

Universidad de Granada

**Procedimientos de Diagnóstico Asistido por
Ordenador en Neuroimagen Funcional.
Utilidad del ^{123}I -ioflupano en el diagnóstico
diferencial del Síndrome Parkinsoniano.**

Programa de Doctorado en Medicina Clínica
y Salud Pública

Manuel Moreno Caballero

13/04/2018



Directores: Dr. Manuel Gómez Río y Dr. Juan Manuel Górriz Sáez

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Manuel Moreno Caballero
ISBN: 978-84-9163-841-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/51690>

"Empieza haciendo lo necesario, después lo posible, y de repente te encontrarás haciendo lo imposible"

Francisco de Asís

AGRADECIMIENTOS.

Llegar hasta aquí no ha sido fácil. Sin embargo, cuanto mayores han sido las dificultades mayor es aun la satisfacción de haberlas superado. Quisiera remarcar en estas líneas la inestimable colaboración de una serie de personas. Algunas mediante una participación directa en este trabajo, otras con una contribución si acaso más intangible, aunque todas igualmente necesarias. Mi más sincera gratitud a:

-Al Dr. Gómez Río, porque sin él esta Tesis no existiría. No alcanzo a encontrar suficientes palabras de agradecimiento por su implicación, por su perseverancia, por su comprensión, por sus palabras de aliento y sobre todo, por su desbordante energía positiva.

-Al Dr. Górriz Sáez, por su imprescindible contribución en este proyecto. Su trayectoria habla por si misma. Trabajador incansable, cordial, cercano y siempre dispuesto a ayudar. Hago extensivo mi agradecimiento al resto de compañeros del grupo SiPBA de la UGR, que junto al Dr.Górriz participaron en mayor o menor medida en el análisis de los sistemas CAD.

-Al departamento de Neurología del HUVN, especialmente a su Unidad de Trastornos del Movimiento y a sus por entonces residentes Ana e Isa, que colaboraron inicialmente en la complicada tarea de recoger datos clínicos.

-A aquellos profesionales, capaces de sacar siempre lo mejor de los demás, que supieron transmitirme con vocación docente y calidad humana la pasión por nuestra especialidad durante mi periodo de formación MIR.

-A todo el equipo de Medicina Nuclear del H.U. Infanta Cristina de Badajoz, al cual me siento orgulloso de pertenecer y junto a los que voy creciendo profesionalmente día tras día. Especialmente a mi queridísimo compañero José Infante. A él le tengo que agradecer muchas cosas, pero sobre todo, el incalculable valor de su amistad.

-A mis padres, los pilares que me sustentan y a los que les debo todo lo que soy. Mi eterno agradecimiento hacia ellos resulta insuficiente para compensar su cariño y su fe en mí. Al resto de familiares cercanos, amigos y a todos aquellos que se interesaron por saber en algún momento determinado como me iba con la Tesis.

-A Toñi, mi preciosa y fiel compañera. Esta Tesis también es suya. Por el esfuerzo que ha realizado día tras día para facilitarme el trabajo, por su afecto, por su apoyo infinito, por su plena confianza en mí, por ayudarme a superar todos los obstáculos y sobre todo, por hacerme el regalo más precioso que puedo tener en esta vida.

Esta Tesis va dedicada con todo mi amor a mi pequeña Alba, el amanecer de mi nueva vida. El mundo es más hermoso desde que ella forma parte de él.

ÍNDICE GENERAL.

I. INTRODUCCIÓN	19
1-SÍNDROME PARKINSONIANO	21
2-EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PRINCIPALES PARKINSONISMOS	23
2.1-PARKINSONISMO PRIMARIO, IDIOPÁTICO O EP.....	23
2.2-EP CON DEMENCIA.....	27
2.3-PARKINSONISMOS SINTOMÁTICOS O SECUNDARIOS.....	28
2.3.1-Parkinsonismo de origen vascular (PV).....	28
2.3.2-Parkinsonismo de origen farmacológico, tóxico o metabólico (PF).....	29
2.3.3-Parkinsonismo de origen psicógeno (PS).....	30
2.3.4-Otros Parkinsonismos secundarios.....	31
2.4-PARKINSONISMOS ATÍPICOS O PARKINSON PLUS (PP).....	31
2.4.1-Atrofia Multisistémica (AMS).....	31
2.4.2-Degeneración corticobasal (DCB).....	32
2.4.3-Parálisis supranuclear progresiva (PSP).....	33
2.4.4-Demencia por cuerpos de Lewy (DCL).....	34
2.5-TEMBLOR ESENCIAL (TE).....	34
2.6-PARKINSONISMOS CLÍNICAMENTE INCIERTOS (PCI).....	35
3-PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA	37
4-IMAGEN MOLECULAR DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO	39
4.1- ¹²³ I-IOFLUPANO.....	41
4.1.1-Utilidad del ¹²³ I-IOflupano en los PCI.....	43
4.1.2-Limitaciones de la exploración ¹²³ I-IOflupano SPECT.....	45
4.2-ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA IMAGEN SPECT.....	46
4.2.1-Preparación del paciente.....	46
4.2.2-Adquisición de imágenes.....	47
4.2.3-Procesamiento de imágenes.....	48
5-ANÁLISIS Y CUANTIFICACIÓN DE LA IMAGEN FUNCIONAL	49
5.1-VALORACIÓN VISUAL.....	49
5.2-VALORACIÓN SEMICUANTITATIVA.....	51
5.2.1-Diversos sistemas de análisis mediante semicuantificación.....	53
5.2.1.1-Delimitación de ROIs en diferentes áreas cerebrales.....	53
5.2.1.2-Cuantificación basada en algoritmos automáticos.....	54
5.2.1.3-SPM.....	55
5.2.1.4-Otros softwares específicos.....	57
5.2.1.5-Co-registros con pruebas de imagen radiológicas.....	59
6-MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ASISTIDOS POR ORDENADOR O COMPUTER AIDED DIAGNOSIS (CAD)	59
7-COROLARIO	62
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
1-METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	71
1.1-Diseño.....	71
1.2-Ámbito.....	71
1.2.1-Geográfico.....	71
1.2.2-Temporal.....	71
1.3-Población.....	71
1.3.1-Grupo de referencia.....	71
1.3.2-Población diana.....	72
1.3.3-Población accesible.....	72
1.3.4-Población de estudio.....	72
1.4- Flujo de pacientes.....	73
1.4.1-Pérdidas.....	75
1.4.2- Muestreo.....	75
1.5- Revisión bibliográfica.....	76
1.6-Protocolo de estudio.....	77
1.6.1-Criterios diagnósticos clínicos.....	77
1.6.1.1-EP.....	77
1.6.1.2-PP.....	77
1.6.1.3-PCI.....	77
1.6.1.4-TE.....	78
1.6.1.5-PV.....	78
1.6.1.6-PF.....	78
1.6.2- ¹²³ I-ioflupano SPECT.....	78
1.6.2.1-Protocolo de adquisición.....	78
1.6.2.2-Protocolo de procesado.....	79
1.6.2.3-Interpretación de las imágenes.....	79
1.6.2.3.1-Valoración visual.....	79
1.6.2.3.2-Valoración semicuantitativa.....	82
1.6.3-Diagnóstico asistido por ordenador (CAD).....	83
2-ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS.....	86
3-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	87
3.1-Fuentes de información.....	87
3.2-VARIABLES INDEPENDIENTES.....	88
3.3-VARIABLES DEPENDIENTES.....	89
3.4-VARIABLES RESULTADO (CRITERIOS DE CERTEZA).....	90
4-ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	90
4.1-Estadística descriptiva.....	90
4.2-Análisis de la validez diagnóstica.....	90

IV. RESULTADOS	93
1-DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	95
1.1-Grupo de referencia.....	95
1.1.2- ¹²³ I-ioflupano SPECT.....	95
1.1.2.1-Valoración visual.....	95
1.1.2.2-Valoración semicuantitativa.....	95
1.2-Grupo de pacientes.....	96
1.2.1-Diagnóstico clínico de sospecha.....	96
1.2.2-Diagnóstico clínico definitivo.....	100
2-RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN ¹²³I-IOFLUPANO-SPECT	102
2.1-Patrón gammagráfico “normal”.....	103
2.2- Patrón gammagráfico “EP”.....	105
2.3-Patrón gammagráfico “No Normal-No EP”.....	106
2.4-Resultados globales mediante el índice de cuantificación "SBR".....	109
3-RESULTADOS DEL COMPUTER AIDED DIAGNOSIS	110
4-VALIDEZ DIAGNÓSTICA	110
4.1-Confirmación diagnóstica.....	110
4.2-Diagnóstico clínico de sospecha vs. <i>gold standard</i>	111
4.3-Diagnóstico gammagráfico.	111
4.3.1-Valoración visual vs. <i>gold standard</i>	111
4.3.2- Valoración mediante estudio semicuantitativo vs. <i>gold standard</i>	112
4.3.2.1-ROI Q1.....	112
4.3.2.2-ROI Q3.....	112
4.3.3-Análisis gammagráfico global por categorías diagnósticas evolutivas.....	113
4.3.3.1-PSDN.....	113
4.3.3.2-PCDN.....	113
4.3.3.3-Análisis ROC (Receiver Operating Characteristic).....	113
4.3.4-Discrepancias análisis visual vs análisis semicuantitativo.....	115
4.3.4.1-Visual respecto a Q1.....	115
4.3.4.2-Visual respecto a Q3.....	115
4.3.4.3-Q1 respecto a Q3.....	116
4.3.5-Análisis semicuantitativo por categorías diagnósticas evolutivas.....	116
4.3.5.1- PSDN.....	116
4.3.5.1.1-Q1.....	116
4.3.5.1.2-Q3.....	117
4.3.5.2- PCDN.....	118
4.3.5.2.1-Q1.....	118
4.3.5.2.2-Q3.....	118
4.3.6-Resultados globales de la exploración gammagráfica (visual y semicuantitativa).....	120
4.4-Validez diagnóstica del CAD.....	127
4.4.1-Preprocesado: Normalización en intensidad, espacial y generación de máscaras.....	127
4.4.2-Extracción de Características basada en PCA y PLS.....	131

4.4.3-Clasificación binaria y multiclase de los grupos de estudio mediante SVM....	134
4.4.4-Resultados de clasificación (reproducción etiqueta visual).....	135
4.4.5-Análisis ROC (Receiver Operating Characteristic).....	138
4.4.6-Análisis de la etiqueta de salida (visual/CAD/diagnóstico clínico).....	139
V. DISCUSIÓN.....	145
1-Discusión de los aspectos metodológicos.....	147
1.1. Sobre el estudio ambispectivo.....	147
1.2. Sobre el tamaño muestral.....	148
1.3. Sobre el grupo de referencia.....	149
1.4. Sobre la edad del grupo de enfermos.....	151
1.5. Sobre el estándar imperfecto.....	153
1.6. Sobre el protocolo de adquisición.....	154
2-Discusión de los resultados.....	156
2.1. Estado del arte.....	156
2.2. Sobre la valoración visual de la prueba.....	158
2.3. Sobre la valoración semicuantitativa de la prueba.....	160
2.4. Sobre la interpretación de los CAD.....	162
2.5. Sobre la validez diagnóstica de la exploración.....	162
VI. CONCLUSIONES.....	167
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	171

INDICE DE TABLAS.

1. Clasificación de los Parkinsonismos.....	22
2. Escala clínica de gravedad de Hoehn y Yahr modificada.....	24
3. Criterios diagnósticos establecidos por la "United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank" (UK-PDSBB) para el diagnóstico de la EP.....	27
4. Fármacos relacionados con la aparición de parkinsonismo iatrogénico.....	30
5. Causas potenciales de parkinsonismos secundarios.....	31
6. Criterios diagnósticos para el TE.....	35
7. Razones para la no certeza clínica en el diagnóstico de base.....	36
8. Diferentes tipos de radiotrazadores utilizados en el estudio de la EP.....	40
9. Relación de efectos secundarios (informes de seguridad espontáneos) en aproximadamente medio millón de dosis en un periodo de 13 años. "Incluida" hace referencia a si se menciona en la información de seguridad del producto.....	43
10. Índices de captación específica (SBR) para cada método de cuantificación aplicado (Q1 y Q3) en el grupo de referencia. En las celdas media \pm DE.....	95
11. Número de casos identificados siguiendo los criterios propuestos por Catafau y colaboradores en el año 2004 para la no certeza diagnóstica inicial.....	98
12. Perfil demográfico de los pacientes atendiendo a la orientación clínica inicial.....	100
13. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "Normal".....	104
14. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "Normal".....	104
15. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "EP".....	106
16. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "EP".....	106
17. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "No Normal-No EP".....	108
18. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "No Normal-No EP".....	108
19. Índices SBR para el método Q1 en los tres tipos de patrones gammagráficos considerados.....	109
20. Índices SBR para el método Q3 en los tres tipos de patrones gammagráficos considerados.....	109
21. Parámetros de validez diagnóstica global obtenidos con los diferentes métodos de análisis gammagráficos empleados en el estudio.....	112
22. Resultados del análisis de la curva ROC para diversos puntos de corte, con los diversos procedimientos de semicuantificación considerados. S: Sensibilidad, E: Especificidad, TOT: total, CAB: cabeza, CUER: cuerpo, COL: cola....	114
23. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en los casos de discrepancia respecto al diagnóstico visual.....	115

24. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los casos de discrepancia respecto al diagnóstico visual.....	115
25. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en los casos de discrepancia respecto a Q3.....	116
26. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los casos de discrepancia respecto a Q1.....	116
27. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en PSDN para cada área analizada.....	117
28. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en PSDN para cada área de interés analizada.	117
29. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en pacientes PP para cada área de interés analizada.....	118
30. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los pacientes con PCDN (tabla superior: EP; tabla inferior: PP), considerando por una parte el nivel de severidad de la interpretación visual y por otra cada área de interés analizada.....	119
31. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en pacientes con PCDN confirmado, considerando por una parte las patologías incluidas en este subgrupo y por otro lado las diferentes áreas de interés analizadas.....	120
32. Tablas de resultados globales de la exploración ¹²³ I-ioflupano SPECT para los diferentes tipos de interpretación: visual (32.1), semicuantitativo Q1 (32.2) y semicuantitativo Q3 (32.3).....	121-122
33. Tabla desglosada de pacientes PP valorados con los diferentes tipos de análisis empleados en este trabajo (33.1: diagnóstico [Dx] clínico, gammagráfico [GG] visual y Q1; 33,2: Q3; 33.3: CAD). La categoría "Otros" incluye a pacientes con ausencia de orientación clínica (1 y 10) y deterioros cognitivos con algún rasgo parkinsoniano sin definir (7, 8, 13, 24, 25 y 26).....	123-125
34. Parámetros de validez diagnóstica obtenidos con los diferentes métodos de análisis aplicados a la exploración en pacientes PP.....	126
35. Resultados de clasificación: Acc (desviaciones típicas).....	135
36. Estudio del Caso 1 empleando PLS con 10 componentes.....	140-141
37. Estudio del Caso 3 empleando PCA con 5 componentes.....	142-143
38. Estudio del Caso 4 empleando PLS con 5 componentes.....	143-144
39. Diferentes valores del índice SBR reflejados en la bibliografía. ED: estriado derecho; EI: estriado izquierdo; CPR: caudate/putamen ratio; PS: Degenerative parkinsonian syndromes.....	152

ÍNDICE DE FIGURAS.

1. Sustratos anatomopatológicos intracelulares de los diferentes parkinsonismos degenerativos.....	22
2. Imagen representativa de la vía deopaminérgica nigroestriatal.....	37
3. Imagen esquemática de una sinápsis dopaminérgica nigroestriatal (las "X" representan los receptores DaT a los que se une la molécula del ¹²³ I-ioflupano, tal como se comentará en el siguiente apartado).....	38
4. Estructura molecular del ¹²³ I-ioflupano.....	41
5. Gammacámara de triple cabezal detector " Philips-Picker Prism 3000".....	48
6. Estriado normal con imagen RM (Izquierda) y ¹²³ I-ioflupano SPECT (derecha)..	49
7. Representación esquemática del flujo de pacientes.....	74
8. Algoritmo diagnóstico del síndrome parkinsoniano.....	75
9. Cortes axiales de los tres principales tipos de patrones gammagráficos visuales considerados para este estudio. A: "Normal"; B: "EP"; C: "No normal-No EP".....	81
10. ROI Q1.....	82
11. ROI Q3.....	82
12. Ejemplo ilustrativo de transformación con PCA, en el que se reduce un gran número de variables a otro grupo menor, denominadas componentes principales.....	85
13. Distribución de la población de pacientes por edades.....	96
14. Porcentajes obtenidos globalmente según el diagnóstico de presunción. EP: Enfermedad de Parkinson; PSDN: Parkinsonismos sin degeneración nigroestriatal; PCI: Parkinsonismos clínicamente inciertos; PP: Parkinson Plus.....	97
15. Porcentajes de pacientes con sospecha de PSDN. TE: Temblor esencial; PF: Parkinsonismo farmacológico; PV: Parkinsonismo vascular.....	98
16. Porcentaje de pacientes con sospecha de parkinsonismos atípicos (PP). PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCL: Demencia por cuerpos de Lewy; DCB: Degeneración cortico basal; AMS: Atrofia multisistémica.....	99
17. Porcentajes globales obtenidos tras el diagnóstico clínico de confirmación evolutiva. EP: Enfermedad de Parkinson; PCDN: Parkinsonismos con degeneración nigroestriatal; PSDN: Parkinsonismos sin degeneración nigroestriatal; PP: Parkinson Plus.....	101
18. Porcentajes diagnósticos concluyentes dentro del subgrupo de los PSDN. TE: Temblor esencial; PF: Parkinsonismo farmacológico; PV: Parkinsonismo vascular; EA: Enfermedad de Alzheimer.....	101
19. Porcentajes diagnósticos concluyentes correspondientes al subgrupo de los parkinsonismos atípicos (PP). PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCL: Demencia por cuerpos de Lewy; DCB: Degeneración cortico basal; AMS: Atrofia multisistémica.....	102
20. Porcentajes diagnósticos emitidos según la interpretación visual de la ¹²³ I-ioflupano SPECT. EP: Patrón Enfermedad de Parkinson; No N-No EP: Patrón no normal, no EP.....	103

21. Paciente con patrón gammagráfico "Normal". Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3.....	103
22. Subtipos del patrón gammagráfico "Normal" expresados en porcentajes, considerando a los "No patológicos" como variantes de la normalidad.....	104
23. Exploración con patrón gammagráfico sugerente de "EP". Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3.....	105
24. Grado de severidad del estudio ¹²³ I-ioflupano SPECT para pacientes con patrón gammagráfico compatible con "EP", expresados en porcentajes.	106
25. Exploración con patrón gammagráfico sugerente de "No Normal-No EP". Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3.....	107
26. Grado de severidad del estudio ¹²³ I-ioflupano SPECT para pacientes con patrón gammagráfico compatible con "No Normal-No EP", expresados en porcentajes.....	108
27. Porcentajes de pacientes con diagnóstico clínico de confirmación o evolutivo. PSDN: parkinsonismo sin degeneración nigroestriatal, PCDN: parkinsonismos con degeneración nigroestriatal.....	110
28. Curvas ROC obtenidas para los diversos procedimientos de semicuantificación considerados.....	114
29. Imágenes transaxiales en el formato de salida de la tomogammacámara.....	128
30. Efecto de la normalización al máximo y espacial para el conjunto de las 168 imágenes seleccionadas para su procesamiento automático.....	129
31. Máscara empleada para los experimentos de clasificación del grupo 1.....	130
32. Máscara empleada para los experimentos de clasificación del grupo 2.....	130
33. Espacio de características PLS para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".....	132
34. Espacio de características PCA para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".....	132
35. Representación de los 3 PLS-brains primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".....	133
36. Representación de los 3 PCA-brains primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".....	133
37. Representación de los 3 PLS-brains primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: 'NOR+CNTRL vs. PKS+APS' con la máscara completa (G2).....	134
38. Ejemplo de resultado del entrenamiento empleando PLS y SVM en 2 dimensiones (Grupo 4).....	136
39. Error de entrenamiento en K-pliegues en función del número de árboles empleados (Contraste 2: "NOR vs. CNTR vs. EP vs. PP").....	137
40. Matriz de confusión (precisiones en %) para la clasificación multiclase con SVM en configuración "uno vs. uno" (Contraste 2: "NOR vs. CNTR vs. EP vs. PP").....	137
41. Análisis ROC para la extracción PCA y los casos binarios C1, C3, C4. Se incluye la tabla del área bajo la curva (AUC).....	138
42. Análisis ROC para la extracción PLS y los casos binarios C1, C3, C4. Se incluye la tabla del área bajo la curva (AUC).....	139

43. Cortes axiales de ¹²³ I-ioflupano SPECT en dos sujetos con patrón gammagráfico normal, realizados en un equipo con dos cabezales detectores (izquierda) y con 3 cabezales (derecha).....	155
44. Cortes transversales de una exploración 18F-DOPA PET en un sujeto sano (izquierda) y un paciente con EP (derecha). Se puede observar en el caso de la EP una reducción asimétrica en la captación del radiotrazador, más pronunciada en el putamen caudal derecho.....	155

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

AIMN: Asociación Italiana de Medicina Nuclear
AMS: Atrofia multisistémica
CAD: Computer aided diagnosis
DCB: Degeneración corticobasal
DCL: Demencia por cuerpos de Lewy
DE: Desviación estandar
EA: Enfermedad de Alzheimer
EANM: *European Association of Nuclear Medicine*
EP: Enfermedad de Parkinson
FWHM: *Full Width at Half Maximum*
GATM: Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento
MD: *Movement Disorder*
MDS: *Movement Disorder Society*
MNI: *Montreal National Institute*
PCA: *Principal Component Analysis*
PCDN: Parkinsonismos con degeneración de la vía nigroestriatal
PCI: Parkinsonismos clínicamente inciertos
PS: Parkinsonismo psicógeno
PSDN: Parkinsonismos sin degeneración de la vía nigroestriatal
PET: Positron Emission Tomography
PF: Parkinsonismo farmacológico
PLS: *Partial Lead Square*
PP: Parkinson Plus
PSP: Parálisis supranuclear progresiva
PV: Parkinsonismo vascular
RM: Resonancia magnética
ROC: *Receiver Operating Characteristic*
ROI: *Region of interest*
SBR: *Specific Binding Ratio*
SiPBA: *Signal Processing and Biomedical Application*
SNM: *Society of Nuclear Medicine*
SPECT: *Single Photon Emission Tomography*
SPM: *Statistical Parametric Mapping*
SVM: *Support vector machine*
SWEDD: *Scan without Evidence Dopaminergic Deficit*
TC: Tomografía computerizada
TE: Temblor esencial
UGR: Universidad de Granada
UKPDSBB: *United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank*
UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
UTM: Unidad de trastornos del movimiento
VOI: *Volumen of interest*

I. INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME PARKINSONIANO.

El síndrome parkinsoniano, o también denominado parkinsonismo, engloba a un amplio y heterogéneo grupo de desórdenes neurológicos. Las diversas patologías que lo integran se caracterizan clínicamente por presentar una serie de signos motores similares a los acontecidos en la enfermedad de Parkinson (EP), razón por la cual deriva su nombre¹.

