

Eficacia y seguridad del  $^{123}\text{I}$ -  
ioflupano (DaTSCAN<sup>®</sup>) en el  
diagnóstico de síndromes  
parkinsonianos.  
Actualización



**Eficacia y seguridad del  
123I-ioflupano (DaTSCAN<sup>®</sup>)  
en el diagnóstico de  
síndromes parkinsonianos.  
Actualización.**

**CT2005/04**

*Santiago de Compostela, diciembre de 2005*

**Dirección de avalia-t**

*Teresa Cerdá Mota*

**Autor**

*Alberto Ruano Raviña*

**Documentación**

*Teresa Mejuto Martí*

**Para citar este informe:**

Ruano Raviña A. Eficacia y seguridad del 123I-ioflupano (DaTSCAN®) en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos. Actualización. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes técnicos. CT2005/04.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, quedando prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión, sin el permiso de esta Agencia

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece al Dr Andrés Serena Puig su colaboración desinteresada y los comentarios aportados. El contenido del informe no tiene porqué reflejar necesariamente las opinones de este profesional.

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

**Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria**

**Consellería de Sanidade**

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 981 541831 Fax: 981 542854

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

Correo electrónico: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

DL: C-166-06

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>2</b>
1.1. SÍNDROMES PARKINSONIANOS. ....	2
1.2. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ....	3
1.3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA. ....	4
1.4. OTROS POSIBLES USOS DE DATSCAN® .....	5
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>8</b>
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA. ....	8
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS. ....	8
<b>4. RESULTADOS.</b> .....	<b>10</b>
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	10
4.2. RESULTADOS DE EFICACIA.....	10
4.2.1. <i>Estudios publicados.</i> .....	10
4.2.2. <i>Ensayos clínicos en marcha.</i> .....	14
4.3. SEGURIDAD DEL <sup>123</sup> I-FP-CIT .....	14
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>15</b>
5.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO. ....	15
5.1.1. <i>Discusión de la búsqueda.</i> .....	15
5.1.2. <i>Discusión de los criterios de inclusión y exclusión.</i> .....	15
5.2. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS. ....	16
5.3. DISCUSIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL <sup>123</sup> I-FP-CIT EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON O SÍNDROMES PARKINSONIANOS. ....	17
5.4. DISCUSIÓN DE LA SEGURIDAD DEL IOFLUPANO.....	19
5.5. UNA BREVE REFLEXIÓN SOBRE COSTES. ....	19
<b>6. CONCLUSIONES.</b> .....	<b>20</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>21</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>24</b>
ANEXO I. OTROS ESTUDIOS NO INCLUIDOS.....	24
ANEXO II. TABLAS DE EVIDENCIA.....	26
ANEXO III. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ....	29
ANEXO IV. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	30

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<sup>123</sup>I-FP-CIT: ioflupano o DaTSCAN<sup>®</sup>.

AMS: atrofia multisistémica.

DCB: degeneración córtico basal.

DLB: demencia de cuerpos de Lewy.

EEUU: Estados Unidos.

EP: enfermedad de Parkinson.

TE: temblor esencial.

RMN: resonancia magnética.

PSP: parálisis supranuclear progresiva.

ROI: región de interés.

SP: síndromes parkinsonianos.

SPECT: tomografía computerizada por emisión de fotón único.

TAC: tomografía axial computerizada.

UPDRS: escala unificada de puntuación de la enfermedad de Parkinson.

**RESUMEN.**

**Introducción:** los síndromes parkinsonianos agrupan diferentes entidades patológicas que son difíciles de diferenciar. La utilización de un radiofármaco capaz de identificar una degeneración dopaminérgica presináptica permitiría aumentar la certeza diagnóstica. El radiofármaco DaTSCAN<sup>®</sup> (o ioflupano) se une a los transportadores de dopamina presinápticos y por tanto una menor captación indica una degeneración presináptica dopaminérgica, característica de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos.

**Objetivos:** estudiar la efectividad y seguridad de DaTSCAN<sup>®</sup> en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos presinápticos.

**Tipo de intervención:** gammagrafía con el radiofármaco DaTSCAN<sup>®</sup>.

**Diseño del estudio:** revisión sistemática.

**Bases de datos utilizadas:** Medline, DARE, NHS EED, HTA, colaboración Cochrane, www.clinicaltrials.gov, Clinical Research Register.

**Metodología:** se incluyeron estudios realizados en humanos. En cuanto al tipo de diseño se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos. Los estudios debían tener al menos 20 pacientes cuya sospecha diagnóstica fuese enfermedad de Parkinson o un síndrome parkinsoniano. Se excluyeron estudios en los se emplease DaTSCAN<sup>®</sup> para el diferenciar demencia de cuerpos de Lewy de enfermedad de Alzheimer u otras patologías diferentes de síndromes parkinsonianos. El período de búsqueda comprendió desde 2003 hasta octubre de 2005 debido a la existencia de un informe anterior.

**Resultados:** los estudios incluidos indican que los pacientes con síndromes parkinsonianos de origen presináptico o con enfermedad de Parkinson presentan una menor captación del radiofármaco. Esta menor captación se puede observar como una imagen menos intensa o una captación asimétrica en la gammagrafía. La prueba de imagen conduce a un cambio en el manejo del paciente en muchas ocasiones. No se han detectado efectos adversos del radiofármaco.

**Información sobre costes:**

**Conclusiones:** la gammagrafía con ioflupano es una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson o de síndromes parkinsonianos en fases precoces y permite diferenciar la enfermedad de Parkinson del temblor esencial en la mayoría de los casos. No permite diferenciar la enfermedad de Parkinson de otras patologías como atrofia multisistémica o parálisis supranuclear progresiva. Una imagen normal con ioflupano no indica ausencia de enfermedad. La gammagrafía con ioflupano es una técnica segura.

## 1. INTRODUCCIÓN<sup>1</sup>.

### 1.1. Síndromes parkinsonianos.

Los síndromes parkinsonianos se dividen en dos grandes grupos: la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos atípicos o secundarios.

Los criterios más utilizados para diagnosticar la enfermedad de Parkinson (EP) son los propuestos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson de Inglaterra, que consisten en la presencia obligatoria de acinesia, junto con al menos un síntoma o signo de: temblor de reposo de 4-6Hz, rigidez o inestabilidad postural. Aunque la rigidez ocurre en prácticamente todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, el temblor sólo aparece aproximadamente en un 75% de los casos. Por otro lado, la inestabilidad postural no es una característica que muchos neurólogos consideren útil para diagnosticar la EP, ya que aparece tardíamente y cuando lo hace de forma temprana sugiere que el paciente sufre un parkinsonismo atípico. En función de los estudios clínicopatológicos, el diagnóstico de la EP es altamente probable cuando un paciente presenta progresivamente bradi o hipocinesia con temblor de reposo de 4-6Hz o rigidez, respuesta excelente o mantenida a la levodopa, parkinsonismo asimétrico al inicio y ausencia de signos asociados que sugieran otra enfermedad.

Por el contrario, los pacientes sufren un parkinsonismo atípico cuando éste evoluciona rápidamente (estadio III en la escala de Hoehn y Yahr III en tres años, ver ANEXO III), presenta una respuesta pobre o transitoria a la levodopa, se asocia con signos atípicos como parálisis supranuclear de la mirada, inestabilidad precoz, fallo autonómico precoz, presencia de piramidalismo, signos cerebelosos, demencia severa y precoz o apraxia ideomotora. Por tanto, en presencia de cualquiera de estas características es probable que el paciente no sufra enfermedad de Parkinson.

Tabla 1. Clasificación de los parkinsonismos atípicos según la etiología (1).

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedades neurodegenerativas.             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Primarias (parálisis supranuclear progresiva, atrofia múltiple sistémica, degeneración córtico basal).</li> <li>➤ Secundarias (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Dic).</li> </ul> </li> <li>○ Infeccioso (parkinsonismo postencefalítico, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).</li> </ul> |
|--|

---

<sup>1</sup> Parte de la introducción se ha adaptado de la consulta técnica CT 2003/04 “Eficacia y seguridad del 123I-ioflupano (DaTSCAN<sup>®</sup>) en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos” (1).



- Tóxico-metabólico (manganeso, monóxido de carbono, metilfeniltetrahidropiridina, enfermedad de Wilson).
- Inducido por medicación.
- Traumático (pugilístico).
- Neoplásico.
- Hidrocéfalo normotenso.
- Vascular (pseudoparkinsonismo arteriosclerótico).

