



Universidad de Granada

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA Y CIRUGIA

(Nº Expediente 12421)

**UTILIDAD DIAGNOSTICA Y PRONOSTICA DE LA
ULTRASONOGRAFIA TRANSCRANEAL EN EL
PARKINSONISMO RELACIONADO CON EL CONSUMO
DE FARMACOS. ESTUDIO PROSPECTIVO**

JESUS OLIVARES ROMERO

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Jesús Olivares Romero
D.L.: GR 353-2013
ISBN: 978-84-9028-346-2

INDICE

INDICE DE ABREVIATURAS.....	4
COMPROMISO DE RESPETO DE DERECHOS DE AUTOR	5
RESUMEN	7
INTRODUCCION	13
Fundamentos de la ultrasonografía transcraneal	15
Aplicaciones prácticas de la UTC en el estudio de los trastornos del movimiento	21
Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI)	21
Hiperecogenicidad en SN y vulnerabilidad del sistema nigroestriatal .	26
Parkinsonismos atípicos (PA)	27
Parkinsonismos sintomáticos (Ps), excluidos los yatrógenos.....	30
Otros trastornos del movimiento.....	31
Parkinsonismo inducido por fármacos (PIF)	34
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	43
Hipótesis	45
Objetivos	45
PACIENTES, METODO Y MATERIAL.....	47
Cohorte A.....	49
Cohorte B.....	50
Cálculo del tamaño muestral.....	52
Variables analizadas	53
Criterios previstos de retirada del estudio	53
Análisis estadístico.....	54
Aspectos éticos	56
RESULTADOS.....	59
DISCUSION	69
CONCLUSIONES.....	83
BIBLIOGRAFIA	87
ANEXOS.....	105
Anexo I.....	107
Anexo II.....	109
Anexo III.....	111

Anexo IV	113
INDICE POR PALABRAS.....	115
APENDICES	119

INDICE DE ABREVIATURAS:

AMS-P: Atrofia multisistémica parkinsoniana

E: Especificidad

EPI: Enfermedad de Parkinson idiopática

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

NL: Núcleo lenticular

PA: Parkinsonismo atípico

PIF: Parkinsonismo inducido por fármacos

PRF: Parkinsonismo relacionado con fármacos

PS: Parkinsonismo sintomático

PSEF: Parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos

PSP: Parálisis supranuclear progresiva

PY: Parkinsonismo iatrogénico

RM: Resonancia magnética

RV: Razón de verosimilitud

S: Sensibilidad

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único

SPI: Síndrome de piernas inquietas

TAC: Tomografía axial ccomputerizada

TE: Temblor esencial

UPDRS: Escala unificada de la enfermedad de Parkinson

UTC: Ultrasonografía transcraneal

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Compromiso de respeto de derechos de autor

El doctorando Jesús Olivares Romero y los directores de la tesis Dr. Blas Gil Extremera, Dr. Francisco Javier Barrero Hernández y Dr. Manuel Martín González, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Almería 22 de Junio de 2012

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

Fdo.:

RESUMEN

Introducción: Como consecuencia del envejecimiento de la población y el aumento de la polifarmacoterapia, la prevalencia del parkinsonismo relacionado con fármacos (PRF) se ha incrementado en los últimos años. Dicho parkinsonismo suele desaparecer tras la retirada de los mismos, sin embargo en algunos pacientes persiste ya que se trata de un subgrupo con un parkinsonismo neurodegenerativo latente al que se denomina Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos (PSEF). Su identificación precoz es importante porque podría beneficiarse de medidas terapéuticas, siendo el SPECT [123I]FP-CIT la prueba complementaria más utilizada en la actualidad para este fin. Otras técnicas como la Ultrasonografía transcraneal (UTC), más barata y accesible que aquél y cuya utilidad en el diagnóstico de parkinsonismos neurodegenerativos, midiendo la ecogenicidad de sustancia negra (SN) y núcleo lenticular (NL), ha quedado ampliamente demostrada, pueden ser igualmente válidas. El objetivo principal de este estudio es comprobar que la UTC es capaz de identificar a los pacientes con PSEF y que es una técnica válida y fiable para el diagnóstico del PRF.

Pacientes, material y método: Se ha diseñado un estudio prospectivo constituido por pacientes con PRF a los que se les retira el fármaco parkinsonizante, se les evalúa clínicamente mediante subescala motora de UPDRS, se les realiza SPECT [123I]FP-CIT y estudio ultrasonográfico de parénquima cerebral por otro investigador distinto al evaluador clínico y se les vuelve a evaluar al cabo de un mínimo de 6 meses. Tras catalogar al paciente como parkinsonismo iatrogénico (PY) si ha desaparecido la clínica o PSEF si la misma persiste, se abre el estudio y se comprueba la concordancia entre el diagnóstico clínico final y los resultados de las

pruebas complementarias realizadas. De forma paralela se establece un segundo grupo, constituido por pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática probable (EPI), con la finalidad de cegar al investigador que realiza la UTC y de comprobar la fiabilidad de esta técnica en el diagnóstico de EPI en nuestro entorno.

Resultados: Un total de 40 pacientes conformaron los grupos para el análisis de resultados: 20 en el grupo de EPI y otros 20 en el de PRF de los que el 25% resultaron con un diagnóstico clínico final de PSEF. Este subgrupo mostraba unas características ultrasonográficas distintas del subgrupo PY, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Valorando conjuntamente las alteraciones ultrasonográficas en SN y NL, la sensibilidad, el valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud negativa de la UTC en el diagnóstico de PRF (PY vs PSEF) es del 80%, del 87.5% y de 0.3, respectivamente. La especificidad y el valor predictivo positivo del SPECT [123I]FP-CIT en el diagnóstico de PRF fueron del 100%. Teniendo en cuenta la baja prevalencia del problema médico en estudio las conclusiones que se extraigan del análisis de estos resultados deberían basarse en las razones de verosimilitud. La sensibilidad obtenida para el diagnóstico de EPI con UTC en nuestro entorno fue del 76.2%.

Conclusiones: En el PRF, el subgrupo de PSEF posee unas características propias de ecogenicidad en SN y NL que, a pesar de no alcanzar la significación estadística, clínicamente lo distinguen de los PY y que pudieran constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de un parkinsonismo neurodegenerativo. Aunque es necesario comprobarlo con un número mayor de pacientes, la UTC y el SPECT [123I]FP-CIT son técnicas

útiles y complementarias en el diagnóstico de PRF. En nuestro entorno, la UTC es una prueba útil para el diagnóstico de pacientes con EPI clínicamente probable

INTRODUCCION

Fundamentos de la ultrasonografía transcraneal

El pionero de la aplicación de los ultrasonidos en el estudio intracraneal fue Aaslid que en 1982 consiguió, por medio de equipos de baja frecuencia (1-2 Hz), eludir el inconveniente que presentan los equipos de ultrasonidos empleados extracranealmente. Estos utilizan frecuencias de 3 a 10 MHz y no pueden penetrar en profundidad a través del hueso ya que esta capacidad es inversamente proporcional a la frecuencia emitida. Para conseguir una señal adecuada a través del cráneo utilizó diversas zonas del mismo donde el espesor óseo es menor o no existe: la ventana temporal, occipital, submandibular y orbitaria. Desde entonces los avances en el estudio no invasivo de los vasos intracraneales han sido enormes; sin embargo quedaba pendiente la posibilidad de valorar el parénquima cerebral mediante ultrasonografía modo B. Los primeros intentos se remontan al siglo pasado, en las décadas de los 70 y de los 80 (Kamphuisen HA et al, 1972 y Berland LL et al, 1988), sin embargo no fue hasta unos años más tarde cuando, en Alemania y mediante equipos de alta resolución, se identificaron alteraciones en la ecogenicidad de la sustancia negra mesencefálica (Becker G et al, 1995). En la actualidad esta técnica se emplea, cada vez con mayor profusión, en el estudio de los trastornos del movimiento, campo de la neurología donde se ha mostrado eficaz para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y otros parkinsonismos neurodegenerativos, temblor esencial, depresión, distonía, síndrome de piernas inquietas y, en menor medida, en la corea de Huntington y algunas formas de ataxia espinocerebelosa.

La técnica para el abordaje de las estructuras cerebrales mediante ultrasonografía transcraneal se encuentra estandarizada (Walter U, Behnke S et al, 2007 y Godau J et al, 2010): a través de la ventana ósea temporal, con el paciente en decúbito supino y con el examinador situado en el cabecero de la camilla, se orienta la sonda en un plano paralelo a una línea imaginaria órbitomeatal (Fig. 1). En este plano la estructura en forma de mariposa del mesencéfalo puede ser fácilmente delineada ya que se encuentra rodeada de estructuras muy ecogénicas como las cisternas basales. Para la visualización de los ganglios basales/tálamo y los ventrículos cerebrales debe inclinarse la sonda hacia arriba entre 10-20° (Fig. 1). Las estructuras cercanas a la línea media [sustancia negra (SN), núcleo rojo y rafe] se evalúan en el mismo lado en el que se aplica la sonda, mientras que las estructuras más alejadas de dicha línea (núcleo lenticular, caudado y tálamo) deben evaluarse en el lado contralateral.

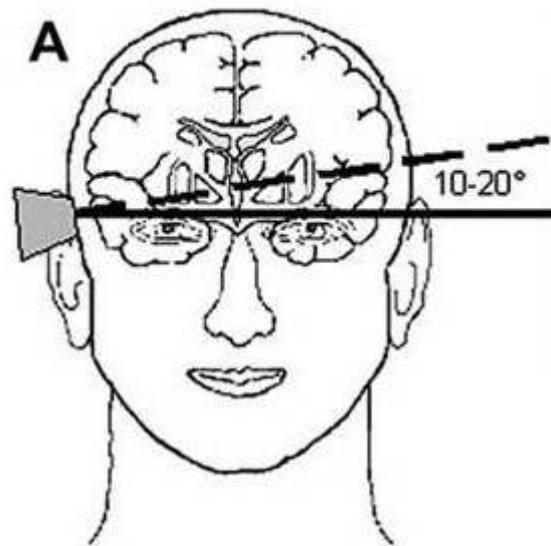


Figura 1: Plano de aplicación de la sonda ecográfica para identificación de estructuras del parénquima cerebral: SN mesencefálica (línea continua), ganglios basales y III ventrículo (línea discontinua) Godau J et al, 2010

El término hiperecogenicidad define aquellas zonas en las que la intensidad de señal ecogénica está anormalmente aumentada. Por el contrario, se

hablará de hipoecogenicidad cuando la intensidad de señal ecogénica esté anormalmente disminuida.

Las alteraciones ecogénicas de la SN pueden visualizarse, bilateralmente, en el interior del mesencéfalo. Para su medición cuantitativa es necesario identificar la alteración en toda su extensión, congelarla, magnificarla y delimitarla manualmente con el cursor del ecógrafo para poder realizar el cálculo automático del área. Los puntos de corte para el aumento o la disminución de la ecogenidad de la SN deberían calcularse para cada aparato de ultrasonido, considerándose como áreas *moderadamente* hiperecogénicas cuando superen el percentil 75 de la población normal y *marcadamente* hiperecogénicas cuando estén por encima del percentil 90. Los valores límite para los sistemas de ultrasonido más frecuentes utilizados en estos estudios (Siemens) se sitúan por encima de 20 cm² para *moderadamente* hiperecogénica y por encima de 25 cm² para *marcadamente* hiperecogénica (Berg D, Siefker C et al, 2001 y Walter U et al, 2002). El punto de corte óptimo para una buena diferenciación entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos está en 0.24 cm² (sensibilidad del 79% y especificidad del 81%) (Van de Loo S et al, 2010). No hay datos concluyentes sobre los valores límites cuantitativos de hipoecogenicidad. El núcleo rojo aparece como una pequeña zona hiperecogénica circular posterior a la SN y lateral al rafe. Su identificación es importante ya que puede interferir en la medición de la SN (Fig. 2).

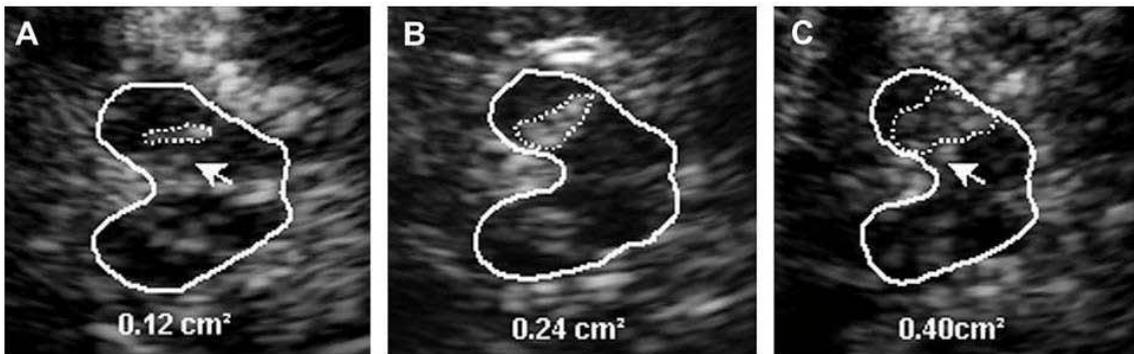


Figura 2: imágenes ecográficas de la SN mesencefálica (la línea continua delimita el mesencéfalo y la discontinua la SN): ecogenicidad normal (A), SN moderadamente hiperecogénica (B) y SN marcadamente hiperecogénica (C). Las flechas señalan el núcleo rojo, estructura que debe diferenciarse de la SN Godau J et al, 2010

Las alteraciones ecogénicas del rafe se han relacionado con trastornos anímicos. En condiciones normales el rafe se visualiza como una línea hiperecogénica que recorre la zona media mesencefálica en sentido anteroposterior. Cuando esta línea no se ve o aparece interrumpida (por ejemplo, por dilataciones del III ventrículo) se considera que el rafe es hipoeecogénico (Fig. 3).

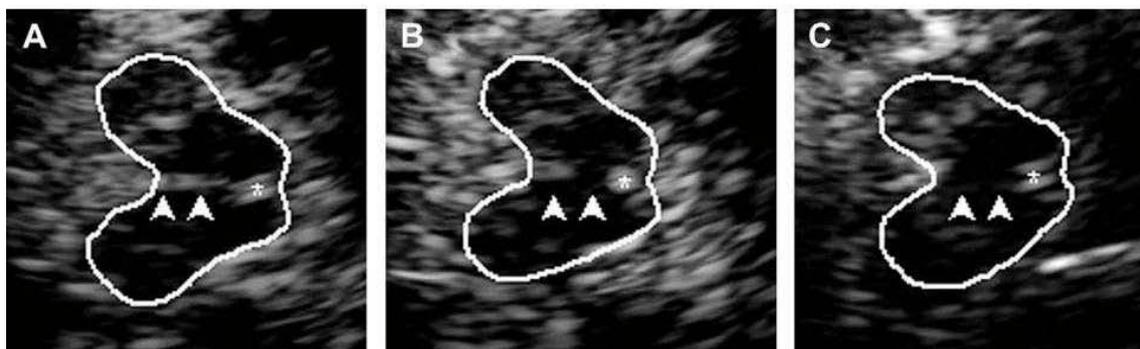


Figura 3: Ecogenicidad del rafe. El mesencéfalo queda delimitado por la línea continua y las flechas señalan la línea hiperecogénica del rafe que parte desde el acueducto (asterisco) (A). Esta línea se interrumpe en B y no se aprecia en C. Ambos hallazgos definen el término hipogenicidad del rafe Godau J et al, 2010

El sistema ventricular cerebral se localiza realizando una pequeña inclinación rostral de la sonda. La visualización de la glándula pineal, generalmente calcificada y por tanto fácilmente reconocible, indica que dicha inclinación es correcta. En esta estructura, la medición de los

diámetros transversales del III ventrículo y del asta anterior del ventrículo lateral contralateral es lo que aporta más información práctica (Fig. 4).



Figura 4: Medición del sistema ventricular. Las líneas continuas delimitan el III ventrículo y las astas anteriores del ventrículo lateral, ipsi y contralateral. Sistema ventricular normal (A). Hidrocefalia con aumento del diámetro del III ventrículo y astas anteriores (B) Godau J et al, 2010

Los valores medios en sujetos menores de 60 años son de 4.8 +/- 1.9 mm para el III ventrículo y de 16.7 +/- 2.3 mm para el anta anterior. En edades superiores los valores medios se sitúan en 7.6 +/- 2.1 mm y 19.0 +/- 2.9 mm respectivamente (Seidel G et al, 1995).

En el mismo plano que el sistema ventricular se delimitan los ganglios basales: tálamo, cabeza de núcleo caudado y núcleo lenticular contralaterales (Fig. 5).



Figura 5: Ecogenicidad de ganglios basales. El III ventrículo y las astas anteriores de ventriculos laterales están delimitados por la línea continua. El tálamo contralateral aparece marcado con línea discontinua. La flecha indica el área anatómica donde se localiza NL contralateral. Estructuras normales (A) (el NL es isoecogénico con el parénquima circundante). NL hiperecogénico (B) (la flecha fina señala el NL ipsilateral). Paciente con enfermedad de Fahr en el que aparece una marcada hiperecogenicidad de NL bilateral e incluso de tálamo (C) Godau J et al, 2010

En condiciones normales estas estructuras son isoecogénicas con el parénquima circundante por lo que cualquier grado de hiperecogenicidad se considera anormal (Godau J et al, 2010).

