



FDOPA-PET. UTILIDAD CLÍNICA EN DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO

FT2008/03

FICHA TÉCNICA

**Sistema de detección de tecnologías
nuevas y emergentes (Detecta-t)**

Santiago de Compostela, abril de 2008

Dirección avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autor

Jeannette Puñal Riobóo

Documentalista

María Sobrido Prieto

“Este documento ha sido realizado por la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Pública Escola Galega de Administración Sanitaria”

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Esta ficha técnica ha sido notificada y sometida a revisión externa por el Dr. Serena Puig, Facultativo Especialista de Área, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital do Meixoeiro. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DATOS GENERALES

Fecha de creación/modificación

Abril de 2008

Nombre(s) de la tecnología

Tomografía de emisión de positrones (PET) con (18F)fluorodopa (FDOPA).

Descripción de la tecnología

El radiofármaco (18F)-fluorodopa es un marcador de la integridad de las terminaciones neuronales dopaminérgicas presinápticas del sistema nigroestriado y refleja el transporte de la dopamina en el terminal presináptico, la metabolización de la dopamina por la dopa-descarboxilasa y la capacidad de almacenamiento de la dopamina. La realización de la técnica requiere la retirada de medicación antiparkinsoniana (al menos 12 horas antes de la adquisición de imágenes) y la administración de carbidopa (generalmente 100 mg de fármaco 1 hora antes de la tomografía) con el objetivo de bloquear la dopa-descarboxilasa periférica. El radiofármaco se inyecta en una dosis variable (80-180 MBq) en una solución salina (10 ml), valorándose su incorporación a las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado. Usualmente se realiza un registro dinámico inmediato y durante un tiempo aproximado de 90 minutos del que se deriva, por un método gráfico, la K_i o constante de incorporación, que representa la captación de FDOPA. Esta constante representa la descarboxilación de la FDOPA a 6-(18F) fluorodopamina, que refleja la función dopaminérgica presináptica. Alternativamente la K_i puede valorarse, de forma más sencilla, mediante ratios de fijación específica/no específica (estriado/fondo actividad occipital, en ocasiones denominados (TBR), *target/background ratio*) además de por la simple inspección de las imágenes.

Pacientes y condición clínica a los que se aplica la tecnología

Diagnóstico, evaluación de la progresión de la enfermedad y monitorización terapéutica de pacientes con desórdenes del movimiento como la Enfermedad de Parkinson (EP) y otros síndromes parkinsonianos (atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), temblor postural/reposo, etc.).

Clasificación de la tecnología

Diagnóstica.

IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA A LA QUE SE APLICA LA TECNOLOGÍA

Prevalencia

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, afectando al 1-2% de la población mayor de 65 años [1]. Von Campenhausen y cols [2] realizaron una revisión sobre diferentes estudios de la EP elaborados en Europa y encontraron una prevalencia en mayores de 65 años que oscila de 700 por 100.000 personas en Alemania a 1.500 por 100.000 personas en Francia. La prevalencia de la EP en España se sitúa entorno a los 170 casos por 100.000 personas [3], aunque en mayores de 55 años alcanzó valores de 1.250-1.500 casos por 100.000 personas [2]. Un estudio realizado en Australia mostró una prevalencia de EP en mayores de 55 años de 362 casos por 100.000 personas [4]. La prevalencia ajustada por edad de la atrofia multisistémica oscila entre 1,8 [5] y 4,9 casos [6] por 100.000 personas. En mayores de 55 años la prevalencia aumenta hasta 17-29 casos por 100.000 personas [7]. En la parálisis supranuclear progresiva la prevalencia oscila de 1,3 a 4,9 casos por 100.000 personas; en mayores de 55 años aumenta hasta 14-25 casos por 100.000 personas. En un estudio realizado en Japón se observó una prevalencia de 5,82 casos por 100.000 personas, aunque fue mayor en hombres (9,14 casos por 100.000 personas) que en mujeres (2,75 casos por 100.000 personas)[8]. En el *EUROPARKINSON collaborative study* no observaron diferencias significativas en la prevalencia de EP y parkinsonismos entre hombres y mujeres [9].

Incidencia

En un estudio llevado a cabo en California la incidencia de EP, entre los 65-85 años se estimó en 120 casos por 100.000 personas-año [10], mientras en un estudio en España se fijó la incidencia (de una población de la misma edad) en 186,6 casos por 100.000 personas-año [11]. De Lau y cols [12] encontraron en una población de 75-85 años una incidencia de 330 casos por 100.000. La

incidencia de atrofia multisistémica fue 0,6 por 100.000 personas-año. En mayores de 50 años se situó entorno a 3 casos por 100.000 personas-año [13]. La parálisis supranuclear progresiva presentó una incidencia similar, 0,3-1,1 casos por 100.000 personas-año y aumentó en mayores de 55 años hasta 5,3 casos por 100.000 personas-año [13].

Mortalidad

La tasa de mortalidad en enfermedad de Parkinson en el 2004 fue de 11,6 casos por 100.000 personas en los hombres y de 5 casos en mujeres [14]. Nath y cols [15] mostraron que la tasa de mortalidad de pacientes con parálisis supranuclear progresiva fue de 1,77 casos por millón de personas. La media de supervivencia en pacientes con atrofia multisistémica fue de 7-9 años [16].

