasta la actualidad.

Para ello, sobre la base de la estrategia utilizada en Smailaigic *et al.*⁴⁴ se elaboró una nueva estrategia de búsqueda sistemática, incorporando nuevos términos y dirigida a localizar estudios que tuvieran fecha de publicación posterior a enero de 2013.

La búsqueda bibliográfica sistemática realizada finalizó en abril de 2017. Se exploraron las bases de datos MEDLINE y PreMEDLINE —a través de la plataforma OvidSP—, EMBASE, *Science Citation Index Expanded —Web of Science—*, PsycINFO y *Cochrane Library*. Se utilizó una terminología específica para cada base de datos —MeSH y Emtree— que se completó con lenguaje natural, incluyéndose limitaciones por idioma —inglés, francés, italiano, portugués y español—.

Con los términos utilizados en la búsqueda se creó una alerta en la plataforma PubMed con el objetivo de recuperar artículos relacionados con la investigación que se publicaran durante el proceso de elaboración de este informe —hasta diciembre de 2017—.

Por último, para localizar estudios adicionales, se realizó una búsqueda cruzada de las referencias de los estudios incluidos.

En el Anexo 2 se adjunta la estrategia de búsqueda realizada en las principales bases de datos consultadas.

Selección de los estudios

Para la selección de los estudios se tuvieron en cuenta unos criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente y basados en la pregunta de investigación.

La selección se realizó por dos investigadores de manera independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios se describen a continuación:

Criterios de inclusión

- Población: pacientes mayores de 18 años con síntomas compatibles con EA en estadio prodrómico, en los que las pruebas analíticas y de neuroimagen estructural –TC o RM– realizadas no han sido concluyentes.
- Intervención: PET con ^{18}F -FDG como radiomarcador.
- Comparador: ningún comparador.
- Resultados:
 - a) Resultados de eficacia y efectividad.

Eficacia diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, coeficiente de probabilidad o razón de verosimilitud, curva ROC, concordancia en variables continuas o categóricas, variabilidad intraobservador e interobservador.

Efectividad clínica: repercusión de la intervención en la progresión desde la fase prodrómica a la fase de demencia por EA, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y mortalidad.
 - b) Resultados de seguridad: eventos adversos derivados del uso de la tecnología.
- Diseño de los estudios: revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación, estudios primarios, ensayos clínicos y estudios observacionales –estudios de cohortes prospectivos y estudios de casos y controles anidados–.

Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios para la exclusión de las referencias localizadas:

- Documentos que no incluyeron en el título o resumen la intervención de este informe.
- Estudios que incluyeron menos de 20 pacientes.
- Estudios fetales, en neonatos o niños.
- Estudios realizados en animales, *ex vivo* o con modelos de simulación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio.
- Estudios realizados en población asintomática, en pacientes con enfermedad de Parkinson y otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso que no presenten un cuadro clínico compatible con estadios precoces de la EA.

- Estudios que utilizaron métodos de aprendizaje automático que no hayan sido validados o que no describan las variables predictivas utilizadas.
- Estudios con un periodo de seguimiento de los pacientes inferior a un año.
- Revisiones narrativas, estudios retrospectivos, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos.
- Estudios publicados en un idioma diferente al español, inglés, francés, italiano o portugués.

Para la selección y clasificación de la documentación localizada en la búsqueda bibliográfica se utilizó el programa de gestión de referencias *Mendeley Desktop* versión 1.8.3. Todas las referencias localizadas fueron exportadas al programa *Excel* donde se recopilaron en una tabla *ad hoc*, clasificándolas como incluidas, excluidas o duplicadas.

El proceso de selección de los estudios fue realizado, en primer lugar, mediante la lectura del título y resumen de todos los artículos localizados. Se seleccionaron todos los documentos que cumplían los criterios anteriormente descritos y aquellos que no aportaban suficiente información para determinar su exclusión. Finalmente, se realizó la lectura del texto completo de todos los artículos seleccionados y se incluyeron para la elaboración de este informe aquellos documentos que cumplieron los criterios de selección.

Extracción de datos

La extracción de información de los artículos seleccionados se realizó por dos personas de manera independiente, resolviéndose las discrepancias por discusión y consenso.

Para la extracción de los datos de los estudios incluidos se utilizaron formularios específicamente diseñados.

Síntesis de la evidencia

En los estudios seleccionados para la síntesis de resultados se investigó la seguridad, validez diagnóstica y utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG en la detección de pacientes con DCL y sospecha de EA en su etapa prodrómica.

Para el cálculo y la selección de los parámetros de exactitud diagnóstica se utilizaron las fórmulas descritas en el capítulo 10 y 11 de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*^{46,47} y se adoptaron los criterios definidos por EUnetHTA en *HTA Core Model for diagnostic technologies*⁴⁸.

Se elaboraron tablas de contingencia con los resultados verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) a partir de la información proporcionada por los estudios. Cuando fue posible, se calcularon los parámetros de eficacia diagnóstica que no fueron aportados por los autores —sensibilidad, especificidad, coeficientes de probabilidades (LR+ y LR-) y *Odds ratio* diagnóstica (ORD)—. No fue posible calcular los intervalos de confianza.

Las medidas de exactitud diagnóstica se informaron de manera pareada.

Para la evaluación de la concordancia se incluyeron estudios que proporcionaran el índice *kappa* (κ), coeficiente de correlación intraclase y métodos gráficos como *Bland-Altman*.

No se ha realizado ninguna técnica de síntesis cuantitativa dada la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos.

Valoración de la calidad de la evidencia

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizaron instrumentos adecuados al tipo de estudio evaluado. Para las revisiones sistemáticas se utilizó la escala AMSTAR⁴⁵. Para los estudios observacionales se utilizó ACROBAT-NRSI⁴⁹. En los estudios que incluían variables de validez diagnóstica se utilizó QUADAS-2⁵⁰ (*Quality Assessment of diagnostic Accuracy Studies*) que está disponible en la página web de QUADAS^b.

La valoración de los estudios con las herramientas correspondientes fue realizada por dos evaluadores independientes, resolviéndose las discrepancias por discusión y consenso.

En el caso de QUADAS-2, para evaluar los 4 dominios, en cada una de las secciones de riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad, se siguieron las explicaciones proporcionadas en el documento de referencia de la herramienta. Se utilizó el programa Revman versión 5.0 para elaborar una tabla con los datos obtenidos en cada uno de los dominios. Para la evaluación general de la calidad no se calculó una puntuación global para cada estudio. La información relacionada con la selección de pacientes, el cegamiento de los evaluadores y el análisis de los resultados fue considerada especialmente relevante en la evaluación global de la calidad.

^b <http://www.bris.ac.uk/quadas/>

Lagunas de conocimiento

Para la identificación de lagunas de conocimiento se elaboró una tabla siguiendo las recomendaciones propuestas por Puñal-Riobóo *et al.*⁴³. Se adaptaron las tablas a la tecnología evaluada, incluyendo líneas de investigación futura y áreas relacionadas con la tecnología que no fueron abordadas en este informe pero que, a juicio de los autores, podrían ser de interés para los profesionales y el SNS. Asimismo, se señalaron aquellas áreas relacionadas con el tema de estudio en las que no se localizó literatura científica.

En el Anexo 3 se incluye una tabla con la información acerca de las lagunas de conocimiento detectadas y líneas de investigación futuras.

Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica exploratoria permitió la localización de 11 documentos relevantes^{10,41,44,51-58}. Se identificaron 5 informes de evaluación de tecnologías⁵¹⁻⁵⁵, 3 informes sobre criterios de uso adecuado^{10,41,56}, 2 revisiones sistemáticas^{44,57} y un meta-análisis⁵⁸.

La revisión sistemática más reciente⁴⁴ coincidía con la pregunta de investigación planteada en este informe, por lo que fue incluida para la síntesis de resultados.

Después de la lectura a texto completo no fue posible la adopción o adaptación de ninguno de los informes de evaluación localizados. Uno de los informes fue descartado porque su población de estudio fue diferente a la descrita en nuestra pregunta de investigación, ya que incluía todas las etapas de la EA y no fue posible desagregar los datos correspondientes a la etapa prodrómica⁵¹. El resto de informes, al igual que el meta-análisis, estaban basados en información redundante o de fecha de publicación anterior a la contenida en la revisión sistemática incluida⁴⁴. En el informe de Rodríguez-Rieiro *et al.*⁴¹ se incluyó una de las revisiones sistemáticas localizadas⁵⁷.

En el Anexo 4 se describen las características principales de los documentos identificados.

La búsqueda sistemática realizada en las diferentes bases de datos, a partir de la fecha de la estrategia de búsqueda de la revisión incluida⁴⁴, permitió la localización de 1479 estudios. Se descartaron 544 artículos duplicados, seleccionando 935 documentos para su lectura a título y resumen. De estos documentos analizados, se descartaron 875, siendo seleccionados 60 para su lectura a texto completo. Los artículos descartados fueron excluidos por los siguientes motivos: 194 estudios por población no coincidente con la descrita en este informe, 428 estudios por intervención, 135 estudios por diseño, 45 estudios realizados en animales, 39 estudios con un tamaño de la muestra inferior a 20, 33 estudios que no aportaban resultados coincidentes con la pregunta de investigación de este informe y un estudio por idioma. Después de la lectura a texto completo de los 60^{29,59-117} artículos seleccionados, fueron descartados 55^{29,64-117}. Los motivos de exclusión fueron los siguientes: 2 estudios por

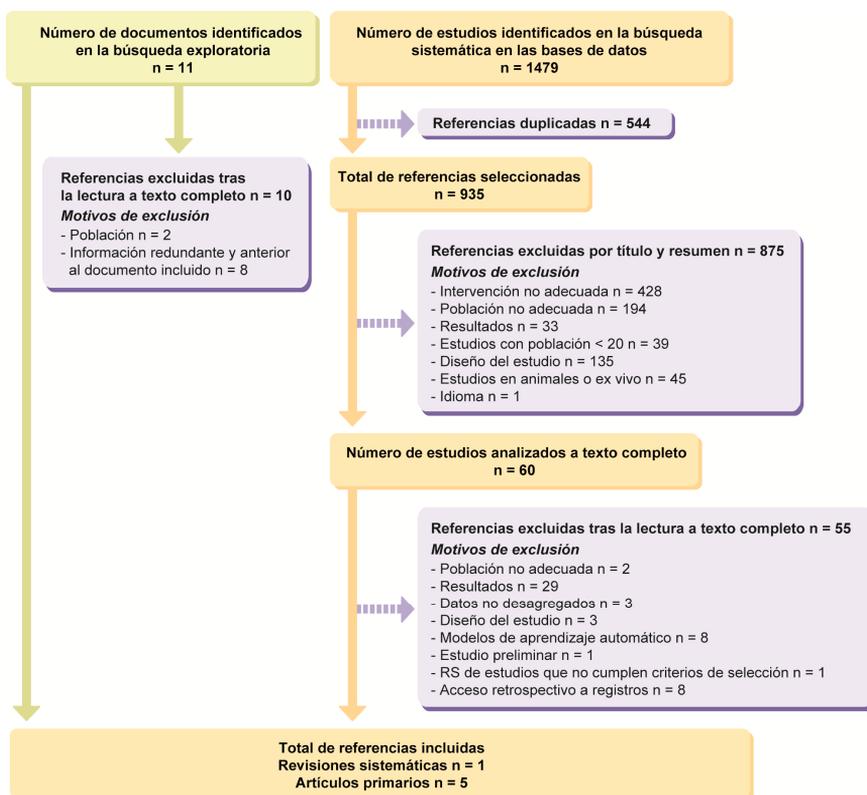
población, 8 estudios que utilizaron un modelo de aprendizaje automático, 29 que no aportaban resultados coincidentes con la pregunta de investigación de este informe, 3 estudios por su diseño, 3 documentos por no presentar los datos desagregados, un estudio preliminar y una revisión sistemática en la que los estudios primarios incluidos no cumplían los criterios de selección. Además, 8 artículos fueron descartados por incluir población procedente de registros de pacientes en los que el acceso a la información y la validación de la tecnología se realizaron de manera retrospectiva, aunque al localizar un número importante de publicaciones con este origen, se ha considerado relevante una descripción cualitativa de las características principales de los registros localizados y de las publicaciones derivadas de ellos.

Para la síntesis de resultados y elaboración de este informe se incluyeron, finalmente, una revisión sistemática⁴⁴ y 5 estudios primarios⁵⁹⁻⁶³.

En el Anexo 5 se muestran los estudios que se descartaron a texto completo y los motivos de exclusión.

En la Figura 2 que se presenta a continuación, se expone el diagrama detallado del proceso de selección de los estudios.