La principal limitación de esta técnica es la dependencia de que exista una buena ventana temporal para realizar la insonación. Los distintos estudios han demostrado que el número de sujetos que no poseen una ventana adecuada oscila entre el 5% y el 60% dependiendo de factores epidemiológicos como la edad y la raza (Godau J et al, 2010). Las mujeres de edad avanzada (Walter U, Behnke S et al, 2007) y la población asiática (Godau J et al, 2010) son los grupos con peor ventana ósea temporal. Otro problema que puede limitar la utilización de esta técnica es la diferencia de medición existente entre distintos aparatos o incluso entre distintos laboratorios con el mismo tipo de sistema (Behnke S et al, 2005). Esta circunstancia podría ser relevante en estudios multicéntricos, aunque no supondría ningún problema en la práctica clínica habitual. Además, algunos autores han demostrado, con un equipo de ultrasonido Sonos 5500, que la sensibilidad para el diagnóstico del EPI es del 95% cuando el área de hiperecogenicidad de la SN está por encima de 0.2 cm² (Mehnert S et al, 2010); este punto de corte es equivalente al obtenido en otras series que utilizan distintos equipos de ultrasonido (Siemens). Sobre este aspecto es importante añadir que el grado de reproducibilidad de la ultrasonografía de SN es elevado; recientemente se ha comprobado que la planimetría cuantitativa computerizada de la SN presenta una considerable fiabilidad intraobservador [coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.97 y 0.93, respectivamente para ambos hemisferios] e interobservador (CCI de 0.84 y 0.89), mientras que la clasificación visual semicuantitativa de la

hiperecogenicidad de la SN mostró una moderada fiabilidad intraobservador (Kappa de 0.8 ipsilateral y 0.74 contralateral) y ligera (0.33 y 0.51 respectivamente) interobservador (Van de Loo S et al, 2010). Finalmente la pericia y experiencia del examinador también deben tenerse en cuenta a la hora de aceptar sus conclusiones ya que sólo los resultados de un explorador experimentado (frente a un ayudante de laboratorio ultrasonográfico y a un explorador no experimentado) son altamente reproducibles (Skoloudik et al, 2007). Se considera que un examinador experto en el uso de Duplex modo B para estudio de vascularización cerebral sólo necesitaría de 1 a 3 semanas para una correcta formación en el estudio de parénquima cerebral. Si el examinador no posee ninguna experiencia en la materia sería necesaria una formación de, al menos, 8 semanas (Godau J et al, 2010).

Aplicaciones prácticas de la UTC en el estudio de los trastornos del movimiento

Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI)

Son numerosos los trabajos que han demostrado la utilidad de la ultrasonografía de la SN en el diagnóstico de EPI. Vlaar y colaboradores (Vlaar AM et al, 2009) realizaron una revisión sistemática de todos los realizados hasta Junio del 2008. Seleccionaron 35 estudios que sumaban un total de 1.534 pacientes con EPI, de los cuales 200 (13%) presentaban hallazgos no concluyentes relacionados con la ausencia de ventana ósea o con la delimitación de formas atípicas de hiperecointensidad. De los 1.334 restantes, en 1.167 (87%) se demostró la existencia de hiperecogenicidad en SN mesencefálica. La sensibilidad de este hallazgo, comparada con el

diagnóstico clínico final, oscilaba en los distintos estudios entre el 48% y el 100%. Este amplio rango de variación puede explicarse por las diferencias existentes entre la población estudiada y el uso, por los investigadores, de distintos transductores y métodos de medición.

El aumento de ecogenicidad en SN se cree debido al depósito de hierro en el mesencéfalo de pacientes con EPI. Diversos estudios así lo corroboran. Lehermitte y colaboradores (Leherlitte JKW et al, 1924) describieron la presencia de una *sustancia siderofílica* en ambos globos pálidos en un número reducido de pacientes con parálisis agitante. Este mismo hallazgo ya había sido descrito previamente (Lewy FH, 1923). Mucho más recientemente, mediante estudios con resonancia 3T, se ha comprobado que los depósitos de hierro en SN de pacientes con EPI son más acentuados en aquellos que presentan niveles de ceruloplasmina sérica bajos (Lirong J et al, 2011). Por otro lado, otros investigadores (Zecca et al, 2005) exploraron, mediante ultrasonografía, los cerebros postmortem de sujetos sanos de diferentes edades en los que se midió el área ecogénica de la SN. Posteriormente la SN fue disecada y examinada, determinándose, a través de técnicas histológicas, la concentración de hierro, ferritina y neuromelanina. Se halló una correlación positiva significativa entre el área ecogénica de la SN y la concentración de hierro, H y L-ferritina. El análisis multivariante realizado, teniendo en cuenta el contenido de hierro, mostró una correlación negativa significativa entre la ecogenicidad y el contenido neuromelanina de la SN. En la EPI, una pérdida típica de neuromelanina y el aumento de hierro se observa en esta área del cerebro.

Algunas características en la hiperecogenicidad de la SN aportan datos sobre aspectos clínicos de la EPI. Así, por ejemplo, el grado de hiperecogenicidad suele ser mayor en la SN mesencefálica contralateral al lado de mayor afectación clínica (Berg D, Siefker C, et al 2001). En las formas rígido-acinéticas la hiperecogenicidad es más pronunciada y más frecuentemente bilateral que en las formas de predominio tremórico (Walter U et al, Mov Disord 2007).

Desde el punto de vista evolutivo un mayor grado de hiperecogenicidad de la SN se ha asociado a un inicio precoz de sintomatología motora, aunque con escasa progresión en neuroimagen funcional [Tomografía por Emisión de Positrones (PET)] (Walter U et al, Mov Disord 2007 y Schweitzer KJ et al, 2006). Las alteraciones ultrasonográficas de la SN permanecen constantes a lo largo de toda la enfermedad, sin que varíen con la edad ni dependan del estadio de Hoehn y Yahr (Walter U et al, Mov Disord 2007; Schweitzer KJ et al, 2006; Schweitzer KJ, Behnke S et al, 2007 y Berg D et al, 2005). Tampoco se correlacionan con el grado de captación de radiotrazador, en el sistema nigroestriatal, medido mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (Spiegel J et al, 2006).

En las formas hereditarias, debidas a mutaciones en alfa-sinucleína, LRRK2, parkina, PINK1 y DJ-1, la hiperecogenicidad de SN es significativamente mayor que en los controles sanos, pero de menor tamaño que en la EPI (Schweitzer KJ, Brussel T et al, 2007), aunque otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre el área de hiperecogenicidad de SN de pacientes con EPI frente a pacientes con enfermedad de Parkinson debida a mutación en gen LRRK2 (G2019S) (Brüggemann N et al, 2011).

Hasta un 45% de familiares de primer grado de pacientes con EPI presentan hiperecogenicidad en SN lo que sugiere que este marcador ultrasonográfico puede tener una herencia autosómica dominante (Ruprecht-Dorfler P et al, 2003).

La visualización de los ganglios basales en la EPI resulta útil cuando quiera realizarse un diagnóstico diferencial frente a parkinsonismos atípicos. Sólo un 23% (rango 11%-64%) de pacientes con EPI presentan hiperecogenicidad en núcleo lenticular (NL) (Vlaar AM et al, 2009). Mención aparte merecen los pacientes con complejo demencia-EPI ya que en este grupo la hiperecogenicidad del NL aumenta hasta el 64% (Walter U et al, J Neurol 2006). Los pacientes con EPI e hiperecogenicidad en núcleo caudado presentan mayor riesgo de psicosis inducidas por fármacos (Walter U et al, Mov Disord 2007). La hiperecogenicidad en NL es más frecuente en formas rígido-acinéticas de EPI que en formas tremóricas (Walter U et al, Mov Disord 2007)

El estudio del rafe tampoco aporta muchos datos en el diagnóstico de EPI, sobre todo si tenemos en cuenta que es una estructura de difícil delimitación ultrasonográfica y cuya interpretación puede ser dudosa hasta en un 40% de casos (Becker T et al, 1997). Sin embargo y cómo vamos a ver a continuación, sí es de utilidad en el diagnóstico de aspectos no motores de la EPI.

Por lo que respecta a la sintomatología no motora en la EPI, el hallazgo ultrasonográfico más relevante en la depresión es la hipoecogenicidad del rafe. El 71% (rango del 53% al 100%) de los pacientes con depresión unipolar muestran este hallazgo frente al 5% (rango del 0% al 9%) de

individuos sanos (Vlaar AM et al, 2009). En los pacientes con EPI la presencia de hipoecogenicidad del rafe también es superior en los que asocian depresión (46%, con un rango del 35% al 89%) que en los que no la asocian (16% con rango entre 0% y 21%) (Vlaar AM et al, 2009). La presencia de hiperecogenicidad en SN en pacientes con depresión puede ser un marcador de riesgo para el desarrollo de EPI (Godau J et al, 2010). Los hallazgos que han llevado a postular esta hipótesis son variados. Por un lado, los pacientes depresivos, sin y con EPI asociada, presentan hiperecogenicidad en SN con mayor frecuencia que los controles sanos y que los pacientes con EPI sin depresión (40% frente al 13% y 87% frente a 69%, respectivamente) (Walter U, Hoepfner J et al, 2007). Por otro lado, los estudios poblacionales sugieren que el riesgo de desarrollo de EPI es elevado tras sufrir una depresión (Schuurman AG et al, 2002 y Leentjens AF et al, 2003). No obstante, otros autores sostienen que la existencia aislada de depresión no posee suficiente fiabilidad y sensibilidad como predictor de EPI (Postuma RB et al, 2010).

Alrededor del 63% de pacientes con EPI e incontinencia urinaria muestran hipoecogenicidad en rafe (Walter U et al, Eur J Neurol 2006).

En algunos estudios (Walter U et al, J Neurol 2006 y Walter U et al, Mov Disord 2007) se ha comprobado que los pacientes con demencia (tanto la asociada a EPI como la Demencia por Cuerpos de Lewy) muestran un aumento del diámetro del tercer ventrículo y de las astas anteriores de los ventrículos laterales, respecto a los pacientes con EPI sin demencia.

Todos estos hallazgos han llevado a algunos autores a concluir que la presencia de hiperecogenicidad en SN o hipoecogenicidad en el rafe

aumenta el riesgo de depresión en pacientes con EPI [Riesgo Relativo (RR) 1.9 y RR 2.0, respectivamente], que el riesgo de alteración esfinteriana es mayor (RR 4.7) en pacientes con EPI e hiperecogenicidad de SN y que el riesgo de demencia es mayor (RR 3.6) en pacientes con EPI y dilatación superior a 20 mm de las astas frontales de ventrículos laterales (Walter U et al, 2010).

Hiperecogenicidad en SN y vulnerabilidad del sistema nigroestriatal

Los resultados de la revisión de Vlaar (Vlaar AM et al, 2009) mostraron que el 12% de los 2.340 controles sanos incluidos en los estudios presentaban una SN hiperecogénica. Este hecho puede afectar a la especificidad y al valor predictivo positivo de la técnica por la presencia de falsos positivos, sin embargo hay datos que sugieren que semejante hallazgo debería interpretarse como un rasgo de vulnerabilidad del sistema nigroestriatal y, por tanto, como un marcador de riesgo para el desarrollo de EPI. Se ha comprobado que en la enfermedad de Parkinson hereditaria, con mutación PINK1, los portadores asintomáticos de la mutación presentaban similar hiperecogenicidad en la SN que los afectados sintomáticos (Hagenah JM et al, 2008). También, que más del 60% de individuos sanos con hiperecogenicidad de SN presentan una reducción subclínica de la captación de 18 F-Dopa en el PET (Berg D, 2006). En otros estudios ha quedado demostrado que en sujetos sanos con este hallazgo ultrasonográfico existe un leve deterioro en tareas visuoespaciales y de planificación secuencial, dominios cognitivos que se afectan precozmente en la EPI (Liepelt I et al, 2008). Otros autores (Ruprecht-Dorfler P et al, 2007) comprobaron que la

hiperecogenicidad de SN en bailarines de claqué, sanos y jóvenes, estaba asociada a un leve deterioro en funciones motoras (los bailarines con alteración en SN tenían sensación de brazo "muerto" al bailar con mayor frecuencia que los que tenían normoecogenicidad en SN). Por otro lado, la combinación de trastorno del sueño en fase REM con alteración en SPECT cerebral e hiperecogenicidad de SN mesencefálica posee una sensibilidad del 100% y una especificidad del 55% como marcador preclínico de EPI (Iranzo A et al, 2010). Del mismo modo la combinación de alteración en olfacción con alteración en neuroimagen funcional e hiperecogenicidad de SN es muy sensible en el diagnóstico preclínico de EPI (Sommer U et al, 2004) y la combinación de asimetría clínica, hiposmia e hiperecogenicidad de SN tiene una sensibilidad del 49%, una especificidad del 98% y un valor predictivo positivo del 97% en el diagnóstico precoz de EPI (Busse K et al, 2012). No obstante la prueba más consistente de la asociación entre hiperecogenicidad de SN y vulnerabilidad del sistema nigroestriatal ha quedado demostrada recientemente tras seguir durante 3 años a 1.847 individuos sanos mayores de 50 años a los que se realizó ecografía transcraneal basal. En esta amplia muestra, el RR de incidencia de EPI es 17 veces mayor en sujetos con SN hiperecogénica que en sujetos con SN normoecogénica (Berg D et al 2011).

Parkinsonismos atípicos (PA)

Diversos estudios han demostrado que la UTC es un método que posee una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de parkinsonismos atípicos: atrofia multisistémica parkinsoniana (AMS-P) y parálisis supranuclear progresiva (PSP) (Behnke S et al, 2005; Walter U et al, 2003;

Walter U et al, Arch Neurol 2007; Okawa M et al, 2007 y Walter U et al, 2004). Los resultados muestran que la hiperecogenicidad en SN raramente se observa en la AMS-P y sólo en algo más de 1/3 de pacientes con PSP y que la combinación en las alteraciones ecogénicas de SN, NL y tamaño del tercer ventrículo ayudan a establecer el diagnóstico de PA. Concretamente, el hallazgo de normoecogenicidad en SN discrimina la AMS-P de la EPI con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 98% y un valor predictivo positivo del 86% (Walter U et al, Arch Neurol 2007). En los parkinsonismos neurodegenerativos menores de 60 años el hallazgo de una SN normoecogénica indica AMS-P o PSP con una valor predictivo positivo del 100% (Walter U et al, Arch Neurol 2007). La presencia de hiperecogenicidad en NL combinada con un diámetro del tercer ventrículo igual o superior a 10 mm discrimina PSP de EPI con una sensibilidad del 84%, una especificidad del 98% y un valor predictivo positivo del 89%; por tanto, la dilatación del tercer ventrículo es un hallazgo típico de PSP (Walter U et al, Arch Neurol 2007). Los pacientes con EPI suelen presentar hiperecogenicidad en SN y normoecogenicidad en NL (valor predictivo positivo del 91%) mientras que los pacientes con AMS-P o PSP suelen presentar hiperecogenicidad en NL y normoecogenicidad en SN (valor predictivo positivo del 96%) (Godau J et al, 2010).

En la actualidad, los resultados de los estudios con UTC no permiten establecer criterios ultrasonográficos válidos para el diagnóstico diferencial de EPI y otros parkinsonismos atípicos como la degeneración córticobasal y la demencia por cuerpos de Lewy ya que en todos ellos es típico el hallazgo de hiperecogenicidad en SN (Walter U et al, J Neurol 2006 y Walter U et al, 2004). No obstante, la combinación de hiperecogenicidad marcada bilateral

en SN, aparición tardía de la sintomatología e índice de asimetría (resultante del cociente entre el lado más hiperecogénico y el menos hiperecogénico) < 1.15 orientan hacia demencia por cuerpos de Lewy frente a demencia asociada a EPI con una sensibilidad del 96%, especificidad del 80% y un

valor

predictivo

positivo del

93% (Walter U

et al, *J Neurol*

2006).

En la Tabla 1

se resumen

las distintas

alteraciones

ultrasonográficas

que

permiten

Tabla 1. Hallazgos ultrasonográficos en el diagnóstico diferencial de EPI y Parkinsonismos atípicos (PA) y entre los propios PA	
La normoecogenicidad de SN orienta el diagnóstico hacia una AMS-P y, en menor medida, hacia una PSP, mientras que la hiperecogenicidad de SN orienta el diagnóstico a EPI (Behnke S et al, 2005; Walter U et al, 2003; Walter U et al, <i>Arch Neurol</i> 2007 y Okawa M et al, 2007)	
La presencia de hiperecogenicidad en NL indica AMS-P o PSP frente a EPI (Behnke S et al, 2005; Walter U et al, 2003 y Walter U et al, <i>Arch Neurol</i> 2007)	
Para distinguir la AMS de la PSP puede ser útil la visualización sonográfica del III ventrículo. Si éste aparece dilatado orienta el diagnóstico hacia PSP (Walter U et al, <i>Arch Neurol</i> 2007)	
Los pacientes con DCB presentan hiperecogenicidad de SN y normalidad en calibre del III ventrículo mientras que los PSP presentan normoecogenicidad de SN y dilatación de III ventrículo (Walter U et al, 2004)	
Los pacientes con DCL presentan hiperecogenicidad bilateral de SN con mayor frecuencia que los pacientes con demencia asociada a EPI (Walter U et al, <i>J Neurol</i> 2006)	
La dilatación del tercer ventrículo y las astas anteriores de ventrículos laterales son signos de demencia, bien asociada a EPI o en el contexto de una DCL (Walter U et al, <i>J</i>	
EPI: enfermedad de Parkinson idiopática; SN: sustancia negra; AMS-P: atrofia multisistémica parkinsoniana; PSP: parálisis supranuclear progresiva; NL: Núcleo Lenticular; DCB: degeneración córtico-basal; DCL: demencia por cuerpos de Lewy	

realizar un diagnóstico diferencial entre EPI y PA y entre los propios PA.

La principal limitación de estos estudios es que los pacientes incluidos se encontraban en un grado avanzado de enfermedad por lo que el diagnóstico clínico era relativamente sencillo de realizar sin necesidad de otros apoyos diagnósticos complementarios. Sería mucho más eficaz que la UTC pudiera establecer el diagnóstico en aquellos parkinsonismos precoces difícilmente clasificables desde el punto de vista clínico. Esta utilidad quedó demostrada

en un estudio (Gaenslen et al, 2008) en el que se siguió, durante un año, a 60 pacientes con un síndrome rígido-acinético, de reciente comienzo, que sólo pudo clasificarse, según criterios clínicos, en un 37% de ellos. A todos se les practicó UTC basal. Al final del periodo de seguimiento se estableció un diagnóstico definitivo en función de la clínica y los estudios de neuroimagen funcional. La presencia de hiperecogenicidad de SN en la UTC basal permitió el diagnóstico diferencial de EPI frente a PA con una sensibilidad del 90.7%, una especificidad del 82.4% y un valor predictivo positivo del 92.9%. Ninguno de los pacientes que finalmente se diagnosticaron como PA (AMS-P o PSP) mostró alteraciones ecogénicas en SN, aunque no se recogen datos en sobre la ecogenicidad del NL en este grupo. Desgraciadamente, otros estudios con un diseño similar no han mostrado tan buenos resultados obteniendo una sensibilidad del 50% y una especificidad del 82% para el diagnóstico precoz de EPI con UTC y una sensibilidad del 50% y una especificidad del 43% para el diagnóstico diferencial de EPI frente a PA con UTC (Vlaar AM et al, 2008).

