

(¹⁸F) Florbetapir

AMYVID® (Lilly)

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hoy en día, a las **demencias degenerativas**, de las que la **enfermedad de Alzheimer** es su exponente más característico y común, se las considera *proteínopatías*. En concreto, el metabolismo anormal de tres proteínas (*β-amiloide*, *α-sinucleína* y *proteína Tau*) permite explicar más del 90% de este tipo de demencias. Sin embargo, no siempre existe una correspondencia entre las manifestaciones clínicas predominantes y la anatomía patológica. En concreto, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración progresiva y específica de las neuronas corticales, así como de algunas estructuras subcorticales, que da lugar finalmente a la pérdida de funciones cerebrales. La causa de este deterioro se ha relacionado con la formación de placas de proteína *β-amiloide* y ovillos neurofibrilares (formados por la fosforilación de la *proteína tau*), que caracterizan esta patología, observándose asimismo una hipofunción colinérgica – neurotransmisión mediada por acetilcolina –, que compensa una hiperfunción glutamatérgica, es decir, una hiperactivación de las vías neurológicas mediadas por ácido glutámico como neurotransmisor. En cualquier caso, las disfunciones celulares ocasionadas desencadenan la activación de los mecanismos de apoptosis que conducen a la muerte neuronal.

Se ha postulado que una hiperfosforilación de la *proteína tau* sería responsable de la formación de los ovillos neurofibrilares y de la degradación de los microtúbulos, estructuras esenciales para el funcionamiento y supervivencia de las neuronas, dado que cumplen funciones estructurales y de comunicación de gran trascendencia celular. A medida que la enfermedad de Alzheimer progresa, va afectando cada vez a más áreas cerebrales. Hasta ahora la atención se había fijado sobre las grandes placas de *β-amiloide*, pero los acúmulos más pequeños (oligómeros) también parecen ejercer un cierto papel patológico. Hay datos que indican que las neuronas “exportan” estos oligómeros a las neuronas vecinas de forma rápida, extendiendo la degeneración neuronal a los largo de toda la corteza cerebral (Nath, 2012).

Por otro lado, cada vez son más las evidencias que avalan la hipótesis de que la enfermedad de Alzheimer comienza a desarrollarse mucho antes de que aparezcan los

primeros síntomas clínicos de demencia. En concreto, las concentraciones de *β-amiloide* en líquido céfalo-raquídeo (LCR) comienzan a disminuir 25 años antes del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer (Bateman, 2012). Asimismo la deposición de *β-amiloide*, medido por SPECT, es detectable 15 años antes del inicio de los síntomas clínicos y el aumento de las concentraciones de la *proteína tau* en el LCR y el aumento de la atrofia cerebral también se detectan 15 años antes de la aparición de síntomas. Igualmente, se observa una reducción del metabolismo cerebral y un deterioro de la memoria episódica 10 años antes de la aparición de síntomas clínicos característicos de la enfermedad.

En resumen, los resultados indican que el proceso de la enfermedad de Alzheimer comienza con más de 20 años antes de la aparición clínica de la demencia, por lo que cada vez son más los investigadores que consideran que los estudios clínicos sobre prevención y tratamiento deberían incorporar

estos **biomarcadores** para medir la probabilidad de éxito clínico en el futuro. Obviamente, para ello es necesario disponer de estos indicadores bioquímicos o biomarcadores que permitan identificar el grado de evolución de la enfermedad, lo que facilitaría el desarrollo de nuevos tratamientos preventivos o curativos.

En este contexto, y mientras que por el momento, no está indicado ningún estudio genético de forma rutinaria en los pacientes con demencia, las **pruebas de imagen** están alcanzando un elevado valor diagnóstico en estas condiciones. La *resonancia magnética nuclear* (RMN) cerebral detecta cambios vasculares y permite excluir otras patologías cerebrales; es la prueba de imagen de elección y debería practicarse a todos los pacientes antes de un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer. La *tomografía axial computarizada* (TAC) craneal puede ser una alternativa a la RMN y permite evidenciar una posible dilatación ventricular y aumento de los surcos corticales; por su parte, la *tomografía computarizada por emisión de fotones individuales* (SPECT) puede ser útil en el diagnóstico diferencial del tipo de demencia.