RESULTADOS DE APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Eficacia/Efectividad

En el Anexo 1 se recogen los resultados mostrados por los distintos estudios incluidos.

Diagnóstico de enfermedad de Parkinson

Diversos autores [17-26] encontraron que los pacientes con EP presentan una menor captación de la FDOPA en el estriado, fundamentalmente en el putamen, comparado con controles. Nurmi y cols [20] observaron una mayor disminución de la captación en el putamen posterior que en el putamen anterior y en el caudado. La reducción en la captación estriatal fue mayor en el lado contralateral al predominante en la sintomatología [18, 22]. Algunos autores observaron que los pacientes con enfermedad unilateral presentaron valores de la captación (Ki, TBR) en las regiones del estriado contralateral al hemisferio sintomático inferiores a los correspondientes al estriado ipsilateral, pero la captación en éste fue inferior a la del grupo control (afectación presintomática)[25, 26]. La asimetría de la sintomatología se correlaciona con las diferencias entre los valores de Ki y TBR entre ambos estriados [23].

Progresión de la enfermedad de Parkinson

Algunos autores mostraron una disminución en la fijación de la FDOPA en las diversas regiones del estriado a medida que progresa la enfermedad [18, 20, 24, 27]. En un estudio observaron que la pérdida porcentual anual (Ki) fue mayor en el putamen posterior (10,3%) que en el putamen anterior (8,3%) y caudado (5,9%), aunque no se encontraron diferencias en la pérdida en valores absolutos [20]. Se encontró que pérdida anual en el putamen se correlaciona positivamente con su Ki en el primer scan e inversamente con la

duración de los síntomas [18]. Morrish y cols [24] observaron que la reducción anual de Ki fue mayor en sujetos con EP “de novo” que con EP avanzada.

Algunos autores evaluaron el periodo preclínico de la EP [18, 20, 24]. El valor obtenido fue distinto según el método empleado para su determinación. En un estudio el periodo preclínico estimado fue mayor en el putamen posterior que en putamen anterior y caudado [20].

Diagnóstico diferencial entre EP y otros síndromes parkinsonianos

En un grupo de investigación dividieron los paciente con EP en tres grupos: tremorígeno, equivalente y rígido-acinético. Observaron que los sujetos con temblor presentaron una tasa anual de reducción de la captación (ki) inferior a los sujetos pertenecientes al subgrupo equivalente [28]. Otros grupos no encontraron diferencias en la Ki putaminal media entre pacientes con o sin temblor [26], ni en su tasa de pérdida anual [24].

Algunos autores observaron diferencias regionales en la afectación estriatal en diferentes síndromes parkinsonianos (enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP)). La afectación putaminal fue similar en todos ellos, pero la disminución de la captación en caudado fue mayor en la PSP que en EP, encontrándose entre ambos los valores promedio del grupo con AMS [29].

Deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson

Se observó que los pacientes con EP temprana sin alteración cognitiva presentaron una fijación significativamente superior en determinadas regiones corticales (cingulado anterior, córtex frontal medio, prefrontal dorsolateral, etc) respecto a controles. En estos pacientes el rendimiento en el test de función frontal se correlaciona con la fijación en dichas regiones [19].

Los pacientes con EP con demencia presentaron menor captación en cingulado anterior izquierdo, amígdala izquierda y una mayor depresión de la fijación

estriatal bilateral respecto de pacientes con EP sin demencia y mismo deterioro motor. Respecto a controles, los pacientes con EP con demencia presentaron una menor captación de la FDOPA en el estriado, cerebro medioventral y cíngulo anterior de forma bilateral [17]. Rinne y cols [21] observaron que los pacientes con EP establecido mostraron una correlación entre la captación en el caudado y el córtex prefrontal y el menor rendimiento en los tests neuropsicológicos de función frontal.

Metodología

El método de cuantificación de índices o ratios de captación target/fondo fue más sencillo y reproducible que la obtención de K_i , pero menos sensible a variaciones interindividuales y a cambios evolutivos [22, 24, 30]. Morrish y cols [24] mostraron que la K_i del putamen posterior fue más sensible en el seguimiento de la EP.

Utilidad clínica

La tomografía de emisión de positrones (PET) puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, ya que estos pacientes presentan una recaptación del radiofármaco disminuida en el estriado respecto a controles sanos.

También puede ser útil en el conocimiento de la fisiopatología de la demencia asociada a la EP.

La (18F)fluorodopa parece tener utilidad en el diagnóstico diferencial entre EP, AMS y PSP ya que muestran niveles de recaptación del radiofármaco diferentes a nivel del caudado.

Según la evidencia revisada, no está clara la utilidad de la FDOPA en el diagnóstico diferencial entre EP avanzado y “de novo” y entre EP con/sin temblor. Sin embargo, el radiofármaco podría ser útil para valorar la progresión de la disfunción dopaminérgica en EP.

Seguridad

Ninguno de los estudios revisados valoró la seguridad del radiofármaco y tampoco recogieron información sobre reacciones adversas tras la realización de la prueba.

Evaluación económica

No se encontraron estudios que realizaran un análisis de coste-efectividad de la técnica.