Parkinsonismos sintomáticos (Ps), excluidos los iatrogénicos

La UTC ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de Ps como la hidrocefalia normotensa, las enfermedades de Wilson y de Fahr y el parkinsonismo relacionado con la soldadura. En la hidrocefalia a presión normal el estudio ultrasonográfico muestra el aumento del tamaño ventricular lo que unido a la normoecogenicidad de SN permite diferenciarla de la EPI (Godau J et al, 2010). En los parkinsonismos secundarios a desórdenes metabólicos la UTC suele mostrar hiperecogenicidad en ganglios basales como consecuencia del depósito de metales pesados (cobre y

manganeso) o calcio (Godau J et al, 2010). En la enfermedad de Wilson el grado de hiperecogenicidad del NL parece relacionado con la severidad de la clínica, aunque pacientes asintomáticos también pueden mostrar algún grado de hiperecogenicidad lenticular (Walter U et al, 2005). En dos pacientes con parkinsonismo tóxico (relacionado con soldadura) se observó hiperecogenicidad en NL y normoecogenicidad en SN (Walter U et al, 2008).

El papel de la UTC en el diagnóstico del parkinsonismo vascular y postraumático no está definido ya que los datos al respecto son escasos y no concluyentes. Sólo el 20% de una muestra de 30 pacientes con parkinsonismo vascular presentaban hiperecogenicidad de SN frente al 84% de una muestra de 80 pacientes con EPI (Tsai CF et al, 2007). Otros investigadores (Kivi A et al, 2005) comprobaron que el parkinsonismo postraumático con respuesta a levodopa no está asociado a cambios en la ecogenicidad de la SN.

Otros trastornos del movimiento

Varios estudios han demostrado la utilidad de la UTC en el diagnóstico diferencial entre formas predominantemente tremóricas de EPI y Temblor Esencial (TE) (Stockner H et al, 2007; Budisc M et al, 2008 y Doepp F et al, 2008). La sensibilidad de la técnica oscila entre el 75% y el 91%, la especificidad entre el 84% y el 93% y el valor predictivo positivo entre el 91% y el 95%. En estos mismos estudios se ha comprobado que el porcentaje de pacientes con TE e hiperecogenicidad en SN es superior al de sujetos sanos con este hallazgo (14.5% frente a 6.5%, respectivamente) (Stockner H et al, 2007 y Budisic M et al, 2008). Esta evidencia, unida al dato epidemiológico de que la población con TE tiene mayor riesgo de

desarrollo de EPI que la población sana (Koller WC et al, 1994) y de que la existencia aislada de hipercogenicidad de SN, como ya se ha comentado previamente, parece estar asociada a una mayor vulnerabilidad de sistema nigroestriatal (Godau J et al, 2010), ha llevado a plantear la hipótesis de que la presencia de hipercogenicidad de SN en pacientes con TE sea un marcador de riesgo para el desarrollo de EPI (Stockner H et al, 2007).

Se han publicado varios trabajos que han demostrado la utilidad de la UTC en el diagnóstico de síndrome de piernas inquietas (SPI) (Schmidauer C et al, 2005; Godau J et al, 2007 y Godau J et al, 2008). El hallazgo ultrasonográfico característico de este síndrome es la hipoecogenicidad en SN, alcanzando una sensibilidad del 82% y una especificidad que oscila entre el 83% y el 90%. Considerando que el depósito de hierro es la causa del aumento de ecogenicidad en la SN, de estos estudios puede deducirse que el déficit de hierro en esta estructura está relacionado con la génesis del SPI. Se ha establecido que el punto de corte que indica un descenso en el contenido de hierro de la SN y, por tanto, un marcador de SPI es que el sumatorio del área ecogénica de la SN sea inferior a 0.2 cm² (Godau J et al, 2007). En más del 70% de pacientes con SPI idiopático se ha observado la presencia de hipoecogenicidad en rafe, mientras que alrededor del 60% muestran hipercogenicidad en el núcleo rojo. Estos hallazgos se han relacionado con la coexistencia de depresión y movimientos periódicos de las piernas, respectivamente (Godau J et al, 2008). Cuando se combinan dos o más de estos hallazgos ultrasonográficos, el valor predictivo positivo de la técnica para el diagnóstico de SPI alcanza el 97%. Los pacientes con polineuropatía pueden presentar un SPI secundario, sin embargo la ecogenicidad de la SN no difiere significativamente entre los que

manifiestan el síndrome y los que no lo hacen por lo que la UTC no parece adecuado para el diagnóstico de SPI en pacientes con polineuropatía (Godau J et al, 2009). Del mismo modo, los pacientes con EPI que presentan SPI secundario tampoco muestran diferencias ecogénicas significativas en SN frente a los pacientes con EPI que no lo presentan, mientras que sí las muestran frente a los pacientes que padecen un SPI idiopático; estos hallazgos sugieren que el mecanismo etiopatogénico del SPI secundario a EPI es distinto al del SPI idiopático (Kwon DY et al, 2010).

El papel de la UTC en el diagnóstico de distonía es controvertido. Inicialmente, el resultado de algunos estudios sugirió que podría resultar útil para el diagnóstico diferencial de pacientes con distonía primaria, distonía iatrogénica y distonía psicógena ya que aquellos mostraban hiperecogenicidad en NL en mucha mayor proporción (hasta el 75%) que los iatrogénicos y psicógenos (Naumann M et al, 1996 y Becker G et al, 1997). Incluso llegó a postularse que esta hiperecogenicidad estaría relacionada, al igual que en las distonías secundarias de la enfermedad de Wilson, con alteraciones en el metabolismo del cobre (Berg D et al, 2000). Sin embargo en un reciente trabajo se realizó UTC a 84 pacientes con distonía primaria y a 43 controles sanos sin que se observasen diferencias significativas en la ecogenicidad de la SN, ganglios basales (caudado, NL y tálamo) y diámetro del tercer ventrículo entre ambos grupos (Hagenah J et al, 2011).

Se han publicado casos aislados del empleo de la UTC en otros trastornos del movimiento. Así, se ha comprobado que en la enfermedad de Huntington el núcleo caudado puede aparecer hiperecogénico (Postert T et

al, 1999) y que en la ataxia espinocerebelosa hereditaria es frecuente hallar hiperecogenicidad en el núcleo dentado y un aumento en el diámetro del IV ventrículo, además de que en la tipo 3 puede aparecer hiperecogenicidad en SN, hallazgo que parece estar relacionado con la frecuente asociación de sintomatología parkinsoniana en este tipo de ataxia espinocerebelosa (Postert T et al, 2004).

Parkinsonismo inducido por fármacos (PIF)

El término parkinsonismo inducido por fármacos resulta de la traducción del anglicismo *drug-induced parkinsonism* y es el utilizado habitualmente en las publicaciones españolas sobre el tema, sin embargo, en este trabajo, se ha decidido sustituirlo por el de parkinsonismo relacionado con fármacos (PRF). Según la Real academia española de la lengua *inducir* significa "ocasionar, ser la causa", por lo que si se utiliza dicho término se está dando por sentado que la única causa del parkinsonismo son los fármacos. En realidad, numerosos trabajos (Bondon-Guitton E et al, 2011; Nguyen N et al, 2004; Llau ME et al, 1994; Mena MA et al, 2006; Stephen PJ et al, 1984 y Shin HW et al, 2009) confirman que hay un porcentaje significativo de pacientes en los que la clínica persiste a pesar de la supresión del fármaco y en los que se presupone una condición patológica subclínica que es activada o exacerbada por el mismo. El autor cree que el término *relacionado* define mejor a este grupo de pacientes ya que expresa conexión o correspondencia del fármaco con la situación clínica sin otorgarle implicaciones etiológicas. Adicionalmente, se utilizará el término parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos (PSEF) para referirse a ese subgrupo en el que la clínica no desaparece tras la supresión del fármaco

y parkinsonismo iatrogénico (PY) para aquellos en los que sí lo hace y en los que, por tanto, éste parece ser la única causa de la sintomatología.

El PRF es la segunda causa de parkinsonismo, tras la EPI, en los ancianos (Thanvi B et al, 2009) y en la población general (Mena MA et al, 2006 y Munhoz RP et al, 2010) y la causa más frecuente de parkinsonismo secundario en el mundo occidental (López-Sendón JL et al, 2012). En los últimos años, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la polifarmacoterapia, la prevalencia del PRF se ha incrementado considerablemente hasta casi igualarse con la de la EPI (López-Sendón JL et al, 2012). En un estudio poblacional realizado puerta a puerta en una comunidad isleña del norte de España, aislada durante siglos y en consecuencia ideal para el reconocimiento de factores genéticos, como el efecto fundador, y las influencias medioambientales, el 31.7% de los individuos en los que se detectó parkinsonismo fueron clasificados como PRF, porcentaje sólo superado por el 36.6% correspondiente a los clasificados como EPI (Seijo-Martínez M et al, 2011). El PRF es secundario al consumo de un amplio número de sustancias, entre las que destacan los bloqueantes dopaminérgicos (neurolépticos y benzamidas) y, en menor medida, los antidepresivos y los bloqueantes de los canales del calcio (López-Sendón JL et al, 2012; Bondon-Guitton E et al, 2011; Gershanik OS, 1994 y Nguyen N et al, 2004). No obstante, se han descrito síntomas parkinsonianos con fármacos tan variados como la amiodarona (Hambye AS et al, 2010), el valproato (Mahmoud F et al, 2011; Jamora D et al, 2007), el litio (Ghadirian AM et al, 1996) o la trimetazidina (Martí Massó JF et al, 2005). En la Tabla 2 se detalla un listado de fármacos que pueden inducir parkinsonismo.

Se han identificado una serie de características y factores que favorecen la aparición de parkinsonismo en relación con el consumo de fármacos: edad

Tabla 2. Fármacos potencialmente parkinsonizantes	
1. <u>Neurolépticos típicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotiazinas: clorpromazina , perfenazina, tietilperazina, levomepromazina • Butirofenonas: haloperidol, droperidol • Flupentixol
1. <u>Neurolépticos atípicos</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina, Quetiapina, Olanzapina, Aripripazol, Risperidona, Ziprasidona
1. <u>Antidepresivos</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Tricíclicos: amoxapina • ISRS: fluvoxamina
1. <u>Bloqueantes canales del calcio</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Cinaricina y Flunarizina
1. <u>Antiepilépticos</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Valproato y Fenitoína
1. <u>Benzamidas</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida, Tiapride, Sulpirida, Amisulpirida o Amisulprida, Levosulpirida y Cleboprida
1. <u>Otros</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Verapamilo, diltiazem y amiodarona • Alfametildopa y reserpina • Litio • Tetrabenacina y Pimozida • Trimetazidina • Anticancerosos: talidomida y tamoxifeno • Hormonas: levotiroxina y medroxiprogesterona • Quinina y Halotano

avanzada, sexo femenino, dosis y duración del tratamiento, tipo de fármaco, presencia de deterioro cognitivo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, historia de discinesia tardía y trastorno extrapiramidal preexistente (López-Sendón JL et al, 2012; Thanvi B et al, 2009). La aparición del parkinsonismo suele acontecer, hasta en el 69% de los casos, en los tres primeros meses de tratamiento, aunque se ha descrito un segundo pico de incidencia (hasta el 20%) a los 12 meses del inicio del consumo del fármaco (Bondon-Guitton E et al, 2011). El síntoma parkinsoniano más frecuentemente observado es la rigidez (78.9%) y hasta un 37.4% de los casos pueden presentarse con la triada típica de la EPI (rigidez, temblor de reposo y bradicinesia) (Bondon-Guitton E et al, 2011). Como ha quedado constatado en varios estudios (Hambÿe AS et al, 2010; Lorberboym M et al, 2006 y Díaz-Corrales FJ et al, 2010), esta semejanza clínica entre PRF y EPI dificulta su diagnóstico diferencial, incluso entre los propios neurólogos (Esper CD, 2008), aunque parece que algunos signos, como la simetría y la presencia de discinesias buco-linguo-masticatorias, son más característicos del PRF que de la EPI (Díaz-Corrales FJ et al, 2010; Tinazzi M et al 2008).

Los síntomas parkinsonianos inducidos por fármacos desaparecen en un periodo de tiempo que no suele superar los 6 meses tras la retirada del fármaco (Gershanik OS, 1994; Nguyen N et al, 2004 y Shannon KM, 2004), sin embargo, como ya se ha mencionado, existe un grupo de pacientes, denominados PSEF, en los que la sintomatología persiste y que oscila entre el 10% y el 48% (López-Sendón JL et al, 2012; Bondon-Guitton E et al, 2011; Nguyen N et al, 2004; Llau ME et al, 1994; Mena MA et al, 2006; Stephen PJ et al, 1984 y Shin HW et al, 2009). Buena parte de ellos

terminan siendo diagnosticados de EPI (Nguyen N et al, 2004). Algunos estudios han comprobado que este grupo, además de la retirada del fármaco, se beneficia del tratamiento con levodopa (Hambÿe AS et al, 2010 y Tinazzi M et al, 2009) por lo que su identificación precoz es importante. No obstante y como ya se ha comentado previamente, la similitud clínica existente entre un parkinsonismo iatrogénico puro (PY) y un parkinsonismo neurodegenerativo (incluido el PSEF) dificulta la identificación sólo con aquella por lo que, en muchas ocasiones, se hace necesario recurrir a pruebas complementarias para establecer el diagnóstico. En la actualidad, la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) con ¹²³Ioflupano, también conocido como [¹²³I]FP-CIT o DaT-SCAN, es la prueba de referencia para el diagnóstico diferencial entre PRF y otros parkinsonismos neurodegenerativos (Hambÿe AS et al, 2010; Lorberboym M et al, 2006; Díaz-Corrales FJ et al, 2010 y Kägi G et al, 2010; Vlaar AM, et al Eur Neurol. 2008 y Lorenzo Bosquet C et al 2004). El PY aparece como consecuencia del bloqueo que los fármacos provocan en los receptores dopaminérgicos, sin que la vía estriatonígrica se vea afectada y, por tanto, sin que se altere la captación del radiotrazador (Tinazzi M et al, 2009; Lorberboym M et al, 2006; Díaz-Corrales FJ et al, 2010; Lavalaye J et al, 2001; Booij J et al, 2001 y Tolosa E et al, 2003). Por el contrario, los parkinsonismos neurodegenerativos, incluido el PSEF, sufren alteración en la captación del radiotrazador (Tinazzi M et al, 2009; Lorberboym M et al, 2006; Díaz-Corrales FJ et al, 2010). El SPECT [¹²³I]FP-CIT también ha demostrado su fiabilidad para el diagnóstico diferencial entre EPI y sujetos normales (odds ratio 60) (Vlaar AM et al, 2007). No obstante se trata de una técnica cara (Dodel RC et al, 2003) y no exenta de molestias para el

paciente (se realiza en dos tiempos, el paciente ingiere elementos radioactivos, etc.) por lo que cualquier otro método diagnóstico con menor agresividad y más barato puede ser una buena alternativa. En este sentido y como ha quedado ampliamente reflejado en esta introducción, la UTC es una técnica fiable en el diagnóstico de parkinsonismos neurodegenerativos y sujetos controles sanos (Vlaar AM et al, 2009). Incluso hay trabajos en los que se ha puesto de manifiesto que esta fiabilidad es comparable a la del SPECT [123I]FP-CIT (Hernández J et al, 2008), aunque en otros se ha comprobado que la sensibilidad y especificidad del SPECT [123I]FP-CIT es superior a la de la UTC para el diagnóstico de EPI frente a sujetos sanos (97% sensibilidad y 100% especificidad para el primero frente al 50% de sensibilidad y 82% de especificidad para el segundo) (Vlaar AM et al BMC Neurol, 2008).

En relación con el PRF, son escasos los estudios en los que se ha empleado UTC. En un estudio (Jabs BE et al, 2003) se realizó dicha técnica a 100 pacientes psiquiátricos que se encontraban en tratamiento con neurolépticos a la vez que se les realizó, de forma independiente, un examen clínico para determinar la presencia de sintomatología parkinsoniana. Los resultados mostraron una asociación positiva entre una mayor ecogenicidad de la SN y la presencia de parkinsonismo de forma que los autores concluyen que el aumento del área hiperecólica en la SN es un marcador de riesgo para el desarrollo de parkinsonismo farmacológico. Otros trabajos realizados con pacientes psiquiátricos en tratamiento con neurolépticos han demostrado que los pacientes con parkinsonismo iatrogénico más severo mostraban mayor grado de hiperecogenicidad en SN (Berg D, Jabs BE et al, 2001 y Jabs BE et al, 2001).

En otro estudio (Venegas P et al, 2011) se realiza UTC cegado (desconociendo el diagnóstico clínico) a 9 pacientes con PRF obteniendo un resultado normal, tanto en ecogenicidad de SN como en ganglios basales, en todos ellos.

En una revisión previamente comentada (Vlaar AM et al, 2009) se hace referencia a tres pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos en los que la ecogenicidad de la SN es normal.

Sólo se han identificado 2 estudios con un diseño prospectivo. En el primero se incluyeron 11 pacientes que habían iniciado por primera vez tratamiento neuroléptico tras un episodio psicótico agudo, se les realizó UTC y fueron seguidos prospectivamente evaluando la aparición y gravedad de sintomatología parkinsoniana. Los resultados demostraron que los pacientes que desarrollaron sintomatología parkinsoniana más severa presentaban mayor ecogenicidad de la sustancia negra en el examen basal (Berg D, Jabs BE et al, 2001). El segundo y más reciente (Mahlknecht P et al, 2012) sigue, durante 3 años, a una cohorte de 574 pacientes a los que se les realizó UTC basal. Tras dicho seguimiento y de forma cegada con el resultado de la UTC, 17 son clasificados como EPI, según criterios clínicos del Banco de Tejidos del Reino Unido, y 8 como PRF. El área hiperecogénica de SN en el grupo EPI es significativamente mayor que en los PRF y la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de EPI frente a PRF son del 88.2%, 87.5%, 93.8% y 77.8%, respectivamente. Uno de los pacientes con PRF y marcada hiperecogenicidad en SN, mostraba un empeoramiento en la sintomatología parkinsoniana tras el seguimiento.