La **medicina nuclear** describe un proceso que registra la evolución de una sustancia radiactiva (**radiofármaco**) en el interior del cuerpo. El radiofármaco está constituido por uno o más átomos radiactivos (núclidos o **radionúclidos**) ligados a una molécula transportadora (ligando o **radioligando**). Los radiofármacos carecen de acción farmacológica intrínseca, actuando como simples marcadores radiactivos, detectables por sensores especiales. Esto genera señales que son interpretadas por un ordenador, el cual produce un mapa de actividad (un mapa visual de la actividad del radionúclido en el cuerpo), que es mostrado en un monitor o en una película fotográfica.

Las técnicas de visualización o de diagnóstico por imagen en medicina nuclear proporcionan una información anatómico-fisiológica de gran utilidad. El detector más empleado es una cámara de radiación gamma, y las imágenes que produce son **gammagramas** o **escintigramas**, lo que da nombre a la técnica (gammagrafía o escintigrafía). Los escintigramas son similares a las radiografías de rayos X, en las que las áreas más oscuras – o más coloreadas, según la técnica de imagen – indican una mayor concentración de radiactividad en el órgano que está siendo estudiado. La repetición de los escintigramas en períodos determinados proporciona una información evolutiva adicional. Las dos modalidades más empleadas son:

- *Tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography).*
- *Tomografía por emisión de positrones o PET (Positron Emission Tomography).*

Sin embargo, la utilidad de este tipo de productos viene referenciada por conceptos cuya terminología es a veces confusa. Sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, etc., son en ocasiones empleados de forma impropia, por lo que es conveniente recordar las definiciones precisas, basándose en los porcentajes de **Verdaderos Positivos (VP)**, **Verdaderos Negativos (VN)**, **Falsos Positivos (FP)** y **Falsos Negativos (FN)**:

- Sensibilidad (S). Cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos: **VP/[VP+FN]**.
- Especificidad (E). Cociente entre verdaderos negativos y la suma de verdaderos negativos y falsos positivos: **VN/[VN+FP]**.
- Precisión (P). Cociente de la suma de verdaderos positivos y negativos, y la suma de falsos y verdaderos positivos y negativos: **(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN)**.

- Valor Predictivo Positivo. **(PV1 x S)/{[(1 - PV) x (1 - E)] + [PV x S]}**.
- Valor Predictivo Negativo. **[(1 - PV) x E]/{[PV x (1 - S)] + [(1 - PV) x E]}**.

Los radionúclidos con período de semidesintegración o vida media breve (pocas horas) se han impuesto frente a aquellos con períodos más prolongados, debido a la menor dosis de radiación que recibe el paciente. Además, dada la relativa inocuidad de estos radionúclidos, se puede administrar dosis más altas, hasta 10 ó 20 mCi, con lo cual se obtienen imágenes de mejor definición.

La **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)** utiliza isótopos emisores de positrones, esto es, de electrones con carga positiva. En los núcleos con mayor número de protones que de neutrones se induce la conversión de un protón en un neutrón, y se emite un positrón que sale del núcleo, interaccionado con los electrones del átomo, produciéndose el fenómeno de *aniquilación*, es decir la desaparición del positrón y el electrón, con emisión simultánea de dos fotones de muy alta energía (radiación gamma). La detección sincrónica desde el exterior de dos fotones con este ángulo mediante detectores colocados en coincidencia, es decir, uno frente a otro, permite localizar y cuantificar su emisión en la zona estudiada.

Dentro del dispositivo existe una fuente de radiación gamma (generalmente de germanio) para poder realizar un estudio de atenuación, que aumenta significativamente la calidad de la imagen obtenida. Mediante un ordenador se procesan las señales y se identifican la localización y el número de emisiones gamma de los positrones, que se muestran en una imagen según las proyecciones deseadas (coronal,

sagital, axial). La duración total de la prueba, que varía según el tipo de estudio, oscila entre dos y tres horas, pero el tiempo de permanencia en el tomógrafo solo es de 30 a 90 minutos.