## 1.2. Breve descripción de la enfermedad de Parkinson.

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, afectando al 1-2% de la población mayor de 65 años (2) y se estima que alrededor de un 20-24% de los pacientes diagnosticados tiene un diagnóstico incorrecto. La enfermedad de Parkinson aparece entre el 2 y el 19% de los pacientes con temblor esencial y el 10% de los enfermos de Parkinson tienen una historia familiar de temblor esencial (3). Aún se debate si la fase presintomática de la enfermedad de Parkinson dura entre 3 y 5 años o entre 40 y 50 años (4).

El parkinsonismo es un síndrome formado por una combinación variable de temblor, rigidez, bradicinesia y una alteración característica de la marcha y de la postura. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico y progresivo que se manifiesta por un parkinsonismo idiopático sin que existan signos de otra alteración neurológica más difusa. El temblor del Parkinson puede afectar a la boca y a la barbilla. Sin embargo, entre un 10 y un 15% de los pacientes presentan un temblor más rápido y de tipo postural, recordando al temblor esencial, tanto por su aspecto clínico como por su respuesta al tratamiento farmacológico.

Los síntomas más característicos de la enfermedad de Parkinson son rigidez, temblor y bradicinesia. La rigidez se debe a la contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas de cada articulación durante los movimientos, provocando por esta razón una resistencia al movimiento. En el movimiento pasivo de la articulación se produce el fenómeno de la "rueda dentada", al vencerse bruscamente la resistencia del músculo antagonista y encontrarse con la del agonista. El temblor, presente durante el reposo y la actividad con una frecuencia de 4 a 6 ciclos por segundo es generalmente de comienzo distal y puede afectar a los cuatro miembros y a la cabeza. Cuando el paciente realiza movimientos voluntarios o cuando duerme, el temblor mejora o desaparece, empeorando con las emociones. La bradicinesia (lentitud en los movimientos) se caracteriza porque el enfermo pierde los movimientos "asociados" automáticos para cada acto motor, por lo que debe ajustarlos voluntariamente y hacer un gran esfuerzo para superar la rigidez muscular. Estos tres síntomas provocan inexpresividad facial, dificultad para caminar (arrastrando los pies, inestabilidad y lentitud al iniciar la marcha), distonías, trastornos en la escritura y dificultad para levantarse. Además, pueden ser importantes los signos de afectación autonómica,

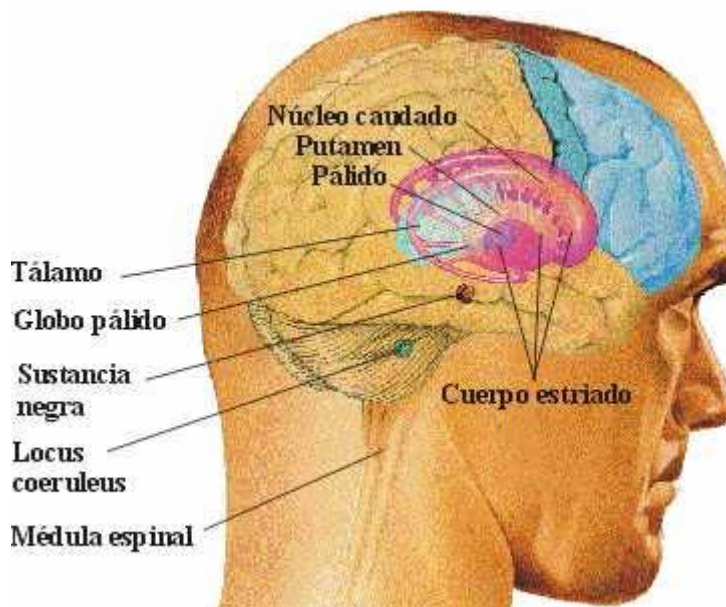
como el aumento en la salivación, los sofocos y el aumento de la secreción sebácea.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson están producidos por una pérdida de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra pigmentada y en el *locus coeruleus* mesencefálico (5).

El temblor esencial (benigno, familiar) puede confundirse con un temblor parkinsoniano, aunque son frecuentes los antecedentes familiares de temblor esencial; el alcohol en pequeñas cantidades puede mejorar este temblor y no existen otros signos neurológicos asociados. Además, el temblor esencial afecta con frecuencia a la cabeza (con un temblor de cabeceo o de lado a lado), mientras que el parkinsonismo respeta la cabeza aunque afecta a la cara y a los labios.

Diversos autores han indicado las dificultades que existen para establecer un diagnóstico clínico de Parkinson con cierta seguridad (6). De hecho, el único modo de confirmar, hoy por hoy, la existencia de enfermedad de Parkinson es a través de la autopsia.

Figura 1. Zonas encefálicas implicadas en la enfermedad de Parkinson.



### 1.3. Descripción de la tecnología.

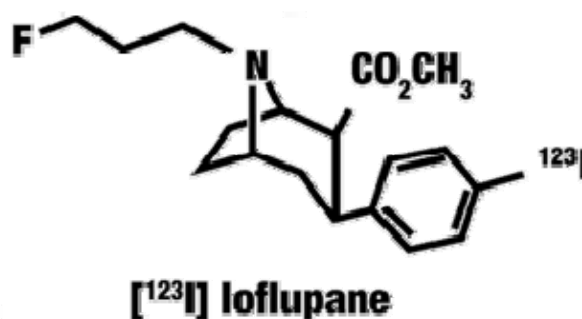
El radiofármaco DaTSCAN<sup>®</sup> incluye una molécula de yodo-123 como parte de su estructura, análoga a la cocaína, y se une al transportador de dopamina. Según el fabricante, el protocolo se inicia con un bloqueo del tiroides seguido de la inyección del radiofármaco. A partir de las tres horas siguientes se puede realizar la adquisición de imágenes. El fabricante indica que el DaTSCAN<sup>®</sup> es incapaz de

discriminar entre enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva. Ello se debe a que lo que demuestra DaTSCAN<sup>®</sup> es en realidad la existencia de una degeneración neuronal presináptica, que se observa, además de en la enfermedad de Parkinson, en las citadas patologías.

La premisa en la que se basa la utilización de DaTSCAN<sup>®</sup> es la degeneración neuronal que sufren los enfermos de Parkinson. El radiofármaco permite la realización de una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) para diferenciar la existencia o no de Parkinson a través de la visualización de una imagen. Los pacientes muestran una media luna irregular o asimétrica en el núcleo estriado y en los sanos se visualiza una media luna más o menos simétrica.

La dopamina juega un papel primordial en la regulación y control del movimiento, motivación y cognición. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral se proyectan principalmente en el estriado (proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales presinápticas) donde liberan dopamina, que interacciona con los receptores de la neurona postsináptica. Es esta zona encefálica la que se degrada paulatinamente en la enfermedad de Parkinson. Por esta razón el tratamiento principal de esta patología es la administración de L-Dopa para tratar de paliar el déficit dopaminérgico existente en los enfermos.

Figura 2. Estructura del ioflupane (tomado de [http://www.amershamhealth.com/products/datscan/referring\\_physicians/high.shtml](http://www.amershamhealth.com/products/datscan/referring_physicians/high.shtml)).



#### 1.4. Otros posibles usos de DaTSCAN<sup>®</sup>.

Hay autores que proponen la utilización de ioflupano en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy. Se ha indicado que la principal diferencia neuroquímica entre Alzheimer y demencia de cuerpos de Lewy es el metabolismo dopaminérgico. En los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy se ha observado un descenso en la concentración de dopamina en el putamen, al igual que en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, este déficit dopaminérgico no se observa en el Alzheimer (7).

Así, parece ser que hay una unión menor a los transportadores presinápticos dopaminérgicos en el putamen en los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, pero que no es tan pronunciada como en el Parkinson. Estas diferencias permitirían diferenciar in vivo la demencia con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer.

## **2. OBJETIVOS.**

- Determinar la utilidad diagnóstica del ioflupano en la detección de síndromes parkinsonianos presinápticos.
- Evaluar la seguridad del ioflupano cuando se utiliza en la detección de síndromes parkinsonianos presinápticos.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Búsqueda bibliográfica.