Figura 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados



Descripción y calidad de los estudios seleccionados

La evidencia incluida para la síntesis de resultados y elaboración de este informe abarcó una revisión sistemática localizada en la búsqueda preliminar⁴⁴ y 5 estudios primarios con un diseño prospectivo que fueron publicados entre 2013 y 2016⁵⁹⁻⁶³.

A continuación se presenta una descripción cualitativa de los documentos incluidos:

Smailagic 2015⁴⁴: revisión sistemática que fue publicada en enero de 2015 y que incluyó un periodo de estudio de 14 años (desde 1999 hasta 2013). El objetivo de esta revisión fue determinar la exactitud diagnóstica de la PET ¹⁸F-FDG para detectar personas con DCL que desarrollaron demencia por EA u otras formas de demencia –DV, DLB y DFT– durante el periodo de seguimiento.

En esta revisión se incluyeron 16 estudios con un total de 697 participantes (rango de población de los estudios primarios entre 19 y 94), analizándose los datos de 595 participantes. 13 estudios fueron realizados en Europa –5 en Italia, 4 en Holanda, 2 en Alemania, uno en Suecia y uno en Francia– y 3 en EE UU. De los 16 estudios incluidos, 3 estudios incluyeron pacientes de la cohorte ADNI, pero solo el estudio de mayor tamaño muestral fue incluido en el meta-análisis.

En todos los estudios la población participante había sido diagnosticada de DCL, siguiendo alguna versión de los criterios de Petersen para el DCL en 14 estudios, la *Global Deterioration Scale* (GDS) en un estudio y el deterioro de memoria asociado con la edad en otro estudio (criterios AAMI). Se excluyeron los artículos con población diagnosticada de DCL debido a otras causas, como abuso de drogas o alcohol, traumatismos del SNC, tumores, infecciones y otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington.

En todos los estudios se observó la evolución clínica de los pacientes que inicialmente presentaron un diagnóstico de DCL, y en todos se utilizó una verificación retrasada de la conversión a demencia como patrón de referencia. En 13 estudios se aplicaron los criterios NINCDS-ADRDA¹⁹ para el diagnóstico de demencia por EA, sin embargo, 3 estudios no especificaron el patrón de referencia utilizado en el seguimiento.

La intervención de los estudios consistió en la realización de PET ^{18}F -FDG, considerando para su inclusión cualquier técnica de análisis de imagen, evaluación cualitativa o cuantitativa y diferentes umbrales de positividad.

Los resultados seleccionados correspondieron al rendimiento de la prueba para distinguir a las personas con DCL que convirtieron a demencia de aquellas que permanecieron estables en su cuadro clínico. La duración del seguimiento de los pacientes fue muy variable entre los estudios, informándose como la media y DE, la mediana o un rango de valores.

Los resultados de los 14 estudios que finalmente se seleccionaron para el meta-análisis de datos mostraron una sensibilidad entre 25 – 100 % y una especificidad entre 15 – 100 %.

Debido a las variaciones en los umbrales y mediciones de la captación de ^{18}F -FDG en las regiones cerebrales, no se estimó un resumen de la sensibilidad y especificidad. Sin embargo, se calcularon estimaciones de sensibilidad y coeficientes de probabilidades (LR) a partir de un modelo ajustado para desarrollar una curva ROC. Se estimó una sensibilidad de 76 % (IC 95 % 53,8 – 89,7) para una especificidad media del 82 %, con una LR+ de 4,03 (IC 95 % 2,97 – 5,47) y una LR- de 0,34 (IC 95 % 0,15 – 0,75).

5 de los estudios incluidos evaluaron la exactitud de la PET ^{18}F -FDG para todos los tipos de demencia, mostrando una sensibilidad entre 46 y 95 % y una especificidad entre el 29 y 100 %.

La mayoría de los estudios presentaron un riesgo de sesgo poco claro, principalmente para el patrón de referencia y para la selección de participantes, aunque con escasos problemas de aplicabilidad. De acuerdo con la evaluación del dominio de la prueba índice, más del 50 % de los estudios presentaron una pobre calidad metodológica.

Los autores concluyeron que era difícil determinar los hallazgos del meta-análisis que podrían ser aplicados a la práctica clínica. La evidencia localizada no apoyó el uso en la práctica clínica habitual de la PET ^{18}F -FDG en personas con DCL, debido a la considerable variabilidad en los valores de especificidad y la falta de unos umbrales definidos para determinar una prueba como positiva en los estudios incluidos.

Grimmer 2016⁵⁹: el objetivo de este estudio fue predecir la progresión de pacientes con DCL a demencia por EA. Las características de los 28 pacientes incluidos se describieron en un estudio previo. Fueron referidos para su evaluación diagnóstica desde atención primaria y especializada. Los pacientes de procedencia ambulatoria pertenecían a un único centro –Centro para trastornos cognitivos perteneciente al departamento de psiquiatría y psicoterapia de la universidad de Múnich– y habían sido derivados por médicos generales, psiquiatras, neurólogos, otras instituciones

o bien consultaron por voluntad propia. Se excluyeron los pacientes que presentaban trastornos psiquiátricos o neurológicos, en tratamiento con medicación psicotrópica o adicción a drogas y alcohol y aquellos pacientes que presentaron anomalías importantes en los análisis sanguíneos rutinarios.

A todos los pacientes se les realizó una RM, PET ^{18}F -FDG y una PET ^{11}C -PIB y se les programó una visita a los dos años para exploración neurológica, determinando el nivel cognitivo mediante la escala CDR (*Clinical Dementia Rating*). Los resultados fueron clasificados como normal (0), DCL (0,5) o demencia ($> 0,5$).

Se realizó una comparación visual y automática de las imágenes adquiridas con PET ^{18}F -FDG y PET ^{11}C -PIB. El análisis visual fue realizado por dos especialistas experimentados, comparándose las imágenes con una base de datos normalizada, utilizando el programa Neurostat. Para el análisis automático se utilizó el módulo PALZ del programa informático PMOD. Se realizaron comparaciones de los datos obtenidos por ambos especialistas de la lectura visual con la lectura automática y entre las imágenes obtenidas con PET ^{18}F -FDG y PET ^{11}C -PIB.

De los 28 pacientes incluidos en el estudio, 9 progresaron a demencia por EA, 2 a DFT y otro progresó a demencia de origen desconocido. Los 16 restantes no presentaron demencia al finalizar el periodo de seguimiento.

Las variables calculadas en el estudio fueron el VPP, VPN, la exactitud de la progresión a demencia por EA y la progresión a demencia por cualquier causa.

En este estudio se obtuvieron resultados menos exactos con la PET ^{18}F -FDG que con la PET ^{11}C -PIB. Los autores concluyeron que la PET ^{18}F -FDG tenía un uso limitado para predecir la progresión de DCL a EA durante un corto periodo de seguimiento.

Cerami 2015⁶⁰: el objetivo de este estudio fue evaluar el papel de los mapas metabólicos de distribución de ^{18}F -FDG basados en vóxel, generados a través de mapas de estadísticos paramétricos, en la progresión de pacientes con DCL a demencia por EA y otros subtipos de demencia. La población de estudio estaba constituida por 45 pacientes procedentes de un único centro –Instituto científico San Raffaele de Milán– evaluados previamente por neurólogos y neuropsicólogos. No se especificaron criterios de exclusión. Se clasificaron los pacientes en tres subgrupos, 22 pacientes en el grupo de DCL amnésico de dominio único, 15 pacientes en el grupo de DCL amnésico multidominio y 8 pacientes en el grupo de DCL no amnésico. A todos los pacientes se les programó una visita de seguimiento cada 6 meses. Las imágenes con PET ^{18}F -FDG se realizaron en los 6 meses que siguieron a la visita inicial. En cada imagen se comprobó

el hipometabolismo con una base de datos estandarizada de imágenes normales desarrollada *ad hoc* y validada, que incluyó una selección de PET ^{18}F -FDG de controles sanos procedentes del Consorcio europeo de EA (EADC) y de la base de datos del Hospital de San Raffaele. Para el preprocesamiento y análisis estadístico se utilizó el programa informático de construcción de mapas de estadísticos paramétricos SPM5. Las imágenes fueron clasificadas, en primer lugar, en dos grupos, en función de criterios de normalidad. Las imágenes que no cumplieron dichos criterios fueron clasificadas dentro de una demencia neurodegenerativa determinada por el patrón de hipometabolismo observado. Las imágenes fueron evaluadas y clasificadas por dos expertos. Se calculó el acuerdo interobservador mediante el índice κ .

A 34 de los 45 pacientes se les determinó βA_{42} , tau-t y tau-p en LCR.

El estudio mostró los resultados individuales de todos los pacientes tanto para la PET ^{18}F -FDG como para el análisis de marcadores en LCR, así como el diagnóstico al final del seguimiento.

A todos los pacientes se les realizó PET ^{18}F -FDG y 14 de ellos presentaron una imagen de metabolismo de glucosa cerebral normal. En 15 pacientes se observó una imagen PET compatible con EA, de ellos 4 no desarrollaron la enfermedad durante el periodo de seguimiento. De los 5 pacientes con imagen compatible con DFT, 4 desarrollaron la enfermedad durante el seguimiento y uno no desarrolló ningún tipo de demencia. 7 pacientes mostraron en la PET ^{18}F -FDG una disfunción lobar temporal medial, dos de ellos desarrollaron demencia por EA y 5 permanecieron estables clínicamente. En la imagen PET con ^{18}F -FDG se observó un paciente con imagen compatible con la variante semántica de la afasia progresiva primaria, un paciente con imagen compatible con degeneración cortico-basal y dos pacientes con DLB. El diagnóstico fue confirmado durante el seguimiento.

En los datos aportados por este estudio no se detectó ningún resultado falso negativo y ninguno de los pacientes con patrones de hipometabolismo negativo progresó a demencia durante el seguimiento. Sin embargo, se observaron 4 pacientes con resultados falsos positivos, donde la PET ^{18}F -FDG mostró un patrón de hipometabolismo y no se demostró una progresión posterior a EA. Los autores refirieron que los 4 pacientes con FDG+ que no progresaron a demencia no podían ser considerados falsos positivos y sería necesario un largo periodo de seguimiento para evaluar la posible progresión a demencia. Concluyeron que el uso de un marcador topográfico obtenido mediante PET ^{18}F -FDG, sustentado por el análisis basado en vóxel, podría mejorar el diagnóstico precoz y pronóstico en pacientes con DCL.

Ito 2015⁶¹: estudio de cohortes prospectivo cuyo objetivo fue investigar el valor diagnóstico del hipometabolismo de glucosa cerebral detectado con PET ¹⁸F-FDG en la predicción de conversión a EA. Se incluyeron 114 pacientes con DCL amnésico que no presentaron enfermedades neurológicas o psiquiátricas significativas ni síntomas psiquiátricos. Los pacientes fueron reclutados de 9 centros de Japón especializados en EA y otras demencias. Se excluyeron los participantes con menos de 6 años de educación formal, historia de dependencia o abuso de alcohol, diagnóstico de epilepsia, diabetes *mellitus* en tratamiento con insulina y pacientes en tratamiento con medicación psicoactiva.

Se realizó una exploración con PET ¹⁸F-FDG en 2D o 3D y RM de 1,5 o 3T. La imagen PET ¹⁸F-FDG fue procesada con una técnica de proyección de superficie estereostática en 3D para generar mapas de puntuación z, utilizando el programa informático iSSP versión 3.5. La base de datos para generar los mapas de puntuación z fue construida basándose en 50 pacientes normales de 5 de las instituciones participantes. Además, se realizó una lectura automática utilizando el módulo PALZ del programa PMOD para calcular el AD t-sum, que indica la severidad del hipometabolismo en las áreas cerebrales típicamente afectadas por la EA –lóbulos temporal y parietal–. El AD t-sum fue convertido en una puntuación PET mediante una ecuación –Puntuación PET = $\log_2 \{(AD\ t\text{-sum}/11,089)+1\}$ –, para diferenciar el límite de la normalidad.

Las imágenes adquiridas con RM fueron analizadas utilizando un sistema de análisis regional específico para la EA basado en vóxel.

Las imágenes adquiridas con PET fueron valoradas de forma visual por tres expertos y comparadas con las de RM. Se utilizaron tres patrones de demencia –P1-P3, P1+ y NI-N3–, y se combinó el patrón P1 y P1+ como un patrón de EA/DLB para el cálculo de los resultados de exactitud diagnóstica.

El seguimiento de los pacientes fue programado anualmente durante 3 años. Se excluyeron 23 pacientes que no completaron los tres años de seguimiento, debido a la incertidumbre de la evolución de su estado cognitivo.