ESTADO DE DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Situación actual de la tecnología

¹Emergente

Lugar o ámbito donde se aplica la tecnología

Centros hospitalarios públicos o privados

Relación con otras tecnologías

Complementa

Tecnologías a las que apoya o sustituye

- SPECT (single-photon emission tomography) o tomografía computerizada por emisión de fotón único (apoya y/o complementa)
- MRI (magnetic resonance imaging) o resonancia magnética (sustituye y/o complementa)

País y/o centro donde se conozca que se utiliza la tecnología

Ningún centro emplea el radiofármaco FODPA para el diagnóstico desórdenes del movimiento. Sin embargo, existen una gran distribución de centros PET a nivel mundial, países como Japón, EEUU, Canadá, Argentina, Taiwán, Rusia, Australia, Corea, etc. También se encuentran ampliamente distribuidos en distintos países europeos como Francia, Suiza, Alemania, Reino Unido, Dinamarca, Bélgica, etc.

¹ Se define como aquella tecnología que todavía no ha sido adoptada por el sistema sanitario. En el caso de dispositivos médicos sería antes de su comercialización, en los 6 meses siguientes a su comercialización o cuando está comercializada pero con una difusión inferior al 10% o es empleada en un reducido número de centros sanitarios (tomada de la página web de EUROSCAN; <http://www.euroscan.bham.ac.uk/terminology.htm>).

En España existen 31 centros (8 públicos y 23 privados) que disponen de equipos PET [31].

En Galicia disponen de centro PET, el Sanatorio Quirúrgico - Hospital Modelo (A Coruña), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) [31]. Se encuentra en proceso de instalación el equipo PET adquirido por el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI).

De los centros PET distribuidos por la geografía española sólo disponen de ciclotrón ocho centros: CADPET (Sevilla), , Centro PET Complutense, Instituto PET FOCUSAN, CNA-Sevilla, CETIR, IMI-Hospital del Mar (Barcelona), Red-PET Iberia-Valencia, Clínica Universitaria de Navarra [31]. Este último centro es el único a nivel estatal que produce FDOPA (aunque no la comercializa).

REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA

De equipamiento

Gammacámara PET o PET/CT (PET/TAC) para la adquisición de imágenes, ciclotrón para la síntesis o disponibilidad regional del radiofármaco y equipo informático (*hardware* y *software*) para el almacenaje /reconstrucción de los datos y visualización de las imágenes.

De organización

Una estimación facilitada por Siemens S.A. de los pacientes que podrían atenderse con un equipo PET sería 7-8 pacientes/día. La media de pacientes citados según una encuesta realizada por la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) en las distintas unidades PET (que administran fluorodeoxiglucosa o FDG) distribuidos por España fue de 4,25 citas/día [32].

De recursos humanos

Sería necesario un equipo formado por neurólogos (encargado del diagnóstico del paciente) y expertos en medicina nuclear (encargado de la interpretación de las imágenes). En la encuesta realizada por la SEMN indicaron que también sería necesario personal no médico de secretaría, ATS, radiofarmacéuticos, radiofísicos y técnicos especialistas en medicina nuclear y médicos internos residentes (MIR)[32].

PROVEEDORES

Nombre de la empresa y denominación comercial de la tecnología

Los tomógrafos PET/CT son los que se están comercializando actualmente.

Siemens S.A. comercializa un modelo de PET/CT, Biograph Truepoint PET/CT y varios modelos de ciclotrones, Eclipse HP Cyclotron, Eclipse ST y Eclipse RD.

General Electric (GE) Healthcare comercializa distintos modelos de equipos PET/CT (PET/CT Discovery ST) y ciclotrones (MINItrace y PETtrace).

Philips sólo comercializa gammacámaras PET/CT (Gemini TF PET/CT y Gemini GXL).

Coste de la tecnología por unidad y precio

Según datos facilitados por Siemens S.A. el coste del equipo PET/CT (PET/TAC) sería aproximadamente de 1.5 a 2 millones de euros. El coste del ciclotrón necesario para la síntesis del radiofármaco y las unidades de síntesis (posibilita la síntesis de distintos radiofármacos) sería de 3 millones de euros.

Difusión esperada de la tecnología

Ampliación de la utilización del radiofármaco.

NIVEL DE EVIDENCIA

Para evaluar el grado de evidencia se utilizó la clasificación elaborada por la “*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*” (tabla 1). Según esta escala el nivel de evidencia es 3, pobre documentación científica (al menos dos estudios de calidad media publicados).

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia elaborada por “*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*”

Nivel de evidencia		Naturaleza de la evidencia presentada
1	Buena documentación científica.	Existen al menos dos estudios independientes de alta calidad publicados*.
2	Moderada documentación científica.	Un estudio de alta calidad o al menos dos estudios de calidad media con resultados consistentes publicados.
3	Pobre documentación científica.	Al menos dos estudios de calidad media publicados.
4	Ninguna documentación científica	Estudios de baja calidad

*La calidad depende del tipo de estudio, del tamaño de la muestra y de la realización de un análisis. Algunos ejemplos son ensayos aleatorios controlados con resultados consistentes o revisiones sistemáticas de alta calidad.