Una característica fundamental de los radiofármacos emisores de positrones es su corta vida media, lo que limita en gran medida la cantidad de radiación emitida y recibida por el enfermo, similar a la recibida durante la realización de un escáner convencional. Por otra parte, es tan pequeña la cantidad inyectada de radiofármaco, que el riesgo para el paciente es prácticamente nulo. Las únicas contraindicaciones para la realización de la prueba están en el embarazo y en la obesidad extrema (en este caso, por las posibles dificultades para acceder al tomógrafo).

Dada la breve vida media de los radionúclidos emisores de positrones, su uso en clínica requiere su producción cerca del sitio de utilización. En la práctica, no son producidos por un reactor generador, sino por un ciclotrón; es decir, un dispositivo que acelera partículas cargadas (electrones) cuando se mueven en un campo magnético y están sujetas a una fuerza que las desplaza de una manera circular. En cierto punto sobre el recorrido de la partícula, se aplica un alto voltaje que la acelera cada vez que pasa por dicha posición al rotar. El movimiento circular asegura que la partícula se mantenga en rotación en espiral pasando siempre por la misma posición angular, siendo el radio de rotación dependiente de la energía de la partícula. Como resultado, la partícula es acelerada alcanzando una gran energía (usualmente varios megaelectrón-voltios, MeV).

El haz de alta energía es extraído del ciclotrón y colisiona con el material al que se quiere marcar radiactivamente, causando un cambio en el núcleo de dicho material y transformándolo en un radionúclido, el cual se extrae químicamente y se usa para marcar un compuesto trazador específico. Los más usados son el **Flúor-18** (¹⁸F; vida media de 109,8 minutos), el **Carbono-11** (¹¹C; 20,4 minutos), el

¹ PV (**Prevalencia**): Porcentaje (expresado en tanto por uno) de personas que están enfermas sobre el total de personas susceptibles o en riesgo de enfermar en un momento concreto en el tiempo (p. ej., una fecha). La prevalencia viene a indicar la probabilidad de tener la enfermedad en un entorno (área geográfica, estudio, etc.) y en un momento determinado.

Oxígeno-15 (^{15}O ; 2,1 minutos) y el **Nitrógeno-13** (^{13}N ; 10,0 minutos), todos los cuales son capaces de marcar moléculas orgánicas fisiológicamente utilizadas por el metabolismo celular. Sin embargo, lo que les proporciona su utilidad diagnóstica constituye también su principal limitación funcional, ya que la brevedad de su vida media impone la necesidad de generar a la mayoría de ellos en el mismo sitio que van a ser utilizados. Por eso, atendiendo a su vida media un poco más larga que los restantes (en torno a dos horas), el **Flúor-18** es, de todos los indicados, el único que puede ser usado en lugares diferentes de donde esté situado el ciclotrón generador.

ACCIÓN Y MECANISMO

(^{18}F) Florbetapir es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer (EA) y otras causas de deterioro cognitivo. Tras su inyección intravenosa, (^{18}F) florbetapir difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica y produce una señal radiactiva detectable en todo el cerebro. Posteriormente, la perfusión cerebral disminuye el contenido de (^{18}F) florbetapir, quedando retenido de forma diferencial en las zonas que contienen agregados de β -amiloide, en comparación con las áreas que carecen de dichos agregados.

En pacientes con agregados de β -amiloide, las curvas de tiempo-actividad para (^{18}F) florbetapir en el cerebro muestran aumentos conti-

nuos de la señal radiactiva desde el momento de la administración IV hasta alcanzar el máximo 30 minutos después y se mantiene esencialmente sin cambios durante los siguientes 60 minutos, proporcionando una ventana de tiempo amplio para obtener una imagen de 10 minutos. Por el contrario, la fracción no retenida por los agregados de β -amiloide es eliminada de forma relativamente rápida: menos del 5% de la radiactividad inyectada con el fármaco está presente a los 20 minutos tras la administración y menos del 2% a los 45 minutos. Esta diferencia proporciona una *ventana diagnóstica* de al menos 20 minutos, que es aprovechada para realizar el escáner.