La conclusión que se obtiene de estos estudios es que el aumento de ecogenicidad de la SN puede estar asociada con una alteración subclínica de la vía nigroestriada, puesta de manifiesto por el consumo de fármacos (neurolépticos) y comportándose, por tanto, como un marcador de riesgo para el desarrollo de parkinsonismo neurodegenerativo. En base a este supuesto se ha diseñado el estudio de cohortes prospectivo, que a continuación se describirá pormenorizadamente y cuyo principal interés radica en demostrar la fiabilidad y validez de la UTC para identificar a los individuos que presenten dicho marcador de riesgo y en comprobar si los mismos terminan desarrollando un parkinsonismo neurodegenerativo clínico. Es decir, se trata de un estudio con un interés diagnóstico y pronóstico en el PRF.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los pacientes con un síndrome parkinsoniano provocado exclusivamente por los secundarismos de un fármaco (PY) son, a todos los efectos, sujetos sanos que manifiestan una sintomatología reversible tras la suspensión de dicho fármaco y que, lógicamente, no deben presentar modificaciones ecogénicas en la SN. Por el contrario, los pacientes con un parkinsonismo subclínico puesto de manifiesto o exacerbado por fármacos (PSEF) pueden tener alteración en vía la estriatonígrica y presentar hiperecogenicidad de la SN y/o NL. La confirmación de esta hipótesis sería otra prueba más de que la hiperecogenicidad de la SN es un rasgo de vulnerabilidad del sistema nigroestriatal y, por tanto, un marcador de riesgo para el desarrollo de parkinsonismo neurodegenerativo.

Objetivos

Objetivos principales:

- Describir las características ultrasonográficas del parénquima cerebral, especialmente de la SN mesencefálica y NL, de los pacientes con PRF, establecer diferencias ultrasonográficas, si las hubiere, entre los subgrupos que se obtengan (PY y PSEF) y debatir sus implicaciones pronósticas.
- Calcular la sensibilidad (S), especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) y razones de verosimilitud de la UTC para el diagnóstico del PRF (PY *versus* PSEF).

Objetivos secundarios:

- Calcular la S, E, valores predictivos y razones de verosimilitud para el diagnóstico de PRF (PY *versus* PSEF) mediante SPECT [123I]FP-CIT cerebral.
- Calcular la S, E y valores predictivos de la UTC para el diagnóstico de EPI en nuestro medio.
- Analizar las características clínicas del grupo PSEF y PY y establecer diferencias entre ambos grupos si las hubiera

PACIENTES, METODO Y MATERIAL

Para la implementación de los objetivos propuestos se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y cegado en el que se establecieron dos grupos:

Cohorte A

constituida por pacientes mayores de edad remitidos, desde consulta general de Neurología, a la unidad de trastornos del movimiento del hospital Torrecárdenas de Almería, que presentaban síndrome parkinsoniano no afiliado y que tomaban fármacos potencialmente parkinsonizantes (Tabla 2). Se definió síndrome parkinsoniano como la presencia de bradicinesia y, al menos, una de las siguientes características clínicas: temblor de reposo entre 4-6 Hz y/o rigidez extrapiramidal (la rigidez en "rueda dentada" aislada no se consideró criterio de remisión ya que puede aparecer en síndromes tremóricos aislados como el esencial). Estos pacientes fueron evaluados por el investigador principal (neurólogo con varios años de experiencia como responsable de la Unidad de Trastornos del Movimiento de la sección de Neurología del complejo hospitalario Torrecárdenas) mediante la subescala motora de la UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) (ver apéndices) y videofilmación. Se suspendió el fármaco parkinsonizante, se les solicitó estudio de neuroimagen funcional (mediante SPECT [123I]FP-CIT cerebral) y estructural [mediante Tomografía Axial Computerizada (TAC) o Resonancia Magnética (RM) encefálica], se les remitió al laboratorio de neurosonología para realización de estudio UTC de parénquima cerebral (practicado por el investigador ayudante, neurólogo distinto al evaluador clínico y experto en neurosonología) y se les citó, en un plazo mínimo de 6 meses, para reevaluación clínica. Esta reevaluación fue realizada por el investigador principal mediante la subescala motora de la UPDRS y

videofilmación. Los pacientes en los que había desaparecido el síndrome parkinsoniano se catalogaron como PY mientras que los pacientes que seguían presentado dicho síndrome, aunque existiese mejoría clínica, fueron catalogados como PSEF. El investigador principal se reservó la opción de programar reevaluaciones sucesivas para establecer el diagnóstico definitivo. El *gold standard* diagnóstico, por tanto, fue la evaluación clínica realizada por el experto en trastornos del movimiento. Una vez que el paciente recibió un diagnóstico clínico definitivo, dicho experto comprobó el resultado de la UTC y el SPECT [123I]FP-CIT y su concordancia con ese diagnóstico.

Cohorte B

Reclutada, por el investigador principal, de la base de datos de la unidad de trastornos del Movimiento del Hospital Torrecárdenas y constituida por pacientes con EPI según criterios diagnósticos clínicos del Banco de cerebros del Reino Unido (PDS-UKBB) (apéndices). Sin ser estrictamente necesario, se priorizaron en la selección a los sujetos que presentaban alteración en captación de la vía estriatonígrica confirmada mediante SPECT [123I]FP-CIT. Adicionalmente, tres pacientes presentaban mutaciones en el gen PARK-2 (*parkina*). La finalidad principal de este grupo era la de cegar al investigador ayudante.

Los pacientes de ambos grupos (cohorte A y cohorte B) se remitieron de forma aleatoria y sin ningún tipo de información clínica, al laboratorio de neurosonología, donde fueron evaluados mediante un equipo ultrasonográfico Siemens Acuson con la siguiente configuración: rango dinámico 45-55 dB, 16 cm de profundidad, amplificación de contorno media

o alta, ajuste individual de ganancia y brillo con supresión moderada de imágenes de bajo eco. Se utilizó una sonda de 2 Mhz lineal con el paciente en decúbito supino, el explorador sentado y la sonda perpendicular al eje del cuerpo por ventana temporal. Una vez seleccionada la imagen idónea se aplicó un zoom de amplificación para realizar la medida del diámetro del tercer ventrículo y de la SN ipsilateral mediante planimetría y medición semicuantitativa, de acuerdo a los estándares recomendados. El punto de corte establecido fue de 20 mm² (normal < 20 mm²) para la SN (Godau J et al, 2010; Mehnert S et al, 2010) y de 10 mm para el tercer ventrículo (normal < 10 mm) (Godau J et al, 2010). Se consideró patológica la presencia de hiperecogenicidad moderada o severa en NL (Godau J et al, 2010).

La metodología empleada para la realización del SPECT [123I]FP-CIT se ajustó al protocolo del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Torrecárdenas: inyección de la dosis estándar de [123I]FP-CIT, realización del SPECT cerebral a las 3 horas, adquisición de 64 cortes de 30 segundos por corte con matriz de 128 x 128, valoración subjetiva por parte de dos médicos nucleares del patrón e intensidad de captación y comparación con el patrón de la normalidad (maniquí obtenido cuando el servicio comenzó la técnica en el 2004); no se realizó análisis semicuantitativo de las imágenes.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentasen alguno de los siguientes criterios:

- Historia o clínica de parkinsonismo previa al inicio del tratamiento con el fármaco potencialmente parkinsonizante.

- Datos de deterioro cognitivo de inicio simultáneo o con menos de 1 año de diferencia de la clínica parkinsoniana.
- Neuroimagen (TAC y/o RM) con lesiones capaces de justificar la clínica parkinsoniana.
- Datos exploratorios altamente sugestivos de parkinsonismo no farmacológico como: oftalmoparesia, síndrome pseudobulbar, focalidad cortical, disautonomía sintomática no explicable por otras causas e historia de caídas recurrentes y precoces.
- Imposibilidad de supresión del fármaco potencialmente parkinsonizante.
- Todos aquellos que el experto en trastornos del movimiento consideró que no cumplían criterios de inclusión.

El diseño del estudio se esquematiza en el Anexo I. El Anexo II contiene el cuaderno de recogida de datos para cada paciente incluido en el estudio.

Cálculo del tamaño muestral

Se calculó el tamaño de muestra (n), para una proporción, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{D^2}$$

$Z_{1-\alpha/2}^2$ = nivel de confianza,

P = probabilidad de éxito, o proporción esperada

$1 - P$ = probabilidad de fracaso

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción).

Para el cálculo del tamaño de la cohorte A se consideró una sensibilidad del 90.7% y una especificidad del 82.4% (Gaenslen A et al, 2008), con un nivel

de confianza del 95% y un error máximo admisible del 18.6% para especificidad y del 28.4% para sensibilidad. La prevalencia de PSEF en el parkinsonismo relacionado con fármacos se consideró del 20% (Bondon-Guitton E et al, 2011). El tamaño mínimo de muestra estimado fue de 20. Con unas posibles pérdidas del 20% (ausencia de ventana temporal y abandonos) se necesitó un tamaño de 24 sujetos.

Para el cálculo del tamaño de la cohorte B se consideró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% (Mehnert S et al, 2010), con un nivel de confianza del 95% y un error máximo admisible del 8.6%. El tamaño mínimo de muestra estimado fue de 20. Con unas posibles pérdidas del 20% (ausencia de ventana temporal y abandonos) se necesitó un tamaño de 24 sujetos.

Variables analizadas

Edad, sexo, fármaco relacionado con el parkinsonismo, comorbilidad, tiempo de seguimiento clínico (en meses), UPDRS III de visita inicial y de revisión, diagnóstico clínico final [PY y PSEF (EPI o parkinsonismo atípico)], características clínicas de los grupos PY y PSEF, resultado cuantitativo (medido en mm²) y cualitativo (normal, patológico) de estudio UTC y resultado del estudio SPECT [123I]FP-CIT categorizado (normal, patológico)

Criterios previstos de retirada del estudio

- **Finalización programada:**

Los sujetos incluidos en la cohorte B finalizan el estudio una vez que se les ha realizado la ultrasonografía de la sustancia negra. Los sujetos incluidos en la cohorte A finalizan el estudio tras ser

reevaluados por el investigador principal, bien en la visita de control o bien en sucesivas visitas si éste las considera oportunas para establecer el diagnóstico definitivo.

- **Finalización no programada**

- a.- En cualquier momento a petición del sujeto

- b.- Por parte del Investigador si se tiene conocimiento de que el sujeto no colabora o cumplimenta adecuadamente las instrucciones dadas.

Los sujetos reclutados pero no incluidos, no serán considerados para ningún análisis. Serán consideradas Pérdidas de Seguimiento aquellos sujetos incluidos a los que se les ha realizado UTC y han seguido las recomendaciones terapéuticas y que no están disponibles para la reevaluación.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables cualitativas con una tabla de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas han sido descritas por los estadísticos media, desviación típica, mediana, intervalo de confianza y rango de los grupos formados por la variable diagnóstico final. Se ha comparado el tamaño del área ecogénica en los dos grupos por medio de la prueba estadística t de Student en el caso paramétrico y U de Mann Whitney en el caso no paramétrico, considerando un nivel de significación de 0,05.

Se han comparado los resultados de la UTC con el diagnóstico clínico que se consideró *gold standard* para este estudio, obteniéndose una curva ROC con los distintos puntos de corte formados por los valores del área

hiperecogénica, obteniendo la S, E, VPP y VPN de cada punto de corte. También se ha comparado la prueba UTC con el diagnóstico clínico tomando como punto de corte 20 mm².

Para el cálculo de la S, E, VPP y VPN se definieron los siguientes supuestos:

- **UTC en cohorte A valorando sólo la SN (Godau J et al, 2010):**
 1. Verdadero negativo (VN): diagnóstico clínico de PY y área hiperecogénica de SN < 20 mm²
 2. Verdadero positivo (VP): diagnóstico clínico de PSEF e hiperecogenicidad en SN > 20 mm²
 3. Falso negativo (FN): diagnóstico clínico de PSEF e hiperecogenicidad en SN < 20 mm²
 4. Falso positivo (FP): diagnóstico clínico de PY e hiperecogenicidad en SN > 20 mm²

- **UTC en cohorte A valorando SN y núcleo lenticular (NL) (Godau J et al, 2010):**
 1. VN: diagnóstico clínico de PY, hiperecogenicidad en SN < 20 mm² y normoecogenicidad en NL
 2. VP: diagnóstico clínico de PSEF e hiperecogenicidad en NL (independientemente del resultado de la SN)
 3. FN: diagnóstico clínico de PSEF, hiperecogenicidad < 20 mm² en SN y normoecogenicidad en NL
 4. FP: diagnóstico clínico de PY e hiperecogenicidad > 20 mm² en SN y/o hiperecogenicidad en NL

- **UTC en cohorte B:** En el diseño del estudio no se consideró la existencia de un grupo control, definido como tal, para el cálculo de E, VPP y VPN; sin embargo los pacientes con diagnóstico final de PY pueden ser considerados, a todos los efectos, sujetos sanos por lo que se consideraron válidos para ser utilizados como grupo control.

1. VP: EPI e hiperecogenicidad > 20 mm² en SN
2. FN: EPI e hiperecogenicidad en SN < 20 mm²
3. VN: diagnóstico clínico de PY e hiperecogenicidad en SN < 20 mm² (*sujetos pertenecientes a cohorte A*)
4. FP: diagnóstico clínico de PY e hiperecogenicidad en SN > 20 mm² (*sujetos pertenecientes a cohorte A*)

- **SPECT [123I]FP-CIT en cohorte A (Vlaar AM et al, 2007):**

1. VP: diagnóstico clínico de PSEF y alteración en captación vía estriatonígrica
2. VN: diagnóstico clínico de PY y no alteración en captación de vía estriatonígrica
3. FP: diagnóstico clínico de PY y alteración en captación de vía estriatonígrica
4. FN: diagnóstico clínico de PSEF y no alteración en vía estriatonígrica

Aspectos éticos

Consideraciones generales: El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios y recomendaciones éticas enunciadas en la versión más reciente

de la declaración de Helsinki (Escocia 2000) (ver Apéndices) y la normativa específica del hospital donde se desarrolló el estudio. La participación en el estudio no pudo llevarse a cabo sin la aprobación previa por parte del comité ético de investigaciones científicas del H. Torrecárdenas (ver Apéndices).

Información al paciente y consentimiento informado: A todo sujeto incluido se le entregó un documento informativo sobre la naturaleza y desarrollo del estudio, realizado en lenguaje comprensible. En este documento se incluyeron, explícitamente, los posibles beneficios a alcanzar y la naturaleza voluntaria de la participación que podía ser revocada, sin perjuicio alguno para el sujeto, en cualquier momento (Anexo III). Los sujetos que accedieron a ser incluidos en el estudio, dieron su consentimiento por escrito (Anexo IV). Los criterios de inclusión impidieron la participación de sujetos que requiriesen el consentimiento de su representante legal para la misma.

Confidencialidad: Los investigadores velaron por respetar y mantener la intimidad de los pacientes así como la confidencialidad de todos los datos recabados. Sólo ellos han tenido acceso a los datos generados. Cada individuo participante recibió información de los investigadores sobre el desarrollo del estudio cuando así lo solicitó. El investigador principal sólo tuvo acceso a los resultados del estudio UTC y del SPECT [123I]FP-CIT una vez que se llegó al diagnóstico clínico definitivo de los pacientes a no ser que el resultado de las mismas fuese imprescindible para el manejo clínico-terapéutico del paciente por parte de dicho investigador.

RESULTADOS

Entre el año 2008 y el 2011 se reclutaron 55 paciente de los cuales 28 fueron adscritos a la cohorte A (PRF) y 27 a la cohorte B (EPI).

15 pacientes (27.2%) fueron excluidos del estudio: 8 del grupo PRF y 7 del grupo EPI. La edad media (DT: desviación típica), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), fue de 75.4 (DT 6.8) años y el rango de 62 a 86 años. La mayoría (86.7%) eran mujeres y la causa más frecuente de exclusión fue la ausencia de ventana ósea temporal (46.7%). El resto de información sobre este grupo se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos clínico-demográficos, causas de exclusión y resultado de pruebas realizadas en grupo de excluidos							
EDAD	SEXO	Dx INICIAL	Dx FINAL	CAUSA EXCLUSION	UTC	SPECT [123I]FP-CIT	Dx final/SPECT
74	M	EPI	EPI	ABANDONO	NO REALIZADO	NO REALIZADO	
72	H	EPI	EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	PATOLOGICO	
67	H	EPI	EPI	CAMBIO RESIDENCIA	NO REALIZADO	PATOLOGICO	
67	M	EPI	EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	NORMAL*	
75	M	EPI	EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	PATOLOGICO	
62	M	EPI	EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	NO REALIZADO	
74	M	EPI	EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	PATOLOGICO	
80	M	PRF	PV	RM ENCEFALICA PATOLOGICA	NO REALIZADO	NORMAL	
86	M	PRF	PV	TAC CRANEAL PATOLOGICO	NO VENTANA	NORMAL	
78	M	PRF	?	ABANDONO	NO CONCLUYENTE	NO REALIZADO	
75	M	PRF	PV	RM ENCEFALICA PATOLOGICA	NO CONCLUYENTE	NORMAL	
78	M	PRF	PV/PY	RM ENCEFALICA PATOLOGICA/CONTINUA TOMANDO FARMACO PARKINSONIZANTE	NO VENTANA	NORMAL	
74	M	PRF	PY	NO VENTANA	NO VENTANA	NORMAL	VN
86	M	PRF	PSEF:EPI	NO VENTANA	NO VENTANA	PATOLOGICO	VP
83	M	PRF	?	ABANDONO	NO REALIZADO	NO REALIZADO	

Dx: Diagnóstico; UTC: Ultrasonografía Transcraneal; SPECT [123I]FP-CIT: Tomografía por emisión de fotón único con 123Ioflupano; M: Mujer; EPI: Enfermedad de Parkinson Idiopática; H: Hombre; PRF: Parkinsonismo Relacionado con Fármacos; PV: Parkinsonismo Vascular; RM: Resonancia Magnética; TAC: Tomografía Axial Computerizada; PY: Parkinsonismo iatrogénico; VN: Verdadero Negativo; PSEF: Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos; VP: Verdadero Positivo.