BIBLIOGRAFÍA

[1]Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodríguez F, Roca Bielsa I, Mila M, Aguade Bruix S, Castell Conesa J. Contribución de la SPECT cerebral de transportadores de dopamina en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(9):325-8.

[2]von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90.

[3]Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernández-Díaz E, Barcenilla.Laguna A, Bañares-Onraitia T. Prevalencia y coste farmacológico de la enfermedad de Parkinson en España. *Rev Neurol*. 2006;43(11):641-5.

[4]Metha P, Kifley A, Rohtchina E, Mitchell P, Sue CM. Population prevalence and incidence of Parkinson's disease in an Australian community. *Intern Med J*. 2007;37(12):812-4.

[5]Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of Multiple System Atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiol*. 2004;23(4):201-8.

[6]Chiò A, Magnani C, Schiffer D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov Disord*. 1998;13(3):400-5.

[7]Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. 1999;354(9192):1771-5.

[8]Kamashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord*. 2004;19(10):1239-40.

[9]Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10-5.

[10]van Den Eeden S, Tanner C, Bernstein A, Fross R, Leimpeter A, Bloch D, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-22.

[11]Benito-León J, Bermejo- Pareja F, Morales-González J, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62(5):734-41.

[12]de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63(7):1240-4.

[13]Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997;49(5):1284-8.

[14]Griffiths C, Rooney C. Trends in mortality from Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia, England and Wales, 1979-2004. *Health Stat Q*. 2006(30):6-14.

[15]Nath U, Thomson R, Wood R, Ben-Shlomo Y, Lees A, Rooney C, et al. Population based mortality and quality of death certification in progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):498-502.

[16]Watanabe H, Saito H, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai T, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002;125(pt 5):1070-83.

[17]Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: A 6-[(18)F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*. 2002;125(6):1358-65.

[18]Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear Progression of Parkinson Disease as Determined by Serial Positron Emission Tomographic Imaging of Striatal Fluorodopa F 18 Activity. *Arch Neurol*. 2005;62(3):378-82.

[19]Bruck A, Aalto S, Nurmi E, Bergman J, Rinne JO. Cortical 6-[(18)F]fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2005;26(6):891-8.

[20]Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Sonninen P, et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord*. 2001;16(4):608-15.

[21]Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2000;57(4):470-5.

[22]Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Brooks DJ. Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. Arch Neurol. 1994;51(3):237-43.

[23]Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, et al. The metabolic Anatomy of Parkinson's Disease: Complementary [18F]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Studies. Mov Disord. 1990;5(3):203-13.

[24]Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(3):314-9.

[25]Nagasawa H, Saito H, Kogure K, Hatazawa J, Itoh M, Fujiwara T, et al. 6-[18F]fluorodopa metabolism in patients with hemiparkinsonism studied by positron emission tomography. J Neurol Sci. 1993;115(2):136-43.

[26]Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;59(6):597-600.

[27]Vingerhoets FJ, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. Ann Neurol. 1994;36(5):759-64.

[28]Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, van Laar T, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(9):1217-21.

[29]Brooks DJ, Ibanez V, Sawle G, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Differentiating Patterns of Striatal 18F-FDopa uptake in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. Ann Neurol. 1990;28(4):547-55.

[30]Vingerhoets FJG, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. Ann Neurol. 1994;36(5):759-61.

[31]Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸FDG. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; 2005.

[32] Cabrera A. Estado actual de la Tomografía por Emisión de Positrones en España. Resultados de una encuesta. Rev Esp Med Nucl. 2005;24(2):136-42.