ASPECTOS MOLECULARES

(^{18}F) Florbetapir es un radiofármaco en el que radionúclido es un átomo de ^{18}F , que emite un positrón (β^+), transformándose en ^{18}O con una vida media de 109,77 minutos. En este proceso se emiten un par coincidente de fotones gamma de alta energía (511 keV) provenientes de la reacción de aniquilación del positrón emitido con un electrón. Dichos fotones son detectados por un escáner PET y la señal es procesada informáticamente, generando la correspondiente imagen anatómica.

Químicamente, el (^{18}F) florbetapir se trata de (E)-4-(2-(6-(2-(2-(^{18}F) fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-N-metilbenzammina, con peso molecular de 359 Da. Presenta una cadena polioxietilénica, en cuyo extremo se sitúa el átomo de flúor (^{18}F).

La estructura de florbetapir ha sido diseñada como radioligando para atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica y unirse reversiblemente a las placas de beta-

amiloide de forma selectiva, con una constante de disociación (K_d) de 3.7 ± 0.3 nM.

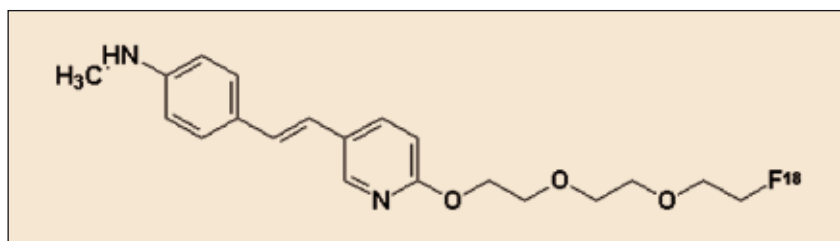
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia diagnóstica y la seguridad clínica del medicamento han sido adecuadamente justificadas mediante ensayos clínicos controlados con grupos de control sanos. El estudio clínico principal o pivotal (Clark, 2011) sobre el que se soporta la autorización del fármaco fue realizado en un grupo de 226 personas de Estados Unidos, agrupados en dos cohortes, que recibieron (^{18}F) Florbetapir por vía intravenosa (370 MBq = 10 mCi). La primera (n= 152) estaba formada por personas con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer y una esperanza de vida no superior a seis meses, completándose 35 autopsias válidas, de las que 29 fueron evaluadas para eficacia diagnóstica. La segunda cohorte estaba formada por 74 personas menores de 40 años sin patología cognitiva, que actuaron como controles sanos.

El objetivo del estudio consistió en establecer, en su caso, la correlación entre la imagen PET obtenida con (^{18}F) Florbetapir y los niveles de amiloide en la corteza cerebral determinados *postmortem* mediante técnicas cuantitativas de inmunohistoquímica; además se determinó la especificidad en la cohorte de jóvenes sanos.

Los resultados mostraron en la cohorte de sujetos sometidos a autopsia *postmortem* una elevada correlación entre la imagen PET y los niveles de amiloide determinados inmunohistoquímicamente, con un valor del *coeficiente de correlación de Spearman*² de 0,78 ($\text{CI}_{95\%}$ 0,58 a 0,89; $p < 0,0001$), altamente significativo. Por lo que respecta a la

² El **coeficiente de correlación de Spearman** (ρ , ρ ho) es una medida del grado de asociación o interdependencia entre dos variables aleatorias continuas. La correlación positiva se da cuando dicho valor es superior a 0 y alcanza su valor más significativo en +1.



cohorte de sujetos sanos, la especificidad de la prueba fue del 100%.

Asimismo, se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre las seis regiones de la corteza cerebral (frontal, temporal, parietal, precúnea, cingulada anterior y posterior) de la imagen PET obtenidas con (¹⁸F) Florbetapir con los niveles corticales regionales de β-amiloide medidos por inmunohistoquímica, oscilando los coeficientes de correlación entre 0,68 y 0,77 (CI_{95%} 0,42 a 0,88; p < 0,0001).