Se utilizó un análisis de regresión logística para evaluar si la PET ¹⁸F-FDG realizada al inicio del seguimiento fue predictiva de un resultado clínico de conversión a EA a los dos años de seguimiento. Se estimó la oportunidad de los pacientes para convertir a EA frente a los que no convirtieron (*odds ratio*), teniendo en cuenta las variables de edad, género, nivel educativo, WMS-R-LM II (*Wechsler Memory Scale–Revised Logical Memory*) y la puntuación PET. Además, se calculó el área bajo la curva ROC (AUC, *area under the receiver operating characteristic curve*) y utilizando el índice de Youden, se determinó un umbral o punto de corte de la puntuación PET de 1,03.

Los autores concluyeron que la evaluación visual de PET ^{18}F -FDG fue muy sensible pero poco específica para predecir la progresión a EA en pacientes con DCL y consideraron la puntuación PET utilizada en la lectura automatizada como el factor predictivo estadísticamente más significativo para la conversión de DCL a EA y con un rendimiento diagnóstico más prometedor en los pacientes que desarrollaron demencia en los dos primeros años de seguimiento.

Choo 2013⁶²: el objetivo de este estudio fue valorar, mediante un análisis de regresión logística, cuál era la mejor combinación de dos entre 5 variables para predecir la progresión de los pacientes con DCL a la fase de demencia por EA.

Los 83 participantes en el estudio fueron derivados desde centros de atención primaria al departamento de medicina geriátrica de un hospital universitario de Suecia, para la investigación de posible desarrollo de demencia. Se incluyeron solo pacientes con DCL amnésico en base a los criterios NINCDS-ADRDA¹⁹ y no se aportó información respecto a comorbilidad. Se excluyeron los pacientes con un diagnóstico de demencia basado en los criterios DSM-IV.

A todos los pacientes se les realizó un examen clínico, electroencefalograma, TAC o RM, PET ^{18}F -FDG, examen del LCR –medición de βA_{42} en 33 pacientes, tau-t en 36 pacientes y tau-p en 28 pacientes–, análisis de sangre, incluyendo genotipo APOE y pruebas neuropsicológicas. La duración del seguimiento posterior dependió de las necesidades clínicas.

Las imágenes PET con ^{18}F -FDG fueron procesadas a través del programa SPM8. Se utilizó un modelo gráfico para calcular la tasa de metabolismo de glucosa cerebral. A partir del análisis del metabolismo de glucosa se seleccionaron 5 regiones de interés: frontal, temporal, parietal, corteza cingulada posterior y núcleo caudado.

Se elaboró un análisis de regresión logística para examinar la capacidad de las características demográficas de los pacientes, pruebas cognitivas, genotipo APOE, metabolismo de glucosa regional cerebral, biomarcadores de LCR y varias combinaciones de estas medidas para predecir aquellos pacientes que podrían desarrollar demencia por EA.

Se utilizó la diferencia de $-2 \log \text{likelihood}$ (-2LL) para comparar estadísticamente la capacidad predictiva de varios modelos con diferente número de variables independientes.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, los que progresaron a demencia por EA y los que permanecieron con DCL o tuvieron una recuperación del estado cognitivo tras la finalización del seguimiento.

Se comprobó una progresión a demencia debida a EA en 26 pacientes, 41 permanecieron estables en el DCL, 10 experimentaron una mejoría, con una progresión de su estado cognitivo hacia la normalidad y 6 pacientes progresaron a otros tipos de demencias –1 paciente diagnosticado de DFT, otro diagnosticado de enfermedad de Parkinson y 4 pacientes diagnosticados de DV–. Estos 6 pacientes no fueron incluidos en el análisis de resultados al ser el objetivo del estudio la EA.

Se realizó un análisis de regresión logística univariable, multivariable en tres etapas y un análisis de regresión de Cox.

En el análisis univariable, los datos de la curva ROC de las dos variables seleccionadas para el modelo predictivo mostraron un mejor resultado de la tasa de metabolismo de la glucosa cerebral frente a la tau-t en LCR.

En el análisis de regresión logística multivariable, el modelo predictivo de progresión de EA que obtuvo los mejores resultados fue la combinación del metabolismo de glucosa parietal y la tau-t en LCR.

Los autores concluyeron que la combinación de la evaluación del metabolismo regional de la glucosa con la evaluación de los biomarcadores en LCR podría mejorar significativamente la capacidad predictiva preclínica de cada método evaluado por separado, y que el genotipo APOE no contribuyó a mejorar la predicción de EA en pacientes con DCL.

Hatashita 2013⁶³: estudio que evaluó el diagnóstico de EA en pacientes con DCL mediante el empleo de PET con biomarcadores β A y ^{18}F -FDG. La población de estudio procedía de una clínica de memoria. Se incluyeron 68 participantes. Se excluyeron pacientes con demencia y otras patologías que pudiesen dar lugar a un deterioro cognitivo —enfermedades neurodegenerativas, vasculares, depresivas, traumáticas, comorbilidades médicas y enfermedades mixtas—. A todos los participantes se les realizó al inicio del estudio una evaluación neurológica y neuropsicológica, así como un examen de neuroimagen mediante RM y PET con ^{11}C -PIB y ^{18}F -FDG. La exploración con PET fue realizada el mismo día que las pruebas para la determinación del estado cognitivo. Se administró ^{18}F -FDG a los 60 minutos de la inyección IV del radiotrazador ^{11}C -PIB. Los niveles de retención de PIB fueron determinados por la proporción de volumen de distribución (*distribution volume ratio* DVR). Para la cuantificación de ^{18}F -FDG se utilizó un parámetro semicuantitativo, el valor de captación estandarizado (SUV, *standardized uptake value*) para la misma región cortical, refiriéndose el metabolismo de la glucosa cerebral como la proporción de SUV (SUVR).

Se calcularon variables de validez clínica para las imágenes obtenidas con PET ¹¹C-PIB y PET ¹⁸F-FDG. Además, se valoró el efecto de la edad y el genotipo APOE como variables confusoras.

Los autores sugirieron que un biomarcador positivo $-\beta$ A o FDG- en la región cortical del precúneo tiene el mayor grado de confianza como marcador de progresión a EA en pacientes con DCL.

A continuación se muestra en la Tabla 1 un resumen de las características principales de los estudios primarios y en la Tabla 2 las características técnicas de la intervención realizada en estos estudios.

Tabla 1. Características generales de los estudios prospectivos						
Autor Año	Diseño Período de seguimiento	Población (n) Edad, sexo	Criterios diagnósticos		Intervención Comparador	
			DCL	DEMENCIA		
Grimmer 2016	Estudio prospectivo	n = 28 Edad (media ± DE) = 67,1 ± 7,3 Edad (rango) = 50 – 78 Mujeres = 14 (50 %) Hombres = 14 (50 %)	CDR al inicio 0,5 Winblad 2004	<i>The Lund and Manchester Groups</i> 1994 NINCDS-ADRD 2011 CDR > 0,5	Intervención PET ¹⁸ F-FDG Comparador PET ¹¹ C-PIB	
	Periodo de seguimiento 2 años					
Cerami 2015	Estudio prospectivo	n = 45 Edad (media ± DE) = 70,6 ± 5,7 Mujeres = 26 (58 %) Hombres = 19 (42 %)	CDR al inicio 0,5 Petersen 2009 NIA-AA 2011	Dubois 2010 McKeith 2005 Gorno-tempini 2011 NIA-AA 2011 Rascovsky 2011 Armstrong 2013	Intervención PET ¹⁸ F-FDG Comparador β A ₄₂ , tau-1 y tau-p en LCR	
	Periodo de seguimiento 28,5 ± 7,8 meses (cada 6 meses)					
Ito 2015	Estudio prospectivo	n = 114 Edad (media ± DE) = 70,8 ± 7,5 Edad (rango) = 50 – 80 años Mujeres = 64 (56 %) Hombres = 50 (44 %)	CDR al inicio 0,5 MMSE ≥ 24 GDS ≤ 10 WMSR-LM I ≤ 13 LM II A y B ≤ 8	NINCDS-ADRD 2011 CDR ≥ 1	Intervención PET ¹⁸ F-FDG Comparador RM	
	Periodo de seguimiento 3 años					
Choo 2013	Estudio prospectivo	n = 83 Edad < 65 años DCL estable 59,7 ± 7,5 DCL - EA 63,5 ± 8,2 Mujeres = 43* Hombres = 34*	Petersen 1989	DSM-IV NINCDS-ADRD 1984	Intervención PET ¹⁸ F-FDG Comparador tau-t en LCR	
	Periodo de seguimiento 1,6 – 161,7 meses					
Hatashita 2013	Estudio prospectivo	n = 68 Edad (rango) = 50 – 90	NIA-AA 2011	NINCDS-ADRD 1984	Intervención PET ¹⁸ F-FDG Comparador PET ¹¹ C-PIB	
	Periodo de seguimiento 19,2 ± 7,1 meses					

DCL: deterioro cognitivo leve; DE: desviación estándar.
* no se especifica el género de 6 pacientes.

Tabla 2. Características técnicas de la intervención							
Autor Año	Descripción técnica	Dosis de ¹⁸ F	Análisis de la imagen		Momento de realización y duración del tiempo de adquisición	Puntos de corte	Corrección de la atenuación
			Automatizado	Manual			
Grimmer 2016	No referida	370 MBq	Módulo PALZ software PMOD	Dos evaluadores expertos Se utilizó el programa Neurostat para comparar las imágenes con una base de datos normalizada	Momento de realización: no referido Duración: no referida	11 089 vóxeles	RM
Cerami 2015	<i>Discovery STE (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) multi-ring PET tomography (PET- CT) system</i>	185 – 250 MBq	Construcción de t-map con software SPM5	No aplicable	Momento de realización: En los primeros 6 meses desde la visita inicial Duración: 15 minutos	Se consideró un resultado positivo cuando se observó un hipometabolismo de glucosa en más de 100 vóxeles	TAC
Ito 2015	Se utilizaron 7 aparatos diferentes dependiendo del centro de realización de la prueba	254 ± 107 MBq	Módulo PALZ software PMOD	Tres evaluadores software 3D-SSP para generar mapas de puntuación z	Momento de realización: No referido Duración: variable según el centro, entre 2 y 20 minutos (mediana: 10 min)	1,03 (basado en los datos de la curva ROC)	TAC
Choo 2013	GEMS 2048-15 GEMS 4096-15WB <i>General Electric Medical Systems</i> WI, USA Siemens ECAT EXACT HR+ scanner CTI PET <i>systems Inc</i>	No referida	Cálculo de tasa de metabolismo regional de glucosa en 5 ROI, asistido por software SPM8	No aplicable	Momento de realización: No referido Duración: 60 minutos	Basado en los datos de la curva ROC	Origen externo GE
Hatashita 2013	Siemens ECAT ACCEL scanner 3D	249.9 ± 28.8 MBq	Cálculo de SUVR asistido por software PMOD*	No aplicable	Momento de realización: En la primera visita Duración: 15 minutos	SUVR ≤ 0.99	RM

* Lectura semicuantitativa. PALZ: PMOD Alzheimer Discrimination Tool; SPM: Statistical Parametric Mapping; ROI: Region of interest; SUVR: Standard Uptake Value Ratio.

Estudios con datos de registros de pacientes

Se localizó un grupo de estudios que presentaron las siguientes características comunes:

- La población de estudio procedía de registros prospectivos.
- Los registros no habían sido específicamente diseñados para un estudio concreto.
- El acceso a la información del registro y la validación de la tecnología se realizó de manera retrospectiva.
- La mayoría de estos estudios no mostraron un número de registro de los pacientes incluidos, por lo que no se pudo descartar la duplicidad de los datos.

Dada la profusión de literatura basada en una población con las características reseñadas, se ha considerado la inclusión de un resumen de este tipo de estudios como parte importante de la evidencia localizada sobre el uso de PET ¹⁸F-FDG en pacientes con sospecha de EA, aunque los resultados de validez diagnóstica no han sido considerados para la síntesis de resultados, al no cumplir los criterios de inclusión seleccionados para la elaboración de este informe.

A continuación, se expone un resumen de las características de los registros localizados:

ADNI (*Alzheimer's disease neuroimaging initiative*)

(<http://adni.loni.usc.edu>)

Registro longitudinal prospectivo que fue creado en el año 2003 por el NIA (*National Institute on Aging*), el NIBIB (*National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*), la FDA (*Food and Drug Administration*), compañías farmacéuticas privadas y organizaciones sin ánimo de lucro. El objetivo principal de ADNI fue probar si la imagen de RM, la PET, otros marcadores biológicos y la evaluación neuropsicológica y clínica podían ser combinadas para medir la progresión de DCL y detectar la EA precoz. Las poblaciones registradas en ADNI podrían ser utilizadas en futuros ensayos sobre tratamientos.