Se ha buscado información en las bases de datos Medline, CRD databases (*Centre for Review and Dissemination*, de la Universidad de York), que incluye las bases de datos DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (*National Health Service Economic Evaluation Database*) y HTA (*Health Technology Assessment*), además de en la colaboración Cochrane. También se consultó la base de datos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) para tratar de localizar ensayos clínicos que se estén realizando o se hayan realizado sobre la utilización de <sup>123</sup>I-FP-CIT, así como en la base de datos *Clinical Research Register*.

También se buscó información en motores de búsqueda como *google* o *yahoo*.

Se empleó como límite aquellos estudios publicados después del 1 de enero de 2003 debido a la existencia de una consulta técnica previa sobre DaTSCAN<sup>®</sup> (8).

Las estrategias de búsqueda se pueden observar en el ANEXO IV.

#### 3.2. Criterios de inclusión y exclusión de estudios.

A todos los estudios obtenidos se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

*Según la unidad de estudio:*

Se incluyeron estudios que analizaban exclusivamente humanos.

Se excluyeron estudios *in vitro*, estudios *in vivo* o en animales.

*Según el tipo de publicación:*

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos.

Se excluyeron editoriales, cartas al director, revisiones narrativas, comunicaciones a congresos y estudios de un solo caso.

*Según el tamaño de la muestra:*

Se incluyeron estudios realizados que analizaran la eficacia diagnóstica de ioflupano en enfermos con sospecha de Parkinson o síndromes parkinsonianos en al menos 20 pacientes.

Se excluyeron estudios con menos de 20 pacientes.

*Según las sospechas diagnósticas analizadas:*

Sólo se han incluido pacientes con enfermedad de Parkinson (sospecha) o síndromes parkinsonianos entre los que se encontraban aquellos con atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración córtico basal.

En el caso de estudios en los que se haya utilizado ioflupano exclusivamente para otros diagnósticos como demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer o temblor esencial, los artículos localizados aparecen resumidos en el ANEXO I. Si estos estudios incluían 20 o más pacientes con sospecha de Parkinson o de síndromes Parkinsonianos fueron incluidos.

*Según la valoración de resultados.*

Se incluyeron aquellos estudios que proporcionaban una valoración cualitativa o cuantitativa de la imagen obtenida con ioflupano. En el caso de que los estudios incluidos hayan indicado las relaciones entre la captación de las regiones de interés (ROIs) y otras zonas se ha omitido este dato expresamente en la presentación de los resultados.

*Según el idioma:*

Se incluyeron estudios en inglés o en castellano.

Se excluyeron estudios en otros idiomas.

En el caso de existir publicaciones con un número de pacientes que se hubiese aumentado (y publicado) en una fecha posterior, se excluyó la primera de estas publicaciones al estar sus pacientes ya incluidos en la publicación más reciente. También se consideró como una publicación única aquel estudio con un mismo diseño y un mismo número de pacientes pero publicado en distintas revistas aprovechando que las variables de resultado analizadas eran diferentes.

El grado de eficacia diagnóstica en las tablas de evidencia se clasificó según el listado propuesto por la Administración de Veteranos de los EEUU (9).

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. Resultados de la búsqueda.

Se han localizado diversos estudios que han empleado el  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT para la detección de degeneración presináptica nigroestriada. Proporcionalmente, parecen haberse detectado más estudios sobre esta tecnología en los últimos 2-3 años que cuando se hizo la revisión anterior (8), un hecho que indica la expansión de este procedimiento. La mayoría de los estudios incluidos (fueron un total de 10) han sido realizados en Europa. No se ha localizado ninguno procedente de los EEUU. Los estudios se concentran en el Reino Unido, Alemania, Italia y España, siendo nuestro país uno de los que más difusión ha tenido la tecnología si nos atenemos al número de investigaciones publicadas. También se ha localizado un estudio realizado en Israel. El grado de evidencia en los estudios incluidos es de nivel D. Se han localizado también 4 ensayos clínicos en marcha o a punto de finalizarse en el Reino Unido.

### 4.2. Resultados de eficacia.

#### 4.2.1. Estudios publicados.

O'Brien y cols (10) realizaron un estudio en 164 sujetos en los que utilizaron  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT. De ellos, 33 eran controles mayores sanos, 34 tenían Alzheimer confirmado, 23 demencia de cuerpos de Lewy también confirmada por consenso, 38 enfermedad de Parkinson confirmada y 36 Parkinson que desarrollaron un cuadro neuropsiquiátrico de demencia de cuerpos de Lewy. Ningún paciente recibía medicación susceptible de afectar a los transportadores de dopamina, incluyendo medicación antiparkinsoniana excepto levodopa. El análisis de las imágenes fue ciego respecto al diagnóstico. La duración media de la enfermedad variaba entre los grupos. Los grupos de pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Parkinson con demencia mostraron una reducción en la captación bilateral en las tres zonas del estriado al compararlos con los controles y los pacientes con Alzheimer. Los pacientes con Parkinson y demencia eran los que menor captación tenían entre todos los grupos. El grado de acuerdo en la visualización de las imágenes entre los observadores (eran 5) fue muy elevado.

Covelli y cols (11) realizaron un estudio en 30 pacientes en el que se trataba de analizar la utilidad clínica de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en el diagnóstico de pacientes que se presentaban con síndromes parkinsonianos de origen incierto. La edad media de las personas incluidas fue de 61 años y se utilizaron las escalas de Hoehn y Yahr y UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*). Todos ellos tenían síntomas compatibles con la enfermedad de Parkinson. Las imágenes del SPECT se clasificaron como normales (captación simétrica en el estriado), anormales (captación reducida del estriado unilateral o bilateral) o no diagnósticas (una



reducción de la captación en el estriado pero inespecífica). Las imágenes se correlacionaron con RMN (resonancia magnética por imagen) y TAC (tomografía axial computarizada). En 5 pacientes con imagen normal en la resonancia o con atrofia moderada la captación fue normal. En otros dos la imagen se consideró normal o no diagnóstica mientras la resonancia o el TAC mostraban enfermedad cerebrovascular subcortical. En los 23 pacientes restantes se observó captación anormal bilateral (11 pacientes) o unilateral (12 pacientes). En todos ellos la resonancia o el TAC fueron normales, mostraban alguna alteración o presentaban enfermedad cerebrovascular moderada.

Benamer y cols (4) realizaron un estudio en el que incluyeron a 62 pacientes con sospecha de Parkinson y 14 controles sanos. Los pacientes tenían entre 40 y 80 años. Los 62 pacientes se dividieron en dos grupos, uno que cumplía los criterios diagnósticos para enfermedad de Parkinson y tenía un valor menor de 16 en la escala UPDRS (n = 38) y otro que no cumplía los criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson o de temblor esencial aunque se sospechaba la presencia de alguna de las dos patologías (n = 24). Se excluyeron pacientes con otras causas de parkinsonismo o temblor (atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad cerebrovascular, hipertiroidismo y consumo de medicamentos generadores de temblor). El estudio tuvo un seguimiento de 3 meses para tratar de confirmar los posibles diagnósticos. Los valores medios en la escala UPDRS fueron de 5,5 y 12,2 para los pacientes que no cumplían y cumplían criterios respectivamente. En los 24 pacientes que no cumplían con los criterios, 13 tenían posible Parkinson y los otros diferentes tipos de temblores (esenciales, benignos o atípicos). El 94% de los sujetos que cumplían con los criterios tuvieron una imagen anormal. De los pacientes que no cumplían con los criterios, el 42% tenían imágenes anormales. De este subgrupo, entre los 13 pacientes con posible Parkinson, el 61% tenían un SPECT anormal. Los pacientes con al menos dos de los tres signos cardinales del Parkinson tenían una mayor probabilidad de presentar una imagen alterada. Todos los controles tuvieron imágenes normales.