En una extensión de este estudio, en la que se incluyeron 24 autopsias *postmortem* adicionales provenientes de sujetos a los que se había suministrado (¹⁸F) Florbetapir dentro del año anterior a su muerte, totalizando 59 autopsias valorables en términos de eficacia diagnóstica y que habían sido previamente diagnosticados clínicamente Alzheimer definitivo (51%), probable (15%), posible (8%) o no Alzheimer (25%). La lectura cegada e independiente de cinco especialistas en diagnóstico por imagen PET arrojó unos índices de **sensibilidad** del 92% (CI_{95%} 78 a 98%), de **especificidad** del 100% (CI_{95%} 80 a 100%) y de **precisión** del 95% (CI_{95%} 85 a 99%), con un coeficiente de correlación global entre la imagen PET y la cantidad de amiloide determinado inmunohistoquímicamente de 0,76 (CI_{95%} 0,62 a 0,85; p < 0,0001).

En relación a los posibles efectos adversos del medicamento, sobre un total de 496 personas tratadas, se registraron 47 (9,5%) que presentaron algún evento adverso, estando directamente relacionados con el tratamiento en 19 de ellos (3,8%), sin que ninguno de ellos fuese valorado como grave. El más común de los eventos descritos fue la cefalea (1,6% de los pacientes) y el dolor músculo-esquelético (0,8%). La exposición radiactiva para el paciente y para los cuidadores es mínima.

ASPECTOS INNOVADORES

(¹⁸F) Florbetapir es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes mediante tomografía

por emisión de positrones (PET) de la densidad de placa neurítica de β-amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognitivo.

En el ensayo clínico pivotal (Clark, 2011) se han obtenido valores de sensibilidad del 92%, es decir, la prueba es capaz de detectar al menos al 92% de los sujetos que presentan cantidades relevantes de placas de β-amiloide en la corteza cerebral, mientras que posee una sensibilidad del 100%, lo que se traduce en que es capaz de excluir a los sujetos sanos de falsos positivos, lo que proporciona un elevado grado de seguridad en el diagnóstico diferencial, todo ello basado en una elevada correlación estadística existente entre la determinación semicuantitativa mediante imagen PET con florbetapir y las pruebas inmunohistoquímicas cuantitativas. Otros estudios clínicos (Camus, 2012; Doraiswamy, 2012; Sperling, 2013) apoyan los resultados anteriores.

El fármaco presenta una buena tolerabilidad, con escasos y leves efectos adversos, lo que se complementa con la característica elevada seguridad radiactiva, tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado en la administración, que presentan este tipo de radiofármacos.

Algunos datos recientes (Grundman, 2013) indican que la utilización del diagnóstico por imagen con florbetapir es capaz de modificar significativamente la gestión clínica de los sujetos que están siendo evaluados por cuadros de déficit cognitivo, tanto en su aspecto diagnóstico como terapéutico. En este sentido, en un grupo de 229 (la mitad β-amiloide-positivos), la confianza diagnóstica aumentó con el florbetapir en un 22% y hasta un 87% experimentó al menos un cambio en su plan de gestión clínica. En concreto, la intención de uso de memantina o de inhibidores de colinesterasa aumentó en un 18% en todos los casos en los que el escáner con PET resultó positivo y se redujo en un 23% en aquellos negativos.