Los participantes fueron reclutados en más de 50 centros de EEUU y Canadá. En una fase inicial se reclutaron 800 adultos que cumplían las siguientes características:

- Edades comprendidas entre los 55 y los 90 años.
- 200 personas de edad avanzada con estado cognitivo normal a los que se les realizó un seguimiento durante 3 años.

- 400 participantes con DCL que fueron seguidos durante 3 años.
- 200 personas con EA precoz que fueron seguidas durante 2 años.

A todos los participantes incluidos se les realizó una evaluación neuropsicológica exhaustiva, extracción de sangre para genotipado APOE y RM estructural.

A un subgrupo de pacientes se les realizó una punción lumbar o PET ¹¹C-PIB y a la mitad de los participantes se les realizó PET ¹⁸F-FDG. Todos los participantes tuvieron una revisión anual y los pacientes con DCL fueron visitados cada 6 meses durante un periodo de tiempo entre 12 y 48 meses para evaluar la conversión a demencia.

TOMC (*translational outpatient memory clinic*): base de datos perteneciente al Instituto científico de investigación y atención de la enfermedad de Alzheimer (IRCCS) del Centro *San Giovanni di Dio Fatebenefratelli* de Brescia (Italia), que se constituyó en el año 2006 y en el que participó un equipo multidisciplinar de especialistas en neurología, geriatría, neuropsicología, biología, neurofisiología, genética y expertos neurocientíficos en análisis de imagen. Los pacientes fueron autorreferidos o derivados por médicos generales o especialistas por trastorno de memoria u otros trastornos cognitivos no explicables por enfermedades cerebrales focales, físicas, psiquiátricas o metabólicas. A todos los participantes se les realizó una evaluación clínica y cognitiva, análisis de sangre para detección de genotipo APOE, RM de alta resolución, PET ¹⁸F-FDG y punción lumbar. El diagnóstico se basó en criterios clínicos (Petersen 1999 para el DCL y NINCDS-ADRDA McKhann 1984 para la demencia por EA) sin tener en cuenta la potencial positividad para los biomarcadores. A los pacientes con DCL se les programaron visitas de seguimiento cada 12 meses (media de seguimiento 26 ± 12 meses) hasta el desarrollo de demencia por EA.

Proyecto EADC-PET (Proyecto PET Consorcio Europeo de la enfermedad de Alzheimer)

(http://www.eadc.info/sito/pagine/a_01.php?nav=a)

Se inició durante la reunión de EADC celebrada en Amsterdam en 2007. Hasta el momento, han participado 5 centros pertenecientes a 4 países:

- Unidad clínico-neurofisiológica. Departamento de Neurociencias, oftalmología y genética. Universidad de Génova. Italia.
- Laboratorio de Neuroepidemiología y de neuroimagen. Centro San Giovanni Di Dio. Brescia. Italia.
- Hospital clínico Rechts der Isar de la Universidad Técnica de Múnich. Alemania.

- Departamento de Medicina Nuclear e investigación de PET. Centro médico universitario VU de Amsterdam. Holanda.
- Servicio de Neurología y Neuropsicología. Área de neurociencias clínicas. Universidad del mediterraneo y centro de resonancia magnética, biológica y médica. Marsella. Francia.

En este proyecto se realizó el seguimiento de pacientes con DCL amnésico y recogida de datos sobre PET ¹⁸F-FDG, RM, información neuropsicológica, genética y clínica. Además, desde el año 2015, 12 centros participantes en el proyecto han incorporado imágenes con PET amiloide y datos clínicos de personas asintomáticas, pacientes con DCL y pacientes con demencia. La información fue descargada en un servicio File Transfer (FTP) en el servidor de la Universidad de Génova.

Valoración de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia de los documentos incluidos fue valorada con la escala AMSTAR para la revisión sistemática y con QUADAS-2 para los estudios prospectivos, ya que todos presentaron resultados de validez diagnóstica.

La revisión sistemática y uno de los estudios prospectivos fueron categorizados de alta calidad^{44,59}. Un estudio fue considerado de calidad moderada⁶⁰ y los 3 estudios restantes se consideraron de calidad baja debido a deficiencias relacionadas con la selección de pacientes, cegamiento de los evaluadores y análisis de datos⁶¹⁻⁶³.

En los 4 estudios clasificados con una calidad moderada-baja, los problemas metodológicos detectados en cada uno de los dominios de QUADAS-2 fueron los siguientes:

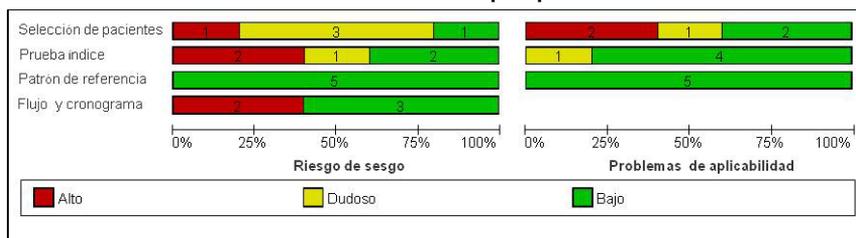
- Dominio 1:
 - Riesgo de sesgo: información insuficiente respecto a la selección de pacientes en los 4 estudios⁶⁰⁻⁶³.
 - Problemas de aplicabilidad: en dos estudios los pacientes procedían de clínicas de memoria^{60,63}. En un estudio solo se incluyeron pacientes con DCL amnésico, al utilizar los criterios de Petersen publicados en 1999 para el diagnóstico de DCL⁶².
- Dominio 2: en 2 estudios no se especificaron previamente los puntos de corte, por lo que se consideró un alto riesgo de sesgo en ellos^{61,62}. Uno de los estudios presentó problemas para la aplicabilidad al elaborar un perfil específico para la detección de EA y DLB⁶¹.

- Dominio 3: aunque 2 estudios no especificaron si realizaron cegamiento de los evaluadores para la prueba de estudio en el diagnóstico de demencia, no se consideró que representara un riesgo de sesgo, puesto que en todos los estudios el diagnóstico de demencia estuvo basado en criterios clínicos predefinidos^{62,63}. No se detectaron problemas de aplicabilidad en ninguno de los estudios.
- Dominio 4: en uno de los estudios⁶¹ se excluyó del análisis de los datos al 20 % de los pacientes y en otro⁶² al 7 % por lo que su riesgo de sesgo fue considerado alto.

Una información más detallada de cada estudio se presenta en el Anexo 6.

A continuación, se presenta en la tabla 3 un resumen de la calidad de los estudios prospectivos con los datos obtenidos con la herramienta QUADAS-2.

Tabla 3. Resumen de la calidad de los estudios prospectivos



Resultados clínicos

Resultados de seguridad

No se localizaron documentos relacionados con la seguridad de PET ¹⁸F-FDG en la búsqueda sistemática realizada en las diferentes bases de datos ni en la búsqueda manual. Tampoco aportaron resultados sobre la seguridad los estudios incluidos para la síntesis de resultados.

Resultados de validez diagnóstica

De los 5 estudios prospectivos localizados, 4 de ellos presentaron resultados de validez clínica y solo uno mostró datos sobre validez analítica.

El único estudio prospectivo que incluyó datos sobre validez analítica presentó un resultado de $\kappa = 0,89560$.

En la Tabla 4 se muestran los resultados sobre validez clínica.

Estudios en marcha

Se han localizado dos estudios en marcha que han abordado el papel de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con DCL que se resumen a continuación.

Molecular Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID) II (NCT02317250)¹¹⁹: estudio en marcha con fecha de finalización prevista en 2022. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de 1500 pacientes que tiene como objetivo demostrar si el diagnóstico basado en cambios cerebrales moleculares puede mejorar los resultados en salud de los pacientes geriátricos con cambios en la capacidad cognitiva, comparado con niveles previos de la función cerebral. A todos los pacientes se les realizará PET amiloide y PET ^{18}F -FDG. Las principales medidas de resultados son la tasa de cambios en los resultados de las pruebas psicológicas, utilización de los recursos sanitarios, resultados de la imagen PET FDG y PET amiloide comparando el diagnóstico con el realizado antes y después de un seguimiento previsto de 2 años, y la tasa de prescripción de terapia específica para EA.

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3 Protocol (ADNI-3). (NCT02854033)¹²⁰: estudio en marcha de cohorte prospectivo con fecha de finalización prevista en 2021. El objetivo general de este estudio es determinar la relación entre las características clínicas, cognitivas y biomarcadores bioquímicos de imagen y genéticos, en todas las etapas de la EA, continuando las iniciativas previas ADNI 1, ADNI-GO y ADNI-2.

Además de estos dos estudios en marcha, se han identificado dos estudios finalizados que aún no han publicado sus resultados y de los que se expone un resumen a continuación.

Early Diagnosis of Alzheimer-like Dementia: Benefit of MRI and PET Imaging (NCT01815112)¹²¹: ensayo clínico no aleatorizado con 60 pacientes que utilizó la RM para la evaluación del flujo sanguíneo y del LCR cerebral y la PET para evaluar el metabolismo de glucosa en la sustancia gris y blanca, así como en el plexo coroideo, en pacientes diagnosticados de EA mediante criterios clínicos y pruebas neuropsicológicas convencionales. Este estudio finalizó en abril de 2014.

Early Detection of Mild Cognitive Impairment in Individual Patients (NCT00243451)¹²²: estudio observacional prospectivo de casos-control cuyo objetivo fue evaluar si el índice de deterioro cognitivo (CDI) en la PET ^{18}F -FDG era capaz de detectar lesiones sutiles y compararlo con un análisis estándar de un médico especialista en medicina nuclear. Este estudio finalizó en 2011.

Discusión

Los criterios diagnósticos actualizados proponen el uso de la PET ^{18}F -FDG en la fase prodrómica de la EA para predecir la progresión en los pacientes con DCL. La NIA-AA incluye la PET ^{18}F -FDG como parte de los criterios diagnósticos, considerándola dentro de los marcadores de lesión neuronal¹. Sin embargo, el IWG lo considera un marcador topográfico con insuficiente especificidad y por tanto, lo excluye del algoritmo diagnóstico, aunque considera que podría ser utilizado para medir la progresión de la enfermedad².

Para la elaboración de este informe, la búsqueda de documentación dirigida a localizar estudios sobre validez (clínica y analítica) y utilidad de la PET ^{18}F -FDG, permitió la localización de una revisión sistemática⁴⁴ y 5 estudios prospectivos⁵⁹⁻⁶³, que valoraban el rendimiento diagnóstico de esta tecnología en la fase prodrómica de la EA.

La **calidad metodológica** de la revisión sistemática y de uno de los estudios prospectivos fue alta^{44,59}, aunque los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática presentaron una pobre calidad metodológica. En cuanto al estudio prospectivo de alta calidad, presentó un tamaño muestral insuficiente para asegurar una adecuada potencia¹²³. Un estudio presentó una calidad moderada y los 3 estudios primarios restantes presentaron una calidad baja. Las deficiencias principales detectadas en estos estudios estuvieron relacionadas con la información sobre la selección de pacientes, los puntos de corte para categorizar los resultados no definidos con anterioridad a la realización del estudio y la falta de cegamiento de los datos de la prueba de referencia durante la interpretación de la prueba de estudio.

Para la **selección de los estudios**, se definieron los criterios de inclusión y exclusión siguiendo los elementos descritos en la pregunta PICOd. No se definió ningún comparador, para no considerar ninguna alternativa específica a la prueba diagnóstica de la intervención.

No se incluyeron estudios procedentes de registros prospectivos de pacientes que hubieran realizado un acceso a la información y un análisis retrospectivo de los datos. Además, fueron excluidos de este informe aquellos estudios que evaluaban modelos de aprendizaje automático. Se detectó una gran variabilidad de este tipo de modelos de los que se desconoce si han sido validados previamente. Los modelos de aprendizaje automático están basados en un grupo de variables comunes que son aplicadas a los pacientes con el objetivo de predecir una enfermedad. Presentan como diferencia importante respecto a los métodos estadísticos

tradicionales –por ejemplo los modelos de regresión logística– la capacidad para hacer predicciones de datos no observados¹²⁴. Además, no se dispone de suficientes resultados en salud procedentes de estudios comparativos de efectividad respecto a esta tecnología y, dado que se están desarrollando normas específicas para mejorar su aplicación en la investigación biomédica, se ha considerado que los modelos predictivos de aprendizaje automático requerirían una investigación que está fuera del alcance de este informe^{124, 125}.