En conjunto representan uno de los problemas neurológicos más prevalentes, sólo por detrás del grupo de las Demencias, con un papel predominante dentro de los denominados Trastornos del Movimiento. Se trata por tanto de un problema socio-sanitario de primera índole al ser una de las principales causas de discapacidad en la población anciana².

La existencia del síndrome parkinsoniano, al igual que sucede con otros trastornos del movimiento, implica descartar otras causas potenciales de afectación motora como debilidad muscular significativa, lesiones medulares, pérdida de sensibilidad, propiocepción, parálisis o alteración de nervios periféricos. Se establece que un paciente tiene parkinsonismo cuando entre sus manifestaciones clínicas aparecen una serie de signos cardinales entre los que se encuentran: bradicinesia, temblor de reposo, rigidez muscular o inestabilidad postural. Esta última no causada por alteraciones visuales, vestibulares, cerebelosa o propioceptiva³.

Atendiendo a un punto de vista etiopatogénico se pueden considerar cuatro categorías clínicas⁴: 1) parkinsonismo primario, idiopático o EP; 2) EP con demencia; 3) parkinsonismos sintomáticos o secundarios; y 4) parkinsonismos atípicos o Parkinson Plus (PP) (tabla 1). El temblor esencial (TE) u otros síndromes tremóricos aislados corresponden a un grupo diferenciado respecto a las anteriores.

Los diferentes parkinsonismos guardan entre si una importante similitud en su forma de presentación, fundamentalmente en estadios iniciales de la enfermedad, por lo que suponen un verdadero reto a la hora de identificarlos correctamente. De esta manera la precisión del diagnóstico clínico puede oscilar dependiendo del grado de experiencia del neurólogo, con porcentajes de error estimados de hasta un 35% en el caso de médicos no especialistas y de 6-25% en diagnósticos llevados a cabo por expertos en trastornos del movimiento⁵.

<p>1) Parkinsonismo primario, idiopático o enfermedad de Parkinson (EP)</p> <p>2) EP con demencia</p> <p>3) Parkinsonismos sintomáticos o secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de origen vascular (PV) - de origen farmacológico, tóxico o metabólico (PF) - de origen psicógeno (PS) - de origen inflamatorio asociado a traumatismo o tumor - secundario a hidrocefalia normotensiva <p>4) Parkinsonismos atípicos o Parkinson Plus (PP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia multisistémica (AMS) - Degeneración corticobasal (DCB) - Parálisis supranuclear progresiva (PSP) - Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)
--

Tabla 1. Clasificación de los Parkinsonismos³.

La principal causa subyacente en la mayoría de los síndromes parkinsonianos consiste en la disfunción de los ganglios basales y sus interconexiones, responsables de la secuenciación y el control del movimiento. Tal es el caso de la EP que representa la patología más frecuente dentro del grupo de los parkinsonismos.

Desde un punto de vista neuropatológico tanto la EP como los diferentes parkinsonismos atípicos (Atrofia multisistémica [AMS], Degeneración corticobasal [DCB], Parálisis supranuclear progresiva [PSP], Demencia por cuerpos de Lewy [DCL]) presentan depósitos proteínicos intracelulares (alfasinucleína o tau) que serán los que condicionan la enfermedad. La distribución cerebral de estos depósitos suelen presentar características regionales típicas, dependiendo de la enfermedad de la que se trate, aumentando su extensión con la progresión de la enfermedad⁶.

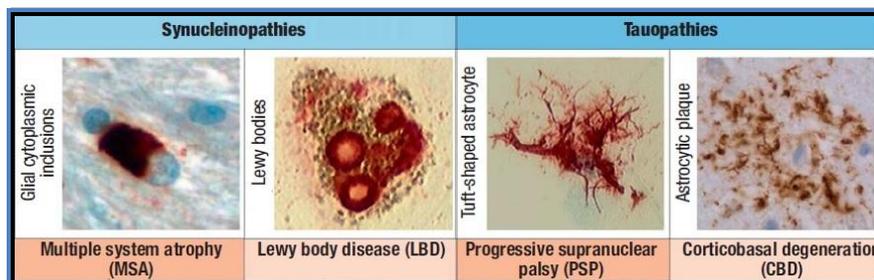


Figura 1. Sustratos anatomopatológicos intracelulares de los diferentes parkinsonismos degenerativos⁷.

A diferencia de los anteriores, los parkinsonismos sintomáticos o secundarios no presentan una base neurodegenerativa primaria. En estos casos las manifestaciones clínicas se relacionan con una amplia variabilidad de condiciones entre las que destacan el consumo de ciertos tóxicos o la patología cerebrovascular entre otras, tal como se detallará más adelante en el apartado 2.3 de esta Introducción.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PRINCIPALES PARKINSONISMOS.

2.1. PARKINSONISMO PRIMARIO, IDIOPÁTICO O EP.

La literatura refleja datos de frecuencia variables para la EP dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, de la población de estudio o de los métodos epidemiológicos aplicados. En un meta-análisis realizado en 2014 sobre 47 estudios encontraron que la prevalencia mundial ronda el 0,3% de la población por encima de los 40 años, sugiriendo una cifra aproximada de 7,5 millones de personas afectadas a nivel mundial⁸.

Aunque no se conoce su etiología se especula que, en la mayoría de los casos, su aparición tendría relación con la interacción de múltiples causas genéticas y/o ambientales⁹. No obstante, en las últimas décadas se han hecho importantes avances en la comprensión de los posibles mecanismos desencadenantes, gracias a una mejor caracterización de las alteraciones neuropatológicas y neuroquímicas¹⁰.

Las manifestaciones clínicas más comunes están relacionadas con la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal, como ha sido demostrado en múltiples estudios. La lenta degeneración neuronal que se produce en la *pars compacta* de la sustancia negra y en el *locus coeruleus* mesencefálico, deriva con el tiempo en una disminución progresiva en el número de terminales presinápticos dopaminérgicos en el estriado, fundamentalmente a nivel del putamen dorsal. Este suceso produce a su vez alteraciones en la concentración de neurotransmisores en las sinápsis nigroestriatales, con una pérdida del equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina a favor de esta última¹¹.

A medida que la degeneración neuronal progresa con el transcurso de la enfermedad las manifestaciones clínicas se harán cada vez más evidentes. Esta misma progresión clínica y sintomática se ha considerado para el sistema de estadificación propuesto por Hoehn y Yahr¹² que tiene aún vigencia en la actualidad como herramienta de medida de la severidad de la EP (tabla 2).

-Estadio 1: Enfermedad con compromiso exclusivamente unilateral
-Estadio 1,5: Afectación unilateral y axial
-Estadio 2: Afectación bilateral sin compromiso del equilibrio
-Estadio 2,5: Enfermedad bilateral leve con recuperación en el "Test del empujón"
-Estadio 3: Enfermedad bilateral leve/moderada, reflejo postural alterado con cierta inestabilidad, físicamente independiente
-Estadio 4: Incapacidad grave, con dificultad manifiesta para caminar o mantenerse erguido a menos que se le ayude
-Estadio 5: Postrado o recluido en silla de ruedas sin ayuda

Tabla 2. Escala de gravedad de Hoehn y Yahr modificada¹².

Desde la descripción inicial de la EP los síntomas motores continúan siendo el núcleo principal a partir del cual se establece el diagnóstico clínico de la enfermedad. Otra de las características que mejor predicen su existencia consiste en la significativa mejoría sintomática con el tratamiento con L-dopa o con agonistas dopaminérgicos¹³.

El examen clínico debe contemplar por tanto una evaluación minuciosa que analice la existencia de los principales signos motores, entre los que se encuentran los siguientes:

-Temblor:

El temblor suele ser el síntoma de presentación en un 70-80% de los pacientes con EP¹⁴. Aparece fundamentalmente en estado de reposo, a diferencia del temblor que acontece en otras condiciones como el TE o el producido en la Esclerosis Múltiple que se manifiestan con el movimiento. Es característico el comienzo asimétrico y distal en miembros superiores, con movimientos alternos de flexión-extensión de los dedos, o de aducción-abducción en el pulgar. La frecuencia del temblor oscila entre 4 a 6 Hz¹⁵.

Suele mejorar o desaparecer con los movimientos voluntarios y durante el sueño, empeorando con las emociones. En ocasiones puede afectar a los cuatro miembros, a los labios, mandíbula y a la lengua pero raramente afecta a la cabeza¹⁶.

-Rigidez muscular:

La rigidez ocurre aproximadamente en un 75-90% de los pacientes con EP, producida por una contracción simultánea de músculos agonistas y

antagonistas en las principales articulaciones, causante de la resistencia al movimiento. Debe ser evaluada con el paciente en posición relajada, manipulando el neurólogo explorador el cuello y las extremidades.

Una de las manifestaciones más comunes durante la exploración física es la conocida como rigidez "en tubo de plomo", en la que la resistencia se muestra uniforme o plástica, independiente de la velocidad al movimiento pasivo. El fenómeno de la "rueda dentada" se produce al vencer bruscamente la resistencia del músculo antagonista. Aunque se presenta frecuentemente, su aparición aislada sin el fenómeno de rigidez en "tubo de plomo" no satisface los requisitos mínimos para la rigidez según los criterios de consenso de la MDS-UPDRS¹.

- Bradicinesia:

La bradicinesia se caracteriza por lentitud en el movimiento, disminución en su amplitud o en la velocidad, a medida que la actividad continúa. Está presente desde el inicio de la EP en aproximadamente un 80% de los pacientes, representando su característica clínica más común¹⁴.

La pérdida de control para los movimientos automáticos y la dificultad para vencer la rigidez muscular constituyen sus principales mecanismos causales. El paciente, para producir el movimiento, debe controlar voluntariamente la acción y superar la rigidez muscular.

Aún siendo la manifestación clínica más usual también es el síntoma más difícil de describir ya que la disminución en la capacidad para iniciar el movimiento voluntario se puede confundir en ocasiones con debilidad, incoordinación o cansancio.

-Inestabilidad postural:

La inestabilidad postural aparece en fases avanzadas de la enfermedad. Entre sus mecanismos causales se encuentran la combinación de diversas alteraciones como el desplazamiento del centro de gravedad hacia adelante, la pérdida de reflejos posturales, la bradicinesia y la rigidez. La marcha del paciente con EP avanzada (marcha festinante) suele caracterizarse por pasos muy cortos y rápidos al inicio, en un intento de equilibrar el centro de gravedad. Debido a la incapacidad de alargar el paso, a la rigidez y a la postura corporal alterada se producirán caídas frecuentes¹⁷.

Con el avance de la enfermedad, la consecuente inmovilidad producirá a largo plazo una disminución de la masa muscular que será sustituida de forma progresiva por grasa y por tejido fibroso. Finalmente se producirán deformidades típicas como el aumento de la cifosis dorsal o la flexión de las articulaciones, que producirán la característica "postura de simio" con las rodillas y caderas levemente flexionadas, hombros redondeados, cabeza hacia adelante y brazos encorvados.

De todos los síntomas motores de la EP la inestabilidad postural es la menos sensible a las terapias dopaminérgicas¹⁸.

-Otras:

Además de los síntomas motores existen otra serie de manifestaciones no motoras que pueden estar presentes en la mayoría de pacientes con EP, incluso en ocasiones pueden ser dominantes respecto a las otras¹. Muchas de estas manifestaciones se han ido incorporando con el paso de los años en los diferentes criterios de diagnóstico clínico. Entre otras destacan: síntomas psíquicos (ansiedad, depresión, disminución de la libido), trastornos del sueño, estreñimiento, sialorrea, cefaleas, alteraciones olfativas, etc.

El diagnóstico de la EP se basa principalmente en los criterios diagnósticos establecidos por la "*United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank*" (UK-PDSBB)¹⁹, que consideran a su vez una serie de señales de alerta en relación a los parkinsonismos atípicos (tabla 3).

Existen otras escalas como la "*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*" (UPDRS)²⁰, la propuesta por Gelb y colaboradores²¹ o los nuevos criterios clínicos sugeridos por la *Movements Disorder Society* (MDS-PD Criteria) cuya sensibilidad y especificidad diagnóstica se encuentran en proceso de validación¹.

No obstante, a pesar de estas herramientas, el diagnóstico clínico no resulta sencillo tal como se mencionó previamente. En un reciente metaanálisis realizado en 2016 para evaluar la precisión del diagnóstico clínico en la EP utilizando el examen anatomopatológico como referencia, se constató que la eficacia del diagnóstico ha permanecido subóptima durante más de dos décadas, sin una mejora sustancial en los estudios más recientes. Este hecho es especialmente relevante en las primeras fases de la enfermedad y presumiblemente en pacientes mayores²².

De este modo sus autores enfatizan la necesidad de encontrar biomarcadores fácilmente accesibles *in vivo* para apoyar el diagnóstico clínico así como el establecimiento de nuevos criterios de consenso que permitan un diagnóstico preciso en estadios iniciales de la enfermedad.

Paso 1:

Diagnóstico de Parkinsonismo:

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

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

Paso 2:

Hallazgos que excluyen enfermedad de Parkinson como 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
- Más de un 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 neurotóxicos

Paso 3:

Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva):

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70–100 %) a L-dopa
- Corea severa inducida por L-dopa
- Respuesta a L-dopa mantenida ≥ 5 años
- Curso clínico ≥ 10 años

Tabla 3. Criterios diagnósticos establecidos por la "United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank" (UK-PDSBB) para el diagnóstico de la EP.

2.2. EP CON DEMENCIA.

La existencia de demencia en un paciente con parkinsonismo puede ser debida a una de las siguientes circunstancias: que se trate de un parkinsonismo atípico, como sucede en la DCL en la que el cuadro parkinsoniano suele acontecer durante el primer año del inicio de los síntomas; la combinación de parkinsonismo en paciente con EA, considerando la alta incidencia de ambas en población anciana; o la coexistencia de demencia con EP²³.

El deterioro cognitivo suele ser un hallazgo habitual en pacientes con EP. En muchas ocasiones se encuentra ya presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Su existencia tiene consecuencias clínicas importantes, produciendo un aumento en la discapacidad, riesgo de psicosis, disminución en la calidad de vida y aumento de mortalidad²⁴.

No obstante existe una gran variabilidad entre el inicio de la EP y el comienzo de la demencia. Los factores de riesgo más relacionados con su aparición son la edad avanzada, la gravedad de los síntomas motores (fundamentalmente inestabilidad postural y alteraciones de la marcha), la presencia de deterioro cognitivo leve previo y la presencia de alucinaciones visuales. En la actualidad continua en estudio la posible contribución del papel genético en la aparición de la demencia²⁵.

Desde el punto de vista epidemiológico se estima una prevalencia de demencia próxima al 30% en pacientes con EP, con tasas de incidencia que aumentan de 4-6 veces en comparación con los controles. Respecto a la prevalencia acumulada se ha comprobado que desarrollarán demencia hasta un 75% de los pacientes con EP que sobrevivan más allá de los 10 años²⁶.

2.3. PARKINSONISMOS SINTOMÁTICOS O SECUNDARIOS.

2.3.1. Parkinsonismo de origen vascular (PV).

Se sugieren tres causas como principales desencadenantes de un PV²⁷:

- La existencia de múltiples infartos lacunares en los ganglios basales.
- Cambios subcorticales por arterioesclerosis (enfermedad de Binswanger).
- Lesiones vasculares cerebrales.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular entre los antecedentes del paciente junto a lesiones vasculares en sustancia blanca, ganglios basales o tronco cerebral orientan al diagnóstico²⁸. No obstante, aunque está demostrada la relación entre parkinsonismo y enfermedad cerebrovascular, existen algunas situaciones que plantean discrepancias entre las que cabe destacar:

- 1) La aparición de infartos en los ganglios basales y en la sustancia blanca ocurre frecuentemente en personas mayores sin parkinsonismo.
- 2) Las lesiones vasculares suelen encontrarse frecuentemente en pacientes con diagnóstico confirmado de EP.

Clínicamente los pacientes muestran especial predominancia de alteración sobre los miembros inferiores, produciendo habitualmente problemas en la marcha e inestabilidad postural. Un hallazgo típico de esta condición consiste en una deambulación alterada caracterizada por pasos cortos, con arrastre de los pies. Es frecuente la presencia de signos piramidales y déficits cognitivos, mientras que el temblor de reposo suele ser por el contrario inusual²⁹.

En 2004 Zijlmans y colaboradores³⁰ propusieron una serie de criterios clínicos en base a ciertos hallazgos clinicopatológicos obtenidos en su estudio. Sugieren que ciertas características como el inicio bilateral o agudo, el arrastre de pies en la marcha, caídas, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria y signos o síntomas corticospinales o pseudobulbares son síntomas comunes en el PV. Esto, sumado a una evidencia radiológica de infarto en áreas estratégicas contralaterales respaldan el diagnóstico clínico de PV.

Otros hallazgos clínicos menos típicos serían la presencia de hiposmia, alteraciones en la deglución e incontinencia urinaria-fecal. Aunque es posible que respondan parcialmente al tratamiento con L-dopa, el tratamiento se basa principalmente en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular o en la quinesiterapia.

2.3.2. Parkinsonismo de origen farmacológico, tóxico o metabólico (PF).

El PF representa la segunda causa más frecuente de parkinsonismo en la práctica clínica después de la EP idiopática. A lo largo de los años ha cobrado cada vez más importancia debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento consecuente del consumo de medicamentos³¹.