Catafau y cols (12) realizaron un estudio cuya finalidad era analizar el impacto clínico del  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en pacientes con síndromes parkinsonianos inciertos. Los pacientes incluidos fueron examinados por un neurólogo y tenían que tener al menos una de las siguientes características: sólo uno de los 3 signos cardinales del parkinsonismo, con o sin asimetría; dos signos sin bradicinesia; signos atípicos; signos de intensidad moderada; pobre respuesta a L-dopa y falta de progresión de la enfermedad. Se excluyeron pacientes con diagnóstico clínico establecido y aquellos en los que hubiese incerteza en cuanto a la presencia de parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia multisistémica (AMS) o Parkinson idiopático. El estudio se hizo en 15 centros de 8 países europeos. El número fijado de pacientes fue de 120. Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: sospecha de parkinsonismo presináptico, sospecha de parkinsonismo postsináptico y no concluyente. Los médicos que hicieron la prueba de imagen no eran ciegos a la situación del paciente. Finalmente se analizaron 118 pacientes con una edad media de 65 años, Hoehn y Yahr de 2 y duración media de la enfermedad de 3,8 años. 67 pacientes fueron clasificados como SP (síndrome parkinsoniano) presináptico, 26 no presináptico y 25 como no concluyente. La

causa más común de incerteza en el diagnóstico fue la presencia de signos atípicos seguida de signos de intensidad moderada. La imagen pudo ser clasificada en el 99,2% de los casos. En una proporción sustancial de pacientes la imagen no se correspondió a la sospecha diagnóstica. El 36% de los sujetos con sospecha de SP presinático tenían imagen normal y el 54% de los que tenían sospecha de SP no presinático tenían imagen anormal. De los casos clasificados como no concluyentes, el 68% tenían imagen anormal. El diagnóstico inicial se cambió después del SPECT en el 52% de los pacientes. La confianza de los médicos sobre el diagnóstico aumentó después de la realización del SPECT en los pacientes con parkinsonismo presinático. Hubo cambios en el manejo clínico de los pacientes después de la prueba en el 72%, sobre todo porque se inició un nuevo tratamiento.

Ortega Lozano y cols (13) realizaron un estudio cuyo objetivo era realizar un análisis descriptivo de los pacientes a los que se les había realizado un SPECT con ioflupano. Los pacientes fueron reclutados de modo consecutivo y presentaban un cuadro parkinsoniano. Los pacientes fueron clasificados en 5 grupos según un diagnóstico realizado a lo largo de un año por especialistas en trastornos del movimiento. Estos 5 grupos fueron: 1) pacientes con enfermedad de Parkinson, 48 de 110 pacientes. 2) Cuadros de Parkinson Plus (donde se incluyen pacientes con AMS, PSP y degeneración corticobasal), 11 de 110. 3) Cuadros de extrapiramidalismo no parkinsoniano, 22 de 110, donde se incluyen pacientes con temblor esencial y otros cuadros con clínica extrapiramidal no encajables en otros grupos. 4) Parkinsonismos secundarios, 21 de 110, de origen vascular o iatrogénico y finalmente, 5) demencia de cuerpos de Lewy, 8 de 110. La edad media fue de 64 años, con un rango de 30 a 88 años. Se asumió un resultado anormal en los grupos 1, 2 y 5 y un resultado normal en los grupos 3 y 4. El SPECT se valoró como normal o anormal de grados I, II y III en función de la mayor o menor captación en las zonas del estriado. El resultado fue anormal en el 91,7% de los pacientes del grupo I, en el 14% de los pacientes del grupo 2, en el 100% de los del grupo 3, en el 22,7% de los del grupo 4 y en el 62,5% de los del grupo 5. Todas las pruebas de imagen consideradas como patológicas mostraron una captación media menor que las pruebas consideradas no patológicas. La captación más baja se observó para los pacientes con Parkinson Plus (AMS, PSP y degeneración cortico basal).

Filippi y cols (14) realizaron un estudio en el que trataron de analizar si el ioflupano es una herramienta válida para detectar la pérdida de los terminales dopaminérgicos presinápticos en los nuevos pacientes con hemiparkinson en fase temprana y síntomas unilaterales. Se incluyeron 29 pacientes con una edad media de 61 años (rango de 36 a 75 años) con Parkinson clínicamente establecido. Todos presentaban signos clínicos en un solo lado del organismo. La duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el SPECT fue de 26 meses. Todos ellos tenían fase 1 en la escala de Hoehn y Yahr. Se utilizaron 18 controles emparejados por edad. Todos los pacientes mostraron una actividad reducida del radiofármaco en el putamen contralateral del lado afectado. En el 72% de los pacientes se observó también reducción de actividad en el putamen ipsilateral del lado sintomático (pérdida de terminaciones bilateral). Las

ratios de captación fueron significativamente superiores en los controles frente a los casos para todas las comparaciones realizadas.

Plotkin y cols (15) realizaron un estudio en el que emplearon radiofármacos (DaTSCAN<sup>®</sup> e IBZM) para detectar la degeneración pre y postsináptica. Se incluyeron 72 pacientes en los que se sospechaba un síndrome parkinsoniano. En un seguimiento clínico de entre 6 y 24 meses, los pacientes se diagnosticaron como EP (n = 25), DLB (n = 6), AMS (n = 13); PSP (n = 8); DCB (n = 9, degeneración córticobasal) y TE (n = 11). El diagnóstico se realizó independientemente de los resultados del SPECT. Las diferencias de edad de los pacientes entre los grupos no fueron significativas. Tomando como controles a los sujetos con temblor esencial, la captación de <sup>123</sup>I-FP-CIT en los pacientes con otras sospechas diagnósticas fue significativamente menor.

Vaamonde y cols (16) realizaron un estudio en 75 pacientes con parkinsonismo clínico. Estos pacientes fueron clasificados en 5 grandes grupos. El primer grupo tuvo como síntoma predominante el temblor (en 45 pacientes). 18 pacientes estaban diagnosticados de temblor esencial. En 16 pacientes el diagnóstico clínico era enfermedad de Parkinson de predominio tremórico. Ninguno de los pacientes tenía una escala de incapacidad superior a II/V de Hoehn y Yahr. 11 pacientes eran *de novo* y no estaban tratados. El segundo grupo consistió en 8 pacientes con bradicinesia y rigidez. El tercer grupo consistió en 5 pacientes con un síndrome claro acinético-rígido. El cuarto grupo eran 10 pacientes con sospecha de encefalopatía vascular crónica y el quinto eran 4 pacientes con deterioro cognitivo de varios meses de evolución. En los pacientes con temblor, el resultado de DaTSCAN<sup>®</sup> fue normal en 12, confirmando el diagnóstico de temblor esencial. En los otros seis fue patológico y el diagnóstico se cambió a probable enfermedad de Parkinson. Entre los 16 con probable Parkinson, 9 tuvieron DaTSCAN<sup>®</sup> normal, suprimiéndose el tratamiento antiparkinsoniano. En los restantes se confirmó el diagnóstico. En los otros 11 pacientes el DaTSCAN<sup>®</sup> fue patológico en 2 y normal en el resto.

Lorenzo Bosquet y cols (2) realizaron otro estudio consistente en una serie de casos retrospectiva de 52 pacientes. A todos ellos se les había realizado un SPECT con ioflupano. La edad media era de 68 años. Todos tenían algún tipo de trastorno del movimiento. Las imágenes del ioflupano fueron valoradas por dos especialistas en medicina nuclear que desconocían la clínica del paciente. De esos pacientes se diagnosticó enfermedad de Parkinson después de diversas pruebas y seguimiento a 19 pacientes, de Parkinson vascular a tres, de posible Parkinson a 10, de temblor esencial a 2, de parkinsonismo farmacológico a 8 y el resto fueron diagnosticados de diversas patologías. Ninguno de los pacientes con enfermedad de Parkinson tuvo una imagen normal. De los 10 con posible Parkinson, uno tuvo una imagen normal y el resto una imagen patológica. De entre los pacientes con parkinsonismo farmacológico o temblor esencial ninguno tuvo una imagen patológica. De los pacientes con parkinsonismo vascular uno tuvo una imagen alterada.

García Vicente y cols (17) realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes en los que el clínico tenía dudas en cuanto a su catalogación como TE o

parkinsonismo degenerativo (EP o parkinsonismos plus). Se incluyeron 105 pacientes con una edad media de 68 años (rango de 31 a 86). Se realizaron tres grupos en función de los problemas diagnósticos que motivaron la solicitud de la gammagrafía. En el grupo I incluyeron 45 pacientes con temblor asociado a diversos signos y clasificados por el clínico de probable o posible EP. El grupo II correspondía a 52 pacientes con síndrome parkinsoniano en los cuales existía algún dato que planteaba dudas sobre si se trataba de un parkinsonismo degenerativo o secundario (de origen vascular o farmacológico). El grupo III consistió en 8 pacientes con diagnóstico definitivo en el momento de solicitar el estudio (3 con TE y 5 con EP). Las imágenes fueron valoradas por consenso por dos o tres médicos nucleares. En el grupo I 29 pacientes fueron diagnosticados de TE, todos con una imagen normal. El resto (16) fueron diagnosticados de EP, 3 de ellos con imagen normal y el resto con imagen patológica. En el grupo II, 22 pacientes tuvieron una imagen anormal y 7 fueron diagnosticados de parkinsonismo vascular estructural, 6 de parkinsonismo degenerativo y 9 de EP. En los 30 pacientes con imagen normal se diagnosticaron 11 pseudoparkinsonismos vasculares, 10 parkinsonismos yatrógenos y otros 9 pacientes con otros diagnósticos. En el grupo III hubo un paciente en el que se cambió el diagnóstico de EP a TE. En total, en un 18% de los pacientes hubo un cambio en el manejo después del DaTSCAN<sup>®</sup>.