Las **características de la población** en los diferentes estudios fueron heterogéneas con respecto a la edad, procedencia y criterios diagnósticos utilizados en la fase de DCL. La edad de los pacientes incluidos en los 5 estudios prospectivos presentó un rango entre 50 y 90 años y la media de edad en la revisión sistemática fue de 70 años, con edades comprendidas entre 64 ± 9 en la muestra más joven y $78,3 \pm 5$ en la muestra de mayor edad. Las características de los pacientes más jóvenes pueden ser muy diferentes a las de los pacientes de mayor edad y podrían existir factores confusores que determinarían una variabilidad en los resultados, debido a que la incidencia de demencia aumenta exponencialmente con la edad⁵. Esta interacción con la edad se ha tenido en cuenta en los 2 estudios que realizaron modelos de regresión logística^{61,62}. La procedencia de la población también fue heterogénea; tanto en la revisión sistemática como en los estudios prospectivos, los participantes procedían de departamentos universitarios, clínicas o centros de investigación y clínicas de memoria. Dos estudios prospectivos seleccionaron a los pacientes de clínicas de memoria^{61,63}. Esta procedencia pudo introducir un riesgo de sobreestimación del rendimiento diagnóstico al aumentar la probabilidad de presentar la condición de interés¹²⁶.

Para el **diagnóstico de DCL** se combinaron diferentes escalas neuropsicológicas y criterios clínicos. En la revisión sistemática el diagnóstico de DCL en los estudios incluidos, se realizó por cualquiera de los criterios de Petersen, una puntuación de CDR = 0,5 o cualquiera de las definiciones propuestas por Matthews 2008⁴⁴. En los estudios prospectivos se utilizaron diferentes versiones de los criterios de Petersen^{60,62}, la *Global Deterioration Scale* (GDS)⁶¹ y una puntuación de 0,5 en CDR⁵⁹⁻⁶¹. Los criterios actualizados de NIA-AA se utilizaron en dos estudios^{60,61}. El estudio de Grimmer fue el único que utilizó una versión de los criterios basados en el IWG junto a una puntuación de CDR = 0,5⁵⁹. La heterogeneidad en el diagnóstico inicial pudo originar una variabilidad de resultados de la prueba diagnóstica como consecuencia de una diferencia de las características de los pacientes. La inclusión exclusiva de pacientes con DCL amnésico también pudo sobreestimar la validez clínica de la

prueba, ya que en este tipo de pacientes los patrones hipometabólicos parecen ser más claros que en los pacientes con afectación de funciones cognitivas diferentes a la memoria²³. Por tanto, el efecto podría estar sobreestimado en los estudios que solo incluyen a pacientes con DCL amnésico^{61,62} con respecto a los estudios que incluyen ambos tipos de pacientes^{59,60,63} y con respecto a la práctica clínica.

La **intervención** realizada en los 5 estudios prospectivos presentó heterogeneidad respecto al modelo de PET utilizado, aunque el procedimiento de realización de la prueba fue similar, siguiendo los protocolos estandarizados. En un estudio no se especificó el modelo PET utilizado⁵⁹ y en tres estudios no se especificó el momento de realización de la prueba^{59,61,62}. Se encontró variabilidad con respecto al punto de corte utilizado para determinar un resultado como positivo y su descripción previa en los estudios incluidos en la revisión sistemática y en los estudios prospectivos. Se definió previamente un punto de corte en 3 estudios, aunque la medida utilizada fue diferente en cada uno de ellos^{59,60,63}. En dos estudios se estableció el punto de corte o umbral mediante la curva ROC, a partir de los datos obtenidos en cada uno de los estudios^{61,62}. El valor de punto de corte óptimo obtenido de la curva ROC fue calculado mediante el índice Youden, seleccionando el mejor valor dentro de todos los posibles puntos de corte a partir de los resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos en los participantes del estudio. Este cálculo, además de constituir un riesgo de sesgo por no establecer previamente el valor del umbral, puede generar una sobreestimación de la S y E de la prueba de estudio especialmente en estudios con un pequeño tamaño muestral¹²⁶.

La interpretación de las imágenes se hizo de manera automatizada y visual en 2 estudios^{59,61}, realizándose solo una interpretación cuantitativa o semi-cuantitativa en los 3 estudios restantes^{60,62,63}. Los resultados obtenidos mediante la interpretación visual fueron heterogéneos, con un VPP entre 20 y 60 % y un VPN entre 65 y 95 %, aunque la exactitud diagnóstica general fue similar en los dos estudios –entre 53,6 % y 67,9 % en el estudio de Grimmer *et al.*⁵⁹ y 68 % en el estudio de Ito *et al.*⁶¹–. En la lectura automatizada se utilizaron varios programas informáticos para la interpretación de las imágenes; en un estudio se utilizó un parámetro semicuantitativo⁶³ y en los 4 estudios restantes se utilizaron 3 parámetros cuantitativos diferentes^{59,62}. Con las técnicas automatizadas (tanto cuantitativas como semicuantitativas) se obtuvo una sensibilidad entre 61 % y 93,3 %, una especificidad entre 23,6 % y 91 %, un VPP entre 36,8 % y 86 %, un VPN entre 73 % y 81,8 % y una exactitud diagnóstica general entre 50 % y 77 %.

Los **resultados** de rendimiento diagnóstico de los estudios prospectivos, al igual que los detectados en los estudios incluidos en la revisión sistemática, son heterogéneos.

En la revisión sistemática, los resultados de sensibilidad y especificidad para la conversión de DCL a demencia tuvieron un amplio rango –sensibilidad entre 25 % y 100 % y especificidad entre 15 % y 100 %–.

No fue posible el cálculo de los coeficientes de probabilidades y de la ORD en el estudio de Grimmer, ya que aportaron resultados dudosos, además de los resultados positivos y negativos, por lo que no se pudo elaborar una tabla de contingencia 2 X 2. El estudio de Ito *et al.* utilizó tres patrones de demencia para la PET y combinó dos de ellos (P1 y P1+) como un patrón EA/DLB para calcular el rendimiento diagnóstico por lo que los datos aportados por los autores corresponden a estas dos enfermedades y no a la EA exclusivamente⁶². Por este motivo tampoco se calculó en este caso los coeficientes de probabilidades ni la ORD.

Los resultados de ORD calculados en 2 estudios y los aportados por otros dos mostraron unos valores entre 1,7 y 28,2. El estudio de Ito presentó los valores de ORD a los dos años de seguimiento, con un IC del 95 % muy amplio (6,02 – 132,57)⁶¹. Otro estudio presentó un IC entre 1,27 y 2,40⁶². La ORD relaciona la oportunidad de una prueba positiva entre los enfermos frente a una prueba positiva entre los sanos, por tanto, los pacientes con una prueba PET ¹⁸F-FDG positiva tendrían una oportunidad de progresar a demencia por EA entre 1,7 y 25 veces más frente a los pacientes con una prueba positiva que no progresan. El valor de ORD a menudo varía de acuerdo con la elección del umbral o punto de corte, dado que la S y E están condicionadas en diferente grado al punto de corte seleccionado^{127,128}.

Debido a la variabilidad en los resultados, no fue posible el análisis de la exactitud de la tecnología para diagnosticar otras enfermedades neurodegenerativas y diferenciarlas de la EA, aunque se mostraron resultados para estas patologías en 4 estudios⁵⁹⁻⁶².

Como limitaciones importantes de los estudios incluidos, hay que destacar que, en ninguno de ellos se realizó una confirmación histopatológica como prueba de referencia. Asimismo, se han detectado deficiencias en la selección de los pacientes y el tamaño muestral.

Las limitaciones de este informe incluyen la ausencia de una búsqueda específica sobre seguridad de esta tecnología, por lo que podría no haberse recuperado algún estudio relacionado con esta. Además, no se exploró la curva de aprendizaje de la prueba de estudio y las necesidades de formación y entrenamiento para su realización e interpretación, lo que

constituye un factor importante para disminuir la variabilidad inter e intraobservador. No se analizaron los estudios primarios de la revisión sistemática incluida⁴⁴ ni los resultados relacionados con otras variables asociadas a la progresión de la EA, como el genotipo APOE y la edad. Tampoco se analizaron los datos procedentes de otras pruebas de imagen.

Durante el proceso de elaboración de este informe, se publicó un documento relacionado con la pregunta de investigación en la agencia gubernamental de Quebec¹²⁹. Un resumen de este informe se ha incorporado en la tabla del anexo 4.

Lagunas de conocimiento

Tras la elaboración del informe, los autores identificaron y propusieron diversas líneas de investigación futura que podrían generar evidencia científica que ayudase a la toma de decisiones en la práctica clínica.

En la actualidad, el curso evolutivo de la EA en sus diferentes etapas y, concretamente, el periodo de tiempo que transcurre entre la fase prodrómica y la fase de demencia no se conoce con exactitud.

Este dato podría influir en los resultados de validez clínica de la prueba, ya que un resultado positivo en la prueba índice y un resultado negativo en la prueba de referencia provocarían una infraestimación de la validez clínica si las pruebas diagnósticas se realizaran en una fase precoz de la enfermedad y el paciente progresara posteriormente a la fase de demencia.

En otro sentido, el seguimiento de pacientes durante un largo periodo de tiempo presenta dificultades de diagnóstico etiológico, relacionadas con la comorbilidad y la posibilidad de interacción entre factores que intervengan en el desarrollo de diferentes patologías, especialmente en pacientes de edad avanzada, en los que la demencia es más frecuente. Además, en la actualidad no se ha demostrado efectividad en ningún tratamiento que prevenga la progresión a EA en pacientes diagnosticados de DCL, por lo que un resultado falso positivo tendría importantes consecuencias derivadas del uso de fármacos no exentos de efectos secundarios y para los que no se ha demostrado que intervengan en la evolución favorable de estos pacientes¹³⁰.

Otro aspecto importante es el desconocimiento de la causa de la EA y de los factores que podrían condicionar su presentación. Dichos factores podrían comportarse como factores confusores que podrían afectar a la exactitud de la prueba diagnóstica en un momento determinado de la

enfermedad, dificultando la determinación de la población de estudio más apropiada para el uso de esta tecnología.

La línea de investigación principal detectada está relacionada con tratar de disminuir la heterogeneidad en los criterios diagnósticos, la población incluida en los estudios y la interpretación de las imágenes. La reducción de esta heterogeneidad requeriría unificar la clasificación de las pruebas diagnósticas dentro de algoritmos de decisión para que puedan ser investigados. Se precisarían estudios de seguimiento con un tamaño muestral adecuado en los que la selección de pacientes se realice de manera aleatoria, junto al establecimiento de un punto de corte previo y estandarizado para el umbral diagnóstico y el control de los posibles factores de confusión con un análisis multivariable.

Se ha identificado la necesidad de estudios que evalúen variables de resultado relevantes para los pacientes, evitando las variables subrogadas o intermedias, puesto que en ninguno de los estudios incluidos se han localizado resultados finales relacionados con la efectividad de la prueba diagnóstica, como mortalidad, calidad de vida o satisfacción. Además, ninguno de los estudios localizados en este informe proporcionó información sobre eventos adversos derivados del uso de la PET ^{18}F -FDG por lo que se ha considerado la necesidad de estudios que evalúen la seguridad de esta tecnología.

Los modelos de aprendizaje automático que se están incorporando a la tecnología PET ^{18}F -FDG y otras pruebas de imagen con radiotrazadores, constituyen un tema de estudio no abordado en este informe y del que se requeriría una evaluación debido al uso cada vez más frecuente de estas técnicas en investigación médica.

Conclusiones

- La evidencia localizada sobre la validez clínica y analítica de la PET ^{18}F -FDG en pacientes en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, procede de una revisión sistemática de alta calidad y 5 estudios prospectivos con una calidad general moderada-baja.
- La evidencia disponible sobre la validez clínica de la PET ^{18}F -FDG presentó resultados heterogéneos en la revisión sistemática y en los 5 estudios prospectivos.
- Un estudio prospectivo de buena calidad metodológica, aunque de poca potencia, informó resultados de escasa validez clínica de la PET ^{18}F -FDG. Los 3 estudios de peor calidad presentaron discordancias en los resultados de validez clínica entre los estudios y en las distintas técnicas utilizadas en la interpretación de las imágenes.
- La evidencia disponible sobre la validez analítica procede de un estudio con 45 pacientes que muestra un valor del índice *kappa* de 0,89, por lo que la evidencia es insuficiente para demostrar el acuerdo interobservador en la interpretación visual o la concordancia entre los diferentes programas informáticos utilizados para la interpretación automatizada de las imágenes.
- No se ha localizado ningún resultado relacionado con la seguridad de la tecnología.
- No se ha localizado ningún resultado sobre efectividad clínica lo que impide valorar la utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG.
- La evidencia localizada reveló incertidumbres acerca del uso de la PET ^{18}F -FDG para el diagnóstico en la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer o para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas.