* A pesar del resultado del SPECT[123I]FP-CIT, se consideró EPI ya que cumplía criterios clínicos del Banco de cerebros del Reino Unido

Finalmente, la muestra resultante para los cálculos estadísticos quedó compuesta por 40 pacientes: 20 en el grupo de PRF y otros 20 en el grupo de enmascaramiento (EPI) cuyas características demográficas, clínicas y los resultados de los distintos estudios complementarios realizados (UTC y SPECT [123I]FP-CIT) se detallan en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Datos clínicos-de-miográficos y resultados de pruebas complementarias de pacientes con parkinsonismo relacionado con fármacos

EDAD	SEXO	FARMACO RELACIONADO CON PARKINSONISMO	TIEMPO SEGUIMIENTO (EN MESES)	COMORBILIDAD	UPDRS III	Dx FINAL	HIPERCOGENI CIDAD EN SN	AREA (mm ²)		HIPERCOGENI CIDAD EN NL	Ø III Ven. (mm)	SPECT [123I]FP-CIT	Dx-UTC SOLO SN/SN+ NL	Dx- SPECT [123I]FP-CIT		
								I	D							
82	M	CINARICINA	26	TCL	22	22	PSEF-AMS-P	-	10	10	+	6.5	PATOLOGICO	FN/VP	VP	
56	H	CINITAPRIDA	27	ALT. ANIMICA	13	25	PSEF-EPI	+	27	24	-	3.4	PATOLOGICO	VP/VP	VP	
75	M	CLEBOPRIDA	25	ALT. ANIMICA	39	52	PSEF-PA	-	16	14	-	4.7	PATOLOGICO	FN/FN	VP	
79	H	FLUPENTIXOL	14	ALT. ANIMICA	28	11	PSEF-PA	+	31	17	-	9.8	NORMAL	VP/VP	FN	
79	M	TRIMETAZIDINA	15	ALT. ANIMICA	25	18	PSEF-PSP	-	12	19	+	(IZQUIERDA)	5	NORMAL	FN/VP	FN
81	H	CLEBOPRIDA	12	DTA	17	3	PY	+	30	41	+	(BILATERAL)	10.2	NORMAL	FP/FP	VN
79	M	CLEBOPRIDA	16	ALT. ANIMICA	41	0	PY	-	15	N	N.V	9.4	NORMAL	VN/N.V.	VN	
70	H	SULPIRIDE	7		20	0	PY	+	27	¿	N.V.	6.6	NORMAL	FP/FP	VN	
47	H	ZIPRASIDONA/ PIMOZIDE	7	DFT	15	3	PY	-	10	15	-	5.5	NORMAL	VN/VN	VN	
74	H	RISPERIDONA	17	ALT. ANIMICA	18	0	PY	-	16	13	N.V.	12	NORMAL	VN/N.V.	VN	
76	M	FLUNARICINA	7		9	0	PY	-	8	10	-	4	NO REALIZADO	VN/VN	N.V.	
73	M	TRIMETAZIDINA	7	ALT. ANIMICA	21	2	PY	-	9	8	-	6.2	NO REALIZADO	VN/VN	N.V.	
74	M	CINARICINA	7	ALT. ANIMICA	11	2	PY	-	12	11	-	8.2	NO REALIZADO	VN/VN	N.V.	
70	M	SULPIRIDE	10		21	4	PY	-	16	15	-	10.2	NORMAL	VN/VN	VN	
74	M	CLEBOPRIDA	9	ALT. ANIMICA	19	2	PY	-	8	19	+	5.6	NORMAL	VN/FP	VN	
58	H	VALPROATO+ LEVOMEPRIMAZINA	6		23	0	PY	-	17	13	-	5.7	NORMAL	VN/VN	VN	
69*	M	VALPROMIDA	10	ALT. ANIMICA	27	3	PY	-	N.V.	9	N.V.	9.9	NORMAL	VN/N.V.	VN	
75	M	CLEBOPRIDA	27	ALT. ANIMICA	43	7	PY/TE	-	14	20	-	10	NORMAL	VN/VN	VN	
75	H	SULPIRIDE	33	TCL	41	2	PY/TE	+	41	22	-	7.3	NORMAL	FP/FP	VN	
58	H	OLANZAPINA	34		26	7	PY/TE	+	9	30	+	(BILATERAL)	8.3	NORMAL	FP/FP	VN

UPDRS III: United Parkinson's Disease Rating Scale, parte III; Dx: Diagnóstico; SN: Sustancia Negra; mm: milímetros; NL: Núcleo Lenticular; Ø III Ven.: diámetro de tercer Ventriculo; SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Simple; UTC: Ultrasonografía Transcraeal; INI: Inicial; I: Izquierda; D: Derecha; M: Mujer; TCL: Trastorno Cognitivo Ligero; PSEF: Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos; AMS-P: Atrofia Multisistémica parkinsoniana; FN: Falso Negativo; VP: Verdadero Positivo; PA: Parkinsonismo Atípico; H: Hombre; EPI: Enfermedad de Parkinson Idiopática; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; DTA: Demencia Tipo Alzheimer; PY: Parkinsonismo iatrogénico; FP: Falso Positivo; VN: Verdadero Negativo; N.V.: No Valorable; DFT: Demencia Frontotemporal; TE: Temblor Esencial

* Incluida porque el parkinsonismo era de predominio izquierdo por lo que se acepta como significativa la hipercoegenicidad ≤ 20 mm² en SN derecha

Tabla 5: Datos clínico-demográficos y resultados en grupo de enmascaramiento para el investigador ayudante constituido por pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática

EDAD	SEXO	Dx	AÑOS EVOLUCION	HIPERCOGENICIDAD SN	AREA ECOGENICA SN (EN mm ²)		HIPERCOGENICIDAD NL	DIAMETRO III V (EN mm)	Dx CLINICO-UTC
					I	D			
72	M	EPI	8	-	8	11	-	5.5	FN
77	M	EPI	8	-	12	11	N.V.	5.6	FN
79	M	EPI	18	-	12	10	N.V.	4.1	FN
55	H	EPI (PARK2+)	15	-	7	12	-	5.5	FN
76	M	EPI	5	-	14	16	+(DERECHA)	4	FN
52	M	EPI	9	+	50	12	-	5.2	VP
57	M	EPI	7	+	36	22	N.V.	4	VP
54	M	EPI	9	+	14	29	-	7.7	VP
78	M	EPI	11	+	32	30	-	6.6	VP
74	M	EPI	20	+	N.V.	29	-	6.8	VP
46	H	EPI	6	+	N.V.	28	-	3.5	VP
56	M	EPI	7	+	30	N.V.	-	2.8	VP
67	H	EPI	10	+	14	27	N.V.	5.3	VP
59	H	EPI	6	+	27	29	+(IZQUIERDA)	5.9	VP
37	M	EPI	6	+	27	20	-	3.2	VP
55	M	EPI	9	+	33	27	-	5.4	VP
59	H	EPI	3	+	33	14	-	4.3	VP
68	H	EPI (PARK2+)	6	+	28	NORMAL	-	8	VP
66	H	EPI	9	+	18	43	-	7.7	VP
69	H	EPI	4	+	31	8	-	5.8	VP

Dx: Diagnóstico; SN: Sustancia Negra; mm: Milímetros; NL: Núcleo Lenticular; III V: tercer Ventriculo; UTC: Ultrasonografía Transcraeal; I: Izquierda; D: Derecha; M: Mujer; EPI: Enfermedad de Parkinson Idiopática; FN: Falso Negativo; N.V.: No Valorable; H: Hombre; PARK2: +: mutación en gen PARK2; VP: Verdadero Positivo

Adicionalmente se adjunta material audiovisual (DVD) en el que aparecen la visita inicial y la revisión de 11 pacientes del grupo PRF (los 9 restantes no se recogen por dificultades técnicas y por negativa de los pacientes a ser

filmados). La Figura 6 muestra ejemplos de los hallazgos ultrasonográficos de los pacientes estudiados.



Figura 6: UTC en pacientes con PRF. (A) Mesencéfalo (delimitado por línea gruesa) y SN (delimitada por línea fina) de paciente con parkinsonismo iatrogénico. (B) SN hiperecogénica (delimitada por línea continua) en paciente con enfermedad de Parkinson idiopática. (C) NL contralateral hiperecogénico (delimitado por línea continua) en paciente con parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos (AMS-P). (D) III ventrículo dilatado en paciente con parkinsonismo iatrogénico.

Para el cálculo de la S, E, valores predictivos y razones de verosimilitud de la UTC en el PRF (PY *versus* PSEF) se utilizaron los 20 pacientes del grupo PRF. En uno de ellos no fue posible valorar la SN izquierda, sin embargo se decidió su inclusión porque la clínica parkinsoniana tenía un predominio izquierdo y la SN derecha fue normal. Esta muestra quedó reducida a 17 pacientes cuando se consideraron para el diagnóstico ultrasonográfico los hallazgos de SN y NL ya que en tres no fue posible insonar éste último.

Para el cálculo de la S de la UTC en el diagnóstico de EPI en nuestro entorno se utilizaron, como *casos*, 20 pacientes de la cohorte B más 1 paciente de la cohorte A que terminó catalogándose clínicamente como una EPI (total: 21 pacientes). Los 15 pacientes catalogados al final del estudio como PY se consideraron sujetos *sanos* por lo que se incluyeron como grupo *control* y se utilizaron para el cálculo de los estadísticos E, VPP) y VPN. La muestra total para el cálculo de este objetivo secundario quedó, pues, constituida por 36 pacientes.

Para el cálculo de la S, E, VPP, VPN y razones de verosimilitud del SPECT [123I]FP-CIT en el PRF (PY *versus* PSEF) la muestra quedó compuesta por 19 pacientes: 17 pertenecientes al grupo PRF (3, del total de 20, no se habían realizado dicha prueba) más 2 PRF del grupo de excluidos (por ausencia de ventana ósea) que se habían realizado el SPECT [123I]FP-CIT.

La edad media en el grupo EPI, con IC del 95%, fue de 62.8 (DT 11.5) años con un rango comprendido entre 37 y 79 años. El 60% eran del sexo femenino. La evolución media de la enfermedad, con un IC del 95%, fue de 8.8 (DT 4.3) años. El área hiperecogénica media de SN izquierda, IC del 95%, fue de 23.7 (DT 11.7) mm² y la de la SN derecha de 20.8 (DT 9.4) mm². No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EPI y el grupo PY con respecto al área hiperecogénica media de toda la SN. Aplicando criterios cualitativos, es decir presencia de hiperecogenicidad de SN mayor o menor de 20 mm², sí se alcanza la significación estadística entre ambos grupos (Tabla 6).

Tabla 6: Nivel de significación estadística entre el grupo Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) y el grupo Parkinsonismo iatrogénico (PY) atendiendo a características ultrasonográficas

	Grupo EPI (N=20)	Grupo PY (N= 15)	Significación (p< 0.05)
Hiperecogenicidad SN total en mm ²	(N=16) ¹ 43.2 (DT15.7)	(N=12) ² 33.9 (DT16.7)	0.17*
SN hiperecogénica > 20 mm ²	n=15 (75%)	n= 4 (26.6%)	0.01**

N: tamaño muestral ; SN: Sustancia Negra; DT: Desviación Típica; * Prueba de Mann- Whitney; n: subgrupo de pacientes que tienen área hiperecogénica de SN mayor de 20 mm; ** Chi cuadrado con corrección de Yates.

¹: en 4 pacientes no fue posible medir el área total de SN

²: en 3 pacientes no fue posible medir el área total de SN

La edad media en el grupo PRF, con IC 95%, fue 71.2 (DT 9.3) años y un rango de 47 a 82 años, siendo el 55% mujeres. El fármaco parkinsonizante más frecuentemente implicado fue la cleboprida (25%) aunque el grupo terapéutico mayoritario fueron los neurolépticos (40%), sobre todo el sulpiride, por encima de los procinéticos (30%). La media de seguimiento clínico fue de 15.8 (DT 9.4) meses con un rango entre 6 y 34 meses. El 25% resultó con diagnóstico clínico final de PSEF, de los cuales 4 resultaron ser parkinsonismos atípicos y 1 EPI; el 75% restante se diagnosticaron de PY, incluyéndose 3 pacientes que presentaban un temblor esencial asociado. El 80% (4 de 5) de los PSEF mostraba alteraciones ultrasonográficas en la UTC, mientras que el estudio de UTC fue patológico en el 33.3% (5 de 15) de los PY. El análisis no muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo PSEF y el grupo PY, si bien el resultado está próximo a dicha significación (test de Fisher 0.09). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos atendiendo al tamaño del área hiperecogénica de la SN (izquierda, derecha y conjunta) y a la

presencia o ausencia aislada de hiperecogenicidad en NL. El 55% de los PRF asociaban alteración anímica siendo ésta más frecuente en el subgrupo PSEF [4 de 5 (80%)] que en el PY [7 de 15 (46.6%)], aunque no se alcanzó la significación estadística (Tabla 7).

Tabla 7: Nivel de significación estadística entre subgrupos del grupo Parkinsonismo relacionado con fármacos atendiendo a hallazgos ultrasonográficos (cuantitativos y cualitativos)			
	Subgrupo PSEF (N=5)	Subgrupo PY (N=15)	Significación (p < 0.05)
SN I (mm²)	19.2 (DT 9.3)	(N=14) ¹ 16.6 (DT 10)	0.4*
SN D (mm²)	16.8 (DT 5.3)	(N=13) ² 17.5 (DT 9.4)	0.8*
SN total (mm²)	36 (DT 13.1)	(N=12) ³ 34 (DT 16.7)	0.6*
SN > 20 mm²	n=2 (40%)	n=4 (26.6%)	0.5**
NL hiperecogénico	n=2 (40%)	(N=11) ⁴ n=3 (27.3%)	0.5**
SN > 20 mm² y/o NL hiperecogénico	n=4 (80%)	n=5 (33.3%)	0.09**

PSEF: Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos; N: tamaño muestral; PY: Parkinsonismo iatrogénico; SN I: Sustancia Negra Izquierda; DT: Desviación Típica; *Prueba de Mann-Whitney; SN D: Sustancia Negra Derecha; n: n^o de pacientes en cada subgrupo que presentan esa característica; **Test de Fisher; NL: Núcleo Lenticular.

¹: en 1 paciente no fue posible determinar SN I por lo que la N se reduce a 14
²: en 2 pacientes no fue posible determinar SN D por lo que la N se reduce a 13
³: en 3 pacientes no fue posible determinar SN total por lo que la N se reduce a 12
⁴: en 4 pacientes no fue posible determinar NL por lo que la N se reduce a 11

Los resultados de S, E, valores predictivos y razones de verosimilitud para el diagnóstico de PRF (PY *versus* PSEF) mediante UTC y SPECT [123I]FP-CIT se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8: Datos de fiabilidad y seguridad (IC 95%) de la UTC y el SPECT [123I]FP-CIT en el diagnóstico de Parkinsonismo relacionado con fármacos (PY vs PSEF)						
	S	E	VPP	VPN	RV+	RV -
UTC: Hiperecogenicidad SN > 20 mm²	40% (0-92.9)	73.3% (47.6-99)	33.3% (0-79.4)	78.6% (53.5-100)	1.5 (0.4-5.9)	0.8 (0.4-1.8)
UTC: Hiperecogenicidad SN > 20 mm² + hiperecogenicidad NL	80% (35-100)	58.3% (26.3-90.4)	44.4% (6.4-82.5)	87.5% (58.3-100)	1.9 (0.4-3)	0.3 (0-2.1)
SPECT [123I]FP-CIT	66.7% (20.6-100)	100% (96.1-100)	100% (87.5-100)	86.7% (66.1-100)	No calculable al ser la especificidad del 100%	0.3 (0.1-1)

IC: Intervalo de Confianza; UTC: Ultrasonografía Transcraneal; SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple; PY: Parkinsonismo iatrogénico; PSEF: Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; RV: Razón de Verosimilitud; SN: Sustancia Negra; mm: Milímetros; NL: Núcleo Lenticular

La Tabla 9 muestra los mismos resultados para el diagnóstico de EPI con UTC en nuestro entorno.

Tabla 9: Datos de fiabilidad y seguridad (IC 95%) de la Ultrasonografía Transcraneal en el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopática						
	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-
Hiperecogenicidad SN > 20 mm ²	76.2% (55.6-96.8)	73.3% (47.6-99)	80% (60-100)	68.7% (42.9-94.6)	2.9 (1.2-6.8)	0.3 (0.1-0.7)

IC: Intervalo de Confianza; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo negativo; RV: Razones de Verosimilitud; SN: Sustancia Negra

Las características clínicas de los pacientes con PRF se detallan en la Tabla 10.