#### 4.2.2. Ensayos clínicos en marcha.

Se localizaron 4 ensayos clínicos en la base de datos del *National Research Register*. Uno tenía como objetivo analizar el papel de los radiofármacos <sup>123</sup>I-FP-CIT e IBZM (radiofármaco utilizado para estudiar la existencia de degeneración postsináptica) en el diagnóstico y curso clínico de los pacientes con síndromes parkinsonianos tempranos (18), otro tenía como objetivo evaluar si el DaTSCAN<sup>®</sup> puede diferenciar el temblor esencial del síndrome de Parkinson (19), otro evaluar la utilidad de <sup>123</sup>I-FP-CIT en la diferenciación entre sujetos con probable demencia de cuerpos de Lewy y otras demencias (20) y el último analizar la capacidad diagnóstica de ioflupano en los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy (21).

Todos ellos se estaban realizando en el Reino Unido y tenían previsto finalizar en 2005 excepto uno, que lo hará en 2006. El número de pacientes incluidos oscila entre 38 (18) y 296 sujetos (20).

#### 4.3. Seguridad del <sup>123</sup>I-FP-CIT.

Sólo un estudio, el de Catafau y cols (12) valoró la seguridad de la administración de ioflupano. De 118 pacientes incluidos, hubo efectos adversos en 7, en 4 de ellos no considerados relacionados con el fármaco y que se resolvieron espontáneamente. Un caso de extravasación se consideró debido a la inyección. Otro paciente presentó diarrea y estuvo 12 días en el hospital diagnosticándosele cáncer de intestino y otro paciente experimentó euforia, que fue el único evento que se consideró relacionado con la administración de ioflupano.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Discusión del método.

#### 5.1.1. Discusión de la búsqueda.

La búsqueda realizada ha permitido localizar con relativa facilidad la información relevante, ya que los términos utilizados para denominar al radiofármaco son bastante específicos y además el radiofármaco sólo se utiliza para la detección de degeneración presináptica nigroestriada. Por tanto, la combinación de los términos  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, ioflupano o DaTSCAN<sup>®</sup> ha permitido detectar la gran mayoría de la bibliografía publicada sobre este radiofármaco durante el período de búsqueda (desde el 1 de enero de 2003 hasta la actualidad).

A pesar de que la finalidad del informe era valorar la utilidad de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en la detección precoz de síndromes parkinsonianos, se decidió no restringir por patología por dos razones: por un lado para no correr el riesgo de omitir literatura relevante ya que muchos de los estudios que incluyen un grupo de pacientes con demencia o enfermedad de Alzheimer incluyen también un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson o síndromes parkinsonianos. Por otro lado, para conocer la evidencia existente sobre la utilización de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en otras patologías en las que se vea afectada la transmisión dopaminérgica a nivel del estriado. Esta bibliografía (la no dedicada expresamente al diagnóstico precoz de síndromes parkinsonianos) se reseña en el ANEXO I aunque no ha sido valorada en el presente informe.

#### 5.1.2. Discusión de los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los utilizados habitualmente en los informes breves y consultas técnicas. Merece algún comentario el tamaño de la muestra, fijado en 20 pacientes. En la consulta previa (8) no se había indicado ningún límite para este aspecto, pero en la actualización se ha considerado oportuno fijar un tamaño muestral al haber transcurrido más tiempo y existir por tanto más estudios publicados. En cuanto a las sospechas diagnósticas sólo se ha considerado sospecha de enfermedad de Parkinson o de síndromes parkinsonianos presinápticos ya que este informe era una actualización de una consulta técnica anterior. A pesar de ello, en el Anexo I se recogen estudios en los que se ha utilizado ioflupano con otras finalidades. Acerca de la valoración de resultados sólo se incluyeron estudios que valorasen la captación de radiofármaco cuantitativa o cualitativamente. No se han tenido en cuenta ni se han valorado datos de captación específica del radiofármaco, fundamentalmente por tres razones. Por un lado, unos resultados cuantitativos son difícilmente interpretables, tampoco se utilizan para el diagnóstico del paciente y por último la sección de resultados se llenaría de una gran cantidad de números y su lectura e interpretación se haría bastante complicada.

## 5.2. Discusión de la metodología de los estudios incluidos.

La mayoría de los estudios son transversales, en los que se administra ioflupano a una serie de pacientes con una determinada sintomatología y se valora si las imágenes del radiofármaco se corresponden o no con la sospecha diagnóstica. En algunos casos se incorpora un período de seguimiento antes de la gammagrafía, para tener más seguridad sobre el diagnóstico presuntivo (este tiempo es de alrededor de un año en algunos estudios). En ninguno de los estudios incluidos ha habido un seguimiento posterior a la prueba de imagen para conocer si realmente su resultado implica un cambio en el manejo clínico del paciente. En muchos estudios se incluye un grupo control con unos 20 pacientes o menos para comparar los resultados de captación del radiofármaco de los pacientes enfermos con esos pacientes sanos.

Los estudios incluidos reúnen ciertos problemas metodológicos que son comunes en muchos de ellos.

- Tamaño muestral. Los estudios incluidos, a pesar de que algunos de ellos tienen un tamaño muestral elevado, no tienen una muestra suficiente en el sentido de que muchos de ellos hacen subgrupos por las sospechas diagnósticas de los pacientes que reducen bastante el número de sujetos en cada uno de estos subgrupos, lo que hace que los resultados puedan no ser muy precisos. Por ejemplo, en el estudio de García Vicente y cols, que incluía 105 pacientes, el grupo II consiste en 8 pacientes con diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson o TE (17).
- Selección de pacientes. En muchos casos se fijan unos criterios de inclusión muy laxos que no permiten identificar adecuadamente el tipo de pacientes incluido en muchos estudios. En algunas investigaciones se indica claramente la procedencia de los pacientes (4, 10) y en otras no. Por ejemplo, Covelli y cols indican que los pacientes incluidos fueron sujetos que se presentaron en el hospital con síntomas compatibles con enfermedad de Parkinson pero sin dar más detalles (11). Otro problema reside en que algunos estudios incluyen a los pacientes en función de la sospecha diagnóstica y otros según la sintomatología, lo que hace difícil la comparación de resultados.
- Edad. Otra limitación es el rango de edad de los pacientes incluidos. La literatura indica que a medida que se envejece hay un progresivo descenso en la captación de ioflupano debido al deterioro paulatino del sistema presináptico nigroestriado (8). Este es el motivo por el que cuando se seleccionan controles suelen ser emparejados por edad. Muchos de los estudios incluyen pacientes con un rango de edad muy amplio, lo que en ocasiones podría significar que ciertos descensos en la captación sean simplemente ocasionados por la edad y no por un síndrome parkinsoniano. Así, Catafau y cols incluyen pacientes con  $65 \pm 11$  años, Covelli y cols incluyen pacientes de  $61 \pm 13$  años, Filippi y cols tienen pacientes de  $61 \pm 10$  años y Ortega Lozano y cols incluyen pacientes desde menos de 40

años a mayores de 80 (11-14). Sin embargo, es cierto que en principio el ioflupano es más útil en el inicio de la enfermedad y en estos casos se observa muchas veces una captación asimétrica del radiofármaco, que es independiente de la edad.