ANEXO 1. Tablas de evidencia

Autor/año	Diseño /tamaño muestral/objetivo	Características población estudio	Protocolo empleado	Eficacia
<p>Brück y cols (2005) [19]</p>	<p>Estudio transversal (n: 45). 21 pacientes con EP temprana no medicados. 24 controles (sujetos sin desórdenes del movimiento). Diagnóstico EP. Alteración cognitiva en EP temprano.</p>	<p>Edad: 63.4±7.1 años en pacientes con EP y 60.9±6.2 años en controles. Sexo: ambos grupos fueron comparables (p: 0.61). Duración media de EP: 1.3±0.7 años. Media en escala MMSE¹: 27.3±1.4 en pacientes con PD y 28.8±1.1 en controles. Media en escala UPDRS²: 29 (14-38).</p>	<p>Escáner: modelo 3D de General Electric Medical Systems. Administración de carbidopa: 150 mg. Síntesis de radiofármaco: según protocolo; pureza del 98%. Dosis de FDOPA: 174.4 MBq (113-196 MBq). Retirada de medicación previa al PET: sí. Determinación de Ki³ Test neurológicos (evalúan la función cognitiva).</p>	<p>Los sujetos con EP presentaron media de captación de FDOPA en el caudado derecho (0.0082±0.0016 min⁻¹), caudado izquierdo (0.0077±0.0021 min⁻¹), putamen derecho (0.0068±0.0016 min⁻¹) y putamen izquierdo (0.0057±0.0013 min⁻¹) significativamente inferior que los controles (0.0091±0.0014 min⁻¹, 0.0092±0.0018 min⁻¹, 0.0097±0.0015 min⁻¹ y 0.0095±0.0016 min⁻¹).</p> <p>Se observó una captación significativamente mayor en pacientes con EP en cíngulo anterior, córtex frontal medio, córtex prefrontal dorsolateral derecho, córtex premotor, área cortical (inferior, superior y parietal) con respecto a controles.</p> <p>El rendimiento de los tests neurológicos se correlaciona con la fijación del radiofármaco en cíngulo anterior, córtex frontal medial y prefrontal dorsolateral.</p>
<p>Hilker y cols (2005)[18]</p>	<p>Estudio prospectivo (n: 47). 31 pacientes con EP. 16 controles. Diagnóstico EP. Progresión enfermedad. Estimación período preclínico.</p>	<p>Edad: 56.0±11.7 años al 1^{er} PET y 59.0±12.7 años en el 2^o PET en pacientes con EP. Sexo: 20 hombres en pacientes con EP. Duración de síntomas: 2.9±2.8 años en el 1^{er} PET y 8.3±2.5 en el 2^o PET. Escala UPDRS: 23.7±13.6 en 1^{er} PET y 46.9±16.9 en 2^o PET.</p>	<p>Escáner: ECAT EXACT HR o ECAT EXACT. Administración de carbidopa: no indicado. Síntesis de radiofármaco: no indicado. Dosis de FDOPA: no indicado. Retirada de medicación previa al PET: sí. Determinación Ki y ROIs. Se realizaron 2 PET con intervalo de 64.5±22.6 meses.</p>	<p>En el primer scan los pacientes con EP mostraron niveles de Ki significativamente inferiores a controles en putamen ipsilateral (0.0084±0.024 min⁻¹; reducción 33.4% respecto controles) y contralateral (0.0066±0.0018 min⁻¹; reducción 47.7% respecto controles). La disminución de Ki en el caudado en pacientes con EP respecto a controles no fue significativa.</p> <p>Tras el seguimiento, se observó una reducción en caudado ipsilateral (0.0092±0.0023 min⁻¹), contralateral (0.0086±0.00108 min⁻¹), putamen contralateral (0.0047±0.0014 min⁻¹) e ipsilateral (0.0059±0.0018 min⁻¹) en pacientes con EP. En todas las regiones la reducción fue significativa respecto a controles.</p> <p>Se observó que la pérdida anual en la recaptación en el putamen (disminución de Ki) se correlaciona positivamente con su Ki en el primer scan, tanto en el putamen ipsilateral (r=.052;p=0.003) y contralateral (r=0.44; p=0.01) e inversamente con la duración de síntomas (evolución exponencial negativa).</p> <p>El período clínico estimado fue de 5,6±3,2 años.</p> <p>Se realizaron 3 subgrupos en pacientes con EP: tremorígeno,</p>

Autor/año	Diseño /tamaño muestral/objetivo	Características población estudio	Protocolo empleado	Eficacia
				acinético-rígido y equivalente (compensado, intermedio o equilibrado). El subgrupo con temblor (0.6±0.9%) presentó una reducción anual significativamente menor que el subgrupo equivalente (5.8±3.7%).
Ito y cols (2002)[17]	Estudio comparativo (n: 35). 10 pacientes con EP idiopático. 10 pacientes con EP con demencia. 15 controles. Diagnóstico EP. Deterioro cognitivo	Edad: 65.8±6.7 años en pacientes con EP idiopático, 66.1±6.9 años en pacientes con EP con demencia y 67.4±5.2 años en controles. Sexo: 7 hombres en pacientes con EP con demencia, 2 en pacientes con EP y 4 en controles. Escala de Hoehn y Yahr (media): 3.2±0.6 en pacientes con EP y 3.2±0.7 en pacientes con EP con demencia.	Escáner: ECAT EXACT HR47 modelo 3D. Administración de carbidopa: 100 mg 1h antes del PET. Síntesis del radiofármaco: no indicado. Dosis de FDOPA: 80-180 MBq. Retirada de medicación previa al PET: no indicado. Determinación de Ki (análisis de ROIs y SPM).	Los pacientes con EP con demencia presentaron valores de Ki significativamente inferiores a controles en el estriado, cerebro medio ventral y cingulado anterior de forma bilateral. Los pacientes sin demencia presentaron diferencias significativas con respecto a controles en el estriado y en el cerebro medio ventral izquierdo. Los pacientes con demencia presentaron niveles significativamente inferiores de Ki (min ⁻¹) en putamen derecho, putamen izquierdo, caudado derecho, caudado izquierdo, cingulado anterior izquierdo y amígdala izquierda (0.0031±0.0011, 0.0032±0.008, 0.0051±0.0016, 0.0056±0.0016, 0.0011±0.0003 y 0.0027±0.0008) con respecto a pacientes sin demencia (0.0042±0.0009, 0.0042±0.0008, 0.0069±0.0012, 0.0070±0.0014, 0.0016±0.0005 y 0.0038±0.0009). Se sugiere que la demencia en la EP se asocia con la disfunción dopaminérgica mesolímbica y del caudado.
Nurmi y cols (2001)[20]	Estudio prospectivo (n: 29). 21 pacientes con EP (11 con EP avanzado y 10 con EP “de novo”). 8 controles. Diagnóstico EP. Deterioro cognitivo.	Edad (1 ^{er} scan): 55.9±9.8 años en pacientes con EP y 59.4±6.8 años en controles. Sexo: 11 hombres en pacientes con EP y 3 hombre en controles. Duración de síntomas: 0.8±0.7 años en pacientes con EP “de novo” y 9.3±7.8 años en pacientes con EP avanzado. Media de la escala (UPDRS): 33.3±12.6 en el primer escáner y 45.6±12.7 en el segundo escáner.	Escáner: ECAT 931/08-12, Siemens-CTI. Administración de carbidopa: no indican Síntesis del radiofármaco: según protocolo; pureza >95% Dosis de FDOPA: 143±30 MBq Retirada de medicación previa al PET: si Determinación de Ki y ROIs Se realizaron 2 PET con un intervalo de 5.3±1.4 años en pacientes con EP y 5.1±1.58 años en controles.	La media de Ki (min ⁻¹) en el primer scan fue inferior en el putamen anterior (0.0056±0.0027), putamen posterior (0.0045±0.0024) y caudado (0.0075±0.0021) en sujetos con EP respecto a controles (0.010±0.0016, 0.0099±0.001 y 0.0098±0.00014). La disminución anual de la recaptación fue del 8.3±6.3% en el putamen anterior, 10.3±4.8% en putamen posterior y 5.9±5.1% en el caudado respecto del valor observado en el scan inicial, pero no hubo diferencias en la pérdida, en valor absoluto, entre las diferentes regiones. El período preclínico estimado fue mayor en putamen posterior (6,5 años) que en el anterior (4,6 años) y caudado (no existe período preclínico ya que el nivel de recepción del radiofármaco fue normal). Los pacientes con EP avanzada y “de novo” fueron estudiados en diferentes grupos no se encontraron diferencias en el tasa de disminución de la captación de FDOPA en las distintas regiones del estriado.
Rinne y	Estudio transversal	Edad: 64.1 años (50.0-74.0) en pacientes	Escáner: CTI 931/12/8.	Se observó una disminución del 36% en Ki en el putamen en pacientes