Existen diversos factores de riesgo que se deben considerar ante la sospecha de iatrogenia farmacológica como son la edad avanzada, sexo femenino, deterioro cognitivo, dosis, duración y potencia del tratamiento administrado, extrapiramidalismo previo, posible predisposición hereditaria así como susceptibilidad individual. Un dato que caracteriza este cuadro vendría definido por la mejoría clínica rápida tras la supresión del agente causal, habitualmente en unos 2 meses después de abandonar la terapia. Sin embargo, en determinados casos, la enfermedad podría persistir o incluso empeorar en un 10-48% de los pacientes³².

Los antagonistas de los receptores de la dopamina son los principales agentes causales. Existen otros medicamentos con mecanismo de acción no bien conocido que también pueden llegar a producir parkinsonismo. En general todos los antipsicóticos, incluyendo los atípicos, pueden producirlo³³ (tabla 4).

Fármacos frecuentemente implicados en la aparición de parkinsonismo		Fármacos infrecuentemente relacionados con la aparición de parkinsonismos	
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina, proclorperacina, perfenazina, flufenacina, prometazina, haloperidol, pimozida, sulpirida	Antipsicóticos atípicos	Clozapina, quetiapina
Antipsicóticos atípicos	Risperidona, olanzapina	Estabilizadores del ánimo	Litio
Depleción de dopamina	Reserpina, tetrabenazina	Antidepresivos	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina
Antieméticos	Metoclopramida, levosulpirida, cleboprida	Antiepilépticos	Ácido valproico, fenitoina
Bloqueadores de los canales de calcio	Flunarizina, cinarizina	Antieméticos	Domperidona, itoprida

Tabla 4. Fármacos relacionados con la aparición de parkinsonismo iatrogénico.

La causa principal en la mayoría de los PF es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos, aunque no se ha encontrado una clara correlación entre los efectos y la dosis o duración de la toma del fármaco, probablemente por variaciones en la susceptibilidad individual³⁴.

Un reciente estudio publicado en la revista *Movement Disorders* documenta una reducción de un 68,6% en la tasa de incidencia de PF entre los años 1976 a 2005, similar en hombres y mujeres, probablemente debido a la introducción de nuevos fármacos antipsicóticos³⁵.

Tal y como documentan Hardie y colaboradores³⁶ en su trabajo de 1988 las características clínicas pueden ser indistinguibles de la EP, con inicio asimétrico y temblor de reposo. Sin embargo, algunas alteraciones más típicas del PF como la discinesia orofacial y la acatisia (relacionadas con el consumo crónico de antipsicóticos) podrían ayudar a diferenciarlas.

2.3.3. Parkinsonismo de origen psicógeno (PS).

Se estima que el PS representa hasta el 1,5% de todos los casos de parkinsonismo que se atienden en las consultas de neurología, aunque es posible que este valor esté infraestimado debido a la dificultad para distinguirlo clínicamente de la EP³⁷.

El temblor constituye el síntoma más común, representando hasta el 50% de los trastornos del movimiento de tipo psicógeno. Puede presentarse en reposo, ser de tipo postural o cinético pero con frecuencia las tres modalidades llegan a estar presentes al mismo tiempo. Suele afectar habitualmente a las extremidades superiores, con un comienzo abrupto y síntomas cambiantes, para extenderse posteriormente durante su evolución a cabeza y piernas³⁸.

2.3.4. Otros Parkinsonismos secundarios.

Además de las causas descritas anteriormente en la bibliografía se reflejan una amplia variedad de condiciones no neurodegenerativas primarias capaces de inducir características clínicas parkinsonianas. En la tabla 5 se muestran algunas de ellas³⁹:

<p>-Traumatismos craneales, aislados o repetidos</p> <p>-Exposición a diversos tóxicos como el disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cianuro, MPTP, manganeso, disolventes orgánicos</p> <p>-Lesiones cerebrales estructurales que afectan al circuito nigroestriatal (hidrocefalia, hematoma crónico subdural, tumor)</p> <p>- Alteraciones metabólicas: enfermedad de Wilson, insuficiencia hepática crónica hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo, neurodegeneración por depósitos de hierro....</p> <p>-Infecciones: HIV, neurosífilis, enfermedad por priones, leucoencefalopatía multifocal progresiva...</p>

Tabla 5. Causas potenciales de parkinsonismos secundarios³⁹.

2.4. PARKINSONISMOS ATÍPICOS O PARKINSON PLUS (PP).

Como se ha descrito previamente la EP constituye el ejemplo más representativo dentro de los parkinsonismos. Sin embargo, existen otras patologías neurodegenerativas que presentan similitudes clínicas respecto a esta, especialmente en fases temprana de la enfermedad. A este grupo se les denomina parkinsonismos atípicos o PP e incluyen a la AMS, DCB, PSP y a la DCL.

2.4.1. Atrofia Multisistémica (AMS).

Las AMS presenta una prevalencia aproximada de 3,4 a 4,9/100.000 habitantes, con una edad media de inicio en torno a los 56 años, afectando por igual a ambos sexos⁴⁰.

Su etiología es desconocida. La hipótesis más aceptada sugiere la agregación de alfa-sinucleína en el citoplasma de los oligodendrocitos y neuronas en territorios cerebrales típicos: cerebelo, protuberancia y ganglios basales como probable mecanismo causal⁷.

Estos acúmulos conducen a una cascada inflamatoria que ocasiona neurodegeneración por disfunción glial y de la mielina, afectando principalmente a las vías cerebrales olivopontocerebelosa, estriatonigra y al sistema autónomo⁴¹.

Se conocen dos formas clínicas de presentación dependiendo de la disfunción predominante: la variante cerebelosa, que se manifiesta clínicamente con una pérdida del control motor y la variante parkinsoniana, que afecta preferentemente a extremidades de forma bilateral y simétrica al comienzo de la enfermedad.

La disfunción del sistema nervioso autónomo se caracteriza clínicamente por presentar disfunción eréctil, pérdida del control vesical e intestinal e hipotensión ortostática, entre sus síntomas más habituales y preceden a los signos motores en el 63% de los casos.

Otras manifestaciones clínicas comunes serían los signos piramidales (50%), trastornos del sueño REM, estridor inspiratorio, temblor de la voz, disfagia y alteraciones posturales. Es típico el anterocollis, caracterizado por una severa flexión del cuello a pesar de escasa curvatura torácica o lumbar

Los criterios diagnósticos de la AMS fueron revisados en 2008 y requieren al menos un síntoma de disfunción vegetativa tras la exclusión de otras causas sintomáticas⁴².

2.4.2. Degeneración corticobasal (DCB).

La edad de comienzo de esta enfermedad ronda los $63 \pm 7,7$ años de edad (media y desviación estandar). Se estima una incidencia anual de 0,6 a un 0,9 por 100.000 habitantes, con una prevalencia estimada de 5 a 7 por 100.000, afectando preferentemente a mujeres⁴³.

Representa probablemente el síndrome extrapiramidal con más diferencias clínicas. Su comienzo suele ser habitualmente asimétrico, afectando principalmente a extremidades superiores. Diversas manifestaciones poco comunes pueden resultar diagnósticas en la DCB como el fenómeno de la "extremidad fantasma". Esta anomalía se caracteriza por que el paciente siente que el miembro afecto no forma parte de él, presentando movimientos autónomos independientes de su voluntad⁴⁴.

Los actuales criterios de consenso consideran diversos fenotipos clínicos relacionados con esta patología⁴⁵:

-Síndrome corticobasal (aproximadamente en un 25% de los casos): al menos un síntoma cortical (apraxia, pérdida de sensibilidad cortical, fenómeno de la extremidad fantasma) y al menos un síntoma extrapiramidal (akinesia, rigidez, distonía, mioclonus).

-Síndrome conductual frontal (aproximadamente 10% de los casos): disfunciones ejecutivas, del comportamiento, cambios de la personalidad, déficits visoespaciales.

-Síndrome de Richardson: (aproximadamente en un 40% de los casos) síndrome parkinsoniano rígido-acinético con resistencia a la L-dopa, simétrico y axial, similar al de la PSP, con inicio temprano de inestabilidad postural y parálisis de la mirada supranuclear vertical.

-Afasia no fluente-progresiva (<5% de los casos): producción del habla no fluida, con agramatismo mientras mantiene la comprensión de palabras individuales.

2.4.3. Parálisis supranuclear progresiva (PSP).

La PSP representa la entidad más frecuente dentro del grupo de los parkinsonismos atípicos⁴⁶.

La edad de presentación suele ser más avanzada que en los pacientes con EP, aproximadamente sobre los 62 años⁴⁷. Su incidencia anual aumenta con la edad, de 1,7 casos por 100.000 habitantes entre los 50 a 59 años a 14,7 a los 80 a 89 años⁴⁸.

Las características histológicas de PSP incluyen pérdida neuronal, gliosis y la presencia de inclusiones filamentosas tau-positivas en áreas anatómicas específicas afectando a astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Estudios neuroquímicos indican que el proceso neurodegenerativo de la PSP afecta tanto a neuronas dopaminérgicas que inervan el estriado como a neuronas eferentes, interneuronas colinérgicas y a las gamma-aminobutíricas (GABA) en estriado y otros núcleos cerebrales⁴⁹.

El parkinsonismo de la PSP presenta habitualmente características diferenciales respecto a la EP idiopática. Los signos suelen ser simétricos y el temblor de reposo inusual. La manifestación clínica más frecuente se conoce con el nombre de "síndrome de Steele Richardson Olszewski", caracterizada por alteraciones posturales y de la marcha, con mayor afectación axial que sobre extremidades, produciendo en el paciente caídas frecuentes⁵⁰.

Otra característica clínica que define esta enfermedad es la parálisis de la mirada supranuclear, definida por una pérdida de la habilidad de dirigir la mirada y seguir un objeto, mientras que los movimientos oculares y los reflejos

oculovestibulares permanecen preservados. Pueden aparecer otros síntomas neurológicos como akinesia con congelación de la marcha, demencia fronto-temporal con variante comportamental, apatía, pérdida de funciones ejecutivas, afasia progresiva no fluente o síndrome corticobasal⁷.

Los criterios actuales de la *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) y la *Society for Progressive Supranuclear Palsy* (SPSP) se basan en la confirmación clínica de la tendencia a caídas frecuentes y en las alteraciones oculomotoras⁵⁰. Por lo tanto, son muy sensibles al síndrome de Richardson pero menos adecuado para otros cursos clínicos de la PSP⁷.

2.4.4. Demencia por cuerpos de Lewy (DCL).

La DCL constituye la segunda causa más común de demencia neurodegenerativa tras la Enfermedad de Alzheimer (EA)⁵¹. Su prevalencia es difícil de establecer aunque parece estar infravalorada. Estudios recientes la establecen en un 0,4% de la población de más de 65 años⁵².

Los cuerpos de Lewy son inclusiones neuronales eosinofílicas de morfología redondeada, depositadas dentro del citoplasma neuronal a nivel cortico-subcortical, especialmente sobre lóbulos frontal y temporal, giro cingulado, ínsula y al igual que en la EP afectando a la sustancia negra, cuerpo estriado, locus ceruleus y otros núcleos de la base⁵³.

Resulta complicado establecer claros límites clínicos o neuropatológicos entre la DCL y la EP. Para distinguir ambas patologías se suele recurrir a la secuencia temporal en el inicio de los síntomas. Así, la aparición precoz de alteraciones cognitivas, habitualmente fluctuantes, precediendo al parkinsonismo motor o durante el primer año de este, sugiere en mayor medida una DCL. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de demencia progresiva, fluctuación de problemas cognitivos, alucinaciones visuales y síndrome parkinsoniano⁵⁴.

El síndrome parkinsoniano de la DCL suele ser menos sensible a la L-dopa que la EP. Conviene adaptar la dosis en función de la respuesta motriz y del riesgo de empeoramiento de las alucinaciones visuales. Los agonistas dopaminérgicos por el contrario están contraindicados. Así mismo, es importante distinguirla precozmente de la EA debido a que los pacientes con DCL son muy sensibles a la acción de los neurolepticos ya que llegan a empeorar su sintomatología. Sin embargo, responden bien a los inhibidores de la colinesterasa⁵⁵.

2.5. TEMBLOR ESENCIAL (TE).

El TE representa el tipo más frecuente de temblor⁵⁶. Se caracteriza por ser de baja amplitud, alta frecuencia y afectar preferentemente a miembros

superiores. Aparece normalmente durante el movimiento voluntario y no en reposo, sin embargo, algunos pacientes con TE pueden demostrar temblor de reposo, rigidez, u otros rasgos parkinsonianos aislados que dificultan su correcta identificación⁵⁷.

Los estudios realizados hasta la fecha proporcionan una información poco precisa sobre la prevalencia de esta entidad, variabilidad que puede ser entendida por razones de diferente índole:

- Diferentes características poblacionales (edad, sexo, región, etnia).
- La existencia de “temblor” como manifestación clínica de otros trastornos neurológicos.
- Presencia de “temblor” en personas sanas de edad avanzada.
- Diferente metodología empleada en la realización de los diversos estudios.

La relación entre la EP y el TE está cobrando cada vez más importancia e incluso se discute el hecho de que una sea factor de riesgo para la otra, o incluso que existan síndromes mixtos. Algunos autores plantean que dichas patologías podrían ser, junto con la DCL, extremos del mismo espectro clínico⁵⁸.

La EP puede aparecer entre el 2 y el 19% de los pacientes con TE y hasta un 10% de los enfermos con EP pueden tener una historia familiar de TE⁵⁹.

Los criterios diagnósticos para esta entidad se pueden dividir en dos tipos, principales y secundarios (tabla 6)⁶⁰:

Principales	Secundarios
-Temblor de acción bilateral en manos y antebrazos (no de reposo)	-Larga duración (> 3 años)
-Ausencia de otros signos neurológicos, con la excepción del fenómeno de la rueda dentada	-Historial familiar
-Puede haber temblor de cabeza aislado sin signos de distonía	-Respuesta beneficiosa al alcohol

Tabla 6. Criterios diagnósticos para el TE⁶⁰.

2.6. PARKINSONISMOS CLÍNICAMENTE INCIERTOS (PCI).

El neurólogo intenta reconocer en su rutina diaria de trabajo las particularidades específicas de los diversos parkinsonismos con el objetivo de identificar correctamente la enfermedad subyacente y lograr un adecuado manejo de la misma. La consecución de este propósito conllevaría una serie de beneficios como los que se mencionan a continuación⁶¹:

- Evitación de efectos secundarios derivados de una terapia inadecuada.

- Mejora en la movilidad o disminución de la sintomatología mediante un correcto enfoque terapéutico, con el consecuente beneficio directo sobre la calidad de vida del paciente.
- Disminución del número de consultas y del excesivo consumo de recursos sanitarios.
- Impacto anímico positivo en pacientes, familiares y/o cuidadores.
- Ayudaría a establecer un pronóstico vital en sujetos con patología con peor evolución.
- Facilitaría la utilización de fármacos neuroprotectores en estadios iniciales que podrían contribuir a alterar el curso normal de la enfermedad.

Sin embargo, la precisión diagnóstica desde una perspectiva estrictamente clínica continúa siendo un reto en nuestros días. Determinados factores como la edad, signos clínicos leves o atípicos, la escasa respuesta a L-dopa, comorbilidades asociadas, iatrogenia farmacológica y la similitud sintomática en estadios iniciales dificultan considerablemente la identificación temprana de la enfermedad. Catafau y colaboradores en 2004⁶² establecieron una serie de criterios para la no certeza diagnóstica (tabla 7).

<ul style="list-style-type: none"> -Signos de intensidad leve -Sólo un signo -Sólo un signo con asimetría -Dos signos sin bradicinesia -Signos atípicos: <ul style="list-style-type: none"> -Temblor postural más que de reposo -Rigidez leve -Dudosa bradicinesia -Otros -Ausencia de progresión en el tiempo -Escasa o nula respuesta a la L-dopa -Otros

Tabla 7. Razones para la no certeza clínica en el diagnóstico clínico de base (Catafau 2004)

En los últimos años se ha logrado aumentar la exactitud con el establecimiento de nuevos criterios clínicos, aún así la tasa de errores continúa siendo variable oscilando según el estudio del que se trate³⁴.

Además de la semiología relacionada con el movimiento, en muchas ocasiones el paciente expresa determinadas sensaciones subjetivas que no son fácilmente apreciables con la exploración neurológica. Síntomas premotores, como los descritos en el apartado 2.1 de esta Introducción, están presentes en la EP aunque también se pueden observar en sujetos de edad avanzada o con patologías no neurodegenerativas¹³.

Por otro lado, tampoco existen en la actualidad pruebas de laboratorio o biomarcadores que sean capaces de discernir con firmeza entre los diferentes parkinsonismos. Este hecho conlleva a que el diagnóstico definitivo solo podría establecerse con el análisis anatomopatológico *postmortem* o, en el mejor de los casos, mediante un seguimiento evolutivo del proceso a largo plazo⁶³.

Gran parte de los esfuerzos en investigación se han centrado durante las últimas décadas en el estudio de los déficits dopaminérgicos mediante imagen funcional, especialmente en aquellos pacientes con parkinsonismos de dudosa

naturaleza. Prueba de ello son trabajos como los que se expondrán a continuación en diferentes apartados de esta Tesis, basados en la realización de tomogammagrafías SPECT con moléculas trazadoras específicas como el ^{123}I -ioflupano.

3. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA.

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos neuronales subcorticales constituidos, desde un punto de vista neurofuncional por el estriado (núcleos caudado, putamen y acumbens), núcleo subtalámico, globo pálido (interno y externo) y sustancia negra (pars compacta y pars reticulada)⁶⁴. Estas estructuras se hallan interconectadas entre sí de forma topográficamente organizada, integrando la denominada vía extrapiramidal. Funcionalmente están directamente implicados en la coordinación y la modulación de los movimientos corporales. Su alteración está directamente relacionada con los principales síntomas y signos que acontecen tanto en la EP como en otros parkinsonismos de causa neurodegenerativa⁶⁵.

El núcleo estriado constituye la principal entrada al circuito de los ganglios basales. Junto al núcleo subtalámico recibe la mayor parte de las aferencias extrínsecas, la mayor parte provenientes de la corteza cerebral de donde partirá información referente al movimiento voluntario. La vía nigroestriatal (figura 2) se origina en un conjunto de neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la pars compacta de la sustancia negra del mesencéfalo hacia el estriado. Estas neuronas sintetizan dopamina a partir de la tirosina en el citosol celular, primero por la acción de la tirosinahidroxilasa que convierte la tirosina en L-dopa y posteriormente por la dopa-descarboxilasa que transformará esta última en dopamina⁶⁶.

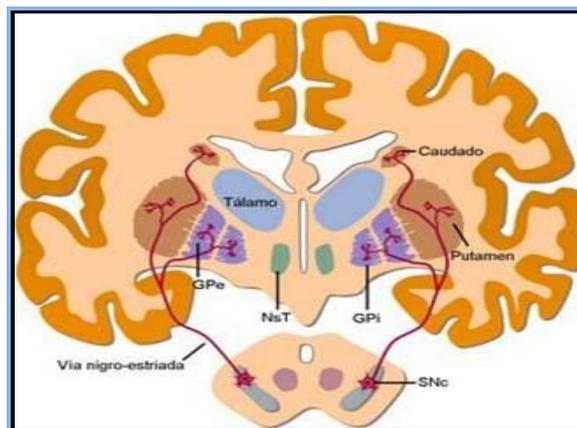


Figura 2. Imagen representativa de la vía dopaminérgica nigroestriatal.

La dopamina producida se almacenará en pequeñas vesículas de membrana localizadas en la parte terminal del axón neuronal. En respuesta a un potencial de acción el contenido de estas vesículas se liberará a la sinapsis

mediante exocitosis para, una vez allí, unirse a los receptores dopaminérgicos postsinápticos (D1-D5) y ejercer su acción. La que no queda unida a receptores será recaptada por medio de los transportadores presinápticos (DaT) y almacenadas nuevamente en vesículas para su posterior reutilización⁶⁶.

Los DaT (del inglés *Dopamine Active Transporters*) son unas proteínas de membrana de 80 KDa que se localizan exclusivamente en aquellas neuronas encargadas de sintetizar dopamina. Esta característica permite que se consideren como un marcador específico de integridad neuronal presináptica³⁴.