Referencias bibliográficas

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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 May;7(3):270-9.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29.
3. 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. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
4. Frey KA, Lodge MA, Meltzer CC, Peller PJ, Wong TZ, Hess CP, et al. ACR-ASNR Practice Parameter for Brain PET/CT Imaging Dementia. *Clin Nucl Med.* 2016 Feb;41(2):118-25.
5. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2016. Madrid: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad.2016.
6. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurologia.* 2016 Apr 26. pii: S0213-4853(16)30003-2.
7. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):63-75.e2.
8. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012 Jan;123(1):1-11.

9. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–17.
10. Wipplod 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 Jan;12(1):19-28.
11. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
13. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
14. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55.
15. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014 Mar;275(3):214-28.
16. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256:240–6.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington 2013.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7): 939–44.
19. 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 May;7(3):263-9.

20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-92.
21. Torosyan N, Silverman DHS. Neuronuclear Imaging in the Evaluation of Dementia and Mild Decline in cognition. *Seminars in nuclear medicine*. 2012;42(6):415-22.
22. Herholz K. Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2010 Nov;10(11):1667-73.
23. Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Murayama N, Ota K, Suzuki M, et al. Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Nov;27(11):1138-46.
24. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2616-35.
25. Borrado-Sánchez J, Cabrero-Fraile FJ. Tomografía por emisión de positrones (PET): fundamentos y limitaciones tecnológicas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010 Apr;85(4):129-30.
26. Martí-Climent JM, Prieto E, López Lafuente J, Arbizu J. Neuroimagen: Fundamentos técnicos y prácticos. *Rev Esp Med Nucl*. 2010 Jul-Aug;29(4):189-210.
27. Price JC. Molecular brain imaging in the multimodality era. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Jul;32(7):1377-92.
28. Kohan AA, Vercher Conejero JL, Gaeta MC, Pelegrí Martínez L, Ros PR. Tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética: presente y futuro. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013 May- Jun;32(3):167-76.
29. Banzo I, Jimenez-Bonilla J, Ortega-Nava F, Quirce R, Martinez-Rodriguez I, de Arcocha-Torres M, et al. Amyloid imaging with (11)C-PIB PET/CT and glucose metabolism with (18)F-FDG PET/CT in a study on cognitive impairment in the clinical setting. *Nucl Med Commun*. 2014;35(3):238-44.
30. Ficha Técnica Barnascan®. URL: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/68016/FT_68016.pdf.
31. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec;36(12):2103-10.

32. Waxman A, Herholz K, Lewis D, Herscovitch P, Minoshima S, Ichise M, et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for FDG PET brain imaging. 2009. URL:<http://snmmi.files.cms-plus.com/docs/Society%20of%20Nuclear%20Medicine%20Procedure%20Guideline%20for%20FDG%20PET%20Brain%20Imaging.pdf>
33. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34:303-13.
34. Gispert JD, Pascau J, Reig S, García-Barreno P, Desco M. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nucl*. 2003 Jan-Feb;22(1):43-53.
35. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):302-16.
36. Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JB, Fleisher AS, Reschke C, Lee W, et al. Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index. *Neuroimage*. 2011 May 1;56(1):52-60.
37. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2011 Jul;32(7):1207-18.
38. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. European Federation of the Neurologic Societies. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012 Dec;19(12):e131-40, 1487-501.
39. Royal College of Radiologists (RCR). Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. Londres, UK: RCR; 2016. URL: https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr16_3_pet-ct.pdf.
40. Food and Drugs Agency (FDA). FPL for approved NDA 21-870: Fludeoxyglucose F 18 injection. Silver Spring. 2014. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20306_FLUD EOXYGLUCOSE_prntlbl.pdf
41. Rodríguez-Rieiro C, Carreras-Delgado JL. Revisión de las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Criterios de uso adecuado. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339: b2700.
43. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
44. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. 18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010632.
45. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;15(7):10.
46. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. URL: <http://goo.gl/qhB7od>.
47. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9*. The Cochrane Collaboration, 2013. Disponible en: <http://srda.cochrane.org/>.
48. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model® for Diagnostic Technologies v. 1.0r.. Helsinki: Finohita; 2008. URL: <http://goo.gl/ovG4Rp>.
49. Sterne JAC, J.P.T. H, Reeves BC, on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0; 2014. URL: www.riskofbias.info.
50. 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.

51. Applegarth K et al. F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) for the diagnosis of Alzheimer's disease. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC). MSAC application 1195. 2015.
52. Villanueva G, López de Argumedo M. Diagnóstico y consumo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en el País Vasco.
53. Hulstaert F, et al. Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions for Alzheimer's Disease, a rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009.
54. Vlayen J, et al. La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2009.
55. Matchar et al. Positron Emission Tomography, Single Photon Emission Computed Tomography, Computed Tomography, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Spectroscopy and for the Diagnosis and Management of Alzheimer's Dementia. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.
56. Health Quality Ontario. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. Toronto: Health Quality Ontario (HQP). Ontario Health Technology Assessment Series (OHTAS) 14(1). 2014.
57. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract.* 2012 Feb;66(2):185-98.
58. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology.* 2004 Apr;231(1):73-80.
59. Grimmer T, Wutz C, Alexopoulos P, Drzezga A, Förster S, Förstl H, et al. Visual Versus Fully Automated Analyses of 18F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):204-7.
60. Cerami C, Della Rosa PA, Magnani G, Santangelo R, Marcone A, Cappa SF, et al. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *Neuroimage Clin.* 2014 Dec 5;7:187-94.
61. Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, et al.; SEAD-J Study Group. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(2):543-52.

62. Choo IH, Ni R, Schöll M, Wall A, Almkvist O, Nordberg A. Combination of 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(4):929-39.
63. Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction. *PLoS One.* 2013 Jun 14;8(6):e66877.
64. Adriaanse SM, Wink AM, Tijms BM, Ossenkoppele R, Verfaillie SCJ, Lammertsma AA, et al. The Association of Glucose Metabolism and Eigenvector Centrality in Alzheimer's Disease. *Brain Connect.* 2016;6(1):1-8.
65. Alexopoulos P, Kriett L, Haller B, Klupp E, Gray K, Grimmer T, et al. Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):684-9.
66. Araque Caballero MÁ, Brendel M, Delker A, Ren J, Rominger A, Bartenstein P, et al. Mapping 3-year changes in gray matter and metabolism in A β -positive nondemented subjects. *Neurobiol Aging.* 2015;36(11):2913-24.
67. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, Martí-Clement JM, García-Granero M, Lamet I, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Sep;40(9):1394-405.
68. Bertens D, Knol DL, Scheltens P, Visser PJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(5):511-22.
69. Bruck A, Virta JR, Koivunen J, Koikkalainen J, Scheinin NM, Helenius H, et al. [11C]PIB, [18F]FDG and MR imaging in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(10):1567-72.
70. Cabral C, Morgado PM, Campos Costa D, Silveira M, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Predicting conversion from MCI to AD with FDG-PET brain images at different prodromal stages. *Comput Biol Med.* 2015;58(doc, 1250250):101-9.
71. Caroli A, Prestia A, Wade S, Chen K, Ayutyanont N, Landau SM, et al. Alzheimer Disease Biomarkers as Outcome Measures for Clinical Trials in MCI. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(2):101-9.
72. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology.* 2015;84(5):508-15.

73. Chen X, Zhou Y, Wang R, Cao H, Reid S, Gao R, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Potential Clinical Value of Multiparametric PET in the Prediction of Alzheimer's Disease Progression. *PLoS One*. 2016 May 16;11(5):e0154406.
74. Cheng B, Liu M, Zhang D, Munsell BC, Shen D. Domain Transfer Learning for MCI Conversion Prediction. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(7):1805–17.
75. Coutinho AMN, Porto FHG, Zampieri PF, Otaduy MC, Perroco TR, Oliveira MO, et al. Analysis of the posterior cingulate cortex with [18F]FDG-PET and Naa/ml in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Correlations and differences between the two methods. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(4):385–93.
76. Dodge HH, Zhu J, Harvey D, Saito N, Silbert LC, Kaye JA, et al. Biomarker progressions explain higher variability in stage-specific cognitive decline than baseline values in Alzheimer disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):690–703.
77. Dukart J, Sambataro F, Bertolino A. Accurate Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease using Imaging, Genetic, and Neuropsychological Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(4):1143–59.
78. Ellis KA, Szoek C, Bush AI, Darby D, Graham PL, Lautenschlager NT, et al. Rates of diagnostic transition and cognitive change at 18-month follow-up among 1,112 participants in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL). *Int Psychogeriatrics*. 2014;26(4):543–54.
79. Fan Z, Okello AA, Brooks DJ, Edison P. Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 12):3685–98.
80. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*. 2013;81(5):487–500.
81. Galluzzi S, Geroldi C, Amicucci G, Bocchio-Chiavetto L, Bonetti M, Bonvicini C, et al. Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol*. 2013;260(2):640–50.
82. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, Picco A, Varrone A, Nordberg A, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017;52:183–95.

83. Gomar JJ, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Extension and refinement of the predictive value of different classes of markers in ADNI: four-year follow-up data. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):704–12.
84. Haight TJ, Landau SM, Carmichael O, Schwarz C, DeCarli C, Jagust WJ, et al. Dissociable effects of Alzheimer disease and white matter hyperintensities on brain metabolism. *JAMA Neurol*. 2013;70(8):1039–45.
85. Ithapu VK, Singh V, Okonkwo OC, Chappell RJ, Dowling NM, Johnson SC, et al. Imaging-based enrichment criteria using deep learning algorithms for efficient clinical trials in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2015;11(12):1489–99.
86. Kljajevic V, Grothe MJ, Ewers M, Teipel S, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Distinct pattern of hypometabolism and atrophy in preclinical and predementia Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(9):1973–81.
87. Knopman DS, Jack CR, Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Evolution of neurodegeneration-imaging biomarkers from clinically normal to dementia in the Alzheimer disease spectrum. *Neurobiol Aging*. 2016;46:32–42.
88. Lange C, Suppa P, Frings L, Brenner W, Spies L, Buchert R. Optimization of Statistical Single Subject Analysis of Brain FDG PET for the Prognosis of Mild Cognitive Impairment-to-Alzheimer's Disease Conversion. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(4):945–59.
89. Moodley KK, Perani D, Minati L, Della Rosa PA, Pennycook F, Dickson JC, et al. Simultaneous PET-MRI Studies of the Concordance of Atrophy and Hypometabolism in Syndromic Variants of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: An Extended Case Series. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(3):639–53.
90. Morbelli S, Brugnolo A, Bossert I, Buschiazzo A, Frisoni GB, Galluzzi S, et al. Visual versus semi-quantitative analysis of 18F-FDG-PET in amnesic MCI: an European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) project. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):815–26.
91. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2014;35(3):585–9.
92. Munoz-Ruiz MA, Hall A, Mattila J, Koikkalainen J, Herukka S-K, Vanninen R, et al. Comparing predictors of conversion to Alzheimer's disease using the disease state index. *Neurodegener Dis*. 2014;13(2–3):200–2.

93. Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW, Nguyen GH, Gupta T, Wood P, et al. Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement.* 2013 May;9(3):e96-e105.
94. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H. Prediction of Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes: Stratification Based on Imaging Biomarkers. *J Alzheimer's Dis.* 2016;52(4):1385–401.
95. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H. Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods.* 2015;256(k9v, 7905558):168–83.
96. Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni GB, et al. Volume of interest-based [18F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *NeuroImage Clin.* 2015;7:34–42.
97. Pagani M, Giuliani A, Öberg J, Chincarini A, Morbelli S, Brugnolo A, et al. Predicting the transition from normal aging to Alzheimer's disease: A statistical mechanistic evaluation of FDG-PET data. *Neuroimage.* 2016;141:282–90.
98. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):499–508.
99. Presotto L, Ballarini T, Caminiti SP, Bettinardi V, Gianolli L, Perani D. Validation of (18)F-FDG-PET Single-Subject Optimized SPM Procedure with Different PET Scanners. *Neuroinformatics.* 2017 Apr;15(2):151-63.
100. Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology.* 2013;80(11):1048–56.
101. Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, et al.; Translational Outpatient Memory Clinic Working Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimers Dement.* 2013 Nov;9(6):677–86.
102. Prestia A, Caroli A, Wade SK, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement.* 2015;11(10):1191–201.