FDOPA-PET. Utilidad clínica en desórdenes del movimiento

Autor/año	Diseño /tamaño muestral/objetivo	Características población estudio	Protocolo empleado	Eficacia
cols [20]	(n: 44). 28 pacientes con EP idiopático. 16 controles. Deterioro cognitivo en EP.	con EP y 62.4±6.6 años en controles. Sexo: 11 hombres en pacientes con EP y 8 hombres en controles. Duración de síntomas: 14.5 años (5.0-29.0). Escala de Hoehn y Yahr: 1.5-4.0.	Administración de carbidopa: no indican. Síntesis del radiofármaco: según protocolo; pureza >98%. Dosis de FDOPA: 127.3±28.9 MBq. Retirada de medicación previa al PET: si. Determinación de Ki y ROIs. Test neuropsicológicos de la función frontal.	con EP (4.20±1.73 min ⁻¹) con respecto a controles (11.74±0.66 min ⁻¹). En el caudado también se encontró una reducción del 61% en Ki en pacientes con EP (7.45±2.42 min ⁻¹ respecto a controles (12.23±0.89 min ⁻¹). Se observó una disminución del 45% de ki en el córtex frontal en pacientes con EP (1.10±0.65 min ⁻¹) respecto al valor medio obtenido en controles (2.42±0.85 min ⁻¹). La reducción en la captación en caudado y córtex frontal se correlaciona negativamente con el deterioro en test neuropsicológicos (Stroop test).
Morrish y cols (1998)[24]	Estudio prospectivo (n: 48). 32 pacientes con EP. 16 controles. Progresión de la enfermedad. Estimación periodo preclínico. Metodología.	Edad: 58±13 años en pacientes con EP, 72±9 años en controles (2 PET) y 57±12 años en controles (1 PET). Sexo: no indican. Duración de síntomas: 39±33 meses en pacientes con EP. Media de la escala UPDRS: 29±16 en el primer PET y 37±17 en el segundo PET.	Escáner: CTI 931/08/12. Administración de carbidopa: 100 mg (1h antes) y 50 mg (5 min antes). Síntesis del radiofármaco: no indican. Dosis de FDOPA: 80-180 MBq. Retirada de medicación previa al PET: si. Determinación de Ki por ROIs regionales y elíptica global, y ratio (caudado/putamen/estriado-occipital: occipital). Se realizaron 2 PET con un intervalo de 18±6 meses en pacientes con EP y 39±28 meses en 8 controles.	Evolutivamente se observó una reducción significativa en la Ki (min ⁻¹) en el putamen (0.0054±0.0022 a 0.0048±0.0021) y el estriado (0.0055±0.0013 a 0.0051±0.0014) en pacientes con EP; el cambio de la Ki en caudado no fue significativo. Por el método de la ratio ningún cambio, global o regional fue significativo. El deterioro clínico (aumento del valor de la escala UPDRS) fue significativo. La reducción anual media de Ki en el putamen fue de 0.0008±0.0009 min ⁻¹ /año en los pacientes con EP “de novo” y 0.0001±0.0008 min ⁻¹ /año en los pacientes con EP avanzado. El periodo preclínico medio oscila entre 2,8 a 37,2 años en función del método de análisis y extrapolación. El periodo preclínico medio calculado a partir del Ki putamen fue inferior a 7 años. Los pacientes con EP se dividieron en grupo con o sin temblor de reposo. No se encontraron diferencias en la disminución de Ki en putamen entre ambos grupos.
Morrish y cols (1995)[26]	Estudio transversal (n: 43). 27 pacientes con EP (11 con enfermedad unilateral). 16 controles. Diagnóstico de EP temprana	Edad: 59±11 años. Sexo: 20 hombres en pacientes con EP (no mostrado en controles). Duración de síntomas: 22±14 meses. Media de la escala UPDRS: 24.2±11.5. Media de la escala Hoehn y Yahr: 1.8±0.7.	Escáner: CTI 931/08/12. Administración de carbidopa: 100 mg (1h antes) y 50 mg (5 min antes). Síntesis de radiofármaco: no indican. Dosis de FDOPA: 80-180 MBq. Retirada de medicación previa al PET: si. Determinación de ROIs y Ki.	De los pacientes con EP, 19 presentaron temblor. Los pacientes sin temblor mostraron una media de la escala UPDRS de 30±13 (22±10 en temblor), inicio de síntomas de 22.1±15.1 meses (21.4±13.7 en temblor). La media de Ki en putamen de pacientes sin temblor fue de 0.0066±0.0027 min ⁻¹ y 0.0079±0.0021 en pacientes con temblor. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes con enfermedad unilateral (n: 11) la captación media en el putamen contralateral al lado afecto (0,0070±0,0149 min ⁻¹ fue significativamente inferior a la del putamen ipsilateral (0,0099±0,0020 min ⁻¹). Pero también se observó una diferencia significativa entre la captación en el putamen ipsilateral al lado afectado (afectación estriatal presintomática) y la captación putamina media en el grupo control (0,0123±0,0023 min ⁻¹).