- Interpretación de las imágenes. Otra limitación encontrada es la propia interpretación de las imágenes obtenidas con el ioflupano. Idealmente, los especialistas en medicina nuclear deberían ser ciegos a la sospecha diagnóstica cuando se quiere conocer la eficacia diagnóstica del ioflupano. Sin embargo, en un entorno de práctica clínica es más adecuado conocer las pruebas previas, ya que así se aumenta el valor predictivo positivo de la gammagrafía. Por otro lado, la interpretación de las imágenes debería realizarse por dos o más médicos nucleares, ya que a veces pueden dar lugar a discrepancias. Esta doble valoración se ha hecho en algunos estudios (14), y en ocasiones han sido hasta cinco los especialistas que han revisado las imágenes (10), aunque en otros sólo ha sido una persona y con conocimiento de la patología del paciente (12).
- Seguimiento. Un aspecto importante que permitiría conocer adecuadamente el valor diagnóstico de DaTSCAN<sup>®</sup> sería un tiempo de seguimiento adecuado después de la prueba que permitiese confirmar los resultados obtenidos. Podría haber sujetos que presenten una disminución de la captación bilateral que indicase un síndrome parkinsoniano presináptico pero que no sea confirmado por el seguimiento. Por eso sería importante un período de seguimiento posterior a la prueba, lo que no se ha hecho en ninguno de los estudios incluidos.
- Conflicto de interés. Algunos de los estudios incluidos muestran conflicto de interés, fundamentalmente en que la casa fabricante de ioflupano ha suministrado el radiofármaco de modo gratuito (10, 12). Hay que destacar que un menor número de estudios incluidos presentaron conflicto de interés respecto a los que fueron incluidos en la consulta técnica previa (8).

### **5.3. Discusión de la capacidad diagnóstica del <sup>123</sup>I-FP-CIT en la enfermedad de Parkinson o síndromes parkinsonianos.**

El diagnóstico certero de los síndromes parkinsonianos es realmente complejo. En primer lugar no todos presentan la misma sintomatología, que puede ser muy variable entre pacientes y por otro lado hay otras patologías que pueden manifestarse en ocasiones como síndromes parkinsonianos, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de cuerpos de Lewy o la depresión. Es por esta razón que la gammagrafía con DaTSCAN<sup>®</sup> es una prueba de ayuda al diagnóstico y no una prueba diagnóstica en sí misma. De hecho, un SPECT con <sup>123</sup>FP-CIT normal no excluye la presencia de enfermedad (13). Por el contrario, un SPECT anormal sí excluiría la existencia de temblor esencial.

Todos los estudios incluidos indican que la gammagrafía con ioflupano es una prueba útil para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson o de síndromes parkinsonianos de origen presináptico. Cuando mayor utilidad presenta es a la hora de diferenciar la enfermedad de Parkinson del temblor esencial, que son las dos alteraciones del movimiento más frecuentes. También parece una prueba adecuada para diferenciar la enfermedad de Parkinson de los parkinsonismos vasculares (aunque con la ayuda de otras pruebas de imagen), como indican Covelli y cols (11) y Vaamonde y cols (16).

Al combinar ioflupano con otras informaciones obtenidas por el clínico, como un período de seguimiento más o menos adecuado para fundamentar la sospecha diagnóstica, un estudio neurológico bien realizado por un especialista y una respuesta positiva o no a levodopa, se puede elevar mucho la correcta clasificación diagnóstica del paciente, con el consiguiente beneficio para todas las partes (el propio paciente, un clínico más confiado en su diagnóstico, y un sistema sanitario que financia el tratamiento más beneficioso para el paciente).

La eficacia de la prueba se manifiesta con los resultados obtenidos en diversos estudios. Por ejemplo, en el estudio de Benamer y cols se confirma el diagnóstico en el 94% de los pacientes con probable Parkinson y en el 42% de los pacientes con posible Parkinson (4). En el estudio de Catafau y cols hay una imagen anormal en el 64% de los sujetos con sospecha de enfermedad de Parkinson presináptica y en el 52% de los pacientes incluidos se cambió el diagnóstico después del SPECT (12). En el estudio de García Vicente el diagnóstico se modificó después de la prueba en el 18% de los pacientes (17).

A pesar de los resultados alentadores, quedan aspectos en la utilización de la gammagrafía con DaTSCAN<sup>®</sup> que es necesario clarificar. Por ejemplo, parece necesaria la adopción de unos estándares de utilización o de un algoritmo que indique para qué sospechas diagnósticas y en qué momento debe utilizarse este procedimiento. Sí parece útil su empleo en la caracterización etiológica de cuadros parkinsonianos de origen dudoso tras su valoración por un neurólogo experto.

Otro aspecto a valorar acerca del modo de empleo de la técnica es sobre el parámetro o la medida que se debe utilizar para clasificar una captación como anormal ya que existen discrepancias al respecto. Algunos autores utilizan simplemente una visualización de las imágenes para clasificar a los sujetos, otros emplean una comparación entre la captación de las posibles zonas afectadas (ROIs, regiones de interés) y otras zonas que no captan el radiofármaco (generalmente el córtex occipital) y establecen comparaciones. Estas diferencias en la metodología utilizada se reflejan en el hecho de que en varios estudios las imágenes son valoradas por varios especialistas y se toma una decisión por consenso. Finalmente tenemos la utilización o no de controles. Su empleo es útil en estudios que tengan la finalidad de analizar la capacidad diagnóstica de la gammagrafía con DaTSCAN<sup>®</sup>, pero no se utilizan en la práctica clínica habitual, por lo que el médico nuclear no tendría estos valores de referencia, aunque sí puede utilizar los atlas de imágenes disponibles.



#### **5.4. Discusión de la seguridad del ioflupano.**

Los estudios incluidos parecen indicar que el ioflupano es un fármaco seguro, a pesar de que la gran mayoría de investigaciones no hacen referencia a su seguridad. De hecho, sólo uno de ellos (12) hace referencia a este aspecto, y los efectos adversos detectados son muy escasos (sólo un caso de euforia de 118 pacientes tratados). Esta falta de información en los estudios localizados en el período de búsqueda fijado (desde enero de 2003 hasta la actualidad) contrasta con la información que se encontró en la consulta técnica previa (8) en la que muchos de ellos sí daban información sobre la seguridad del ioflupano, lo que hace pensar que es una técnica segura, sobre todo si se cumplen los protocolos adecuados de administración del radiofármaco y excluyendo adecuadamente a los pacientes a los que no se debe administrar.

#### **5.5. Una breve reflexión sobre costes.**

A pesar de que no es uno de los objetivos de este informe hacer un análisis económico o de coste-efectividad, sí se ha considerado oportuno incluir algún comentario de autores que hayan analizado este aspecto, sobre todo cuando el coste unitario del radiofármaco es de 746,50€ (dato del año 2003) (22).

Covelli y cols indican que aunque el  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT es un procedimiento caro (11), ofrecería una ventaja económica al descender los costes globales. Podría también mejorar la calidad de vida al proporcionar un tratamiento precoz a los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Dodel y cols, en un análisis de decisión sobre la utilización de ioflupano llegan a la siguiente conclusión. “Si se utilizase ioflupano en el proceso diagnóstico de los pacientes remitidos a una unidad especializada en trastornos del movimiento con una elevada prevalencia de enfermedad de Parkinson, esta tecnología debería utilizarse como prueba diagnóstica confirmatoria y limitarse a pacientes con una prueba positiva en el examen clínico. Además, el tratamiento debería iniciarse sólo en pacientes con pruebas positivas en el examen clínico y con ioflupano. Si el financiador no está dispuesto a gastarse el coste del radiofármaco, el proceso diagnóstico debería incluir sólo el examen clínico. Estas recomendaciones no son reglas estrictas sino que pueden ser modificadas en contextos sanitarios específicos, en la población diana y para un paciente individual (22).”

Lo que parece deducirse es que el empleo de ioflupano podría ser coste-efectivo pero sólo en un grupo de pacientes concreto, sobre todo aquellos con síntomas iniciales de la enfermedad pero no tendría mucha utilidad en aquellos con un diagnóstico confirmado (larga evolución, buena respuesta a levodopa, etc). En cualquier caso sería necesario un estudio riguroso de coste-efectividad.