No obstante, es preciso señalar que la presencia de placas de β-amiloide no indica un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer, ya que estas placas pueden estar presentes en pacientes con otros trastornos neurológicos, o personas de edad avanzada con la cognición normal. Sin embargo, la ausencia de dichas placas sí puede descartar la posibilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer, lo cual proporciona una notable utilidad en el diagnóstico diferencial. En este sentido, hay varias situaciones en que la determinación de placas de amiloide puede contribuir especialmente al proceso de diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer, tales como las demencias de inicio precoz (inicio antes de los 60 años de edad) en ausencia de una mutación genética conocida en la familia; en presentaciones atípicas como la afasia primaria progresiva; en casos en que la patología concomitante podría explicar el deterioro cognitivo, pero el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no puede excluirse *a priori*; en cuadros deterioro cognitivo rápidamente progresivo pero potencialmente no lo ligados a la enfermedad de Alzheimer sino a la demencia por cuerpos de Lewy, a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o a causas potencialmente reversibles como encefalitis autoinmune paraneoplásica o no paraneoplásica, linfoma del sistema nervioso central o vasculitis. Específicamente en estos casos, la presencia o la ausencia de la amiloidosis cerebral puede ayudar a dirigir las investigaciones, sin que, por supuesto, la determinación de biomarcadores para la amiloidosis cerebral sustituya a otras pruebas como la Resonancia Magnética Nuclear de difusión ponderada o pruebas específicas en el líquido cefalorraquídeo (Vandenberghe, 2013).

Está por ver que la implantación de la prueba PET con florbetapir consiga una mejora inmediata en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer; tampoco se ha establecido la utilidad del fármaco en la predicción de la enfermedad en cualquier paciente con deterioro cognitivo ni en la monitorización de

la respuesta de los pacientes a los tratamientos actuales.

Con todo, las imágenes PET con florbetapir del β -amiloide ofrecen interesantes expectativas, ya que

permiten la medición directa de uno de los componentes fundamentales que contribuyen a la disminución cognitiva relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo,

quedan aún muchas lagunas sobre su papel en la práctica clínica, que tendrán que ser llenados durante los próximos años por los estudios de utilidad clínica y el valor añadido.

BIBLIOGRAFIA

- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. July 11, 2012 (10.1056/NEJMoa1202753).
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011; 305(3): 275-83. doi: 10.1001/jama.2010.2008.
- Camus V, Payoux P, Barré L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, La Joie R, Tafani M, Hommet C, Chételat G, Mondon K, de La Sayette V, Cottier JP, Beaufils E, Ribeiro MJ, Gissot V, Vieron E, Vercouillie J, Vellas B, Eustache F, Guilloteau D. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(4): 621-31. doi: 10.1007/s00259-011-2021-8.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, Grundman M, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS, Carpenter A, Clark CM, Joshi AD, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ; AV45-A11 Study Group. Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012; 79(16): 1636-44. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661f74.
- European Medicines Agency. Amyvid. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/30808/2013*. <http://www.ema.europa.eu>
- Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH, Nair AK, Siderowf A, Lu M, Arora AK, Agbulos A, Flitter ML, Krautkramer MJ, Sarsour K, Skovronsky DM, Mintun MA; 45-A17 Study Group. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013; 27(1): 4-15. doi: 10.1097/WAD.0b013e318279d02a.
- Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M. Spreading of Neurodegenerative Pathology via Neuron-to-Neuron Transmission of β -Amyloid. *J Neurosci*. 2012; 32(26): 8767-77.
- Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Carpenter A, Davis MD, Lu M, Flitter M, Joshi AD, Clark CM, Grundman M, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ; AV45-A05 Study Group. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiol Aging*. 2013; 34(3): 822-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.014.
- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013; 2: 497-511. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.014.

VALORACIÓN

(¹⁸F) FLOBETAPIR

▶ AMYVID® (Lilly)

Grupo Terapéutico (ATC): V09AX. GRUPO GENERAL. Grupo específico.

Indicaciones autorizadas: Obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer (EA) y otras causas de deterioro cognitivo.

Condiciones de conservación y dispensación:

- H: Medicamento hospitalario - C: Caducidad inferior a cinco años.
- R: Requiere receta médica

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar

- Supone la incorporación de una nueva vía diagnóstica
- Posibilidad de asociar con otros métodos diagnósticos actualmente en vigor.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
(¹⁸ F) Fludesoxiglucosa	Fluotracer	Instituto Tecnológico PET	2002
(¹⁸ F) Fluorodopa	Dopacis	IBA Molecular	2011