Autor/año	Diseño /tamaño muestral/objetivo	Características población estudio	Protocolo empleado	Eficacia
Sawle y cols (1994)[22]	Estudio transversal (n: 79). 41 pacientes con EP. 28 controles. Diagnóstico de EP. Metodología	Edad: 58±11 años en pacientes con EP y 58±14 años en controles. Sexo: 29 hombres en pacientes con EP y 16 hombres en controles. Escala de Hoehn y Yahr: 2.7±10.	Escáner: CTI 931/12/8. Administración de carbidopa: 100 mg 1h antes y 50 mg. Síntesis del radiofármaco: no indican. Dosis de FDOPA: 145±47 MBq. Retirada de medicación previa PET: si. Determinación de ROIs, Ki(0): a partir de valores región occipital y Ki(p): a partir de concentraciones plasmáticas como función d entrada.	Tanto los valores mínimos y máximos de Ki(o) y Ki(p) del putamen y caudado resultaron significativamente inferiores en pacientes con EP respecto a controles. De los 37 pacientes con sintomatología asimétrica los valores de Ki(o) y Ki (p) en putamen y caudado del estriado ipsilateral fueron superiores a los del contralateral a los síntomas. El discriminante que mejor diferenció entre pacientes con EP y controles fue una función de la diferencia entre el menor Ki putaminal y la Ki de caudado.
Vingerboets y cols (1994)[30]	Estudio prospectivo (n: 26) 16 pacientes con EP idiopático. 10 controles. Progresión de la enfermedad. Estimación periodo preclínico. Metodología.	Edad: 50.81±14.16 años en pacientes con EP idiopático y 53.33±16.21 años en controles. Sexo: 14 hombres en pacientes con EP idiopático y 8 en controles. Duración de síntomas: 4.5 (1-12) años. Escala de Hoeh y Yahr: 1-3.	Escáner: UBC/TRIUMF PETT VI. Administración de carbidopa: 100 mg 1h antes. Síntesis del radiofármaco: no indicaron. Dosis de FDOPA: 2.5-3 mCi en controles y 2-5 en pacientes con EP idiopático. Retirada de medicación previa PET: si. Determinación de ratio mediante ROIs: estriado-actividad en exceso del estriado/actividad en exceso del estriado. Se realizaron dos PET con un intervalo de 7 años.	La ratio descendió de 0.49±0.08 a 0.43±0.08 en pacientes con EP idiopático y 0.77±0.05 a 0.75±0.10 en controles. En pacientes con EP idiopático ésta disminución representa una variación de 1.7% mientras que en controles fue de 0.31%. Estas disminuciones fueron significativamente diferentes (p: 0.036). Todos los pacientes con EP idiopático presentan un empeoramiento en su sintomatología (evaluado mediante la escala de Hoehn y Yahr y la MSC (Modified Columbia Score). La fiabilidad o reproducibilidad de las medidas (ratio: cociente estriado/fondo) fue del 98% en pacientes con EP idiopático y 96% en controles.
Nagasawa y cols (1993)[25]	Estudio transversal (n: 20). 10 pacientes con hemiparkinson. 10 controles.	Edad: 55.1±9.6 años en pacientes con hemiparkinson y 52.6±17.7 años en controles. Sexo: 8 hombres en pacientes con hemiparkinson y 6 hombres en controles.	Escáner: PT-931. Administración de carbidopa: no indicado. Síntesis del radiofármaco: según protocolo; 99% de pureza.	Los controles presentaron valores superiores de TBR tanto en caudado (1.81±0.23) como en putamen (1.92±0.28). En los pacientes con hemiparkinson los índices de captación en el estriado contralateral al hemocuerpo sintomático son inferiores a los del estriado ipsilateral, tanto en caudado como en putamen (1.16±0.08 en el caudado/1.15±0.10 en el putamen y 1.20±0.08 en el