Tabla 10: Características clínicas del grupo Parkinsonismo relacionado con fármacos (PRF)						
Diagnóstico	Bradicinesia	Rigidez	Temblor	Reflejos posturales	Simetría	Alt. anímica
PSEF: AMS	++	+	+++	Alterados	no	no
PSEF: EPI	++	+	++	Normales	no	si
PSEF: PA	+++	++	-	Alterados	si	si
PSEF: PA	++	++	-	Normales	si	si
PSEF: PSP	+++	+	+	Alterados	si	si
PY	++	+	+	Normales	no	no
PY	++	+	-	Normales	no	si
PY	++	+	+ / ++	Normales	no	no
PY	++	+	++	Normales	no	no
PY	++	+	++	Alterados	no	si
PY	++	+	+	Normales	no	no
PY	++ / +++	+	+	Normales	si	si
PY	+	+	+	Normales	no	si
PY	++	+	+	Normales	si	no
PY	++	+ / ++	+	Normales	no	si
PY	+ / ++	+	+ / ++	Normales	no	no
PY	+ / ++	++	-	Normales	si	si
PY/TE	+	+	++	Normales	no	si
PY/TE	++	+	+ / ++	Alterados	si	no
PY/TE	++	+	+++	Alterados	si	no

PSEF: Parkinsonismo Subclínico Exacerbado por Fármacos; AMS: Atrofia Multisistémica; EPI: Enfermedad de Parkinson Idiopática; PA: Parkinsonismo Atípico; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; PY: Parkinsonismo iatrogénico; TE: temblor Esencial
 +: leve; ++: moderado; +++: severo

DISCUSSION

El análisis de los resultados del objetivo primario de nuestro estudio debe basarse en la necesidad de la valoración conjunta de hiperecogenicidad en SN y NL para el diagnóstico ultrasonográfico de un paciente que puede terminar siendo diagnosticado de PY o PSEF. El motivo de tal imposición es el hecho de que los pacientes incluidos en el subgrupo PSEF pueden ser EPI o parkinsonismos atípicos [Parálisis Supranuclear progresiva (PSP) o Atrofia Multisistémica (AMS-P)]. La medición aislada de SN sólo es útil cuando se trata de discriminar entre EPI y AMS-P [concretamente el hallazgo de normoecogenicidad en SN es característico de AMS-P frente a EPI (Walter U et al, Arch Neurol 2007)], sin embargo no sirve para el grupo de pacientes que se maneja ya que, según este criterio, el resultado de la UTC en un PY puede ser el mismo que en una AMS-P, es decir: normal. En consecuencia se dejó establecido, antes de abrir el estudio, que para los pacientes con diagnóstico clínico final de AMS-P los hallazgos ultrasonográficos debían ser de hiperecogenicidad en NL y normoecogenicidad en SN con un VPP del 96% (Godau J et al, 2010). Para los casos de PSP también se tuvo en cuenta el diámetro del III ventrículo junto a la ecogenicidad de SN y NL, aunque nunca de manera aislada ya que la medición de un tercer ventrículo dilatado no es más que un dato indirecto de atrofia cerebral, hallazgo muy frecuente en la población anciana (Schwartz M et al, 1985). Teniendo en cuenta estas consideraciones, se han obtenido diferencias relevantes entre el grupo PY y el grupo PSEF (33.3% frente a 80%) que, sin embargo, no alcanzan la significación estadística (test de Fisher 0.09) por lo que la conclusión es que el objetivo principal no ha quedado estadísticamente demostrado o lo que es lo mismo, que las diferencias ultrasonográficas encontradas entre los grupos podrían ser atribuidas al azar. No obstante,

los resultados de un reciente estudio (Berg D et al, 2011) confirman que la presencia de hiperecogenicidad en SN puede interpretarse como un rasgo de vulnerabilidad del sistema nigroestriatal y, por tanto, como un marcador de riesgo para el desarrollo de EPI, hallazgo de tal magnitud clínica que, independientemente del análisis estadístico, confiere interés a las diferencias encontradas en nuestro estudio y apoya la impresión de que la existencia de hiperecogenicidad en SN y/o NL en pacientes con PRF también es un rasgo de vulnerabilidad de dicho sistema. Además, las diferencias se encuentran tan próximas a la significación y resultan tan evidentes desde el punto de vista clínico que no dejan lugar a dudas sobre la hipótesis de que una ampliación de la muestra terminaría confirmándola. Este hallazgo conlleva importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas ya que su identificación condicionaría la actuación del facultativo tanto en la necesidad ética de informar al paciente sobre la posibilidad de que padezca una enfermedad neurodegenerativa como en la de iniciar tratamiento con fármacos antiparkinsonianos. Demostrar la validez de la UTC para el diagnóstico de este grupo de pacientes se hace, pues, necesaria y adquiere una dimensión considerable, máxime si se tiene en cuenta que no existen publicaciones previas con un diseño y objetivos iguales a los nuestros.

Si se realiza valoración conjunta de hiperecogenicidad en SN y NL, la S y el VPN obtenidos para el diagnóstico de PRF (PY *versus* PSEF) mediante UTC son del 80% y el 87.5%, respectivamente. Otros estudios (Mahlknecht P et al, 2012) han obtenido valores similares para estos mismos estadísticos, aunque sólo miden SN y evalúan PRF frente a EPI. Además, es necesario tener en cuenta que estos resultados pueden verse condicionados por la baja prevalencia del problema médico abordado [en torno al 2-3% (López-

Sendón JL et al, 2012)] por lo que lo correcto sería interpretar los resultados en función de las razones de probabilidad, estadísticos que no se ven afectados por la prevalencia. En el supuesto que nos ocupa la razón de verosimilitud negativa de la UTC, valorando conjuntamente la hiperecogenicidad en SN y NL, es de 0.3 lo que significa que la probabilidad de que la prueba sea negativa en un sano es tres veces superior a que lo sea en un enfermo. Si a ello se añade el hecho de que cuanto mayor es el VPN mayor es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo esté realmente sano y que ante una S elevada el resultado negativo de la prueba descarta la enfermedad, puede concluirse que la UTC es una técnica diagnóstica útil para confirmar la ausencia de patología en este grupo de pacientes.

Los porcentajes obtenidos en nuestro estudio para especificidad y valor predictivo positivo son bajos, además de mostrar unos intervalos de confianza demasiado amplios. El motivo de estos resultados viene dado por el elevado número de falsos positivos de la muestra (33%) cuando en la población sana la cifra se sitúa en torno al 12% (Vlaar AM et al, 2009). Creemos que la existencia de comorbilidad asociada, fundamentalmente temblor esencial y alteración anímica, ha podido ser determinante para alcanzar aquellos porcentajes ya que el hallazgo de hiperecogenicidad en SN es más frecuente en sujetos con temblor esencial (Stockner H et al, 2007 y Budisic M et al, 2009) y en sujetos con depresión (Walter U, Hoepfner J et al, 2007) que en la población sana.

Por lo que respecta al diagnóstico de PRF (PY *versus* PSEF), mediante SPECT [123I]FP-CIT, los resultados obtenidos muestran que esta técnica

detecta con gran precisión a los enfermos (especificidad del 100%) y justifica el seguimiento evolutivo del paciente, en el caso de resultar patológica, por la alta probabilidad de que padezca una enfermedad neurodegenerativa (valor predictivo positivo del 100%). Las mismas consideraciones sobre prevalencia y razones de verosimilitud que previamente se han tenido en cuenta con la UTC deberían aplicarse también en la interpretación de los resultados del SPECT [123I]FP-CIT, sin embargo la ausencia de falsos positivos en nuestro estudio hace que la especificidad sea del 100% y, consecuentemente, que el cociente de la razón de verosimilitud positiva (sensibilidad/1-especificidad) sea imposible de calcular por tener 0 como denominador.

La sensibilidad desciende debido a la existencia de 2 falsos negativos, uno de los cuales pudiera ser atribuible a la toma de ISRS (escitalopram y trazodona) por el paciente en el momento de la realización del SPECT [123I]FP-CIT. Mediante competición selectiva, los ISRS pueden inhibir la captación de ioflupano por lo que éste estaría disponible en mayor cantidad para unirse al DaT y, por tanto, presentar una mayor probabilidad de obtener imágenes con menor afectación en casos de parkinsonismos degenerativos (De Win MM et al, 2005 y Booij J et al, 2007).

En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado estudios de seguimiento con un diseño igual al nuestro, aunque sí parecido (Vlaar AM et al Eur Neurol, 2008; Booij J et al, 2001 y Jennings DL et al, 2004). En todos ellos se parte de pacientes con un síndrome parkinsoniano no clasificado, a los que se les realizó SPECT [123I]FP-CIT basal y en los que se llegó a un diagnóstico clínico *gold standard* tras el periodo de seguimiento. Muy pocos

de esos pacientes quedaron finalmente catalogados como PRF de ahí que su número sea menor que el nuestro (Tabla 11).

Tabla 11: Datos de fiabilidad y seguridad (IC 95%) del SPECT [123I]FP-CIT en el diagnóstico de Parkinsonismo relacionado con fármacos en estudios de seguimiento clínico							
	n	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-
Nuestro estudio	19	66.7% (20.6-100)	100% (96.1-100)	100% (87.5-100)	86.7% (66.1-100)	NC	0.3 (0.1-1)
Vlaar et al	5	80%	100%	100%	15%	-	-
Booij et al	3	-	-	100%	92%	-	-
Jennings et al	1	96%	80%	-	-	-	-

IC: Intervalo de Confianza; SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple; n: número de pacientes con PRF; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo negativo; RV: Razón de Verosimilitud Positiva; NC: No Calculable al ser la E del 100%

De cualquier forma, los resultados que hemos obtenido se aproximan a los suyos (Tabla 11). En la publicación de Vlaar AM y colaboradores se siguió durante una media de 18 meses a 248 pacientes; se llegó a un diagnóstico clínico en 223, de los cuales 127 resultaron ser EPI y 5 PRF; el SPECT [123I]FP-CIT fue capaz de identificar a aquéllos frente a éstos con una especificidad del 100%. En la serie de Booij J y colaboradores se siguió a 33 pacientes durante varios años; de los 19 casos en los que el resultado del SPECT [123I]FP-CIT basal fue normal, 3 terminaron diagnosticándose de PRF, mientras que ninguno de los 22 que presentaban alteración en captación de radiotrazador recibió este diagnóstico. Finalmente, Jennings DL y colaboradores siguieron durante 6 meses a 35 pacientes; 10 de ellos se clasificaron al final como síndrome no parkinsoniano y sólo 1 como PRF; el SPECT [123I]FP-CIT identificó con gran precisión a los síndromes no parkinsonianos. Otros estudios prospectivos (Hambÿe AS et al, 2010 y Tinazzi M et al, 2009) difieren de nuestro diseño y no ofrecen información sobre validez y seguridad de esta técnica diagnóstica en el PRF. No

obstante, de su lectura puede deducirse que los pacientes con PRF y SPECT [123I]FP-CIT normal mejoran significativamente tras la retirada del fármaco (Hambÿe AS et al, 2010), no responden a levodopaterapia (Tinazzi M et al, 2009) y los hallazgos en neuroimagen funcional no se modifican tras el seguimiento (Tinazzi M et al, 2009); por el contrario, los que presentan un SPECT [123I]FP-CIT basal anormal mejoran con tratamiento antiparkinsoniano (Hambÿe AS et al, 2010 y Tinazzi M et al, 2009) y la captación en la vía estriatonígrica se reduce tras el seguimiento (Tinazzi M et al, 2009).

Los resultados de S obtenidos para el diagnóstico de EPI, mediante UTC, (76.2%) se aproximan a los publicados en otros trabajos (Doepp F et al, 2008; Schweitzer KJ et al, 2006; Stockner H et al, 2007; Spiegel J et al, 2006; Kim JY et al, 2007) por lo que validan la fiabilidad de la técnica para el diagnóstico de EPI en nuestro entorno. Una limitación metodológica es la existencia de diferencias en algunos datos demográficos entre los grupos. Concretamente la media de edad en el grupo EPI (62.8 + 11.5) es menor que en el grupo PY (69.8 + 9.3), utilizado como control. Este dato carece de importancia en el diseño global del estudio ya que, como se ha comentado, el objetivo principal del grupo EPI fue cegar al investigador ayudante, sin embargo sí debe ser tenido en cuenta en la interpretación de la E y valores predictivos de la UTC para el diagnóstico de EPI en nuestro entorno. Del mismo modo también debe considerarse el hecho de que el grupo control ha sido reclutado de una población que cuando comenzó el estudio no podía considerarse como sana, aunque la evolución posterior sí lo demostrase.

Un pequeño subgrupo de tres pacientes padecía una EPI hereditaria con mutaciones en el gen de la *parkina* (PARK2). Uno de ellos se excluyó por ausencia de ventana, otro mostró un área hiperecogénica de SN inferior a 20 mm² (fue catalogado como falso negativo para el cálculo estadístico) y en el restante el área hiperecogénica de la SN izquierda fue de 28 mm². Este último presentaba una delección completa en homocigosis de los exones 3 y 4, mientras que el falso negativo presentaba una delección parcial en el exón 4 y una mutación R275W, ambas en heterocigosis. El número total de alelos mutados, por tanto, es mayor en el paciente que muestra un área hiperecogénica más extensa, hallazgo que coincide con los encontrados en otro trabajo (Hagenah JM et al, 2007) en el que se concluye que a mayor número de alelos mutados mayor es el área de hiperecogenicidad en SN.

El análisis de las características clínicas de los pacientes con PRF no releva diferencias en cuanto a presencia de temblor, rigidez, bradicinesia o simetría de los síntomas entre el grupo PY y el grupo PSEF, si bien se aprecia cierta tendencia a un mayor grado de severidad de la bradicinesia en estos últimos. Por el contrario, los PSEF sufren, con más frecuencia que los PY, alteración en los reflejos posturales (60% frente al 20%) aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (test de Fisher 0.1). En la actualidad no hay una opinión unánime sobre el tema ya que mientras que algunos estudios han encontrado diferencias entre los PY y los parkinsonismos degenerativos (simetría clínica y presencia de discinesias buco-linguo-masticatorias en los primeros frente a los segundos) (Díaz-Corrales FJ et al, 2010 y Tinazzi M et al, 2008) en otros, al igual que en el nuestro, no se ha podido comprobar dicha diferenciación (Hambÿe AS et al, 2010 y Lorberboym M et al, 2006).

En el grupo de PSEF el porcentaje de alteración anímica asociada fue mayor que el observado en el PY (80% frente al 46.6%). Esta diferencia no alcanza la significación estadística (test de Fisher 0.2), pero debería otorgársele un valor clínico ya que se aproxima a los resultados de otros estudios en los que se establece asociación entre depresión y riesgo de desarrollo de EPI (Godau J et al, 2010; Schuurman AG et al, 2002 y Leentjens AF et al, 2003) y en los que se demuestra que la presencia de hipercogénicidad en la SN aumenta el riesgo de depresión en los pacientes con EPI (Walter U et al, 2010).

Llama la atención que sólo el 20% de los PSEF, identificados en nuestro estudio, sean EPI cuando los datos disponibles al respecto, aunque escasos, indican que la mayoría de los pacientes en esta situación terminan con ese diagnóstico (Nguyen N et al, 2004). No se han identificado causas que puedan justificar esta divergencia. Es probable que la presencia de tanto parkinsonismo atípico constituya el motivo de la mayor proporción de alteración en reflejos posturales en este subgrupo frente al PY.

Finalmente, puede resultar interesante reseñar que, en nuestra serie, los calcioantagonistas (cinarizina y flunarizina) ocupan el tercer lugar en frecuencia (15%) como fármacos relacionados con el parkinsonismo cuando, en la bibliografía revisada, son la segunda causa de PRF (Teive HA et al, 2004; Munhoz RP et al, 2010) e, incluso, en algún trabajo la flunarizina es el fármaco más frecuentemente implicado (Munhoz RP et al, 2010). El reducido tamaño de la muestra impide extraer conclusiones, sin embargo esta tendencia a la baja en nuestro entorno quizá sea consecuencia de la divulgación promovida desde la atención neurológica

especializada, en los últimos años, sobre el uso racional y los secundarismos extrapiramidales provocados por estos calcioantagonistas (Vázquez-Alén P, 2000).

Una de las principales limitaciones de este estudio es su reducido tamaño de muestra, consecuencia de la dificultad que supuso el reclutamiento de los pacientes adscritos a la cohorte de PRF. Los criterios de exclusión establecidos fueron muy restrictivos, aunque, por otro lado, absolutamente necesarios para el correcto desarrollo del estudio. El más limitante fue el derivado de la imposibilidad de suspender el fármaco ya que en nuestra práctica clínica habitual, al igual que en el resto de publicaciones sobre el tema (Mena MA et al, 2006 y Nguyen N et al, 2004), el grupo terapéutico más frecuentemente implicado en la producción de parkinsonismo fue el de los neurolépticos. En un buen número de pacientes seleccionables no pudo suprimirse el neuroléptico, bien por indicación facultativa o bien por el miedo que el propio individuo y la familia experimentaban ante la idea de una reaparición o agravamiento de la sintomatología psiquiátrica. A pesar de todo, a lo largo de tres años se consiguió reclutar el número mínimo de pacientes necesario para dotar de suficiente potencia estadística a los resultados. Por desgracia, el porcentaje de excluidos fue del 27.2%, ligeramente superior al estimado para el cálculo del tamaño de muestra (20%). Es probable que este exceso se deba, fundamentalmente, a dos causas: la primera es que el motivo mayoritario de exclusión fue la ausencia de ventana ósea temporal y la segunda, directamente relacionada con la anterior, es que en el grupo predominaban las mujeres de edad avanzada. La revisión de la literatura demuestra que la edad y el sexo femenino, junto a factores étnicos (población asiática) (Godau J et al, 2010; Behnke S et al,