## 6. CONCLUSIONES.

- La gammagrafía con ioflupano es una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson o de síndromes parkinsonianos en fases precoces.
- La gammagrafía con iofluopano permite diferenciar la enfermedad de Parkinson del temblor esencial en la mayoría de los casos.
- La gammagrafía con iofluopano no permite diferenciar enfermedad de Parkinson de otras patologías en las que se produce degeneración presináptica nigroestriada como atrofia multisistémica o parálisis supranuclear progresiva.
- Una imagen normal con ioflupano no implica ausencia de enfermedad. La utilización de DaTSCAN<sup>®</sup> no permite, por sí misma, diagnosticar la enfermedad de Parkinson en estadios precoces. Primero debe realizarse la exploración clínica y neurológica del paciente y posteriormente la gammagrafía, pero en aquellos casos que hiciesen dudar sobre el diagnóstico, ya que no está clara su coste-efectividad en aquellos pacientes con un cuadro muy claro de enfermedad de Parkinson en sus fases iniciales.
- Es necesaria la creación de unos estándares de utilización del radiofármaco, tanto en lo que respecta al tipo de pacientes en los que se debe de utilizar como en la interpretación de las imágenes.
- No existen estudios que hayan realizado un seguimiento de pacientes en los que se haya realizado DaTSCAN<sup>®</sup> que permitan conocer si existen o no falsos positivos. Este es un aspecto que debería ser dilucidado.
- La gammagrafía con DaTSCAN<sup>®</sup> es una técnica segura.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Litvan I. Nuevas perspectivas en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 1999;29(2):139-45.
2. Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodriguez F, Roca Bielsa I, Mila M, Aguade Bruix S, Castell Conesa J. [Differential diagnosis of parkinsonism using dopamine transporters brain SPECT]. *Med Clin (Barc).* 2004;122(9):325-8.
3. Schwartz M, Grosset DG, Inzelberg R, Hoehnerman S. Dopamine-transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10(6):385-9.
4. Benamer HTS, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: Part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord.* 2003;18(9):977-84.
5. Aminoff A. In: *Principios de Medicina Interna.* 14th ed: Harrison F, Braunwald et al; 2000.
6. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age and Aging.* 1999;28(2):99-102.
7. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(2):134-40.
8. Ruano Raviña A. Efectividad y seguridad del 123I-ioflupano (DaTSCAN<sup>®</sup>) en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). 2003 marzo de 2003. Report No: CT 2003/04.
9. Flynn K. Assessing diagnostic technologies. Technology assessment program. Boston: Health Services Research & Development Service (HSR&D); 1996. Report No: 1.
10. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with lewy bodies. *Arch Neurol.* 2004;61(6):919-25.

11. Covelli EM, Brunetti A, Di Lauro A, Sullo P, Mazzarella G, Tedeschi E, et al. Clinical impact of correlative [123I]-FP-CIT brain imaging and neurological findings in suspect Parkinson's disease. *Radiol Med (Torino)*. 2004;108(4):417-25.
12. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using I-123-ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. 2004;19(10):1175-82.
13. Ortega Lozano SJ, Martinez Del Valle Torres MD, Jimenez-Hoyuela Garcia JM, Delgado Garcia A, Campos Arillo V. [Application of 123I-FE-CIT in the clinical practice in Parkinsonism patients]. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24(4):224-33.
14. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, et al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun*. 2005;26(5):421-6.
15. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: Study on 72 patients. *J Neural Trans*. 2005;112(5):677-92.
16. Vaamonde J, Ibanez R, Garcia AM, Poblete V. Study of the pre and post-synaptic dopaminergic system by DaTSCAN/IBZM SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism in 75 patients. *Neurologia*. 2004;19(6):292-300.
17. Garcia Vicente AM, Vaamonde Cano J, Poblete Garcia VM, Rodado Marina S, Cortes Romera M, Ruiz Solis S, et al. Utility of dopamine transporter imaging (123-I Ioflupane SPECT) in the assessment of movement disorders. *Rev Esp de Med Nucl*. 2004;23(4):245-52.
18. Counsell C. The value of FP-CIT and IBZM brain isotope scans in the diagnosis of patients with newly diagnosed parkinsonian syndromes early in their disease course. In: *National Research Register*; 2003.
19. Clauss R. DaTSCAN - Semi quantification in patients with essential tremor and Parkinson's syndrome. In: *National Research Register*; 2003.
20. Bowie P. Striatal uptake of DaTSCAN in subjects with dementia. In: *National Research Register*; 2003.
21. Kemp P. An open-label; phase 3 clinical study to assess the striatal uptake of an intravenous solution containing the dopamine transporter radio-ligand DATSCAN in subjects with dementia with Lewy bodies. In: *National Research Register*; 2003.

22. Dodel RC, Höffken H, Möller JC, Bornschein B, Klockgether T, Behr T, et al. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's Disease: A decision analytic approach. *Mov Disord.* 2003;18(7):S52-S62.
23. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med.* 2004;45(10):1688-93.
24. Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC, Gacinovic S, Walker Z, Lees AJ, et al. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [123I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109(2):140-6.
25. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, O'Sullivan J, Zijlmans J, Gacinovic S, et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol.* 2003;53(4):489-96.
26. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology.* 2004;62(9):1568-72.

## 8. ANEXOS

### Anexo I. Otros estudios no incluidos.

Estudios que han empleado  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en otras patologías diferentes al diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson:

Parkinsonismo Vascular.

Lorberboym y cols realizaron un estudio en 20 pacientes que desarrollaron parkinsonismo durante una enfermedad cardiovascular y 10 controles. Ninguno había tenido Parkinson ni utilizaba tratamiento para ello. 17 pacientes tenían infartos lacunares y 3 territoriales. Todos eran mayores de 60 años. 9 pacientes tenían captación normal del radiofármaco y 11 menor captación. Todos esos 9 pacientes tenían pobre respuesta a la L-dopa, igual que seis de los 11 pacientes con menor captación. Los autores concluyen que la enfermedad cardiovascular puede producir diferentes formas de presentación del Parkinson y que se recomiendan las imágenes funcionales con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT para confirmar o excluir la presencia de degeneración presináptica nigroestriada. La identificación de un subgrupo de pacientes con esta degeneración puede ser importante para una mejor selección del tratamiento (23).

Síndrome de Gilles de la Tourette.

Serra-Mestres y cols (24) realizaron un estudio en 10 pacientes con este síndrome. Todos ellos cumplían con los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Los resultados se compararon con 10 controles emparejados por sexo y edad. La captación del radiofármaco fue superior en los pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette que en los controles de modo significativo.

Temblor esencial.

Schwartz y cols (3) realizaron un estudio en 10 pacientes con temblor esencial y deficiencias en la coordinación visuo motora. 2 pacientes tuvieron una captación normal y los otros ocho tuvieron un déficit en la captación. Los autores indican que el resultado apoya la idea de que el temblor esencial puede ser una expresión inicial de la enfermedad de Parkinson.

Katzenschlager y cols (25) realizaron un estudio en el que incluyeron 11 pacientes con temblor ortostático, 12 voluntarios sanos y 12 enfermos de Parkinson. Los resultados indican que estos pacientes con temblor ortostático presentan una menor captación del radiofármaco que los controles sanos.

Demencia de cuerpos de Lewy.

Walker y cols (26) realizaron un estudio que incluía 21 pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, 19 pacientes con enfermedad de Parkinson y 16 controles. No fue incluido ya que no llegaban a 20 los pacientes con Parkinson. Hubo menor captación en los pacientes con Parkinson y DLB frente a los controles. Los pacientes con DLB también tuvieron menor captación que los pacientes de Parkinson de modo significativo.

**Anexo II. Tablas de evidencia.**

Autor y año	Diseño y tamaño muestral	Pacientes incluidos	Resultados	Comentarios	Grado de evidencia*
O'Brien y cols, 2004.	Transversal con un período de seguimiento para confirmar sospechas diagnósticas, 165 pacientes.	34 con Alzheimer, 38 con Parkinson, 36 con Parkinson y que desarrollaron demencia, 23 con demencia de cuerpos de Lewy y 33 controles.	La captación fue menor en todos los grupos excepto en los controles y en los sujetos con Alzheimer.	5 especialistas valoraron las imágenes.	Nivel D
Covelli y cols, 2004.	Transversal, 30 pacientes.	Pacientes con síntomas compatibles con enfermedad de parkinson.	La captación fue normal en 5 pacientes. En otros dos la imagen fue normal con imágenes de resonancia alteradas y en otros 23 hubo un SPECT patológico con RMN/TAC normales o con leves alteraciones.	Los criterios de inclusión eran muy inespecíficos.	Nivel D
Benamer y cols, 2003.	Transversal con un período de seguimiento de 3 meses para tener más seguridad sobre el diagnóstico, 76 pacientes.	Se incluyeron pacientes con sospecha de enfermedad de Parkinson o de temblor esencial junto con 14 controles sanos.	El 58% de los pacientes que no cumplían con los criterios diagnósticos de EP o TE tuvieron un SPECT normal frente al 13% que sí cumplían con esos criterios diagnósticos.	Los pacientes incluidos tenían un rango de edad de 40 a 80 años.	Nivel D
Catafau y cols, 2004.	Transversal, 118 pacientes.	Se incluyeron pacientes con diagnóstico incierto de EP excluyéndose aquellos con diagnóstico establecido.	El 37,3% de los pacientes tuvieron una imagen normal, teniendo el resto imágenes alteradas. La prueba sirvió para aumentar en general la confianza en el	Es el único estudio que valora los efectos adversos del ioflupano.	Nivel D