103. Rodriguez-Vieitez E, Leuzy A, Chiotis K, Saint-Aubert L, Wall A, Nordberg A. Comparability of [18F]THK5317 and [11C]PIB blood flow proxy images with [18F]FDG positron emission tomography in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;37(2):740–9.
104. Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, Almkvist O, Farid K, Schöll M, et al. Diverging longitudinal changes in astrogliosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139(3):922–36.
105. Schreiber S, Schreiber F, Lockhart SN, Horng A, Bejanin A, Landau SM, et al. Alzheimer Disease Signature Neurodegeneration and APOE Genotype in Mild Cognitive Impairment With Suspected Non-Alzheimer Disease Pathophysiology. *JAMA Neurol.* 2017.
106. Sohn BK, Yi D, Seo EH, Choe YM, Kim JW, Kim SG, et al. Comparison of regional gray matter atrophy, white matter alteration, and glucose metabolism as a predictor of the conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *J Korean Med Sci.* 2015;30(6):779–87.
107. Son S-J, Kim J, Seo J, Lee J-M, Park H. Connectivity analysis of normal and mild cognitive impairment patients based on FDG and PiB-PET images. *Neurosci Res.* 2015;98:50–8.
108. Sorensen L, Igel C, Liv Hansen N, Osler M, Lauritzen M, Rostrup E, et al. Early detection of Alzheimer's disease using MRI hippocampal texture. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(3):1148–61.
109. Teipel S, Grothe MJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Does posterior cingulate hypometabolism result from disconnection or local pathology across preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):526–36.
110. Teipel SJ, Kurth J, Krause B, Grothe MJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. The relative importance of imaging markers for the prediction of Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment - Beyond classical regression. *NeuroImage Clin.* 2015;8(101597070):583–93.
111. Torosyan N, Mason K, Dahlbom M, Silverman DHS. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in predicting rates of future cognitive and functional decline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;1–9.
112. Tripathi M, Tripathi M, Sharma R, Jaimini A, Md'Souza M, Saw S, et al. Functional neuroimaging using F-18 FDG PET/CT in amnesic mild cognitive impairment: A preliminary study. *Indian J Nucl Med.* 2013;28(3):129–33.
113. Trzepacz PT, Yu P, Sun J, Schuh K, Case M, Witte MM, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 2014 Jan;35(1):143–51.

114. Wang H-F, Tan L, Cao L, Zhu X-C, Jiang T, Tan M-S, et al. Application of the IWG-2 Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease to the ADNI. *J Alzheimer's Dis.* 2016;51(1):227–36.
115. 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. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):1045–56.
116. Yun HJ, Kwak K, Lee J-M. Multimodal discrimination of Alzheimer's disease based on regional cortical atrophy and hypometabolism. *PLoS One.* 2015;10(6).
117. Zhang Z, Huang H, Shen D. Integrative analysis of multi-dimensional imaging genomics data for alzheimer's disease prediction. *Front Aging Neurosci.* 2014;6.
118. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer PD. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2002 Jul 3;2:9.
119. Molecular Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MCI-ID) II. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02317250>
120. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3 (ADNI3) Protocol (ADNI3). En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02854033>
121. Early Diagnosis of Alzheimer-like Dementia: Benefit of MRI and PET Imaging. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01815112>
122. Early Detection of Mild Cognitive Impairment in Individual Patients. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243451>
123. Bacchetti P, Wolf LE, Segal MR, McCulloch CE. Ethics and sample size. *Am J Epidemiol.* 2005 Jan 15;161(2):105-10. Erratum in: *Am J Epidemiol.* 2005 Dec 15;162(12):1237.
124. Luo W, Phung D, Tran T, Gupta S, Rana S, Karmakar C, Shilton A, Yearwood J, Dimitrova N, Ho TB, Venkatesh S, Berk M. Guidelines for Developing and Reporting Machine Learning Predictive Models in Biomedical Research: A Multidisciplinary View. *J Med Internet Res.* 2016 Dec 16;18(12):e323.
125. Cabitza F, Rasoini R, Gensini GF. Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine. *JAMA.* 2017 Aug 8;318(6):517-518.2017.7.

126. Noel-Storr AH, McCleery JM, Richard E, Ritchie CW, Flicker L, Cullum SJ, et al. Reporting standards for studies of diagnostic test accuracy in dementia: The STARDdem Initiative. *Neurology*. 2014 Jul 22;83(4):364–73.
127. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Chapter 11: Interpreting results and drawing conclusions. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.9*. The Cochrane Collaboration, 2013. URL: <http://srdta.cochrane.org/>
128. Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem*. 2008 Apr; 54(4):729–37.
129. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Indications de la tomographie par émission de positrons. Québec, QC: INESSS; 2017.
130. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ*. 2013 Sep 9;347:f5125.

Anexos

Anexo 1. Sitios WEB de agencias consultadas

- POP Database (EUnetHTA).
- Páginas web de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).
- AETS del Instituto de Salud Carlos III.
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba).
- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña (AQuAS).
- Agencia de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud.
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).*
- *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Regione Emilia Romagna ASSR (Agenas).*
- *ASSR Regione Emilia Romagna, Regional Agency for Health and Social Care.*
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*
- *NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (NETSCC).*
- *French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé, HAS).*
- *German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI).*
- *Healthcare Improvement Scotland (HIS).*
- *Health Information and Quality Authority (HIQA).*

- *Hungarian Office for Health Technology Assessment (HunHTA).*
- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).*
- *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA).*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*
- *National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED).*
- *Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NOKC).*
- *Royal Australasian College of Surgeons (RACS).*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU).*
- *The National Health Care Institute (ZIN).*

Anexo 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Las estrategias de búsqueda efectuadas en las bases de datos referenciales MEDLINE y EMBASE fueron editadas por Ovid. Los criterios específicos utilizados para cada búsqueda se muestran a continuación.

Búsqueda MEDLINE

Límites: 2013 – abril 2017

- 1 exp Dementia
- 2 Cognition Disorders/
- 3 (alzheimer\$ OR dement\$).ti,ab.
- 4 ((cognit\$ OR memory OR cerebr\$ or mental\$) adj3 (declin\$ OR impair\$ OR los\$ OR deteriorat\$ OR degenerat\$ OR complain\$ OR disturb\$ or disorder\$)).ti,ab.
- 5 (forgetful\$ OR confused OR confusion).ti,ab.
- 6 MCI.ti,ab.
- 7 (prodromal AD OR prodromal alzheimer disease).ti,ab.
- 8 prodromal dementia.ti,ab.
- 9 SMC.ti,ab.
- 10 CIND.ti,ab.
- 11 MD.ti,ab.
- 12 LCD.ti,ab.
- 13 QD.ti,ab.
- 14 MNCD.ti,ab.
- 15 MCD.ti,ab.
- 16 ("N-MCI" OR "A-MCI" OR "M-MCI").ti,ab.
- 17 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
- 18 "Positron emission tomography".ti,ab.
- 19 *Positron-Emission Tomography/
- 20 PET.ti,ab.
- 21 "FDG-PET".ti,ab.
- 22 ("PET-FDG" OR "18f-fdg" OR "fdg uptake").ti,ab.
- 23 fluodeoxyglucose*.ti,ab.

24 fluorodeoxyglucose*.ti,ab.
 25 Fluorodeoxyglucose F18/
 26 ("fludeoxyglucose F18" OR "fludeoxyglucose-F18").ti,ab.
 27 OR /18-26
 28 glucose metabolism.ti,ab.
 29 hypometabolism.ti,ab.
 30 (CMRgl or rCMRglu).ti,ab.
 31 Biomarkers/me OR Neurodegenerative Disease/me OR
 neurodegeneration markers.ti,ab.
 32 28 OR 29 OR 30 OR 31
 33 17 AND 27 AND 32
 34 disease progression/
 35 (dement* OR alzheimer* OR AD OR MCI).ti,ab.
 36 exp *Dementia/
 37 35 OR 36
 38 37 AND 34
 39 27 AND 38
 40 33 OR 39
 41 exp Dementia/di
 42 32 AND 4
 43 40 OR 42
 44 (letter OR "case report*" OR "historical article*" OR (comment
 OR editorial OR in vitro OR news)).pt
 45 43 NOT 44
 46 animals/ NOT (animals/ and humans/)
 47 45 NOT 46
 48 limit 47 to (yr="2013 -Current" AND (english OR french OR
 italian OR portuguese or spanish))

Búsqueda Embase

Límites: 2013 – abril 2017

#1 dementia'/exp

#2 'cognitive defect'/exp

#3 alzheimer*:ti,ab OR dement*:ti,ab

#4 ((cognit* OR memory OR cerebr* OR mental*) NEAR/3 (declin* OR impair* OR los* OR deteriorat* OR degenerat* OR complain* OR disturb* OR disorder*)):ti,ab

#5 forgetful*:ti,ab OR confused:ti,ab OR confusion:ti,ab

#6 mci:ti,ab 23,764

#7 'prodromal ad':ti,ab OR 'prodromal alzheimer disease':ti,ab

#8 'prodromal dementia':ti,ab

#9 smc:ti,ab

#10 cind:ti,ab

#11 md:ti,ab

#12 lcd:ti,ab

#13 qd:ti,ab

#14 mncd:ti,ab

#15 mcd:ti,ab

#16 'n-mci':ti,ab OR 'a-mci':ti,ab OR 'm-mci':ti,ab

#17 #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 #16 673,589

#18 'positron emission tomography':ti,ab

#19 'positron emission tomography'/mj

#20 pet:ti,ab

#21 'fdg-pet':ti,ab

#22 'pet-fdg':ti,ab OR '18f-fdg':ti,ab OR 'fdg uptake':ti,ab

#23 fluodeoxyglucose*:ti,ab

#24 fluorodeoxyglucose*:ti,ab

#25 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp

#26 'fluorodeoxyglucose f 18':ti,ab OR 'fludeoxyglucose-f18':ti,ab

#27 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26

#28 'glucose metabolism':ti,ab

#29 hypometabolism:ti,ab
#30 cmrgl:ti,ab OR rcmrglu:ti,ab
#31 'biological marker'/de AND 'metabolism'/de
#32 'degenerative disease'/de AND 'metabolism'/de
#33 'neurodegeneration markers':ti,ab
#34 #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #
#35 #17 AND #27 AND #
#36 'disease course'/exp
#37 dement*:ti,ab OR alzheimer*:ti,ab OR ad:ti,ab OR mci:ti,ab
#38 'dementia'/mj
#39 #37 OR #38
#40 #36 AND #39
#41 #27 AND #40
#42 #35 OR #41
#43 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR
'short survey'/it
#44 #42 NOT #43
#45 #44 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([english]/lim
OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [portuguese]/lim OR
[spanish]/lim) AND [2013-2017]/py

Anexo 3. Lagunas de conocimiento y líneas de investigación

A continuación se muestra la tabla elaborada para identificar las lagunas de conocimiento detectadas durante la elaboración de este informe. Se incluyen tanto las áreas de incertidumbre no abordadas, como las cuestiones que han sido formuladas y no ha sido posible resolver con las referencias bibliográficas localizadas (líneas de investigación futura propuestas).

Indicación evaluada, lagunas de conocimiento detectadas en la elaboración de este informe y otras indicaciones no incluidas susceptibles de ser evaluadas en investigaciones futuras	
1. Indicación de la tecnología evaluada en este informe	
Población	Pacientes mayores de 18 años con síntomas compatibles con EA en estadio prodrómico, en los que las pruebas analíticas y de neuroimagen estructural –tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear– realizadas no han sido concluyentes
Intervención	PET con ¹⁸ F-FDG como radiomarcador
Comparador	Ningún comparador
Resultados	Eficacia diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, coeficiente de probabilidad o razón de verosimilitud, curva ROC, concordancia en variables continuas o categóricas, variabilidad intraobservador e interobservador Efectividad clínica: repercusión de la intervención en la progresión desde la fase prodrómica a la fase de demencia por EA. CVRS y mortalidad Seguridad: eventos adversos derivados del uso de la tecnología
2. Lagunas detectadas	
<ol style="list-style-type: none"> 1. La población evaluada en los estudios localizados es heterogénea, tanto en sus características como en la procedencia 2. En la intervención se ha detectado variabilidad en los puntos de corte utilizados para el diagnóstico y en la interpretación de la imagen, especialmente en lo que se refiere a los programas informáticos utilizados en la evaluación automatizada 3. Los resultados de eficacia diagnóstica son inconsistentes, expresando heterogeneidad de resultados entre los estudios 4. No se han localizado estudios sobre efectividad ni estudios que aborden específicamente la seguridad de la tecnología 5. Para cuantificar el valor diagnóstico adicional de la PET ¹⁸F-FDG se requerirían estudios de seguimiento con un tamaño muestral suficiente y análisis multivariable, que evaluaran la tecnología dentro de un algoritmo diagnóstico estandarizado 	
3. Indicaciones de la tecnología NO evaluadas en este informe	
Población:	no se ha evaluado la población que progresa a cualquier tipo de demencia y en especial a otras demencias diferentes a la EA
Intervención:	No se han incluido estudios cuyos resultados estuvieran basados en modelos de aprendizaje automático
Comparadores:	No se ha realizado una evaluación comparativa con otras técnicas de neuroimagen funcional y con otros biomarcadores
Resultados:	No se han localizado estudios enfocados a desenlaces claves, relevantes para los pacientes, evitando así las variables subrogadas o intermedias. En los estudios incluidos, no se han localizado resultados de variables orientadas al paciente, como la mortalidad o la calidad de vida relacionada con la salud
Adaptado de Puñal-Rioboo K 2016 ⁴² .	