FDOPA-PET. Utilidad clínica en desórdenes del movimiento

Autor/año	Diseño /tamaño muestral/objetivo	Características población estudio	Protocolo empleado	Eficacia
	Diagnóstico de EP.	Duración de síntomas: 7.9 años (4-18) en pacientes con hemiparkinson. Escala de Hoehn y Yahr: I a IV en pacientes con hemiparkinson.	Dosis de FDOPA: 2.5-8.3 mCi o 14.9-49.5 nmol. Retirada de medicación previa PET: si. Determinación de TBR ⁵ (ratio) y ratio vs. Tiempo mediante ROIs.	caudado/1.23±0.08 en el putamen respectivamente) pero siendo todos significativamente inferiores a los TBR en el grupo control.
Brooks y cols (1990)[29]	Estudio transversal (n: 74). 16 pacientes con EP idiopático. 18 pacientes con MSA. 10 pacientes con PSP. 30 controles. Diferencias entre síndromes parkinsonianos.	Edad: 56±11 años en pacientes con EP, 56±9 años en pacientes con MSA, 68±4 años en pacientes con PSP y 63±10 años en controles. Duración de los síntomas: 9.2±5.1 años, 4.1±3.0 años en pacientes con MSA y 3.5±2.2 años en pacientes con PSP. Escala de Hoehn y Yahr: 1-4 en pacientes con EP, 2-5 en pacientes con MSA y 2-5 en pacientes con PSP.	Escáner: CTI 981/08/12. Administración de carbidopa: 100 mg una hora antes. Síntesis del radiofármaco: no indican. Dosis de FDOPA: 8 mBq/μmol. Retirada de medicación previa PET: si. Determinación de ROIs y Ki en subregiones estriatales.	La media de Ki en el putamen posterior fue similar en pacientes con EP (0.0039±0.0013 min ⁻¹), PSP (0.0036±0.00020 min ⁻¹) y MSA (0.0036±0.0027 min ⁻¹) frente a controles (0.0086±0.0017 min ⁻¹). En el putamen anterior también se encontraron medias de Ki similares en pacientes con EP(0.0065±0.0015 min ⁻¹), PSP (0.0049±0.0019 min ⁻¹) y MSA (0.0050±0.0022 min ⁻¹) frente a controles (0.0105±0.0021 min ⁻¹) La media de Ki en el caudado fue distinta en los pacientes con EP (0.0090±0.0021 min ⁻¹), PSP (0.0051±0.0018 min ⁻¹) y MSA (0.0073±0.0021 min ⁻¹) frente a controles (0.0107±0.0019 min ⁻¹)
Eidelberg y cols (1990)[23]	Estudio transversal (n: 15). 11 pacientes con EP. 4 controles. Diagnóstico de EP.	Edad: 49±12 años en pacientes con EP, 22-34 años. Sexo: 13 hombres en pacientes con EP y 12 hombres en controles. Duración de los síntomas: 9.6 años en pacientes con EP. Escala Hoehn y Yahr: I (2 pacientes), II (2 pacientes), III (1 paciente), IV (1 paciente) y V (5 pacientes).	Escáner: PC 4600. Administración de carbidopa: 25 mg 30 min antes del PET. Síntesis del radiofármaco: según protocolo; 95% de pureza. Dosis de FDOPA: 1-5 mCi. Retirada de medicación previa PET: si. Determinación de ratios TBR por ROIs y Ki.	El ratio TBR fue inferior en estriado derecho (media: 1.57 [1.46-2.67] e izquierdo (media: 1.58 [1.46-2.56]) en pacientes con EP frente a controles (media: 2.62 [2.40-2.81] en el estriado derecho y 2.75 [2.42-2.91] en el izquierdo). El valor de Ki fue inferior en el estriado derecho (media: 4.7 [2.17-10.20] min ⁻¹ ×10 ⁻³) e izquierdo (media: 4.71 [1.99-13.40] min ⁻¹ ×10 ⁻³) en pacientes con EP comparado con controles (n: 2) (15.07 [12.35-17.79] min ⁻¹ ×10 ⁻³ en el estriado derecho y 14.80 [9.55-20.06] en el estriado derecho). La asimetría de la sintomatología en los pacientes con EP está correlacionado negativamente con las diferencias en ki (p<0.01) y TBR (p<0.01) en ambos lados.

¹MMSE: Mini Mental State Examination; ²UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; escala que evalúa la discapacidad motora de los pacientes con EP; ³Ki: contante de flujo empleada para el cálculo de la recaptación de la FDOPA. La Ki representa la descarboxilación de la FDOPA a 6-[18F]fluorodopamina que refleja la función dopaminérgica presináptica; ⁴SUR: media de cuentas por píxel (estriado-occipital/occipital) o (putamen-occipital/occipital); ⁵TBR: razón de la actividad acumulada en el caudado o putamen/cerebelo.