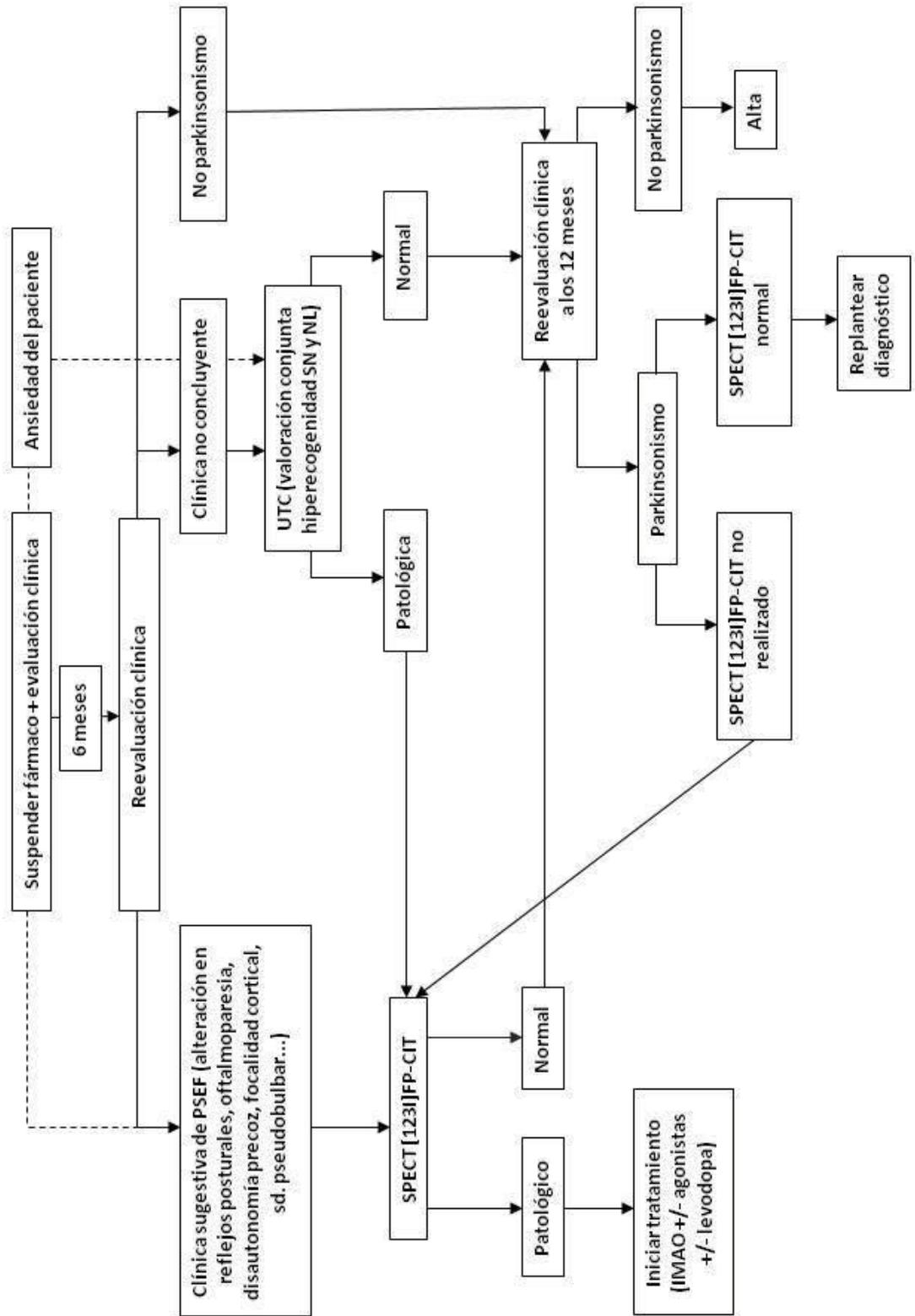
2007; Walter U, Behnke S et al, 2007; Wijnhoud AD, 2008), son los principales factores limitantes en la consecución de una buena ventana para insonación. En menor medida, la pericia del investigador ayudante también ha podido influir en este resultado ya que el hecho de que algo más de la mitad de las exclusiones por ausencia de ventana se produjesen en el primer año y medio de estudio (53.3%) y que el propio investigador haya mejorado sus porcentajes de ventana ósea, pasando del 22.5% en el 2008 al 13.9% en el 2011 (Arjona-Padillo A et al, 2011), son dos datos indirectos que refuerzan la suposición. De cualquier forma el elevado número de excluidos resta potencia estadística a los resultados en el grupo de PRF. Del mismo modo, la imposibilidad de definir las características ecogénicas del NL en otros 3 pacientes (imponderable que no se tuvo en cuenta a la hora de estimar las posibles pérdidas) redujo la muestra a 17 sujetos, con la nueva merma de potencia que ello supone, para el cálculo de los estadísticos de la UTC en el diagnóstico de PRF valorando hallazgos ultrasonográficos conjuntos de SN y NL.

Otra gran limitación de nuestro estudio es que el tiempo de seguimiento clínico podría considerarse insuficiente ya que se estableció en un mínimo de 6 meses cuando existen publicaciones en las que se ha comprobado que hasta en un 7% de pacientes aparentemente curados la sintomatología parkinsoniana puede reaparecer al cabo de un año (Shin HW et al, 2009). Sólo a 9 de los 20 pacientes incluidos se les siguió por debajo de los 12 meses, estando 3 de ellos completamente asintomáticos (UPDRS III de 0) y los otros 6 "funcionalmente" asintomáticos (la puntuación UPDRS III obtenida no está originada por sintomatología parkinsoniana sino por dispraxia y anhedonia) en el momento de la evaluación (Tabla 4).

La última limitación reseñable es que el diagnóstico de referencia establecido fue la valoración clínica del investigador principal, responsable de la unidad de trastornos del movimiento de un hospital de tercer nivel desde el año 2006. Para los casos de PY el seguimiento clínico evolutivo puede asumirse como *gold standard* ya que no hay criterios diagnósticos establecidos, sin embargo en los PSEF sólo el diagnóstico anatomopatológico podría ser definitivo. En su defecto se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos para EPI (Banco de cerebros del Reino Unido), PSP (Litvan I et al, 1996) y AMS (Gilman S et al, 2008) probables (ver apéndices). Con este planteamiento el tiempo de seguimiento clínico en los PSEF fue significativamente superior al de los PY ya que fueron necesarias varias reevaluaciones hasta alcanzar los criterios necesarios (respuesta a levodopa, alteración en reflejos posturales, presencia de disautonomía, etc.) para establecer el diagnóstico definitivo.

A pesar de todo, de los resultados obtenidos en nuestro estudio puede deducirse que la UTC es una prueba útil para descartar enfermedad cuando su resultado es normal (buena sensibilidad y buen valor predictivo y razón de verosimilitud negativos) y que el SPECT [123I]FP-CIT lo es para confirmar la existencia de enfermedad cuando su resultado sea anormal (excelente especificidad y excelente VPP). Son, por tanto, pruebas que se complementan y ofrecen al clínico la posibilidad de llegar a un diagnóstico definitivo tras su realización. Obviamente, en términos de eficiencia no es aconsejable la realización de ambas pruebas sino que debería plantearse una estrategia de manejo secuencial cuyo algoritmo se propone en la Figura 7.

Figura 7.- Algoritmo diagnóstico de pacientes con Parkinsonismo relacionado con fármacos



CONCLUSIONES

- Los hallazgos ultrasonográficos de pacientes con PRF difieren en función de si se trata de un PY o un PSEF. La presencia de hiperecogenicidad $> 20 \text{ mm}^2$ en SN y/o hiperecogenicidad en NL es más frecuente en pacientes con PSEF que en pacientes con PY. Esta diferencia se encuentra próxima a la significación estadística (test de Fisher 0.09) por lo que creemos que una ampliación de la muestra permitiría alcanzarla. También creemos que dicho hallazgo constituye un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de un parkinsonismo neurodegenerativo por lo que podría estar indicado el inicio de tratamiento con fármacos antiparkinsonianos.
- Aunque es necesario comprobarlo con un número mayor de pacientes, la valoración conjunta de ecogenicidad en SN y NL, mediante UTC, es una técnica útil en el diagnóstico de PRF ya que ayuda a descartar enfermedad cuando su resultado es normal, es decir cuando no se aprecie hiperecogenicidad en SN ni en NL (VPN 87.5%). Las razones de verosimilitud obtenidas (negativa 0.3 y positiva 1.9) indican que los cambios entre la probabilidad preprueba y postprueba son pequeños si bien, teniendo en cuenta la relevancia clínica del problema, lo suficientemente importantes como para ser considerados.
- Aunque es necesario comprobarlo con un número mayor de pacientes, el SPECT [123I]FP-CIT es una técnica útil en el diagnóstico de PRF ya que ayuda a confirmar la existencia de enfermedad cuando su resultado sea anormal, es decir cuando muestre alteración en la captación de la vía estriatonigrica (VPP 100%).

- En nuestro entorno, la UTC es una prueba útil en el diagnóstico de pacientes con EPI clínicamente probable (S 76.2%). Por su relativo bajo coste y su escasa agresividad es una buena alternativa diagnóstica a los criterios clínicos del Banco de cerebros de Reino Unido y, desde un punto de vista de eficiencia, mejor alternativa que el SPECT [123I]FP-CIT.
- En nuestro estudio no se han encontrado diferencias, estadísticamente significativas, entre las características clínicas de pacientes con PY y PSEF, aunque la presencia de alteraciones en reequilibración es más frecuente en estos últimos.
- Se propone utilizar el término PRF en vez de PIF para referirse a los pacientes con este trastorno.

BIBLIOGRAFIA

Arjona-Padillo A, García-López MT, Payan-Ortiz M. Ultrasonografía de la sustancia negra: ventana temporal en la población española. *Revista Española de Trastornos del Movimiento* 2011; 3(2): 6

Becker G, Naumann M, Scheubeck M, Hofmann E, Deimling M, Lindner A, Gahn G, Reiners C, Toyka KV, Reiners K. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997; 12(1):79-88.

Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45(1):182-4.

Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5):590–596.

Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76(3):423–5.

Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G, Halliday GM. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007 Feb 1; 34(3):1054-9.

Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001; 50(6):463-7

Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(3): 383–5.

Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlke P, Spiegel J, Godau J, Huber H, Srulijes K, Kiechl S, Bentele M, Gasperi A, Schubert T, Hiry T, Probst M, Schneider V, Klenk J, Sawires M, Willeit J, Maetzler W, Fassbender K, Gasser T, Poewe W. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* 2011; 68(7):932-7.

Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248(8):684–9.

Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56 (1):13–17.

Berg D, Weishaupt A, Francis MJ, Miura N, Yang XL, Goodyer ID, Naumann M, Koltzenburg M, Reiners K, Becker G. Changes of copper-transporting proteins and ceruloplasmin in the lentiform nuclei in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol* 2000; 47(6): 827–30.

Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; (70):249-5

Berland LL, Bryan CR, Sekar BC, Moss CN. Sonographic examination of the adult brain. *J Clin Ultrasound* 1988 Jun; 16(5):337-45.

Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord* 2011; 26(12): 2226-31.

Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with ¹²³I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med* 2007; 48(3): 359-66

Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [¹²³I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:266–72.

Brüggemann N, Hagenah J, Stanley K, Klein C, Wang C, Raymond D, Ozelius L, Bressman S, Saunders-Pullman R. Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord* 2011; 26(5):885-8.

Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand* 2009; 119(1):17-21.

Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Höppner J, Wunderlich C, Gemende I, Kaulitz L, Wolters A, Benecke R, Walter U. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4):441-7.

Díaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, Garcia-Solis D, Escobar-Delgado T, Mir P. Clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(3):556-64.

Dodel RC, Höffken H, Möller JC, Bornschein B, Klockgether T, Behr T, Oertel WH, Siebert U. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 7:S52-62.

Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23(3):405–10.

Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008; 23(3):401-4.

Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7(5):417-24.

Gershanik OS. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. *Drugs Aging* 1994; 5(2):127-32

Ghadirian AM, Annable L, Bélanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(1):22-8.

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008 26; 71(9):670-6.

Godau J, Berg D. Role of Transcranial Ultrasound in the Diagnosis of Movement Disorders. *Neuroimag Clin N Am* 2010; 20(1): 87–101.

Godau J, Manz A, Wevers AK, Gaenslen A, Berg D. Sonographic substantia nigra hypoechogenicity in polyneuropathy and restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24(1):133–7.

Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypoechogenicity: Definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22(2): 187–92.

Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008; 9(7):782–9.

Hagenah J, König IR, Kötter C, Seidel G, Klein C, Brüggemann N. Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals. *J Neurol* 2011; 258(4):590-5.

Hagenah JM, Becker B, Brüggemann N, Djarmati A, Lohmann K, Sprenger A, Klein C, Seidel G. Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79(9):1071–4.

Hagenah JM, König IR, Becker B, Hilker R, Kasten M, Hedrich K, Pramstaller PP, Klein C, Seidel G. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. *J Neurol* 2007; 254(10):1407-13.

Hambÿe AS, Vervaet A, Dethy S. FP-CIT SPECT in clinically inconclusive Parkinsonian syndrome during amiodarone treatment: a study with follow-up. *Nucl Med Commun* 2010; 31(6):583-9.

Hernández Vara J, Rubiera del Fueyo M, Lorenzo Bosquet C, Castell Conesa J, Molina Cateriano CA, Rodríguez FM. Utilidad de la sonografía del parénquima cerebral en la enfermedad de Parkinson: Estudio comparativo con 123I-FP-CIT SPECT. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(8):285-9.

Iranzo A, Lomeña F, Stockner H and Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra

hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2010; 9(11):1070-7.

Jabs BE, Bartsch AJ, Pfuhlmann B. Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism--age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry* 2003; 18(4):177-81.

Jabs BE, Berg D, Merschdorf U, Bartsch AJ, Pfuhlmann B. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology* 2001; 44(4):183-6.

Jamora D, Lim SH, Pan A, Tan L, Tan EK. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007; 22(1):130-3.

Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004; 6:1224-9.

Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, Zeng M, Zhong C. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134(1): 50–58.

Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1):5-12.

Kamphuisen HA, Somer JC, Oosterbaan WA. Two-dimensional echoencephalography with electronic sector scanning. Clinical experiences with a new method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35(6):912-8.

Kim JY, Kim ST, Jeon SH, Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 Oct 15; 22(13):1922-6.

Kivi A, Trottenberg T, Kupsch A, Plotkin M, Felix R, Niehaus L. Levodopa responsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra. *Mov Disord* 2005; 20(2):258–60.

Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994; 35(6):717–23.

Kwon DY, Seo WK, Yoon HK, Park MH, Koh SB, Park KW. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2010; 25(10):1373-8.

Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, Gersons BP, van Royen EA. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [123]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001; 47:59–67.

Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18(4):414–8.

Lehermitte JKW, McAlpine MA. On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in Parkinson's disease with special reference to its location. *J Neurol Psychopathol* 1924; 5:195–208.

Lewy FH. *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung*. Berlin, 1923.

Liepert I, Wendt A, Schweitzer KJ, Wolf B, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm* 2008; 115(7):993–9.

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical

research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47(1):1-9.

Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmaco-vigilance. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150(11):757-62.

López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29(2):105-18.

Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 ; 21(4):510-4.

Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodríguez F, Roca Bielsa I, Milà M, Agudé Bruix S, Castell Conesa J. Differential diagnosis of parkinsonism using dopamine transporters brain SPECT. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:325-8

Mahlknecht P, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Rastner V, Gasperi A, Rungger G, Poewe W, Seppi K. Is transcranial sonography useful to distinguish drug induced parkinsonism from Parkinson's disease?. *Mov Disord*. 2012 Jun 12. doi: 10.1002/mds.25071. [Epub ahead of print]

Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: a comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9(6):405-12.

Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005; 60(4):419-22.

Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2010. 21;10:9.

Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(6):759-71.

Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(5):431-5.

Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47(5):1284-90.

Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc JL, Blin O. Drug-induced Parkinson syndromes. *Therapie* 2004; 59(1):105-12.

Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med* 2007; 46(18):1527-31.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(13):1268-78.

Postert T, Eyding J, Berg D, Przuntek H, Becker G, Finger M, Schöls. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neural Transm Suppl* 2004; 68:123-33.

Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Büttner T. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67(4):457-62.

Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(9):1008-13.

Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18(2):416–22.

Ruprecht-Dorfler P, Klotz P, Becker G, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(6):362–4.

Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, Brandauer E, Peralta CM, Wenning GK, Poewe W. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58(4):630-4.

Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, Buntinx F. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58(10):1501–4.

Schwartz M, Creasey H, Grady CL, DeLeo JM, Frederickson HA, Cutler NR, Rapoport SI. Computed tomographic analysis of brain morphometrics in 30 healthy men, aged 21 to 81 years. *Ann Neurol* 1985; 17(2):146-57.

Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, Berg D. Crosssectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm* 2007; 114(9): 1167–71.

Schweitzer KJ, Brüssel T, Leitner P, Krüger R, Bauer P, Woitalla D, Tomiuk J, Gasser T, Berg D. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254(5):613–6.

Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(1):94–8.

Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995; 5(2):105–8.

Seijo-Martinez M, Castro del Rio M, Rodríguez Alvarez J, Suarez Prado R, Torres Salgado E, Paz Esquete J, Sobrido MJ. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): a community-based door-to-door survey. *J Neurol Sci* 2011; 304(1-2):49-54.

Shannon KM. Trastornos del movimiento. In *Bradley WG*, ed. Neurología clínica, IV edición. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2126.

Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord* 2009; 24(15):2249-53.

Skoloudík D, Fadrná T, Bártová P, Langová K, Ressler P, Zapletalová O, Hlustík P, Herzig R, Kannovský P. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(9):1347-52.

Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19(10):1196–202.

Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT

disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129(5):1188–93.

Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2(8411):1082-3.

Stockner H, Sojer M, K KS, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, Poewe W. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22(3):414-7.

Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(4):243-5.

Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009; 85(1004):322-6.

Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, Pasquin I, Steinmayr M, Moretto G, Fiaschi A, Ottaviani S. Clinical and [123I]FP-CIT SPET imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256(6):910-5.

Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU, Pasquin I, Steinmayr M, Vampini C, Pilleri M, Moretto G, Fiaschi A, Smania N, Giorgetti P, Antonini A. [123I]FP-CIT SPET imaging in drug-induced Parkinsonism. *Mov Disord* 2008; 23:1825-9.

Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 7:S28-33.

Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007; 254(4):501-7.

Van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(10):1087-92.

Vázquez-Alén P, Pérez-Gilabert Y, Mateo D, Giménez-Roldán S. [A study made on a data base of 2,471 patients with Parkinson disease and disorders of movement in Health District 1 of the autonomous region of Madrid. Observed demographic changes over 8 year-period]. *Rev Neurol* 2000; 30(7):635-40.

Venegas P, Miranda G, Silva MC. Estudio de correlación clínico-radiológica, sensibilidad y especificidad de ecotomografía transcraneana en enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. *Rev Med Chile* 2011; 139: 54-59.

Vlaar AM, van Kroonenburgh M, Kessels A, Weber W. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurology* 2007; 7:27.

Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J Neurol* 2009; 256(4):530-8.

Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, Tromp SC, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008; 59:258-66.

Vlaar AM, de Nijs T, van Kroonenburgh MJ, Mess WH, Winogrodzka A, Tromp SC, Weber WE. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol* 2008; 8:42.

Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(1): 15–25.

Walter U, Dressler D, Lindemann C, Slachevsky A, Miranda M. Transcranial sonography findings in welding-related Parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(1):141-5.

Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(11):1635–40.

Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Overactive bladder in Parkinson's disease: alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography. *Eur J Neurol* 2006; 13(12):1291–7.

Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(1):48–54.

Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63(3):504-9.

Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253(4):448–454.

Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130(7):1799–807.

Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64(10):1726–32.

Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60(1):74–7.

Walter U, Skoloudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1-2):123-7.

Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109(2):191–6.

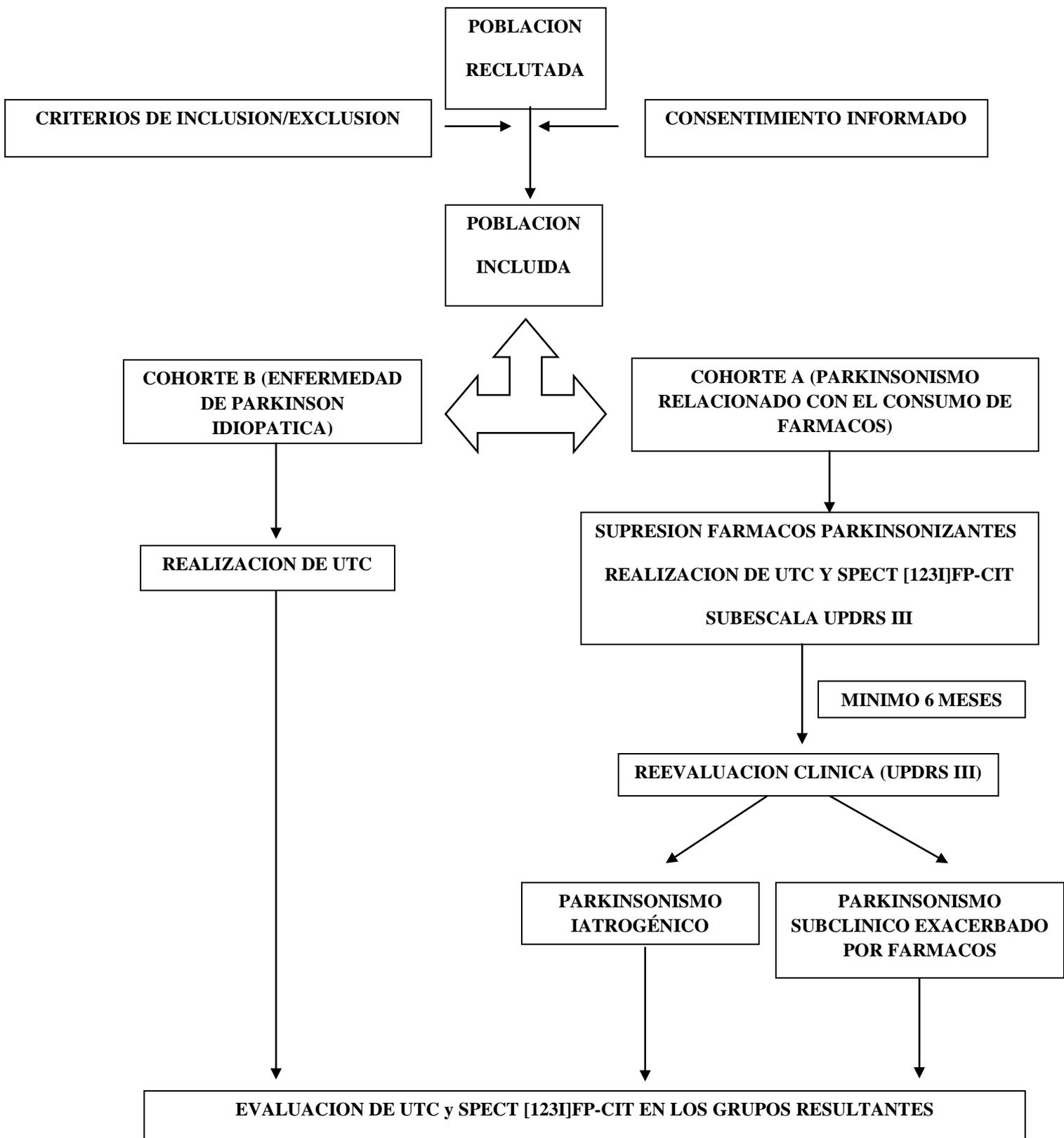
Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel ED. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(6):923-9.

Win de MM, Habraken JB, Reneman L, van den BW, den Heeten GJ, Booij J. Validation of ¹²³I beta CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(5): 996-1005.

Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20(10):1278-85.

ANEXOS

ANEXO I. ESQUEMA DE DESARROLLO



ANEXO III

HOJA DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

“Utilidad diagnóstica y pronóstica de la ultrasonografía transcraneal en el parkinsonismo relacionado con el consumo de fármacos. Estudio prospectivo”

La ultrasonografía transcraneal (UTC) es una técnica **no cruenta (sin riesgos)**, basada en ultrasonidos (como las ecografías), que permite medir la velocidad, dirección, profundidad y características de flujo de las grandes arterias y venas del cerebro, así como las características ecográficas del parénquima cerebral. Hoy en día la UTC se utiliza, básicamente, para diagnosticar y detectar los “estrechamientos” de los vasos que provocan los infartos cerebrales, aunque tiene otras aplicaciones como la de detectar la alteración de señal en los “ecos” del mesencéfalo. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran un aumento de estos “ecos” (hiperecogenicidad). Los sujetos que consumen determinados fármacos pueden desarrollar una sintomatología similar a la que provoca la enfermedad de Parkinson. Estos síntomas suelen desaparecer cuando se retira el fármaco, sin embargo hay una serie de pacientes que no mejoran. Se sabe que los pacientes que presentan un grado severo de parkinsonismo provocado por fármacos tienen mayor hiperecogenicidad en mesencéfalo y que esta característica ecográfica predispone a desarrollar parkinsonismo, sin embargo aún se desconoce cuál puede ser la respuesta clínica, tras la retirada del fármaco, de los pacientes que han consumido fármacos inductores de parkinsonismo en función de que presenten o no hiperecogenicidad en el mesencéfalo

El objetivo principal de nuestro estudio es comprobar si las características ultrasonográficas del mesencéfalo nos pueden ayudar a predecir la respuesta a la supresión de fármacos que inducen parkinsonismo. Además pretendemos comparar los hallazgos ultrasonográficos de pacientes con enfermedad de parkinson y pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos

Los pacientes candidatos a participar en este estudio serán aquellos que presenten síntomas parkinsonianos y que se encuentren en tratamiento con fármacos inductores de parkinsonismo. Se les retirará el fármaco inductor, se les realizará un estudio con UTC y se les revisará al cabo de 6 meses. En este estudio también se incluirán una serie de pacientes con enfermedad de Parkinson a los cuales se les realizará un estudio con UTC. Este último grupo seguirá sus revisiones de forma rutinaria

Como ha podido comprobar el estudio se prolongará un total de 6 meses para cada paciente incluido en el grupo de parkinsonismo farmacológico y finalizará tras la realización de la UTC en los pacientes incluidos en el grupo de EPI.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación serán confidenciales, así como los datos personales de los pacientes participantes en el estudio. Esos datos sólo se usarán con objetivo científico. Los resultados finales de todos los pacientes pueden publicarse en revistas científicas, pero en ningún caso figurará el nombre ni datos personales de los participantes.

En cualquier momento del desarrollo del estudio el participante puede abandonar el mismo sin que ello suponga ningún perjuicio en su atención y seguimiento clínico.

Si el paciente lo desea se le informará de los resultados generales de la investigación durante el desarrollo del estudio.

Consideramos que la investigación es muy importante ya que puede revelar datos que tengan repercusión para el mejor tratamiento del parkinsonismo relacionado con el consumo de fármacos.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de este Hospital, circunstancia que garantiza el cumplimiento de todas las condiciones exigibles por la normativa vigente y por los postulados éticos en vigor respecto a este tipo de estudios.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o sobre su participación en el mismo, puede preguntarle a su médico responsable cuyo nombre es:

.....

o cualquier otro participante en el mismo

Si acepta participar en este estudio, le rogamos lea atentamente la hoja de consentimiento informado adjunta y firme dando su aprobación.

ANEXO IV

“Utilidad diagnóstica y pronóstica de la ultrasonografía transcraneal en el parkinsonismo relacionado con el consumo de fármacos. Estudio prospectivo”

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Yo.....

(nombre del paciente)

declaro bajo mi responsabilidad que:

He leído la hoja de información sobre el estudio que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He sido informado por:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En a de de 200...

Firma del paciente

Firma del investigador

INDICE POR PALABRAS

A

AMS-P..... 4, 27, 30, 71
Atrofia multisistémica parkinsoniana 4, 27, Véase AMS-P

B

Bradicinesia 37, 49, 77, 133, 134

C

Calcioantagonistas..... 78

D

Degeneración córticobasal 28
Demencia por cuerpos de Lewy 28
Depresión 15, 24, 26, 32, 73, 78
Discinesias 37, 77
Distonía 15, 33

E

Enfermedad de Huntington 33
Enfermedad de Parkinson idiopática 4, 10, 15, 111, Véase EPI
EPI ... 3, 4, 10, 11, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 37, 38, 40, 46, 50,
53, 56, 61, 65, 66, 68, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 86, 109, 112
Especificidad 4, 10, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 39, 40, 45, 52, 53, 73, 74, 75, 81, 101

G

Ganglios basales 16, 19, 24, 30, 33, 40
Gen LRRK2 23
Gold Standard 50, 54

H

Hierro 22, 32
Hiperecogenicidad . 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 55, 56, 65, 67, 71,
72, 73, 77, 78, 85, 111
Hipoecogenicidad 17, 24, 25, 32, 40

I

III ventrículo..... 18, 19, 71
ISRS 4, 74

L

Levodopa 31, 38, 81, 133, 134

M

Mesencéfalo..... 16, 17, 22, 111

N

Neurólépticos..... 35, 39, 41, 66, 79, 133
NL 4, 9, 10, 24, 28, 30, 31, 33, 45, 51, 55, 64, 67, 71, 72, 80, 85
Normoecogenicidad 27, 28, 30, 55, 71
Núcleo caudado..... 19, 24, 33
Núcleo lenticular 4, 9, 16, 19, 24, 55, Véase NL

P

PA 3, 4, 27, 28, 29, 30, 92
Parálisis supranuclear progresiva 4, 27, Véase PSP
PARK2..... 77
Parkinsonismo atípico 4, 53, 78, Véase PA
Parkinsonismo iatrogénico 4, 9, 35, 38, 39, Véase PY
Parkinsonismo inducido por fármacos 3, 4, 34, Véase PIF
Parkinsonismo relacionado con fármacos 4, 9, 34, 53, Véase PRF
Parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos 4, 9, 34, Véase PSEF
Parkinsonismos atípicos 3, 4, 27
Parkinsonismos sintomáticos 3, 4, 30
PIF 3, 4, 34, 86
PINK1 26, 93
PRF.. 4, 9, 10, 11, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 45, 46, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 72, 73, 75,
77, 78, 79, 85, 86
PSEF 4, 9, 10, 34, 37, 45, 46, 50, 53, 55, 56, 66, 71, 72, 73, 77, 78, 81, 85, 86
PSP..... 4, 27, 30, 71, 81
PY..... 4, 9, 10, 35, 38, 45, 46, 50, 53, 55, 56, 65, 66, 71, 72, 73, 76, 77, 78,
81, 85, 86

R

Radiotrazador 23, 38, 75
Rafe..... 16, 17, 18, 24, 25, 32
Razones de verosimilitud..... 4, 10, 45, 46, 64, 65, 67, 74, 85
Receptores dopaminérgicos 38
Reflejos posturales 77, 78, 81
Resonancia Magnética..... 4, 49, Véase RM

RM..... 4, 49, 52

S

Sensibilidad 4, 10, 20, 21, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 39, 40, 45, 52, 53, 74, 81, 101
Significación estadística 65, 67, 71, 78, 85
Síndrome de piernas inquietas 4, 15, 32, Véase SPI
Sistema nigroestriatal 23, 26, 27, 32
SN 3, 4, 9, 10, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 45, 51, 55,
56, 64, 65, 66, 71, 72, 73, 77, 78, 80, 85
SPECT..... 4, 9, 10, 23, 27, 38, 46, 49, 50, 51, 53, 56, 57, 61, 65, 67, 73, 74, 75, 81, 85, 86,
91, 92, 93, 94, 95, 96, 99, 101, 103, 109
SPI 4, 32
Sustancia negra 4, 9, 15, 16, 40, 53, 89, Véase SN

T

TAC 4, 49, 52, 133
Tálamo..... 16, 19, 33
Temblor Esencial 4, 31
Test de Fisher 66, 71, 77, 78, 85
Tomografía Axial Computerizada 4, 49, Véase TAC
Tomografía computerizada por emisión de fotón único 4, 23, Véase SPECT

U

Ultrasonografía transcraneal 1, 3, 4, 9, 15, 109, 111, 113, Véase UTC
UPDRS 4, 49, 53, 80, 109, 121
UTC 3, 4, 9, 10, 11, 21, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 39, 40, 41, 45, 46, 49, 53, 54, 55, 56,
57, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72, 74, 76, 80, 81, 85, 86, 111, 112

V

Valor predictivo negativo..... 4, 10, 40, 45, Véase VPN
Valor predictivo positivo 4, 10, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 40, 73, 74, Véase VPP
Ventana temporal..... 15, 20, 51, 53, 89
VPN 4, 45, 55, 56, 65, 72, 85
VPP..... 4, 45, 55, 56, 65, 71, 81, 85

APENDICES

UPDRS-III (EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES)

18. LENGUAJE: 0 = Normal. 1 = Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen. 2 = Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado. 3 = Muy alterado, difícil de comprender. 4 = Ininteligible.

19. EXPRESIÓN FACIAL: 0 = Normal. 1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva («cara de póker») normal. 2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial. 3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo. 4 = Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.

20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS: 0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21. TEMBLOR DE REPOSO EN MMII: 0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS:

0 = Ausente. 1 = Leve; presente con la acción. 2 = De amplitud moderada; presente con acción. 3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción. 4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación

23. RIGIDEZ AXIAL: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado).

0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

24. RIGIDEZ EN MMSS: (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

25. RIGIDEZ EN MMII. (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez «en rueda dentada»):

0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

26. GOLPETEO DE LOS DEDOS. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0 = Normal (15/5 segundos). 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos). 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos). 3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos). 4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0 = Normal. 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud. 2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. 3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos. 4 = Apenas puede realizarlos.

28. MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS. (movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos):

0 = Normal 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud. 2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento. 3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos. 4 = Apenas puede realizarlos.

29. AGILIDAD CON LOS MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm.): 0 = Normal. 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud. 2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento. 3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento. 4 = Apenas puede realizar la acción.

30. LEVANTARSE DE LA SILLA. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho): 0 = Normal. 1 = Lento, o puede necesitar más de un intento. 2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla. 3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda. 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

31. POSTURA: 0 = Erecta normal. 1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor. 2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado 3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado. 4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.

32. MARCHA: 0 = Normal. 1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión. 2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsionados. 3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda. 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

33. ESTABILIDAD POSTURAL. (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente esta avisado): 0 = Normal. 1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda. 2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador. 3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente. 4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

34. BRADIQUINESA E HIPOQUINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general): 0 = No hay. 1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida. 2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud. 3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada. 4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /68.

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,

Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,

Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene

el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la

investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada

apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza

para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para

mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un

riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

APROBACION COMITE ETICO HOSPITAL TORRECARDENAS



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

CARMEN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Vicepresidenta del Comité Local de Ensayos Clínicos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor Dr. Jesús Olivares Romero. Facultativo de UGCD del Servicio de Neurología del Hospital Torrecárdenas para que se realice el Estudio Clínico titulado: "**Utilidad diagnóstica y pronóstica de la ultrasonografía transcraneal (UTC) en el parkinsonismo relacionado con el consumo de fármacos**". Código de protocolo: **23/2008**. Versión 2 de fecha 6 de octubre de 2008, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio clínico sea realizado en el Servicio de Neurología del Hospital Torrecárdenas de Almería por el Dr. Jesús Olivares Romero como investigador principal.

Lo que firmo en Almería, a diecisiete de octubre de dos mil ocho.



Ido. Carmen Fernández Sánchez

Mod. 6.5.2.4508

Complejo Hospitalario Torrecárdenas

- HOSPITAL TORRECÁRDENAS. Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería. Tfno. 950 016000
- HOSPITAL PROVINCIAL. Calle Hospital, s/n. 04002 Almería. Tfno. 950 017600
- HOSPITAL CRUZ ROJA. Ctra. de Ronda nº 196, 04009 Almería. Tfno. 950 017400
- CENTRO PERIF. ESPECIALIDADES. Ctra. de Ronda nº 226, 04008 Almería. Tfno. 950 017200

Criterios diagnósticos del banco de cerebros de la Sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido

Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo

Bradicinesia y al menos 1 de los siguientes:

- Rigidez muscular
- Temblor de reposo de 4-6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelar o propioceptiva

Paso 2: Hallazgos que excluyan enfermedad de Parkinson como la causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo
- Antecedentes de traumas craneales repetidos
- Antecedentes de encefalitis definida
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- > 1 familiar afectado
- Remisión sostenida
- Unilateralidad sintomática estricta después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia severa precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TAC craneal
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3: Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren 3 ó más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Inicio asimétrico de la clínica
- Respuesta excelente (70–100%) a levodopa
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa tras ≥ 5 años
- Curso clínico ≥ 10 años

Criterios diagnósticos de probable atrofia multisistémica (AMS)

Enfermedad esporádica, progresiva, en adultos (>30 años), caracterizada por:

Fallo autonómico con incontinencia urinaria (incapacidad para controlar la emisión de orina de la vejiga con impotencia en varones) o hipotensión ortostática (caída de la presión arterial sistólica de 30 mmHg o de la diastólica de 15 mmHg) en los tres minutos de incorporarse del decúbito a la bipedestación

Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) con escasa respuesta a la levodopa o

Disfunción cerebelosa (ataxia de la marcha, disartria, alteraciones de la motilidad ocular, ataxia de extremidades)