Autor y año	Diseño y tamaño muestral	Pacientes incluidos	Resultados	Comentarios	Grado de evidencia*
			diagnóstico.		
Ortega Lozano y cols, 2005.	Transversal con un período de seguimiento de un año, 110 pacientes.	Pacientes con cuadros parkinsonianos clasificados en cinco grupos: enfermedad de Parkinson, cuadros de Parkinson Plus, cuadros de extrapiramidalismo no parkinsoniano, parkinsonismos secundarios y enfermedad por cuerpos de Lewy difusos.	SPECT anormal en el 91,7% de los pacientes con EP, en el 100% de los pacientes con Parkinson Plus, en el 14,3% de los pacientes con parkinsonismo secundario, en el 22,7% de los pacientes con extrapiramidalismo no parkinsoniano y en el 62,5% de los pacientes con cuerpos de Lewy difusos.	Las imágenes fueron valoradas por tres especialistas en medicina nuclear ciegos a la orientación clínica. En alguno de los grupos había muy pocos pacientes.	Nivel D
Filippi y cols, 2005.	Transversal, 47 pacientes.	Todos los pacientes con EP clínicamente establecida y con signos unilaterales. Un grupo control de 18 pacientes.	Todos los pacientes mostraron captación reducida en el putamen contralateral del lado afectado.	Tres médicos nucleares ciegos al diagnóstico examinaron las imágenes.	Nivel D
Plotkin y cols, 2005.	Transversal, 72 pacientes.	Todos los pacientes con sospecha de síndrome parkinsoniano y fueron divididos en 6 grupos: EP, DLB, MSA, CBD, PSP y TE.	En todos los grupos hubo menor captación excepto en los pacientes con temblor esencial.	Se utilizó también el radiofármaco IBZM. El tamaño muestral de cada grupo era muy pequeño.	Nivel D
Vaamonde y cols, 2004.	Transversal, 75 pacientes.	Pacientes con parkinsonismo clínico clasificados en 5 categorías: a) predominio de temblor, b) bradicinesia y rigidez, c) síndrome acinético rígido, d) síndrome acinético	El ioflupano indica menor captación en aquellos pacientes que no tienen temblor esencial pero sí en otros síndromes parkinsonianos con degeneración presináptica.	Estudio difícil de valorar, ya que cada uno de esos 5 subgrupos se divide a su vez en otros grupos en función de la	Nivel D

Autor y año	Diseño y tamaño muestral	Pacientes incluidos	Resultados	Comentarios	Grado de evidencia*
		rígido compatible con encefalopatía vascular crónica, y e) deterioro cognitivo.		sospecha diagnóstica. No se indica cómo se han valorado las imágenes.	
Lorenzo Bosquet y cols, 2004.	Transversal, 52 pacientes.	Pacientes con sospecha clínica de parkinsonismo y clasificados en varios grupos en función de las pruebas clínicas: EP, AMS, DCB, PSP, DCL, parkinsonismo farmacológico y parkinsonismo vascular.	La imagen fue normal en el 100% de los pacientes con parkinsonismo farmacológico y TE, en el 66% de los pacientes con parkinsonismo vascular, en el 0% de los sujetos con EP, en el 20% de los sujetos con AMS y el el 0% de los que tenían demencia de cuerpos de Lewy.	Dos especialistas ciegos al diagnóstico valoraron las imágenes. De nuevo muchos de los subgrupos tienen un escaso número de pacientes.	Nivel D
García Vicente y cols, 2004.	Transversal, 105 pacientes.	Pacientes con dudas diagnósticas sobre si tenían TE o parkinsonismo degenerativo. Se hicieron tres grupos: pacientes con temblor y uno o más signos asociados, pacientes con síndrome parkinsoniano y pacientes con diagnóstico definitivo de TE o EP.	En el grupo I el ioflupano cambió la orientación diagnóstica en el 33% de los pacientes, en el grupo II en el 9,6% de los pacientes y en el grupo 3 en ningún paciente. En total, el cambio en el diagnóstico fue del 19%.	El informe gammagráfico se realizó por consenso entre 2 o 3 médicos nucleares, aunque no se indica si fueron ciegos o no. El rango de edad de los sujetos incluidos va de 31 a 86 años.	Nivel D

\*Grados de eficacia diagnóstica según la Administración de Veteranos de los EEUU (9). Se ha empleado esta clasificación debido a que es una de las más sencillas de utilizar. El nivel D es el nivel más bajo de evidencia y corresponde a estudios con múltiples defectos metodológicos. La razón fundamental para esta clasificación reside en el criterio que se fija para los estudios de nivel D: “no existe un estándar de referencia fiable para el diagnóstico”.

**Anexo III. Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.**

(Hoehn MM, Yahr MD. Neurology 1967. 17: 427-442).

0	No hay signos de enfermedad.
1	Enfermedad exclusivamente unilateral.
1,5	Afectación unilateral y axial.
2	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
2,5	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropropulsión (test del empujón).
3	Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

## Anexo IV. Estrategias de búsqueda.

Pubmed 26/10/2005

Search **#5 OR #6 OR #7** Field: **All Fields**, Limits: **Publication** 02:59:45 [46](#)  
**#9 Date from 2003 to 2005**

#8 Search **#5 OR #6 OR #7** 02:58:46 [90](#)

#7 Search **fp?cit** 02:58:10 [87](#)

#6 Search **ioflupane** 02:57:59 [7](#)

#5 Search **datscan** 02:57:42 [5](#)

### Embase 26/10/2005

#4 (fp?cit) or (ioflupane) or (Datscan) 2003-2005 (35 records)

#3 fp?cit(30 records)

#2 ioflupane(16 records)

#1 Datscan(16 records)

### ISI WEB of Science 26/10/2005

<a href="#">46</a>	#3 <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, CCR, IC; Timespan=2003-2005</i>
<a href="#">59</a>	#2 OR #1 <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, CCR, IC; Timespan=1945-2005</i>
<a href="#">22</a>	TS=(fp\$cit) <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, CCR, IC; Timespan=1945-2005</i>
<a href="#">38</a>	TS=(datscan OR ioflupane) <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=SCI-EXPANDED, CCR, IC; Timespan=1945-2005</i>

## Current Contents 26/10/2005

<a href="#">9</a>	#2 OR #1 <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=CM, PCES, ECT; Timespan=2003-2005</i>
<a href="#">4</a>	TS=(fp\$cit) <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=CM, PCES, ECT; Timespan=2003-2005</i>
<a href="#">5</a>	TS=(datscan OR ioflupane) <i>DocType=All document types; Language=All languages; Databases=CM, PCES, ECT; Timespan=2003-2005</i>

## IBECS 26/10/2005

datscan [Todos los índices] or ioflupane [Todos los índices] or ft-cit [Todos los índices] [2](#)

## NATIONAL RESEARCH REGISTER 26/10/2005

<a href="#">#1.</a>	<a href="#">datscan</a>	7
<a href="#">#2.</a>	<a href="#">ioflupane</a>	0
<a href="#">#3.</a>	<a href="#">fp-cit</a>	6
<a href="#">#4.</a>	<a href="#">(#1 or #2 or #3)</a>	13
<a href="#">#5.</a>	<a href="#">2003:sy</a>	14768
<a href="#">#6.</a>	<a href="#">2004:sy</a>	13626
<a href="#">#7.</a>	<a href="#">2005:sy</a>	7976
<a href="#">#8.</a>	<a href="#">(#5 or #6 or #7)</a>	36370
<a href="#">#9.</a>	<a href="#">(#4 and #8)</a>	6

Cochrane

<a href="#">#1.</a>	<a href="#">datscan</a>	0
<a href="#">#2.</a>	<a href="#">ioflupane</a>	0
<a href="#">#3.</a>	<a href="#">fp-cit</a>	4