Anexo 4. Documentos identificados en la búsqueda inicial y durante el proceso de elaboración del informe

TÍTULO Y FECHA	Resumen de las conclusiones
<p><i>Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) for the diagnosis of Alzheimer's disease</i>⁵¹. 2015</p>	<p>La MSCA (<i>Medical Services Advisory Committee</i>) no apoyó la financiación pública debido a la incertidumbre en el coste-efectividad en comparación con SPECT por información clínica comparativa débil y explicación poco clara del rendimiento de la imagen para mejorar los resultados en salud. La MSCA consideró que cualquier presentación de una nueva solicitud debía incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un análisis de los datos de PET ¹⁸F-FDG y SPECT de los pacientes del departamento de imagen molecular del Hospital Austin (Victoria) para evaluar la validez analítica con una muestra potencialmente más grande que los estudios comparativos existentes - Especificar más claramente los métodos de análisis de PET ¹⁸F-FDG y las características de la población de pacientes seleccionada (sospecha de estadio temprano de la EA) y limitar el servicio propuesto a un máximo de una vez por paciente y por año - Análisis de minimización de costes considerando los costes tanto para el programa de beneficiarios de Medicare como para los pacientes
<p>Diagnóstico y consumo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en el País Vasco⁵². 2013</p>	<p>Se realizó un análisis de las GPC publicadas a nivel nacional e internacional que abordaban el diagnóstico de EA. Se seleccionaron 3 GPC, para su inclusión en la revisión. Las tres guías coincidieron en que las técnicas de neuroimagen funcional SPECT y PET se podían emplear como complemento a la neuroimagen estructural para apoyar el diagnóstico o para ayudar a diferenciar entre diferentes tipos de demencia cuando el diagnóstico fuera incierto. No obstante, no se recomendaba el uso rutinario de las técnicas de neuroimagen funcional ni como prueba única de diagnóstico</p>
<p><i>Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions for Alzheimer's Disease, a rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA)</i>⁵³. 2009</p>	<p>Se revisaron los nuevos criterios para el diagnóstico de la EA, que incluían pruebas de confirmación de diagnóstico, entre las que se encontraban los patrones específicos en neuroimagen funcional con PET ¹⁸F-FDG. Los autores concluyeron que estas pruebas requerían más estandarización y la demostración de un beneficio diagnóstico más allá del rendimiento en el deterioro de memoria episódico, antes de ser incluidas en la rutina diagnóstica</p>

TÍTULO Y FECHA	Resumen de las conclusiones
<p><i>La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour. Health Technology Assessment (HTA)</i>⁵⁴. 2009</p>	<p>Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar la precisión diagnóstica y la eficacia clínica de la PET y PET/TC</p> <p>En relación con la EA, se evaluó la PET ¹⁸F-FDG en los pacientes con demencia por EA y en los pacientes con DCL. En las recomendaciones realizadas respecto a la utilidad de la PET ¹⁸F-FDG en pacientes con DCL se expresó que la PET parecía tener una moderada eficacia diagnóstica para detectar la EA en pacientes con DCL basándose en resultados heterogéneos (nivel 2). Se requirió que se especificara de manera más precisa el subgrupo de pacientes para los cuales tendría un impacto en la toma de decisiones clínicas</p>
<p><i>Positron Emission Tomography, Single Photon Emission Computed Tomography, Computed Tomography, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Spectroscopy and for the Diagnosis and Management of Alzheimer's Dementia</i>⁵⁵. 2004</p>	<p>No se localizó evidencia posterior a una evaluación que fue realizada con anterioridad, que respaldara el uso de la PET para distinguir la EA de otros diagnósticos. Se localizaron 3 estudios que sugerían que la PET ¹⁸F-FDG podría ser de utilidad para distinguir a los pacientes con DCL que progresan rápidamente a EA. Dos estudios eran de pequeño tamaño y requerían una validación y evaluación del valor incremental más allá de medidas clínicas convencionales. Un tercer estudio retrospectivo con mayor tamaño muestral también sugirió el potencial papel de PET ¹⁸F-FDG para predecir la progresión a demencia en pacientes con DCL. Sin embargo, este estudio incluyó pacientes con otro tipo de demencias, además de EA y los resultados no difirieron de una manera estadísticamente significativa de los hallazgos clínicos</p>
<p><i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Quebec. Indications de la tomographie par émission de positrons – Maladies neurocérébrales</i>²⁹. 2017</p>	<p>En este documento se formularon recomendaciones para la utilización del PET-TC en enfermedades neurológicas en base a un consenso de expertos. En cuanto al uso del PET-TC en pacientes con deterioro cognitivo, los autores recomendaron su uso solo cuando el tratamiento del paciente pudiera cambiar en función del resultado de la prueba, sin diferenciar entre PET ¹⁸F-FDG y PET amiloide</p>
<p><i>ACR Appropriateness Criteria Dementia and Movement Disorders</i>¹⁰. 2015</p>	<p>Estos criterios son revisados cada 3 años por parte de un panel de expertos multidisciplinar, formulándose recomendaciones sobre el uso de distintas técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de diferentes patologías neurodegenerativas, a través de una revisión de la literatura disponible y un consenso del panel</p> <p>En esta edición, concluyeron que el uso de la PET ¹⁸F-FDG podría ser apropiado en pacientes con EA posible o probable como parte del diagnóstico diferencial con otros tipos de enfermedades neurodegenerativas</p>
<p><i>The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis</i>⁵⁶. 2014</p>	<p>Las indicaciones aprobadas actualmente en Canadá para la PET ¹⁸F-FDG son la identificación, estadiaje y detección de metástasis de cáncer de pulmón y colorrectal. En Ontario no hay indicación de PET ¹⁸F-FDG para la obtención de imágenes cerebrales en la demencia, por lo que fue descartada del alcance de este análisis</p>

TÍTULO Y FECHA	Resumen de las conclusiones
<p>Revisión de las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Criterios de uso adecuado⁴¹. 2014</p>	<p>Se analizaron los siguientes documentos relacionados con el uso de PET ¹⁸F-FDG en pacientes con sospecha de EA:</p> <p>Carnero-Pardo 2003: las conclusiones de esta revisión sistemática se consideraron desfasadas por los múltiples trabajos publicados con posterioridad</p> <p>Bohnen 2012: como limitación de esta revisión se destacó la ausencia de información sobre la calidad y el análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos, lo que impidió evaluar la validez de las medidas agregadas de sensibilidad y especificidad</p> <p>Zhang 2012: se consideró que, aunque los autores daban a entender la superioridad de la capacidad diagnóstica de la ¹¹C-PIB-PET en predecir la evolución a EA comparada con la PET con ¹⁸F-FDG, ninguno de los artículos incluidos comparaba ambos radiofármacos, observándose una alta heterogeneidad en los resultados</p>
<p>Patwardhan MB, et al. <i>Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis</i>. Radiology⁵⁸. 2004</p>	<p>Se incluyeron 15 artículos para la elaboración de este meta-análisis. La validez clínica de la PET ¹⁸F-FDG fue dudosa, debido a limitaciones en términos de diseño de los estudios y características de los pacientes</p>

Anexo 5. Estudios excluidos a texto completo y motivos de exclusión

Autor y año	Motivo de exclusión
Adriaanse 2016 ⁶⁴	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Alexopoulos 2014 ⁶⁵	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Araque Caballero 2015 ⁶⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Arbizu 2013 ⁶⁷	Acceso retrospectivo a registros
Banzo 2014 ²⁹	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Bertens 2015 ⁶⁸	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Bruck 2013 ⁶⁹	Datos no desagregados
Cabral 2015 ⁷⁰	Modelo de aprendizaje automático
Caroli 2015 ⁷¹	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Caroli 2015 ⁷²	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Chen 2016 ⁷³	Acceso retrospectivo a registros
Cheng 2015 ⁷⁴	Modelo de aprendizaje automático
Coutinho 2015 ⁷⁵	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Dodge 2014 ⁷⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Dukart 2016 ⁷⁷	Diseño
Ellis 2014 ⁷⁸	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Fan 2015 ⁷⁹	Población
Frisoni 2013 ⁸⁰	Datos no desagregados
Galluzzi 2013 ⁸¹	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Garibotto 2017 ⁸² (Revisión sistemática)	Revisión sistemática cuyos estudios primarios incluidos no cumplen los criterios de selección
Estudios primarios:	
Silverman 2001	Anterior a la fecha de búsqueda de este informe
Herholz 2002	Anterior a la fecha de búsqueda de este informe
Young 2013	Modelo de aprendizaje automático
Sanchez Juan 2014	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Gomar 2014 ⁸³	Acceso retrospectivo a registros
Haight 2013 ⁸⁴	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Ithapu 2015 ⁸⁵	Modelo de aprendizaje automático
Kljajevic 2014 ⁸⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Knopman 2016 ⁸⁷	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Lange 2016 ⁸⁸	Acceso retrospectivo a registros
Moodley 2015 ⁸⁹	Población
Morbelli 2015 ⁹⁰	Acceso retrospectivo a registros
Morris 2014 ⁹¹	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación

Autor y año	Motivo de exclusión
Munoz-Ruiz 2014 ⁹²	Modelo de aprendizaje automático
Noel-Storr 2013 ⁹³	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Ota 2015 ⁹⁴	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Ota 2016 ⁹⁵	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Pagani 2015 ⁹⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Pagani 2016 ⁹⁷	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Perani 2016 ⁹⁸	Diseño
Presotto 2017 ⁹⁹	Acceso retrospectivo a registros
Prestia 2013 ¹⁰⁰	Datos no desagregados
Prestia 2013 ¹⁰¹	Acceso retrospectivo a registros
Prestia 2015 ¹⁰²	Diseño
Rodríguez-Vieitez 2016 ¹⁰³	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Rodríguez-Vieitez 2015 ¹⁰⁴	Población contenida en otro estudio
Schreiber 2017 ¹⁰⁵	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Sohn 2015 ¹⁰⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Son 2015 ¹⁰⁷	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Sørensen 2016 ¹⁰⁸	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Teipel 2016 ¹⁰⁹	Modelo de aprendizaje automático
Teipel 2015 ¹¹⁰	Modelo de aprendizaje automático
Torosyan 2017 ¹¹¹	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Tripathi 2013 ¹¹²	Estudio preliminar
Trzepacz 2014 ¹¹³	Acceso retrospectivo a registros
Wang 2016 ¹¹⁴	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Xu 2016 ¹¹⁵	Modelo de aprendizaje automático
Yun 2015 ¹¹⁶	Ausencia de resultados coincidentes con la pregunta de investigación
Zhang 2014 ¹¹⁷	Modelo de aprendizaje automático

Anexo 6. Valoración de la calidad

AMSTAR	
Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. 18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1	
1. ¿Se proporcionó un diseño a priori?	SÍ
2. ¿Se realizó una selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	SÍ
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	SÍ
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	NO
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	SÍ
6. ¿Se incluyeron las características de los estudios?	SÍ
7. ¿Se ha evaluado y documentado la calidad de los estudios incluidos?	SÍ
8. ¿La calidad de los estudios incluidos se usó apropiadamente en la formulación de conclusiones?	SÍ
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	SÍ
10. ¿Se ha evaluado la probabilidad de sesgo de publicación?	NO
11. ¿Se ha declarado conflicto de intereses?	SÍ

QUADAS-2	Grimmer 2016	Cerami 2015	Ito 2013	Choo 2013	Hatahita 2013
Dominio 1: Selección de pacientes					
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	Sí	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	Sí	Dudoso	No	Dudoso	Sí
A. Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?	Bajo	Dudoso	Alto	Dudoso	Dudoso
B. Aplicabilidad: ¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	Bajo	Bajo	Alto	Dudoso	Alto
Dominio 2: Prueba índice					
¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí	Sí	Sí	Dudoso	Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	Sí	Sí	No	No	Sí
A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a índice?	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Dudoso
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo
Dominio 3: Prueba de referencia					
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?	Sí	Sí	Sí	Dudoso	Dudoso
A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
B. Aplicabilidad: ¿hay dudas de que la condición a estudio definida por la prueba de referencia no se ajustara a la pregunta de revisión?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

QUADAS-2	Grimmer 2016	Cerami 2015	Ito 2013	Choo 2013	Hatashita 2013
Dominio 4: Flujo y cronograma					
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí	Sí	No	No	Sí
A. Riesgo de sesgo: ¿puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo