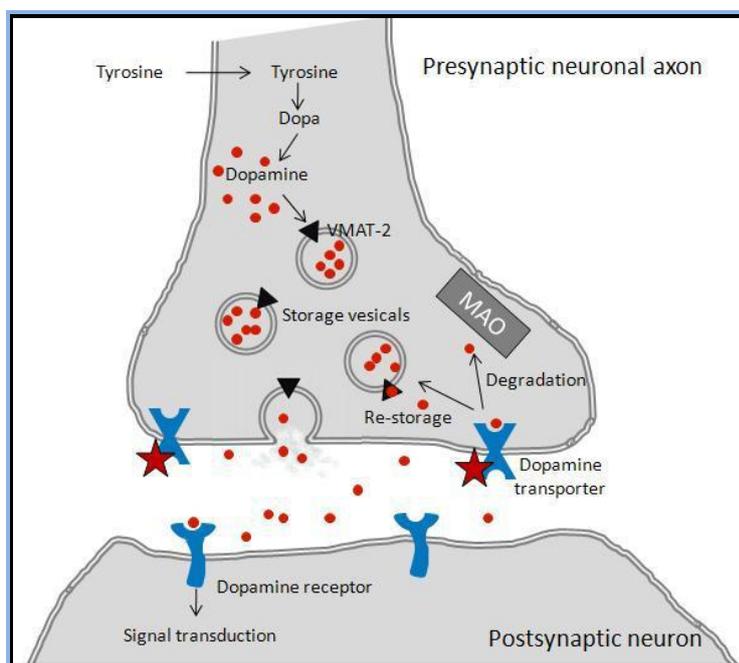


Figura 3. Imagen esquemática de una sinápsis dopaminérgica nigroestriatal (las "X" representan los receptores DaT a los que se une la molécula del ¹²³I-ioflupano, tal como se comentará en el siguiente apartado).

La pérdida de neuronas de la sustancia negra conlleva un importante agotamiento de dopamina en el estriado, siendo más afectadas las capas nigrales ventrolaterales que se proyectan al putamen dorsal que las capas dorsomediales que terminan en el caudado. En el proceso de envejecimiento neuronal no patológico no sucede exactamente lo mismo, produciéndose una menor degeneración en la región ventrolateral de la sustancia nigra⁶⁷.

El descenso en los niveles de dopamina provoca un aumento de la inhibición del tálamo y una reducción de la señal excitatoria de la corteza motora, manifestándose clínicamente con bradicinesia y otros signos parkinsonianos.

Existen una serie de mecanismos compensatorios que pueden disminuir los efectos del descenso de los niveles de dopamina, habitualmente activos en fases presintomáticas, aunque finalmente son superados por la misma progresión de la enfermedad⁶⁶.

4. IMAGEN MOLECULAR DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO.

En las últimas décadas se ha producido un avance significativo en el conocimiento de las patologías que afectan al sistema dopaminérgico nigroestriatal, en gran medida gracias al desarrollo de ciertas técnicas y procedimientos diagnósticos de carácter no invasivo.

Por un lado cabe destacar el desarrollo de radioligandos o moléculas radiotrazadoras, capaces de estudiar "*in vivo*" diferentes aspectos fisiopatológicos que acontecen en la sinápsis nigroestriatal. De forma paralela se ha experimentado una mejora en la capacidad de detección de los equipos tomográficos (PET y SPECT) así como en las diversas herramientas utilizadas para el manejo y procesado de la imagen obtenida.

El estudio del sistema dopaminérgico nigroestriatal mediante SPECT, usando radioisótopos como el ¹²³I (vida media 13,2 horas) o con ^{99m}Tc (vida media 6 horas), permite la obtención de imágenes funcionales de gran valor práctico, con aplicación clínica directa en el diagnóstico diferencial del síndrome parkinsoniano⁶⁸.

A diferencia de los radiotrazadores utilizados en los tomógrafos PET, los compuestos utilizados para SPECT no precisan tener un ciclotrón en la misma instalación donde se vayan a utilizar. Este hecho, sumado a una vida media más prolongada, a los reducidos costes de producción y a la amplia disponibilidad de equipos SPECT (presentes en la mayoría de los servicios de Medicina Nuclear), permiten estudiar un mayor número de pacientes con esta tecnología⁶⁶.

No obstante, sean del tipo que sean las moléculas utilizadas (tabla 8), deben reunir una serie de condiciones que las haga aptas para su uso: deberán tener la capacidad de atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, por lo que su estructura deberá ser lipofílica; deben de ser fáciles de marcar, con una biodistribución que posibilite la obtención de imágenes en un tiempo razonablemente corto; deben poseer alta afinidad por el receptor y baja captación inespecífica; por último deben tener un metabolismo cerebral bajo, con apenas redistribución al compartimento circulatorio⁶⁹.

Mecanismo de actuación	Radiotrazadores
Metabólicos generales	^{18}F desoxiglucosa PET; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO SPECT; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECD SPECT
Sistema dopaminérgico presináptico: transportador de dopamina	^{11}C FE-CIT PET; ^{11}F FP-CIT SPECT; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ trodat SPECT; ^{123}I β -CIT SPECT
Sistema dopaminérgico presináptico: dopadecarboxilasa	^{123}I ioflupano SPECT; ^{123}I FP-CIT SPECT
Sistema dopaminérgico presináptico: transportador de vesículas	^{18}F DOPA PET
Sistema dopaminérgico postsináptico: receptores DA2	^{11}C tetrabenacina PET; ^{123}I -2-espiperona SPECT
Otros marcadores del sistema dopaminérgico	^{11}C raclopride PET; ^{123}I IBZM SPECT
Otros marcadores de distintos sistemas de neurotransmisión y datos clínicos relacionados con la EP y marcadores en investigación sobre etiopatogenia	^{11}C WAY 5 HT1a (temblor); ^{11}C CRTI 32 NA (depresión); ^{11}C Pittsburgh amiloide (deterioro cognitivo); ^{11}C diprenorfina NK1 (discinesias); ^{11}C verapamilo (alteraciones de la BHE); ^{11}C -R) PK 11195 (microglía activada)

Tabla 8. Diferentes tipos de radiotrazadores utilizados en el estudio de la EP⁹.

La integridad de la vía nigroestriatal a nivel presináptico puede ser analizada considerando varios aspectos relacionados con su funcionamiento⁴:

- 1) La actividad de la aminoácido aromático decarboxilasa y la capacidad de almacenamiento de la dopamina, que pueden ser analizadas mediante PET con fluordopa.
- 2) La densidad de los transportadores de monoaminas vesiculares, con ligandos específicos como la dihidrotetrabenazina.
- 3) La concentración de transportadores de dopamina, medible mediante el empleo de derivados de la cocaína y otras sustancias que se unen con alta afinidad al transportador DaT como ^{123}I -FP-CIT (o ^{123}I -ioflupano), ^{123}I - β -CIT, ^{123}I -IPT o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1.

La distribución cerebral de estos radioligandos permite apreciar características topográficas de los diversos procesos neurodegenerativos. Así, en estadios iniciales de la EP, se evidencia una disminución más marcada de los transportadores dopaminérgicos en la región posterior del putamen en comparación con el núcleo caudado⁷⁰⁻⁷¹. Se conoce que los pacientes desarrollarán características clínicas parkinsonianas si pierden en torno a un 60% a 70% de las neuronas de la sustancia negra, lo cual asocia una pérdida estimada de dopamina en el estriado de aproximadamente un 80%. Difiere sustancialmente de lo sucede en sujetos sanos, en los que se produce una

pérdida fisiológica de células nigroestriales aproximada de en torno a un 3,3% a un 8% por década⁶⁷.

En los parkinsonismos atípicos como PSP, AMS y DCB, aunque presentan cambios degenerativos de la vía nigroestriatal, éstos no se limitan exclusivamente a la neurona presináptica como sucede en la EP, sino que también se produce una afectación de la neurona postsináptica^{7,34}. Otro grupo diferente desde una perspectiva fisiopatológica lo constituirían aquellos pacientes afectados de TE, PV, PF o EA, en los que la vía nigroestriatal se mantiene indemne.

Así, las alteraciones descritas corroboran la utilidad de los procedimientos diagnósticos por imagen molecular, no sólo para poner de manifiesto la posible afectación nigroestriatal (producida tanto en el envejecimiento normal como en diversas situaciones patológicas), sino también para evaluar su severidad y la posibilidad de controlar la progresión de la enfermedad⁷².

4.1. ¹²³I-IOFLUPANO.

El ioflupano, FP-CIT o N-v-fluoropropil-2βcarbometoxi-3β-(4-Iodofenil) nortropano pertenece al grupo de compuestos derivados de la cocaína que se unen de forma reversible a los transportadores de dopamina DaT. La unión de esta sustancia con ¹²³I se conoce con el nombre de DaTSCAN® (GE Healthcare) y constituye un marcador de la integridad de los terminales presinápticos en neuronas dopaminérgicas nigroestriales.

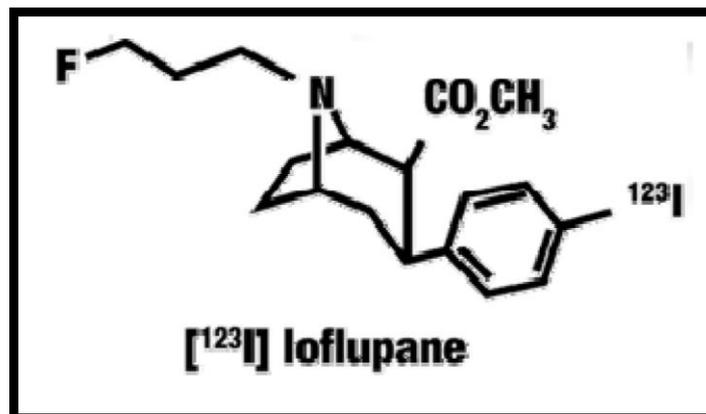


Figura 4. Estructura molecular del ioflupano⁶³.

Este radiotrazador fue aprobado por primera vez por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (actualmente Agencia Europea del Medicamentos) el 27 de julio de 2000⁷³.

La sustitución del enlace éster entre el tropano y las fracciones fenilo en la cocaína por un enlace estable carbono-carbono permite estabilidad metabólica y potencia la afinidad de unión a los DaT. La introducción del ^{123}I en la fracción fenilo incrementa aún más su afinidad de unión a los DaT, mientras que el enlace yodo-carbono en esta posición es suficientemente estable para resistir la desyodación in vivo⁷⁴. El ioflupano es rápidamente captado por el cerebro, alcanzando aproximadamente un 7% de la actividad inyectada a los 10 minutos. Aproximadamente un 30% de la actividad total cerebral se atribuye a la captación por el cuerpo estriado. A las 48 horas aproximadamente un 60% de la radiactividad inyectada será excretada por orina y un 14% por vía fecal⁷⁵.

Las indicaciones para las cuales está aprobada su utilización según las Guidelines de la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) y de la *Society of Nuclear Medicine* (SNM) son⁷⁰⁻⁷¹:

-Determinar la posible pérdida de terminales funcionales de neuronas dopaminérgicas en el estriado en pacientes con PCI. Ayuda a diferenciar el TE de otros síndromes parkinsonianos como la EP, AMS o la PSP aunque no es posible distinguir entre estas últimas patologías.

-Ayuda a diferenciar entre DCL y EA.

Otras potenciales indicaciones serían:

-Permite establecer un diagnóstico precoz de los parkinsonismos neurodegenerativos. La obtención de imágenes resulta así mismo adecuada para evaluar el déficit presináptico en la EP temprana.

-Evalúa la severidad de la enfermedad. La densidad de receptores DaT está relacionada con el estadio clínico y la severidad de la EP.

-Permite diferenciar a pacientes con parkinsonismos presinápticos de aquellos con otras formas de parkinsonismos, por ejemplo entre EP y PF.

La exploración aporta una valiosa información que facilita el manejo clínico del paciente, evitando la utilización de medicación innecesaria u otros procedimientos inadecuados. Desde su aceptación se han realizado multitud de estudios que reafirman el valor de este radiotrazador en la evaluación de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Su utilidad resulta hoy en día incuestionable, tal como se desprende de los recientes criterios diagnósticos de la MDS, considerando un criterio de exclusión para la EP la neuroimagen funcional normal¹.

El ^{123}I -ioflupano, además de su afinidad por los DaT, también presenta una unión más débil con los transportadores de serotonina (SERT), localizados en la membrana presináptica de las neuronas serotoninérgicas⁷⁶. Estos

transportadores predominan fundamentalmente en diencefalo (hipotálamo y tálamo), mesencefalo y sobre el puente.

Los efectos adversos relacionados con la utilización del ^{123}I -ioflupano son raros. Una reciente revisión de 10 ensayos clínicos llevados a cabo tras la aprobación del producto señala buenos resultados respecto a su seguridad y tolerancia⁷³. Se describen un total de 34 reacciones indeseables sobre una estimación de algo más de medio millón de dosis administradas. La mayoría fueron reacciones leves (náuseas, cefaleas, dolor en el sitio de la inyección...) con sólo dos casos más complicados, uno por epilepsia y otro por descenso en los niveles de sodio plasmático.

Reacción adversa	Incluida	No incluida	Total
Nº eventos serios	0	2	2
Eventos serios:			
Descenso de Na^+ plasmático		x	1
Epilepsia		x	1
Nº eventos no serios	18	14	32
Eventos no serios:			
Dolor en el sitio de la inyección	x		8
Biodistribución alterada		X	6
Hipersensibilidad	X		4
Cefalea	X		3
Náuseas	X		2
Síncope		X	2
Ansiedad		X	1
Sudoración fría		X	1
Disgeusia	X		1
Epístaxis		X	1
Dolor facial		X	1
Cuadro catarral		X	1
Sensación de opresión		X	1

Tabla 9. Relación de efectos secundarios (informes de seguridad espontáneos) en aproximadamente medio millón de dosis en un periodo de 13 años. "Incluida" hace referencia a si se menciona en la información de seguridad del producto.

4.1.1. Utilidad del ^{123}I -ioflupano en los PCI.

Desde su comercialización son múltiples los estudios que avalan la utilidad del ^{123}I -ioflupano y la tomografía SPECT en el estudio de los síndromes parkinsonianos de origen incierto. Algunos de ellos se mencionan a continuación.

Benamer y colaboradores⁷⁷ en 2003 realizaron un estudio sobre una población de 62 pacientes con sospecha de EP y 14 controles sanos, analizados mediante ¹²³I-ioflupano SPECT. Los pacientes se dividieron a su vez en dos grupos, uno que cumplía los criterios diagnósticos para EP con la escala UPDRS (n=38) y otro que no cumplía los criterios diagnósticos de EP o de TE aunque se sospechaba la presencia de alguna de las dos (n=24). Se excluyeron a aquellos sujetos con otras causas de parkinsonismo o temblor como los PP, el PV o el PF. La imagen sería catalogada como normal o anormal, calculando a su vez el ratio entre actividad específica e inespecífica. El estudio tuvo un seguimiento de 3 meses para tratar de confirmar los posibles diagnósticos. En los 24 pacientes que no cumplían con los criterios 10 (42%) tenían una evaluación SPECT visual anormal mientras que en 14 (58%) fueron normales. En los 38 pacientes con EP según criterios clínicos 33 (87%) fueron visualmente anormales. El diagnóstico clínico basal coincidió con los resultados de la imagen SEPCT en 51 de 62 casos (82%), que aumentaron de 56 a 62 casos (90%) con la modificación de siete diagnósticos clínicos transcurridos los 3 meses de seguimiento (con cegamiento de la SPECT). Las características diagnósticas rígido-acinéticas cardinales de la EP se correlacionaron adecuadamente con el déficit dopaminérgico en aquellos pacientes con clínicas leves y tempranas. Los autores de este trabajo finalmente afirmaron que cuando estas características clínicas son inciertas o el paciente no cumple con los criterios de diagnóstico clínico la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT pueden contribuir adecuadamente al proceso diagnóstico.

Catafau y su equipo de colaboradores⁶² llevaron a cabo un estudio multicéntrico en el año 2004 con el objetivo de diferenciar entre pacientes con parkinsonismos con pérdida de terminales presinápticos de aquellos sin base neurodegenerativa. Para ello analizaron el rendimiento diagnóstico de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT, demostrando un incremento en la confianza diagnóstica con esta técnica que permitió cambios en el manejo clínico hasta en un 72% de los pacientes.

Lorenzo Bosquet y colaboradores⁷⁸ realizaron un estudio retrospectivo sobre 52 pacientes con algún tipo de trastorno del movimiento a los que se les había realizado un SPECT con ¹²³I-ioflupano. Las imágenes fueron valoradas por dos especialistas en medicina nuclear con desconocimiento de la clínica. Todos los pacientes con TE y PF obtuvieron una exploración SPECT normal. La sensibilidad y especificidad que obtuvieron con la prueba fue de 90,47% y 100% respectivamente, por lo que aseguran que la exploración resulta adecuada para estudiar la integridad del sistema dopaminérgico además de permitir catalogar entre diferentes tipos de parkinsonismo.

Otro estudio, esta vez prospectivo en el que colaboraron diferentes países europeos⁷⁹, trató de identificar el grado de sobrediagnóstico clínico de EP en pacientes con PCI. Para ello sus autores plantearon como objetivo determinar la sensibilidad y la especificidad de la SPECT con ¹²³I-ioflupano respecto al *gold standard* establecido, basado en el diagnóstico clínico evolutivo a 36 meses del

diagnóstico inicial. La secuencia temporal de este trabajo contemplaba una primera etapa en la que se establecía un diagnóstico neurológico inicial a la vez que se obtenían imágenes funcionales mediante ^{123}I -ioflupano SPECT. A los 3 años se realizaría un nuevo SPECT y una reevaluación clínica por dos médicos especialistas en trastornos del movimiento. No se tuvieron en cuenta los resultados de imagen para llegar al diagnóstico clínico. Tampoco se consideró la información clínica (salvo la edad de los pacientes) para la interpretación de las imágenes. Los datos de este trabajo reflejan una sensibilidad del 93% y especificidad del 46% para el diagnóstico clínico inicial respecto al patrón de oro, mientras que para el estudio SPECT se obtuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%.

Covelli y colaboradores⁸⁰ analizaron en 2004 la utilidad clínica del ^{123}I -ioflupano sobre 30 pacientes con PCI. El resultado visual del estudio gammagráfico se clasificó como: normal (captación simétrica en el estriado), anormal (captación reducida del estriado unilateral o bilateral) o no diagnóstica (reducción de la captación en el estriado pero inespecífica). Las imágenes se correlacionaron a su vez con RM y TC. En 5 pacientes, la SPECT cerebral fue normal, lo que sugería que sus síntomas podrían estar relacionados con algún trastorno benigno como el TE. Dos pacientes tenían SPECT cerebral no diagnóstica, con hallazgos de RM y TC compatibles con enfermedad cerebrovascular subcortical. En los 23 pacientes restantes la captación anormal del estriado se correlacionó con datos clínicos, aumentando significativamente la probabilidad de EP. En estos pacientes, las exploraciones por RM y TC fueron normales o mostraron enfermedad cerebrovascular leve. Finalmente los autores concluyen afirmando que la ^{123}I -ioflupano SPECT resulta de utilidad en la práctica clínica para apoyar el diagnóstico de EP y distinguirla de otras alteraciones, de forma que podría contribuir tanto en el seguimiento como en el manejo terapéutico de estos pacientes.

En esta misma línea de argumentación cabe mencionar una revisión sistemática realizada en el año 2015⁵, la cual demostraba unos excelentes resultados en el estudio de pacientes con PCI con estos procedimientos de imagen. Consideran por tanto al ^{123}I -ioflupano SPECT una herramienta adecuada en el ámbito de las consultas especializadas, aportando una contribución eficaz en la evaluación de los síndromes clínicamente inciertos.

4.1.2. Limitaciones de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT.

A pesar de las ventajas anteriormente mencionadas, existen no obstante algunas limitaciones relacionadas con la utilización de esta molécula que deben tenerse en consideración:

-Por una parte la ^{123}I -ioflupano SPECT no permite distinguir entre los diferentes parkinsonismos neurodegenerativos (EP, PSP, AMS, DCB), al menos no existe una evidencia sólida que confirme esta distinción en la actualidad. Esto hace que en

ocasiones se deba recurrir a otros radiotrazadores como el IBZM (yodobenzamida) o la MIBG (metayodobencilguanidina) para contribuir a su distinción⁸¹.

-Por otro lado, existen pacientes con diagnóstico clínico de parkinsonismo degenerativo en los que la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT resulta normal. Estos casos se identifican con el acrónimo SWEDD (*Scan Without Evidence of Dopaminergic Deficit*), por lo que una imagen normal no descarta por completo la enfermedad. Este concepto ha generado a lo largo de los años mucha controversia, sin que se sepa aún a ciencia cierta su significado. Algunos autores sugieren una posible asociación con otras alteraciones, como déficits enzimáticos relacionados con la vía dopaminérgica⁶⁸.

Un estudio retrospectivo sobre la utilidad del ¹²³I-ioflupano en el diagnóstico diferencial de la EP y diversos síndromes tremóricos⁸² mostró un total de 12/85 pacientes (14%) con sospecha clínica de EP y estudio SPECT normal (SWEDD), coincidiendo con los datos reflejados en estudios similares, con porcentajes entre 11-15%. Sin embargo, este mismo trabajo demostraba la existencia de cuadros diversos con la reevaluación clínica: 2 pacientes con temblor distónico, 1 con remisión espontánea de los síntomas, 5 con respuesta positiva a la L-dopa (que permanecieron con diagnóstico incierto) y otros 4 en los que no se identificó ninguna enfermedad neurológica.

En una reciente revisión sistemática⁸³ los autores también plantean que la mayoría de estos SWEDD se deban a un diagnóstico clínico incorrecto, aunque en una pequeña proporción de pacientes sí podrían corresponderse efectivamente con EP, demostrado en base a determinados datos que lo apoyan como respuesta positiva a la L-dopa, progresión clínica o por evidencia genética. Afirman por tanto que es poco probable que los pacientes con SWEDD reflejen una sola entidad, aconsejando suprimir esta definición de forma genérica.

4.2. ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA IMAGEN SPECT.

4.2.1. Preparación del paciente⁷⁰⁻⁷¹.

Aunque no resulta necesaria ninguna medida especial para la realización de la exploración si resulta conveniente tener en cuenta algunas consideraciones: El paciente deberá permanecer con la cabeza inmóvil durante el tiempo de exploración (30-45 minutos), situación que en ocasiones resulta complicada incluso con la ayuda de mecanismos de sujeción. En este sentido, es importante aportar una información adecuada al sujeto sobre el procedimiento al que se le va a someter para lograr su máxima colaboración. En casos aislados se podría considerar utilizar sedación suave con benzodiazepinas, siempre bajo criterio médico, no por ello afectando a la calidad de la exploración.

La mayor parte de los pacientes en estudio por trastornos del movimiento presentan edad avanzada, siendo habitual el consumo de fármacos específicos para esta patología o relacionados con otras enfermedades concomitantes. Algunos fármacos tienen el potencial de alterar el resultado de la prueba, modificando la capacidad de unión del trazador con su receptor: cocaína, anfetamina, metilfenidato, bupropión, fentanilo y algunos anestésicos pueden disminuir la unión del ioflupano al DaT. El grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) pueden producir por el contrario un incremento en la unión con el transportador, aunque no interferirían en la interpretación visual. Fármacos antiparkinsonianos como la L-dopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO-B, amantadina e inhibidores de la COMT, utilizados en dosis estándar, no interfieren significativamente. Tampoco parece que influyan otros fármacos como los inhibidores de la colinesterasa y los neurolépticos⁸⁴.

Con el objetivo de proteger y bloquear la glándula tiroides de la captación del ¹²³I se recomienda la administración oral, al menos una hora antes de la inyección del trazador, de una solución de perclorato potásico en una sola dosis de 400 mg o bien yoduro potásico (lugol) equivalente a 100 mg de yoduro⁷⁰⁻⁷¹.

Hasta la fecha no se tiene constancia alguna de reacciones alérgicas con este radiotrazador, tampoco en pacientes con alergia conocida al yodo. Esta circunstancia se podría explicar por la baja cantidad absoluta de este elemento en la molécula (en el orden de nanogramos). Sólo el embarazo constituye la única contraindicación absoluta.

4.2.2. Adquisición de imágenes.

El estudio deberá iniciarse entre 3 y 6 horas tras la administración intravenosa de 111-185 Mbq de ¹²³I-ioflupano, para lograr una correcta biodistribución del trazador. Para mayor reproductibilidad y minimizar la variabilidad inter- e intraobservador se recomienda que cada centro utilice siempre el mismo intervalo temporal entre inyección y adquisición de imágenes.

En decúbito supino se procurará posicionar la cabeza del paciente centrada y lo más recta posible, incluyendo estriados y corteza occipital en el campo de visión. En caso contrario se podrían reorientar las imágenes con el posterior procesado, siempre que al menos el paciente haya permanecido inmóvil durante la exploración.

Es recomendable que los tomógrafos SPECT sean multicabezal (figura 5) o en todo caso equipos dedicados al estudio del cerebro. Los cabezales detectores deberán completar un giro circular alrededor de la cabeza del paciente, ajustándose al perímetro craneal mediante un radio de giro lo más corto posible (11- 15 cm), para lograr de esta manera una buena resolución de imagen. El tipo

de movimiento aconsejable es "paso y disparo", con un ángulo de paso de 3° y 45 segundos por cada uno, hasta cubrir los 360° de rotación alrededor de la cabeza (180° para cada detector en caso de doble cabezal; 120° en los equipos de tres cabezales).

Los colimadores que permiten una mejor relación entre la sensibilidad y resolución son aquellos que disponen geometría en abanico (*fan-beam*), con una eficiencia de detección en torno a 1,5 ó 2 veces superior a la del colimador de agujeros paralelos.



Figura 5. Gammacámara de triple cabezal detector " Philips-Picker Prism 3000".

La ventana de energía se centrará en el fotopico de 159 keV $\pm 10\%$ característico del ^{123}I , con una matriz de unos 128 x 128 píxeles o mayor. En ocasiones puede ser necesaria la aplicación de un factor de zoom. Se requiere un mínimo de 1,5 millones de cuentas para la obtención de imágenes de calidad⁷¹.

4.2.3. Procesamiento de imágenes.

Una vez finalizada la exploración resulta de utilidad la revisión de los datos "en bruto" (*raw data*), sin procesar, ya sea en modo cine o mediante la visualización de sinogramas y linogramas. Se comprobará si existen movimientos del paciente o cualquier artefacto de imagen que dificulte la interpretación del estudio. Pequeños movimientos podrían ser corregidos con algoritmos de corrección. Para mayores desplazamientos habría que considerar la repetición completa del estudio.

La reconstrucción se puede realizar mediante métodos iterativos o con retroproyección filtrada. Se requieren filtros de tipo paso-baja (como el Butterworth) que preserven la linealidad de respuesta a la tasa de contaje. El filtrado incluirá un pre-filtrado bidimensional de los datos de proyección o un post-filtrado tridimensional a los datos reconstruidos.

Para evitar distorsiones en la imagen producidas por la absorción y dispersión fotónica tisular es recomendable realizar la corrección por atenuación, ya sea con tomografía computerizada (TC) simultánea o mediante el método de Chang, que utiliza una corrección homogénea calculada a partir de la delimitación de los límites del órgano estudiado (coeficiente de atenuación $0,11 \text{ cm}^{-1}$)⁸⁵.

El siguiente paso consistiría en la reorientación de las imágenes en los tres planos del espacio (axial, coronal y sagital). La proyección transversal debe seguir un plano definido que permita valorar los estriados en su máxima amplitud longitudinal, imprescindible para lograr una correcta valoración visual y para poder utilizar correctamente los diferentes métodos de semicuantificación. Se deberá utilizar una referencia estándar fronto-occipital que pueda ser reproducible, como la línea comisural anterior-posterior utilizada en los estudios de resonancia magnética (RM) o como el plano cantomeatal habitualmente empleado en estudios TC.

5. ANÁLISIS Y CUANTIFICACIÓN DE LA IMAGEN FUNCIONAL.

5.1. Valoración visual.

En la práctica clínica habitual la valoración visual constituye el método de interpretación más utilizado por su sencillez y buenos resultados diagnósticos⁸⁶.

El estriado normal (figura 6) presenta una morfología a modo de coma o semiluna en el plano transversal, semejante en cada hemisferio. Suele ser simétrico y de contornos bien definidos. Discretas asimetrías podrían encontrarse en variantes anatómicas de la normalidad o producto de una incorrecta reorientación de las imágenes.

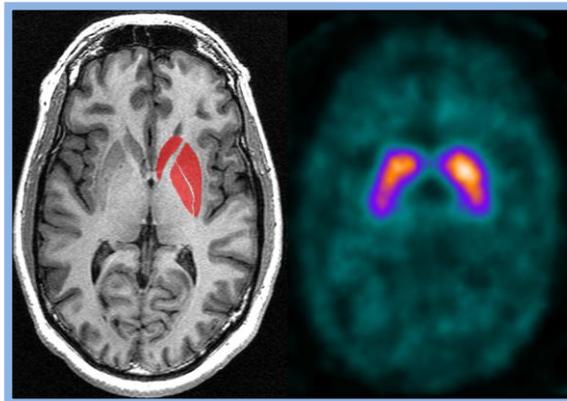


Figura 6. Estriado normal con imagen RM (Izquierda) y ¹²³I-ioflupano SPECT (derecha).

La alta avidéz que muestra el estriado por el radiotrazador se debe a la elevada concentración de terminaciones dopaminérgicas que posee. En el resto

del cerebro sucede lo contrario, mostrando una actividad inespecífica de escasa magnitud. Estas características de distribución proporcionan un alto grado de contraste, permitiendo la obtención de imágenes adecuadas para el diagnóstico.

Metodológicamente la interpretación de la imagen mediante la valoración visual contemplaría los siguientes aspectos⁷⁰⁻⁷¹:

- 1) Relación de intensidades entre la captación estriatal y la del resto del cerebro.
- 2) Valoración morfológica y posibles asimetrías entre ambos estriados.
- 3) Predominancia topográfica de los posibles hallazgos encontrados.

Como ya se comentó se necesita analizar el estriado completo en su máxima longitud para lograr una adecuada interpretación de la imagen, utilizando de forma habitual la selección de una serie de cortes transversales que alinean el hueso frontal con el occipital. La normalidad gammagráfica se considera cuando la captación sobre los núcleos basales (caudado y putamen) resulta homogénea, significativa y prácticamente simétrica, conservando la morfología anatómica del cuerpo estriado.

Desviaciones del patrón normal como claras asimetrías, baja relación entre la actividad específica/no específica o disminución regional de la captación se consideran patológicas, acordes con una disminución de la densidad de transportadores dopaminérgicos de origen neurodegenerativo³⁴.

En la EP suele ser habitual encontrar un patrón de distribución característico, siendo frecuente la existencia de un gradiente de hipocaptación pósterio-anterior más acusado en el estriado contralateral a la extremidad afectada⁸⁷.

Actualmente no existen criterios de clasificación visual consensuados que se puedan utilizar de forma generalizada. Algunos autores utilizan sin embargo sus propias pautas en función del estudio que se trate:

-En el año 2000, Benamer y colaboradores⁸⁶ establecen diferentes grados de interpretación visual de la imagen: Normal=Captación completa bilateral y simétrica de caudados y putámenes; Anormal grado 1=Captación asimétrica con disminución exclusiva en putámenes, con captación normal o casi normal en el putamen de un hemisferio y reducción más marcada en el putamen contralateral; Anormal tipo 2: Reducción significativa bilateral en putámenes con actividad confinada en los núcleos caudados; Anormal grado 3=Virtual ausencia de captación bilateral, afectando a caudados y putámenes.

-En 2002, Walker y colaboradores⁸⁸ utilizaron sin embargo un sistema de puntuación para clasificar los estudios. 0=Normal; 1=Discreta reducción de

actividad en alguna de las estructuras (caudados o putámenes); 2=Reducción significativa en alguna de las estructuras.

-En 2004, Catafau y colaboradores⁶² diferenciaban entre Normal y Anormal, dividiendo este último en tres subgrupos: el tipo 1, que se correspondería con captación asimétrica, con disminución de la actividad en el putamen de un hemisferio; tipo 2, con reducción simétrica en ambos putámenes; y tipo 3, con una reducción drástica de la captación estriatal, con significativa disminución de la relación señal/fondo.

-En 2007, Ortega y colaboradores⁸⁹ establecieron exclusivamente una diferenciación entre Normal y Anormal.

Si bien no suele ser difícil la distinción entre imagen normal y anormal es importante matizar la subjetividad de esta interpretación, que resulta dependiente del observador y de su experiencia en el campo de estudio⁹⁰.

Algunas situaciones como enfermedad incipiente, hipocaptaciones estriatales en el límite inferior de la normalidad, la necesidad de realizar evaluaciones de seguimiento, modificaciones relacionadas con la edad o bien patrones de captación no habituales plantean serias dificultades en la interpretación de la imagen que resultan difíciles de asumir con la simple interpretación cualitativa del estudio.

5.2. Valoración semicuantitativa.

El apoyo de sistemas de cuantificación de la imagen funcional persigue solventar las limitaciones anteriormente expuestas, mediante la obtención de una serie de datos objetivos que ayudan a precisar el diagnóstico. Estos métodos están avalados por las principales sociedades científicas permitiendo minimizar las potenciales fuentes de error que se producen con la valoración exclusivamente cualitativa⁷⁰⁻⁷¹.

La cuantificación absoluta de los DaT requeriría el planteamiento de un estudio cinético completo, con extracción de sangre arterial de forma invasiva y adquisición de imágenes SPECT dinámicas, lo cual es poco práctico en un entorno clínico. Por ello se han propuesto otras alternativas que contemplan la utilización de protocolos de estudio en condiciones de equilibrio, haciendo uso de los procedimientos de semicuantificación⁹⁰.

La medición semicuantitativa viene definida por la relación entre regiones con alta densidad de transportadores DaT (captación estriatal) respecto a otra región de referencia (captación inespecífica), habitualmente corteza occipital. La intensidad de señal en esta última dependerá a su vez de la actividad vascular circulante del radiotrazador así como de la presencia de receptores serotoninérgicos, los cuales muestran una afinidad próxima al 20% por el ¹²³I-ioflupano⁹¹.

El porcentaje de unión específica (SBR o "*specific binding ratio*" en lengua anglosajona) es un índice que indica esta unión específica del trazador a los DaT, cada vez más utilizado por su adecuada correlación con parámetros cinéticos precisos. Vendría definido por la siguiente fórmula⁹²:

$$\text{SBR} = \frac{(\text{cuentas en la unión específica}) - (\text{cuentas en unión no específica})}{(\text{cuentas en unión no específica})} = \frac{(\text{cuentas en unión específica})}{(\text{cuentas en unión no específica})} - 1$$

Los métodos de semicuantificación más ampliamente utilizados por su sencillez son los sistemas que utilizan la delimitación de ciertas regiones de interés (ROIs). Estas áreas se aplican sobre la imagen SPECT reconstruida, una vez comprimidos todos los cortes en los que se observen actividad dopaminérgica específica. En cada una de las regiones de interés se realiza la normalización por superficie (cuentas/pixels), expresándose los resultados mediante cocientes de actividad, ajustados a datos similares de una población control de sujetos sanos.

Existen dos formas de proceder para la delimitación de las ROIs:

- 1) Mediante trazado manual por personal experimentado.
- 2) Utilizando ROIs estandarizadas de forma semiautomática con la ayuda de softwares específicos.

No obstante, ninguno de estos procedimientos queda exento de inconvenientes. El primero resulta dependiente de la subjetividad intra e interoperador, ya que los índices de cuantificación obtenidos van a variar en función del tamaño, forma y posicionamiento del área dibujada. Por otra parte, la delimitación de ROIs estandarizadas conseguiría reducir el tiempo de análisis aunque sólo lograrían disminuir en parte la subjetividad, llegando a ser un método altamente arbitrario en casos de escasa captación estriatal⁷⁰.

Una posible solución a estos problemas sería utilizar pruebas de imagen estructural de apoyo, como el co-registro la imagen gammagráfica con RM, para poder establecer ROIs de forma individualizada para cada paciente. Sin embargo, esta opción implica la utilización de recursos que no siempre están disponibles.

A lo largo del tiempo se han propuesto diversos métodos de semicuantificación⁹³, sin que haya sido posible hasta la fecha consensuar definitivamente ningún procedimiento estándar que permita obtener resultados con validez general. Tradicionalmente han sido varias las causas que impiden lograr este cometido:

- 1) La dificultad en obtener un adecuado grupo de sujetos sanos clasificados por edad y sexo, que permitan la obtención de datos de normalidad⁹⁴

2) Las posibles diferencias raciales respecto al porcentaje de unión específica⁹⁴⁻⁹⁵

3) La diversidad de herramientas utilizadas para el estudio de imagen, que variarán en función del hospital y del equipamiento disponible incluyendo: tipos de gammacámaras, colimadores, parámetros de reconstrucción, corrección por atenuación...

5.2.1. Diversos sistemas de análisis mediante semicuantificación.

5.2.1.1. Delimitación de ROIs en diferentes áreas cerebrales.

En el estudio del parkinsonismo con ¹²³I-ioflupano SPECT algunos autores han planteado la posible influencia de la variable captación en áreas cerebrales no específicas (o con distinta expresión de SERT) sobre la exactitud diagnóstica de la prueba. Ortega y colaboradores⁹⁶, en un estudio retrospectivo sobre 46 pacientes, utilizaron diferentes índices de valoración comparando la actividad estriatal respecto a cerebelo, occipital y mesencéfalo. Estos autores concluyen que el área occipital constituye la región con mayor capacidad discriminativa (Sensibilidad 84%, Especificidad 89%) a la hora de determinar un parkinsonismo de tipo neurodegenerativo.

Otros trabajos aplican la totalidad del volumen cerebral extra-estriatal incluido en las imágenes de análisis para la obtención del SBR, como el realizado por el grupo de Tossici-Bolt⁹⁹. La razón principal que alegan para esta elección es que la captación no específica dentro del ROI estriatal y en las diversas subregiones de la sustancia gris muestra un grado variable de heterogeneidad entre sujetos. Además de que el efecto de volumen parcial puede causar 'borrosidad' de los recuentos en la sustancia gris del espacio ventricular, llegando en ocasiones a ser prácticamente indistinguibles, lo que dificulta el uso de regiones de corteza occipital o frontal con confianza.

En esta misma línea argumental Sherfler y colaboradores⁹³ también intentaron caracterizar la integridad del sistema dopaminérgico en todo el volumen cerebral para diferenciar entre EP y la variante parkinsoniana de la AMS. Este y otros autores sostienen la hipótesis de que la diferente afinidad extra-estriatal por el ioflupano puede contribuir al diagnóstico diferencial de los diferentes parkinsonismos. En un reciente estudio publicado en el *Journal of Nuclear Medicine*, Joling y colaboradores⁹⁷ afirman que la afinidad específica por los DaT e inespecífica por los SERT es significativamente más baja en la variante parkinsoniana de la AMS y en la PSP que en la EP o en la variante cerebelosa de la AMS.

Sin embargo este estudio plantea una serie de limitaciones. Entre ellas se encuentran: la limitada resolución de los equipos SPECT, que pueden impedir la medición adecuada de pequeñas áreas cerebrales como el hipotálamo; el

pequeño tamaño muestral del grupo de pacientes con AMS y PSP; el diseño del estudio, con un análisis de tipo retrospectivo y la ausencia de correlación estructural con RM, que impide diferenciar entre la pérdida de receptores DaT por causas degenerativas de una posible atrofia local.

5.2.1.2. Cuantificación basada en algoritmos automáticos.

Desde hace años se viene planteando la posibilidad de utilizar algoritmos automáticos para la delimitación y análisis de las áreas de interés en el estudio de la ^{123}I -ioflupano SPECT. En 1998 Booij y colaboradores⁹⁸ intentaron analizar la fiabilidad y la reproducibilidad de la prueba en sujetos controles sanos y en pacientes con EP, comparando la delimitación convencional respecto a estos procedimientos.

Una primera parte de su estudio consistía en el análisis convencional mediante ROIs, realizado por un mismo investigador experimentado, en la que se calculaba el porcentaje de captación estriatal (promedio de lados izquierdo y derecho) respecto a captación no específica. Para ello utilizaron dos cortes sumatorios que representaban la zona de máxima intensidad estriatal, empleando una plantilla estándar con ROIs construidas manualmente según un atlas estereotáctico, incluyendo regiones estriatales y de corteza occipital.

La aplicación del algoritmo automático mencionado constituía otra etapa del estudio. En este caso el análisis se realizaría mediante delimitación de VOIs, posicionados automáticamente en la imagen. Se creó una plantilla para estos volúmenes en cortes consecutivos de un atlas estándar estereotáctico. Se asignó a su vez una matriz de transformación, con parámetros de rotación y traslación para cada VOI. Estos se posicionarían automáticamente en la imagen ajustando la matriz correspondiente por métodos simples para minimizar el coste de procesamiento matemático. El ajuste de las matrices se delimitó de tal forma que las VOIs occipitales se posicionaran en la imagen inferior a las VOIs estriatales y éstas considerando su lateralidad.

Los autores demuestran que la técnica de cuantificación desarrollada, completamente automatizada e independiente del operador, resultó ser tan fiable como la técnica de ROIs para analizar la densidad de transportadores de dopamina en el estriado. Así mismo sugirieron que estos métodos de análisis de la imagen podrían resultar de utilidad en estudios clínicos rutinarios y especialmente en estudios longitudinales.

En el año 2006 Tossici-Bolt y colaboradores⁹⁹ propusieron una cuantificación mediante ROIs, teniendo en consideración el efecto de volumen parcial para el cálculo del porcentaje de captación específica. Para ello utilizan una imagen sumatoria del estriado, creada a partir de todos los cortes que lo incluyen mediante un proceso automatizado que evitaba la subjetividad del operador.

Para el análisis se incluyeron "bloques" de unos 44 mm de espesor centrados en la zona de intensidad más alta a nivel estriatal. El algoritmo utilizado permitía la colocación manual de dos ROIs preformadas en la imagen sumatoria, para los estriados derecho e izquierdo, con forma y dimensiones estandarizadas. El proceso utilizaba una técnica umbral basada en el valor máximo de conteo en la zona de captación no específica. Para ello se enmascaraba previamente el estriado completo, estableciendo sus cuentas a cero. La imagen resultante, con captación no estriatal o inespecífica, se sometería a un suavizado en tres ocasiones para reducir fluctuaciones estadísticas.

Mediante un estudio retrospectivo sobre exploraciones normales (N=25) y anormales (N=30), clasificadas en base al diagnóstico clínico con apoyo de la imagen, intentaron demostrar la variabilidad intra e interoperador con esta técnica, para evaluar su utilidad clínica. Esta variabilidad fue medida mediante el coeficiente de variación (COV).

Según sus autores, el método descrito proporcionó un índice preciso que se correlacionaba adecuadamente con los hallazgos clínicos. La variabilidad introducida por el operador fue del orden de un 4% siendo la técnica altamente reproducible. Un punto de corte de aproximadamente 4.5 se identificó para el porcentaje de captación específica, separando los grupos diagnósticos de normal/anormal con una concordancia del 95%. Sin embargo, este valor de corte se basó en imágenes corregidas por atenuación pero no por dispersión.

5.2.1.3. SPM.

El *Statistical Parametric Mapping* (SPM; *Wellcome Department of Cognitive Neurology. London, UK* . <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) consiste en un paquete de software diseñado para el análisis de secuencias de datos de imágenes cerebrales. Se trata de una herramienta que valora de forma objetiva la imagen funcional con la finalidad de probar hipótesis diagnósticas, utilizando para ello la construcción y evaluación de procesos estadísticos extendidos espacialmente.

Su enfoque es tridimensional, basado en vóxeles, asumiendo modelos estadísticos paramétricos para cada vóxel. Durante el procesado informático las imágenes deben ser realineadas, normalizadas espacialmente en un espacio estándar y finalmente suavizadas.

El realineamiento consiste en aplicar una serie de traslaciones y rotaciones a las imágenes adquiridas, para corregir finalmente la diferencia de posición de la cabeza del sujeto dentro del equipo.

Con la normalización espacial se establece una correspondencia entre los datos de distintos sujetos y un espacio anatómico estándar, permitiendo analizar los resultados vóxel a vóxel. Durante esta fase se realiza una deformación elástica

de las imágenes para que lleguen a coincidir con el patrón anatómico estandarizado, por lo que éstas deben de ser suficientemente parecidas al patrón utilizado. Entre los diferentes patrones anatómicos utilizados destacan el conocido como "espacio de Talairach" ¹⁰⁰ u otros métodos más actuales como el sistema de coordenadas propuesto por el Instituto Neurológico de Montreal, que está reemplazando en gran medida al anterior¹⁰¹.

El filtrado consiste en un proceso informático que permite el suavizado de las imágenes adquiridas. Los vóxeles se promedian con sus vecinos en función del denominado FWHM (*Full Width at Half Maximum*). A mayor FWHM mayor suavizado. Los objetivos del suavizado son los siguientes:

- 1) Aumentar la relación señal/ruido.
- 2) Garantizar que los cambios entre sujetos se presenten en escalas suficientemente grandes como para ser anatómicamente significativas.
- 3) Ajustar las imágenes a un modelo de campos gaussianos.

Una vez concluidos los pasos descritos se podrá realizar el análisis estadístico. A modo de resumen los puntos clave del SPM consisten en la elección del método de normalización en intensidad, la normalización espacial, el sistema de coordenadas empleado y la interpretación de la significación estadística de los resultados¹⁰².

Este método de cuantificación ha demostrado ser más efectivo que aquellos que utilizan la delimitación de ROIs¹⁰³, resultando especialmente útil para la obtención de datos objetivos en estudios multicéntricos o en la valoración evolutiva de la enfermedad.

García-Gómez y colaboradores¹⁰⁴ en 2013 plantearon la posibilidad de aplicar una plantilla específica para la exploración ¹²³I-loflupano SPECT. La argumentación en la que se basaron fue que esta opción no era posible con la versión 5 del SPM, resultando de dudosa utilidad otras plantillas que brindaba el software como la de perfusión cerebral o de metabolismo.

Para su estudio utilizaron dos grupos:

-Uno formado por 26 sujetos sin evidencia de patología neurodegenerativa nigroestriatal, seleccionados de forma retrospectiva para la elaboración de la plantilla.

-Otro para su validación, constituido por 60 pacientes: 30 con EP idiopática con afectación del hemisferio derecho y 30 con TE.

Finalmente afirmaron la eficacia del método propuesto, elaborado a partir de una normalización inicial con la plantilla T1 (T1.nii), con la que obtuvieron una adecuada normalización espacial y una excelente correlación con otros dos métodos de cuantificación analizados: ROIs individualizadas y un método automático de semicuantificación (*Brass v3.5, Hermes Medical Solutions Inc.*).

5.2.1.4. Otros softwares específicos.

En los últimos años se han desarrollado una serie de softwares comerciales que permiten la colocación automática y semiautomática de ROIs o VOIs¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Entre ellos se encuentran el Registro y Análisis Cerebral (BRASS, Hermes Medical, SE); EXINI DAT (EXINI Diagnostic, SE); DaTView software (Nihon Medi-Physics) y DaTQUANT (GE Healthcare) que cuantifican automáticamente la captación estriatal en cada hemisferio así como en diferentes subregiones, ajustando los datos del paciente a una plantilla con áreas de interés predefinidas.

Todos estos sistemas permiten obtener información sobre subregiones estriatales entre caudado y putamen, permitiendo evaluar el grado de degeneración en fases tempranas de la enfermedad. Algunos consideran para la cuantificación exclusivamente una serie de cortes bidimensionales (2D), llegando a mostrar una precisión muy semejante a la delimitación manual¹⁰⁷. Los métodos que utilizan imágenes tridimensionales (3D) tienen la ventaja de un menor tiempo de procesado, menor dependencia de la subjetividad del observador y mayor reproductibilidad respecto a las técnicas cuantitativas manuales.

Uno de los softwares desarrollados para la segmentación automática estriatal de especial interés es el conocido con el nombre de "BasGan"¹⁰⁵, el cual estuvo disponible durante algún tiempo de forma gratuita en la Web de la Asociación Italiana de Medicina Nuclear (AIMN). El algoritmo del BasGan utiliza una plantilla estriatal tridimensional de alta definición, derivada del atlas de Talairach, contribuyendo a la evaluación de la ¹²³I-ioflupano SPECT mediante la estimación de valores semicuantitativos para cada núcleo basal, comparando finalmente los resultados con una base de datos de sujetos sanos.

Este software no necesita co-registro con RM por lo que, tal como afirman sus creadores, puede ser utilizado de forma generalizada en todos los departamentos de Medicina Nuclear. Entre sus características destacan las siguientes¹⁰⁸:

- 1) Analiza imágenes DICOM tras la reconstrucción transaxial.
- 2) Dibuja automáticamente un volumen tridimensional (VOI) sobre cada núcleo basal y sobre otra área inespecífica cerebral.
- 3) Determina valores de captación/potencial de unión a nivel estriatal.

4) Compara automáticamente los valores de cada núcleo basal con una base de datos de referencia de sujetos sanos con diversas edades, ayudando así a determinar los valores ajustados por edad para cada región analizada.

Desde su creación en el año 2007¹⁰⁵ varios grupos han mostrado su utilidad. Una de las iniciativas más importantes fue la realizada a propuesta del Comité de Neuroimagen de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear. Mediante el estudio multicéntrico "ENC-DAT"¹⁰⁹, realizado en 13 centros de 10 países europeos, se intentó establecer una base de datos de normalidad para la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT. La estrategia fue utilizar un número elevado de sujetos sanos (152 voluntarios) entre 20 y 83 años, en los que previamente se descartó patología en base a una serie de criterios: estudios con RM, examen neurológico, test cognitivos, análisis de orina para descartar consumo de tóxicos o embarazo e incluso cuestionarios de salud. En este trabajo los autores concluyen que el software BasGan fue capaz de obtener resultados más consistentes que los obtenidos con el método convencional de delimitación de ROIs.

En el año 2014 Skanjeti y colaboradores¹⁰⁸ llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre 78 pacientes con síntomas iniciales sospechosos de enfermedad neurodegenerativa. Tras un periodo de seguimiento de 4 años demostraron unos niveles elevados de exactitud y reproductibilidad utilizando la versión 2 de este software. Remarcan su eficacia principalmente sobre los casos dudosos, demostrando su potencial para ayudar en el diagnóstico de la EP.

Dos años más tarde este mismo autor junto a otros colegas¹¹⁰ publicaron un estudio multicéntrico sobre un total de 220 pacientes con síntomas iniciales sospechosos de síndrome parkinsoniano, en el que planteaban los siguientes objetivos:

- 1) Comparar los datos obtenidos de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT a través del análisis semicuantitativo, con apoyo de software específico y con corrección de atenuación por fantoma.
- 2) Valorar la precisión de los datos semicuantitativos.
- 3) Identificar el umbral con la mejor exactitud, sensibilidad y especificidad.

Finalmente indicaron haber identificado un umbral único y preciso para todos los centros con niveles altos de sensibilidad (86%) y especificidad (89%). Concluyen afirmando que la estandarización del ¹²³I-ioflupano SPECT evaluada con BasGan, normalizada por edad y corregida por equipo, mostraba unos altos niveles de precisión, con resultados similares independientemente del centro en el que se realizara. Con estos argumentos indican la necesidad de que este tipo

de análisis de imagen estén disponibles y se utilicen en los centros que realicen exploraciones de este tipo.

5.2.1.5. Co-registros con pruebas de imagen radiológicas.

Como se ha mencionado anteriormente, la escasa actividad específica del ^{123}I -ioflupano en la EP u otros parkinsonismos degenerativos pueden conducir a errores en el caso de emplear plantillas específicas sin información estructural.

Trabajos como el de Yokoyama y colaboradores⁹² proponen la introducción de la tomografía computerizada del SPECT-TC para evitar problemas similares. Argumentan que estos equipos están disponibles en la mayoría de hospitales, siendo más accesibles que la RM para realizar co-registros.

En este trabajo se compararon tres métodos de análisis:

- 1) La utilización del TC como guía para la colocación de VOIs específicas estriatales e inespecíficas en el lóbulo occipital, mediante la utilización de un algoritmo algebraico.
- 2) El programa DaTVIew, que consiste en un método sencillo de análisis cuantitativo de la imagen, con la capacidad de reducir el efecto de volumen parcial pero que no incluye información estructural.
- 3) El programa DaTQUANT que tampoco incluye información estructural individualizada pero si una estandarización basada en plantillas anatómicas.

De los tres métodos analizados el método de normalización anatómica guiada por TC y combinada con la delimitación de VOIs proporcionó según sus autores una mejor discriminación respecto a los otros métodos expuestos entre pacientes con EP y otros parkinsonismos sin degeneración de la vía nigroestriatal (TE, PF, PS..).

6. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO ASISTIDOS POR ORDENADOR O COMPUTER AIDED DIAGNOSIS (CAD).

Cada vez son más los trabajos de investigación que plantean la utilización de herramientas de clasificación de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT en base a algoritmos de inteligencia artificial¹¹¹. Los sistemas CAD, o diagnósticos asistidos por ordenador (*Computer Aided Diagnosis*) contribuyen al proceso diagnóstico calculando diversos valores de corte correspondientes a varios parámetros relacionados con la exploración. Así mismo permiten evaluar la posible correlación entre información clínica y las distintas patologías.

Estos métodos de diagnóstico fueron desarrollados a partir de la teoría del aprendizaje estadístico inicialmente introducido por Vapnik y Chervonenkis

en la década de los años setenta¹¹². Las múltiples técnicas propuestas a lo largo del tiempo se pueden dividir de forma genérica entre las que utilizan métodos estadísticos univariados o multivariados¹¹³.

Los métodos univariados analizan cada vóxel independientemente, sin considerar la interacción entre ellos, destacando al SPM como el procedimiento más relevante y ampliamente utilizado¹¹⁴ (ver apartado 5.2.1.3 de esta Introducción).

Por el contrario, los métodos multivariados utilizan grupos de vóxeles vecinos como un sólo dato. Estos procedimientos presentan a su vez dos modalidades: los basados en la textura y otros consistentes en algoritmos de aprendizaje automático, destacando entre estos últimos los árboles de decisión en métodos de re-muestreo¹¹⁵, las redes neuronales artificiales (y su modelo de perceptrón)¹¹⁶ y las máquinas de vectores de soporte (SVM, del inglés *Support Vector Machine*)¹¹⁷. A su vez, existen numerosas teorías para la validación estadística de los resultados provenientes del ajuste de estos variados clasificadores y regresores estadísticos.

Las SVMs han demostrado su utilidad en muchos campos como la ingeniería, la biología y medicina. Su principal aplicación en este último campo se ha centrado tradicionalmente en la bioinformática. En el caso de la neuroimagen el procedimiento se iniciaría mediante un proceso estandarizado de corrección y de normalización de las imágenes obtenidas sobre una plantilla o espacio de referencia (como el definido en el estándar del Instituto Neurológico de Montreal [MNI])¹¹⁸. El análisis de estos datos servirá para capacitar finalmente a la SVM, permitiéndole discriminar entre controles normales y sujetos patológicos a través de diversos procedimientos estadísticos de validación como son el dejar uno fuera, K-pliegues, etc.

Los algoritmos de las SVM pertenecen a la familia de los clasificadores lineales. Típicamente, los datos se representan en forma de vectores en un espacio N-dimensional, representando características que contiene la información relevante del sujeto procesado. La tarea de la SVM es construir mediante entrenamiento un hiperplano de separación óptimo entre positivos/negativos o casos/controles, de manera que este hiperplano esté dotado con capacidad predictiva, cuando un nuevo patrón (sometido al mismo preprocesado) quede representado en este espacio N-dimensional. Dependiendo del semi-espacio en el que quede enmarcado el nuevo patrón, así será la etiqueta asignada al individuo bajo test (positivos/negativos o casos/controles).

De esta manera, los diferentes procedimientos informáticos basados en estos paradigmas, son capaces de obviar la subjetividad intrínseca producida por el análisis visual del especialista en cuestiones tan importantes como la normalización de las imágenes o la señalización de regiones relevantes, obviando el "ojo clínico" del experto. Poseen además la ventaja de su robustez y sencillez

en su aplicabilidad, llegando a superar el 90% de precisión en el reconocimiento de ciertas patologías como la EP.

Un problema habitual que plantea el manejo de la imagen digital (como la obtenida en los procedimientos de Medicina Nuclear) consiste en la importante cantidad de datos que proporciona, que pueden llegar a ser frecuentemente redundantes, no representativos o sin validez de cara al diagnóstico. Resulta de interés por tanto disponer de herramientas específicas que permitan reducirlos sin una pérdida sustancial de la información relevante. Los datos pre-procesados y la reducción descrita resultan de utilidad antes de aplicar los diferentes algoritmos de aprendizaje automático ya que permiten una más segura y rápida clasificación, regresión y tareas de agrupamiento¹¹¹.

Algunos autores han propuesto, desde el punto de vista de la clasificación y la discriminación de clases bajo estudio, la utilización de diversos métodos para reducir la dimensionalidad basados en la extracción y selección de características relevantes: PLS (*Partial Least Squares*), PCA (*Principal Components Analysis*), ICA (*Independent Component Analysis*), GMM (*Gaussian Mixture Model*)¹²⁰.

Segovia y colaboradores en 2012, propusieron la extracción de características basadas en la obtención de una matriz de “scores” y “loadings” maximizando la covarianza de datos y etiquetas. Para ello consideraron tanto las particularidades individuales de los sujetos como los diversos modelos de neurodegeneración representados como vectores cerebrales o PLS brains. Estos métodos posibilitan el análisis por separado de cada hemisferio cerebral, permitiendo realizar diagnósticos correctos cuando el proceso degenerativo afecta exclusivamente a uno de los estriados, tal como puede suceder en estadios iniciales de la EP¹²¹.

Martínez-Murcia y colaboradores¹²² publicaron en 2014 un estudio en el que utilizaron estrategias de validación cruzada mediante características basadas en textura y matrices de co-ocurrencia, para llegar así a caracterizar los patrones de normalidad y de EP. Sus resultados obtuvieron una precisión, sensibilidad y especificidad de la prueba del 93,8%, 93,5% y del 94% respectivamente.

Augimeri y colaboradores¹²³ en 2016 realizaron un estudio sobre 31 pacientes con diagnóstico probable de EP y 12 controles. Utilizando el clasificador SVM alcanzaron un 100% de precisión en la distinción de ambos grupos, afirmando además haber demostrado una relación lineal y una tendencia exponencial entre las características estructurales y funcionales del estriado respecto a la puntuación motora de la UPDRS-ME.

En 2016 Badoud y colaboradores¹²⁴, siguiendo esta misma línea de investigación, plantearon la posibilidad de discriminar entre EP y los diferentes parkinsonismos atípicos. Para ello llevaron a cabo un estudio sobre una amplia cohorte de 392 pacientes consecutivos con parkinsonismos degenerativos (EP,

AMS, PSP y DCB), examinados en el mismo tomógrafo y en el mismo hospital durante un periodo de 10 años. Los datos de la exploración fueron analizados mediante patrones multivariantes de reconocimiento con el uso de clasificadores discriminantes lineales y SPM. La precisión diagnóstica obtenida entre EP y PP fue de un 68%, con una elevada especificidad (84-90%). El clasificador fue particularmente útil para confirmar los casos de PP, con mayor precisión a la hora de distinguir entre AMS y DCL que entre AMS versus PSP o DCL frente a PSP.

No obstante, a pesar de la amplia cohorte utilizada y que todos los pacientes fueron sometidos al mismo protocolo, los autores remarcan una serie de limitaciones de su estudio: la naturaleza retrospectiva de la investigación, la no confirmación de un posible impacto de la medicación antiparkinsoniana en la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT así como la ausencia de confirmación neuropatológica.

Más recientemente se han propuesto otros modelos para ejecutar estas tareas de clasificación como el basado en técnicas de promediado de árboles de decisión. Gorriz y otros miembros del grupo SiPBA (*Signal Processing and Biomedical Application*) pertenecientes a la Universidad de Granada (UGR) publicaron en colaboración con los facultativos especialistas en Medicina Nuclear MGR y MMC un estudio con diversas estrategias de clasificación, utilizando métodos de extracción ya descritos como el PLS y el PCA¹²⁵.

Estos algoritmos de extracción permiten una significativa reducción de la dimensionalidad sin pérdida de información. El objetivo de este trabajo contemplaba la distinción “uno vs. todos” buscando poner de manifiesto la posibilidad de una clasificación multiclase entre los distintos síndromes parkinsonianos (Normal vs. PP y EP vs. PP) empleando para ello métodos de remuestreo y la estimación “*out-of-bag*” del error de precisión. La población de estudio así como algunos de los métodos de análisis empleados en este trabajo se corresponden con los de la presente Tesis Doctoral (ver apartados 1.6.3. de Material y Métodos y 4.4. de Resultados).

7. COROLARIO.

De todo lo anteriormente expuesto en esta Introducción y a modo de resumen cabe resaltar que, en el marco del envejecimiento progresivo de la población, los trastornos del movimiento suponen un problema sanitario de primer orden tanto por su prevalencia como por sus repercusiones asistenciales y sociosanitarias. En este contexto, disponer de un procedimiento diagnóstico que ofrezca información de confianza (en términos de precocidad en la secuencia fisiopatológica del proceso y de validez) resulta de incuestionable valor.

La posibilidad de explorar funcionalmente el estado de la vía nigroestriatal mediante radiofármacos específicos para la terminal sináptica dopaminérgica (en concreto la ^{123}I -ioflupano SPECT) ha supuesto una valiosa

aportación para este menester. La opinión actual de la mayoría de los grupos de trabajo, que versan su investigación sobre los trastornos del movimiento, acentúa la pertinencia de obtener el máximo rendimiento con este procedimiento, tanto en términos de validez diagnóstica como en relación a la objetividad con la que los resultados de la exploración puedan ser valorados. Esta misma opinión es compartida por nuestro grupo, por lo que todo lo que antecede constituye el marco conceptual y sustenta la hipótesis en la que el presente trabajo se desarrolla.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el contexto de todo lo anteriormente expuesto, el trabajo de investigación que se presenta se enmarca en lo siguiente:

HIPÓTESIS

La valoración de los resultados de la ^{123}I -ioflupano-SPECT por métodos semicuantitativos o con ayuda de algoritmos de diagnóstico asistidos por ordenador permite mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba, comparado con la valoración cualitativa o visual tradicional y en ausencia de un estándar de referencia durante la vida del paciente.

OBJETIVOS

Nos proponemos introducir de modo sistemático el empleo de un análisis semicuantitativo en la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT, con el objetivo de obtener un mayor rendimiento del procedimiento en términos de validez diagnóstica global respecto al que se obtiene exclusivamente con la valoración cualitativa convencional.

Objetivo principal:

Estimar sobre la exploración tomogramagráfica la posible afectación de la vía dopaminérgica nigroestriatal y cuantificar su intensidad, mediante la aplicación de diversos índices semicuantitativos obtenidos con la ayuda de herramientas específicas de procesado de la imagen.

Objetivos secundarios:

Analizar la validez diagnóstica de la prueba ^{123}I -ioflupano SPECT comparando los diferentes procedimientos de interpretación de la imagen (visual y semicuantitativo), utilizando como *gold standard* la valoración clínica evolutiva establecida por neurólogos expertos en Trastornos del Movimiento.

Implementar en la ^{123}I -ioflupano SPECT el empleo de procedimientos automáticos basados en el diagnóstico asistido por computación, analizando su potencial capacidad discriminativa entre sujetos sanos/patológicos y entre los diversos subtipos de parkinsonismo, obviando la subjetividad intrínseca de la interpretación visual.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

1.1. DISEÑO.

Estudio observacional de tipo longitudinal, con inclusión de pacientes de forma secuencial, sin aleatorización.

En la fase de conceptualización, este trabajo se concibió como una revisión de la actividad clínica habitual realizando la recogida de datos de modo retrospectivo (tanto en la inclusión de cada caso, realización de la exploración objeto de estudio y recogida de información). Los resultados preliminares que se derivaron del análisis intermedio de los datos alentaron al grupo de investigación a ampliar la inclusión de casos, en esta ocasión de modo prospectivo. A efectos metodológicos este trabajo puede considerarse por tanto como ambispectivo.

1.2. ÁMBITO.

1.2.1. Geográfico.

Abarcó esencialmente el Área Sanitaria Granada Nordeste, a la que ofrece y da cobertura el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), con una población de derecho de unas 440.000 personas.

Comprende los Distritos Sanitarios de Atención Primaria Granada Norte, Santa Fe y la Zona Básica de Salud de Alcalá la Real (Jaén). Igualmente existe una doble dependencia (HUVN y Hospital de Baza) de la población del Distrito Sanitario de Atención Primaria de Guadix (Granada).

1.2.2. Temporal.

Intervalo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de mayo de 2012. Se consideró inicio del estudio la fecha en la que se realizó la primera consulta neurológica, instante en el que se establece un diagnóstico clínico inicial o de sospecha.

El punto final lo constituiría el momento en el que se alcanza el diagnóstico neurológico definitivo, en base a la propia evolución sindrómica del paciente y durante un intervalo temporal nunca inferior a los 12 meses desde la primera valoración clínica.

Ambos exámenes se llevarían a cabo por neurólogos expertos, adscritos a la Unidad de Trastornos del Movimiento (UTM) del HUVN.

1.3. POBLACIÓN.

1.3.1. Grupo de referencia.

Compuesto por cónyuges de pacientes que acudieron al departamento de Medicina Nuclear del HUVN para estudio del sistema dopaminérgico nigroestriatal. Estos sujetos se sometieron de manera voluntaria y con fines de investigación a una exploración ¹²³I-loflupano SPECT.

El protocolo de estudio utilizado fue el habitual establecido en nuestro centro, realizado de forma similar para ambos grupos (grupo de referencia y sujetos enfermos).

Previamente, con el propósito de constituirlo, se realizó un análisis epidemiológico de la población de nuestro entorno. Se tuvo en consideración la información de pacientes que fueron estudiados durante el año 2004 con el procedimiento de imagen referido, prestando especial atención a la distribución por edad y sexo.

A todos los individuos que manifestaron su aprobación para colaborar en el proyecto se les requirió la firma de un consentimiento informado específico. Con anterioridad, un médico nuclear les informó detalladamente sobre los objetivos del proyecto, así como de las características del estudio, cumpliendo con los requisitos exigidos por el Comité Ético de nuestro hospital.

La inclusión dentro de este grupo requería que cada participante estuviera libre de enfermedad neurodegenerativa, así como de cualquier sintomatología sugestiva de trastorno del movimiento. Previo al estudio tomográfico en sí, se precisó la realización de una evaluación neurológica exhaustiva llevada a cabo por personal clínico experto (UTM), prestando especial atención a la presencia de semiología vinculada con el síndrome parkinsoniano.

1.3.2. Población diana.

Está compuesta por pacientes que presentaban algún tipo de trastorno del movimiento en los que, a juicio del clínico, resultaba de utilidad la exploración de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Se pretendía por tanto esclarecer la indemnidad o afectación de dicha vía y, en su caso, estadificar su severidad.

1.3.3. Población accesible.

Constituida por pacientes de la población diana atendidos en la UTM del Servicio de Neurología del HUVN.

1.3.4. Población de estudio.

Fracción de la población accesible que cumplían los siguientes criterios:

A. Criterios de inclusión:

-Edad > 18a.

-Pacientes con algún tipo de trastorno del movimiento en los que, según criterio clínico, se precisa conocer el estado de la vía dopaminérgica nigroestriatal. Incluye por tanto a:

1. Pacientes con parkinsonismos cuya etiopatogenia "**NO**" implica afectación de la vía nigroestriatal (PSDN):

1.1. TE.

1.2. PF.

1.3. PV.

1.4. PS.

1.5. EA.

2. Pacientes con parkinsonismos cuya etiopatogenia "SÍ" implica afectación de la vía nigroestriatal (PCDN):

- 2.1. Pacientes con sospecha de enfermedad de Parkinson idiopática (EP).
- 2.2. Pacientes con sospecha de parkinsonismos atípicos o PP:
 - 2.2.1. AMS.
 - 2.2.2. DCB.
 - 2.2.3. PSP.
 - 2.2.4. DCL.

3. Pacientes con parkinsonismos clínicamente inciertos (PCI):

- 3.1. Predominio tremórico.
- 3.2. Predominio rígido-acinético.
- 3.3. Sólo un signo/síntoma de los 3 cardinales de la EP con o sin asimetría.
- 3.4. Dos signos/síntomas sin bradicinesia.
- 3.5. Signos atípicos.
- 3.6. Signos de leve intensidad.
- 3.7. Pobre respuesta a L-DOPA.
- 3.8. NO progresión de la enfermedad.

B. Criterios de exclusión:

- Edad < 18 años.
- Mujeres en estado gestacional o en periodo de lactancia.
- Incapacidad de cooperación del paciente para la realización del SPECT.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes del radiofármaco utilizado (DaTSCAN®). La alergia al yodo no constituye sin embargo una contraindicación.
- Condiciones médicas que alteren la farmacocinética del ¹²³I-Ioflupano (insuficiencia renal severa o fallo hepático).
- Enfermedad con esperanza de vida de menos de 6 meses, enfermedad médica grave, trauma o intervención quirúrgica.

1.4. FLUJO DE PACIENTES.

Durante el proceso de asistencia al paciente para el seguimiento de su enfermedad se siguieron una serie de etapas, entendidas como fases del presente estudio de investigación (figura 7):

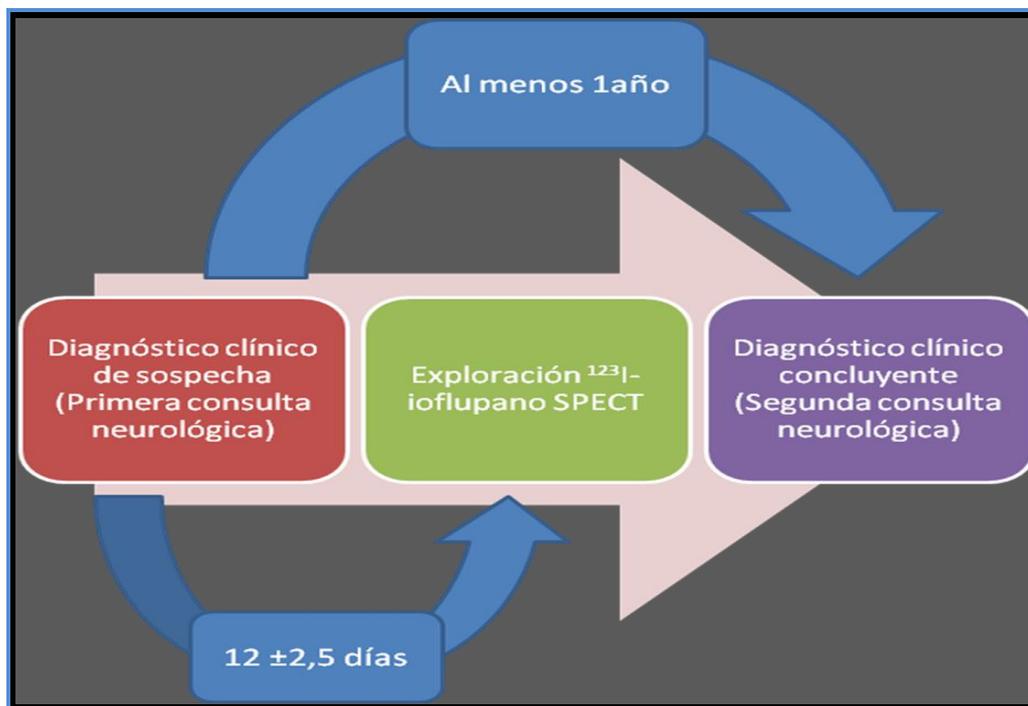


Figura 7. Representación esquemática del flujo de pacientes.

Inicialmente fueron atendidos por un neurólogo especialista, adscrito a la UTM de nuestro hospital, el cual emitiría un diagnóstico de sospecha en base a una serie de criterios clínicos (ver más adelante el apartado 1.6.1). En esta primera consulta se redactaría un informe de derivación en el que se hacía constar la necesidad de estudio complementario mediante imagen funcional con ^{123}I -ioflupano SPECT.

Una vez recibida y valorada positivamente la petición del estudio en el departamento de Medicina Nuclear se llevaría a cabo la exploración. Tras su análisis, se establecería la posible implicación neurodegenerativa del sistema dopaminérgico nigroestriatal.

El final del circuito se establecería en una nueva consulta neurológica en la UTM, transcurrido un periodo de tiempo que permitiese, en función de la evolución sintomática del paciente, establecer el diagnóstico clínico definitivo. En todo caso, el intervalo temporal entre la valoración clínica inicial y el diagnóstico clínico definitivo no fue nunca inferior al año. En la figura 8 se esquematiza el algoritmo diagnóstico utilizado en este estudio.

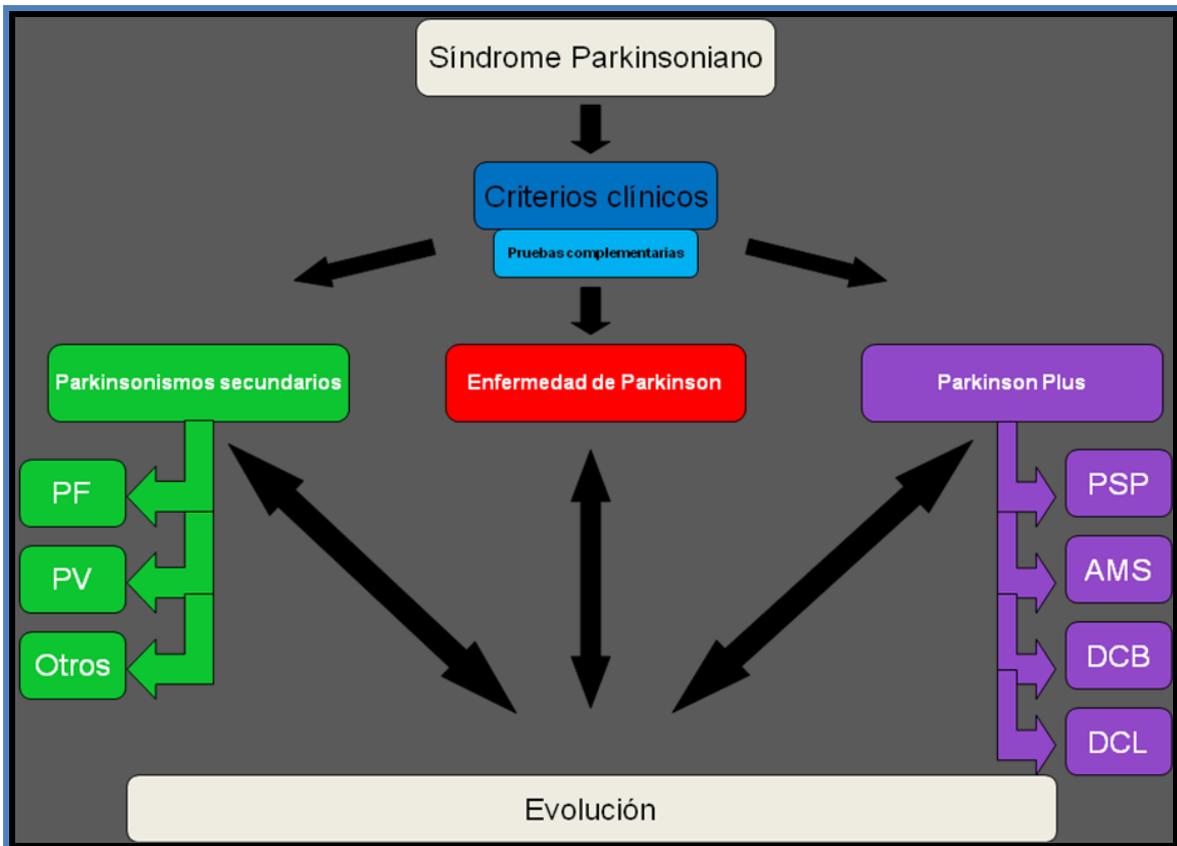


Figura 8. Algoritmo diagnóstico del síndrome parkinsoniano.

1.4.1. Pérdidas.

- . Estudios no recuperables por daños en el sistema de almacenamiento de archivos.
- . Exploraciones obtenidas en condiciones subóptimas que impiden un correcto análisis ulterior: extravasación del radiofármaco, movimientos del paciente durante la adquisición de las imágenes, estudios incompletos.
- . Traslado del paciente a otra área sanitaria.
- Fallecimiento.
- Información clínica no accesible a través de la historia digital del paciente.

1.4.2. Muestreo.

Se ha realizado una inclusión secuencial retrospectiva de la totalidad de los pacientes estudiados mediante ^{123}I -ioflupano SPECT. No se ha realizado aleatorización de los mismos.

1.5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

La información relacionada con el motivo de estudio se realizó cubriendo el periodo temporal comprendido entre los años 1992 y 2017, utilizando las bases de datos en línea encontradas desde buscadores especializados como:

- Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
- Google académico (<https://scholar.google.es/>).
- Buscador "Gerión" perteneciente a la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía (http://www.bvsspa.es/profesionales/buscador_profesionales).
- Multibuscador "Pizarro" perteneciente a la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Extremadura (<http://saludteca.gobex.es/>).

Se emplearon principalmente los siguientes términos de búsqueda en lengua inglesa: "*Parkinsonism, DaTSCAN, Quantification, Ioflupano, Movement disorder, Parkinson's disease, semiquantitative evaluation, multicenter study*" utilizados en conjunción con los operadores "AND" y "OR".

Se excluyeron comentarios, cartas, reseñas o estudios que utilizaron otros métodos diferentes a la ^{123}I -ioflupano SPECT. La búsqueda se complementó mediante consultas específicas a determinadas páginas web:

- *Parkinson's UK Brain Bank* (<https://www.parkinsons.org.uk/>).
- *International Parkinson and Movement Disorder Society*: (<https://www.movementdisorders.org/MDS.htm>).
- UpToDate®: (https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease?source=search_result&search=parkinsonismo&selectedTitle=1~150).
- SPM. *Statistical Parametric Mapping*: (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).
- *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*: (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>).
- *Society Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*: (<https://www.snmami.org/>).
- *European Association of Nuclear Medicine*: (<http://www.eanm.org/>).
- Sociedad Española de Neurología: (<http://www.sen.es/>).

1.6. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

1.6.1. Criterios diagnósticos clínicos.

La evaluación clínica del síndrome parkinsoniano precisa un examen neurológico detallado que sea capaz de identificar sus características principales, reconozca los síntomas neurológicos asociados y determine la posible existencia de factores agravantes o atenuantes.

La aplicación de una serie de criterios consensuados, en base a la experiencia científica disponible, contribuye en este sentido a la correcta identificación de las diversas patologías incluidas en este contexto.

Se describen a continuación los criterios clínicos empleados (descripción operacional de variables) para la filiación de las entidades clínicas más importantes del síndrome parkinsoniano:

1.6.1.1. EP.

El diagnóstico clínico de la EP se llevó a cabo utilizando los criterios establecidos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)¹⁹, tal como recomienda el Grupo Andaluz de Trastornos del Movimiento (GATM) en sus "Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson"¹²⁶.

Estos criterios establecen a su vez tres etapas (tabla 3): en primer lugar la confirmación del parkinsonismo, seguido de la identificación de señales que excluyan a la EP como causa del parkinsonismo y por último, el reconocimiento de posibles hallazgos que apoyen el diagnóstico de la EP (3 o más criterios servirían para el diagnóstico definitivo).

En casos aislados se aplicó la escala de Hoehn y Yahr, la cual incluye 5 estadios clínicos en función de la gravedad de la enfermedad, con etapas intermedias en su versión modificada (tabla 2)¹².

1.6.1.2. PP.

En los parkinsonismos atípicos o PP se utilizaron una serie de criterios bien establecidos, requiriendo que estuviesen validados y que fuesen de reciente aplicación al momento de comenzar el presente trabajo de investigación. Entre ellos se encuentran los criterios clínicos para la PSP del *National Institute of Neurological Disorders Society* (NINDS)⁵⁰, la segunda declaración de consenso para la AMS⁴², los criterios propuestos por Armstrong y colaboradores para el diagnóstico de la DCB⁴⁵, así como el tercer informe de consenso para la DCL⁵⁴ (ver apartado 2.4 de la Introducción).

1.6.1.3. PCI.

La catalogación de los diversos PCI se llevó a cabo siguiendo lo expuesto por de Catafau y colaboradores⁶⁴ en su trabajo del año 2004. Estos autores consideraron una serie de características clínicas en la forma de presentación de la enfermedad que impedían la certeza en el diagnóstico de base. Entre ellas se encuentran: la presencia de un sólo signo de los 3 cardinales, ausencia de progresión a lo largo del tiempo o la escasa respuesta a la L-dopa, entre otros (tabla 7).

1.6.1.4. TE.

Para la filiación del TE se consideró la valoración propuesta por Bain y colaboradores⁶⁰, basada en una serie de criterios principales y otros secundarios (tabla 6).

En el primer supuesto se requiere la existencia de temblor de acción bilateral en manos y antebrazos (no en reposo); ausencia de otros síntomas neurológicos, con la excepción del fenómeno de la "rueda dentada; y la posibilidad de temblor de cabeza aislado sin signos de distonía.

Para los criterios secundarios se consideraron la larga duración de los síntomas (más de 3 años), la existencia de historia familiar relacionada y la respuesta favorable al alcohol.

1.6.1.5. PV.

El diagnóstico del PV se basó en las recomendaciones establecidas por Zijlmans y colaboradores³⁰ tras su estudio clinicopatológico publicado en la revista *Movement Disorders* en 2004.

En esta publicación se sugieren como criterios de identificación los siguientes: la confirmación del parkinsonismo, con el reconocimiento de bradicinesia y al menos otro de los síntomas cardinales (temblor de reposo, rigidez muscular o inestabilidad postural); la presencia de enfermedad cerebrovascular, definida por imagen (TC o RM) o mediante la apreciación de signos o síntomas focales de accidente cerebrovascular; por último la relación entre ambas entidades, considerando la forma de aparición del parkinsonismo y la localización de las lesiones cerebrales (véase el apartado 2.3.1, en el capítulo de Introducción).

1.6.1.6. PF.

No existen sin embargo argumentos clínicos fehacientes que contribuyan a la identificación del parkinsonismo de origen farmacológico.

Algunas de las manifestaciones que se plantean para su filiación son la presencia de acatisia, discinesia oral o la reversibilidad clínica tras la supresión del fármaco causante³⁶, pese a que en la bibliografía se contemplan una minoría de casos que no cumplen esta condición⁸³.

1.6.2. ¹²³I-ioflupano SPECT.

1.6.2.1. Protocolo de adquisición.

Tras la recopilación de datos clínicos relevantes todos los sujetos, incluidos pacientes y el grupo de referencia, se sometieron a la realización de una exploración ¹²³I-ioflupano SPECT siguiendo el protocolo habitual en nuestro centro.

Las características de dicho protocolo se establecieron siguiendo guías internacionales, como las consensuadas por la *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*⁷⁰ o por la *Society of Nuclear Medicine (SNM)*⁷¹.

Al menos una hora antes de la inyección del ¹²³I-ioflupano (DaTSCAN®) se dispuso una solución de Lugol (equivalente a 100 mg de yoduro) para bloquear su captación por el tiroides. La adquisición de las imágenes se inició a las 4 horas de la administración intravenosa de una dosis de entre 111-185 MBq (unos 5 mCi), introducida en bolo lento de unos 20 segundos de duración seguido de un lavado con suero salino.

Todos los estudios se realizaron en un mismo equipo: gammacámara de triple cabezal detector (Philips-Picker Prism 3000) con colimadores de baja energía y ultra-alta resolución NeuroFAN. Los detectores se colocaron con el menor radio posible de giro, entre 12,9 y 13,2 cm. El movimiento siguió una rotación que cubría los 360° alrededor de la cabeza del sujeto (120° por cada detector) con un desplazamiento circular de tipo "paso y disparo": 40 proyecciones (x3), 15-20 kcts por cada 3° de giro, con unos 30 minutos aproximados de duración total de la exploración. El analizador de pulsos se dispuso para detectar el fotopico de 159 KeV característico del ^{123}I , con ventana del 15%, mientras que la matriz utilizada fue de 128 x 128 píxeles.

Durante el tiempo de estudio el individuo permaneció tumbado en decúbito supino, con la cabeza inmovilizada por medio de dispositivos de sujeción y con los hombros fuera del campo de adquisición. En el supuesto de que no toleraran la temperatura de la sala o por mayor comodidad se les ofreció mantas. No se precisó en ningún caso la administración de medicación sedativa o ansiolítica.

1.6.2.2. Protocolo de procesado.

Se comprobaron las adquisiciones en "modo cine", así como sus respectivos sinogramas y linogramas, a fin de detectar posibles artefactos del estudio producidos por movimiento del paciente que impidieran la interpretación correcta del estudio.

Los datos originales (*raw data*) pre-procesados fueron reconstruidos por medio de algoritmos iterativos OS ML-EM: 1 subset por cada 4 iteraciones. Posteriormente se corrigieron por atenuación utilizando el método de Chang, con un coeficiente lineal de corrección de $0,12\text{cm}^{-1}$.

Finalmente serían expuestas de acuerdo con la línea intercomisural órbita-meatal y planos ortogonales transaxiales. En este punto se prestó especial atención en lograr una reorientación similar para todos los estudios, con el objetivo de facilitar una adecuada interpretación visual así como permitir su comparación mediante procedimientos cuantitativos.

1.6.2.3. Interpretación de las imágenes.

1.6.2.3.1. Valoración visual.

Consistió en la evaluación subjetiva de las imágenes por parte de dos facultativos, uno con larga experiencia en este campo (MGR) y otro entrenado para tal efecto (MMC). En caso de discrepancias se eligió la interpretación del médico experto. Para realizarla se tuvieron en consideración los siguientes puntos⁷¹:

- 1) Intensidad de captación de ambos estriados (captación específica) respecto al fondo circundante (captación cerebral inespecífica).
- 2) Adecuada delimitación de bordes estriatales.
- 3) Existencia o no de asimetría en la captación de ambos estriados, de forma global o regionalmente.

4) Predominancia topográfica de los hallazgos, con valoración de posibles gradientes de hipocaptación póstero-anterior.

Dada la baja resolución anatómica del procedimiento, especialmente en condiciones de hipocaptación, se contemplaron exclusivamente tres regiones para cada estriado a efectos de descripción topográfica: estriado anterior, que correspondería a la cabeza del núcleo caudado; estriado central, que correspondería al cuerpo del núcleo caudado con putamen anterior y central; y estriado posterior, que correspondería a putamen posterior y cola de núcleo caudado.

El análisis visual de la prueba se codificó según la impresión subjetiva del médico observador, estableciendo para ello tres tipos de patrones gammagráficos (figura 9), así como una serie de criterios de gravedad:

-Patrón gammagráfico "Normal":

1. Normal: Exploraciones con actividad fisiológica e intensa del trazador sobre ambos cuerpos estriados, conservando su morfología habitual en forma de coma o semiluna, con márgenes bien delimitados y sin presencia de asimetrías.

2. No patológico: Igual que en el supuesto anterior salvo por la existencia de asimetría entre ambos estriados de muy ligera consideración; o pérdida de la definición característica de la silueta estriatal; o muy leve incremento en la actividad cortical inespecífica, en términos generales sin clara relación con la clínica del paciente. A efectos de codificación y tabulación esta categoría se ha denominado: "No Normal-No Patológico".

-Patrón gammagráfico "EP":

1. Leve: asimetría estriatal con clara hipocaptación posterior (putamen posterior y cola del caudado) en uno de los dos estriados, coincidiendo con el lado opuesto al que presenta la sintomatología el paciente. Captación preservada en el estriado contralateral.

2. Moderado: exploraciones en las que se aprecia la existencia de hipocaptación en al menos dos tercios posteriores de alguno de los estriados junto a afectación posterior del contralateral.

3. Severo: exploraciones con marcada hipocaptación o ausencia de captación en ambos putámenes, permaneciendo exclusivamente actividad del ¹²³I-ioflupano en los núcleos caudados. Dichas exploraciones llevan asociado una significativa disminución de la relación de intensidades entre estriados y el resto del parénquima cerebral.

-Patrón gammagráfico "No normal-No EP" (incluye a aquellas exploraciones que no se pueden considerar "Normal" pero que tampoco remedan al patrón habitualmente observado en pacientes con EP, que podrían corresponderse con sujetos afectados de algunos de los cuadros PP o a variantes de PV con afectación estriatal:

1. Leve: exploraciones que presentan hipocaptación estriatal de carácter simétrico, sin relación topográfica con la clínica y sin claro predominio regional.

2. Moderado: exploraciones con marcada hipocaptación en uno de los dos estriados, sin claro predominio regional y con preservación o significativa menor afectación del estriado situado en el hemisferio cerebral contralateral.

3. Severo: Significativa disminución de la captación en ambos estriados sin predominio regional. A diferencia del patrón EP severo no se preserva la actividad en las cabezas de los caudados o bien es claramente asimétrica. Existe una importante disminución de la relación señal/fondo.

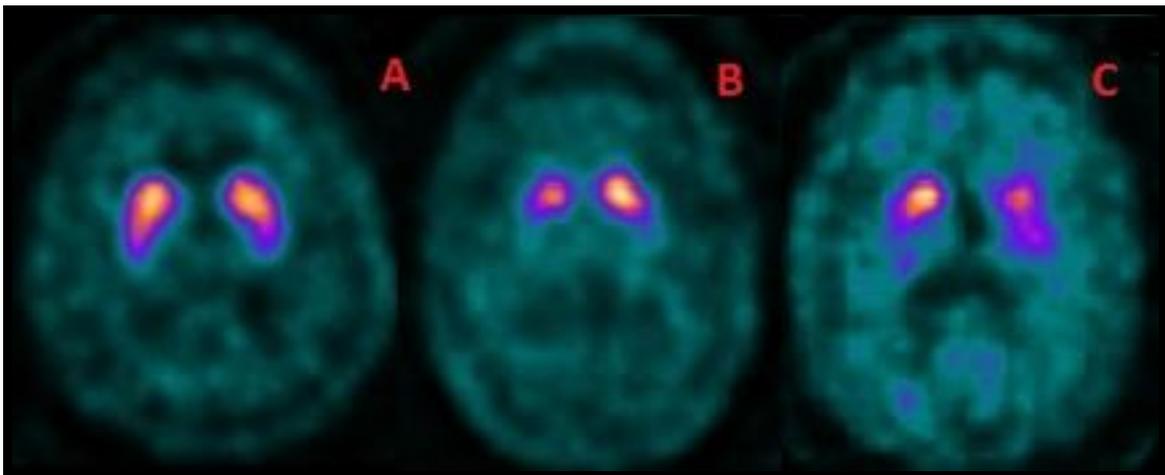


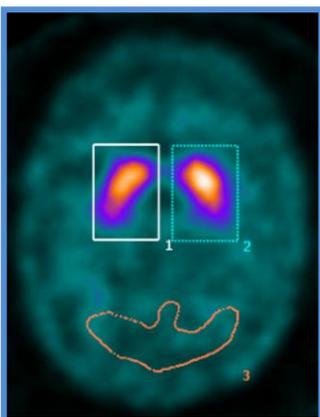
Figura 9. Cortes axiales de los tres principales tipos de patrones gammagráficos visuales considerados para este estudio. A: "Normal"; B: "EP"; C: "No normal-No EP".

En ningún caso se realizó enmascaramiento de la orientación clínica, sino que se consideró parte fundamental para la interpretación global de la exploración, tal como sucede en un entorno clínico habitual.

1.6.2.3.2. Valoración semicuantitativa.

Para este método de análisis se utilizó la delimitación manual de ROIs preestablecidos con la ayuda del software específico "Picker Odyssey". Se estimó la actividad en cada una de las regiones estudiadas mediante normalización por superficie (cuentas/píxeles) y comparación con una región de referencia a nivel de corteza occipital, utilizando para ello dos procedimientos distintos:

-ROI Q1 (Figura 10):

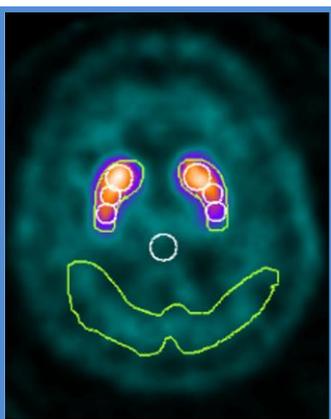


Tras comprimir todos los cortes en los que se observa actividad dopaminérgica específica en una sola imagen de referencia se determinó una región de interés única, de morfología rectangular y tamaño 60 x 15 píxeles, que incluía al estriado en su diagonal. Dicha ROI se duplicaría para el estriado contralateral. Para la región occipital se recurrió a una ROI de contorno irregular.

El índice de captación específica SBR (*Specific Binding Ratio*) para cada uno de los estriados se calculó acorde a la siguiente fórmula:

$$SBR = \frac{(Cuentas\ en\ la\ unión\ específica) - (cuentas\ en\ unión\ no\ específica)}{(cuentas\ en\ unión\ no\ específica) - 1} = \frac{(cuentas\ en\ unión\ específica)}{(cuentas\ en\ unión\ no\ específica) - 1}$$

-ROI Q3 (Figura 11):



Mediante este procedimiento se cuantificó la actividad total en cada uno de los dos estriados por separado, mediante ROIs con morfología prediseñada a modo de "coma" para cada uno de ellos, simulando su anatomía normal. La máscara de patrón normal para ambos estriados ha sido obtenida del análisis conjunto de la población de referencia.

A su vez se determinaron otras áreas de interés:

- Una ROI irregular sobre la corteza occipital, situada a la misma altura de los planos de corte que incluían el estriado completo en el plano axial.
- Tres de morfología circular para cada estriado situadas a nivel de tercio anterior, tercio medio y posterior de cada uno de ellos, asociando topográficamente y de forma respectiva a la cabeza de núcleo caudado; el tercio central al cuerpo de núcleo caudado-putamen anterior y central; y cola de núcleo caudado-putamen posterior.

Como se ha indicado anteriormente, la escasa resolución espacial del procedimiento no permite una delimitación anatómica superior⁹⁹. Los índices de captación para cada una de las ROIs (estriados completos y sus respectivos tercios) fueron estimados acorde a la misma fórmula descrita en el procedimiento anterior (Q1).

1.6.3. Diagnóstico asistido por computador (CAD).

Tal como se indicó en el capítulo 6 de la Introducción cada vez son más los sistemas de ayuda al diagnóstico que ayudan a analizar la imagen SPECT de forma automática. El presente trabajo de investigación plantea una serie de aproximaciones supervisadas y multivariantes como método de cuantificación novedoso en la evaluación de la imagen funcional.

Los diferentes procedimientos CAD aplicados para este estudio se llevaron a cabo con la colaboración Grupo de SIPBA, perteneciente al Departamento de Teoría de la Señal, Telemática y Comunicaciones de la UGR. Para ello se valieron de una herramienta de software Matlab denominada "PETRA" (<https://zenodo.org/record/49622#.WhKbb4WcE2w>), que incluye una serie de algoritmos para el análisis simple o avanzado y clasificación de imágenes obtenidas con exploraciones PET o SPECT, entre otras. Debido a la dificultad conceptual que conlleva el discernimiento de sus aspectos metodológicos (abarcando diversas ramas del conocimiento como la Física, Matemática y Estadística), nos permitimos su exposición desde un punto de vista básico. Intentamos de esta manera facilitar su comprensión en la medida de lo posible, considerando el contexto médico-clínico al que pertenece esta Tesis Doctoral. En este sentido, debemos hacer mención a dos Tesis Doctorales defendidas en la UGR en los años 2010 y 2012 respectivamente: "Nuevos modelos estadísticos para detección de patrones de hipo/perfusión-metabolismo en imágenes de tomografía funcional cerebral"¹²⁷ de la Dra. López M. y "Análisis de Imágenes Funcionales Cerebrales mediante Modelos de Mezcla de Gaussianas y Mínimos Cuadrados Parciales"¹²⁸ del Dr. Segovia F., que han servido de inestimable ayuda para la comprensión de estos métodos y la elaboración de este apartado.

Las imágenes *raw* obtenidas tras la adquisición gammagráfica siguieron una serie de pasos de preprocesamiento, necesarios para el posterior análisis por computación. Estas etapas consistían en la normalización espacial y de intensidad, así como en un enmascaramiento binario del área estriatal, reduciendo el número de vóxeles usados en los subsecuentes análisis. Las áreas de captación no específica de ¹²³I-ioflupano no fueron consideradas para el estudio. Todas las imágenes se normalizaron espacialmente con el software SPM 8 obteniendo un mapa funcional de 79 × 95 × 69 para cada paciente. La plantilla obtenida registraría todas las imágenes de control en otra nueva elegida al azar por transformaciones afines. Posteriormente, se aplicó un método de segmentación simple (vóxeles cuya intensidad era mayor que un umbral de intensidad específico) para discriminar el área estriatal del fondo, con claras ventajas en términos de carga computacional¹²⁵.

En la valoración cuantitativa del estudio ¹²³I-ioflupano SPECT mediante CAD la clasificación hace alusión a la definición de vectores de características que representan los rasgos más importantes de las diferentes imágenes. Características obtenidas mediante entrenamiento de un clasificador, el cual utiliza como ejemplos un conjunto de muestras de etiquetas conocidas, de las que se conoce previamente la clase a la que pertenecen. Finalmente el clasificador, tras el proceso de entrenamiento, analiza nuevos casos de test para diferenciar entre el grupo de referencia y sujetos enfermos.

De entre los diversos clasificadores utilizados por los sistemas CAD en este trabajo se decidió emplear a las máquinas de vectores de soporte (SVM). El ajuste de este sistema se realizó de forma supervisada, mediante datos de entrenamiento, aplicando una serie de algoritmos de aprendizaje que permitían reducir el error de clasificación. Finalmente, estos algoritmos sirvieron para construir modelos matemáticos capaces de reproducir de forma precisa los ejemplos suministrados.

Los pasos que se siguieron para construir el entrenamiento fueron:

- Lectura y procesado de las imágenes usadas como ejemplos.
- Determinación de las etiquetas asociadas a los ejemplos.
- Extracción de los vectores de características correspondientes a los ejemplos mediante uno de los métodos de los que está dotada la herramienta.
- Cálculo de los parámetros de la función de clasificación de acuerdo con el clasificador elegido.
- Almacenamiento de los parámetros calculados en un archivo para su posterior uso.

El principal inconveniente que suele presentarse en el momento de construir un clasificador eficaz para la ayuda al diagnóstico tiene relación con el escaso número de pacientes que presentan algunos grupos en estudio. En el caso del diagnóstico realizado con ¹²³I-ioflupano las clases vendrán determinadas por una etiqueta binaria (± 1) que definirá si el paciente presenta o no la enfermedad. El proceso de etiquetado guardará directamente relación con la base de datos en concreto, aunque se asume que el error suele ser despreciable. Por otra parte, la creación de un entrenamiento puede resultar un proceso computacionalmente costoso ya que la complejidad de algunos métodos de extracción de características puede requerir desde pocos minutos hasta varios días.

Existe la posibilidad de agregar conjuntos de SVMs para inteligencia artificial avanzada, utilizando los métodos "Uno-contra-Todos" y "Uno-contra-Uno" con el propósito de extender el SVM binario a una clasificación multiclase. De esta manera SVMs individuales agrupados permiten realizar una decisión colectiva de varios modos posibles como el voto por mayoría o la ponderación de mínimos cuadrados basada en estimación. Los métodos "*bagging*" o "*boosting*" llevan a cabo el entrenamiento del grupo SVM. Con el primero, cada SVM individual se entrena independientemente, utilizando para ello de forma aleatoria un conjunto de entrenamiento utilizando la técnica *bootstrap*. Con el segundo, cada SVM individual se entrena utilizando el conjunto de entrenamiento elegido considerando la distribución de probabilidad de las muestras, la cual se actualiza en relación con el error de la misma.

Una vez entrenados los sistemas SVMs independientemente se pueden combinar mediante métodos lineales como el "voto por mayoría", la "ponderación basada en *Least Squares Estimation* (LSE)" y el "pegado de votos"; o mediante métodos no lineales incluyendo la combinación jerárquica de doble capa que utiliza otro SVM de capa superior para combinar varios SVMs de capas más bajas.

Además de la elección del clasificador existe otra etapa fundamental en el proceso diagnóstico de los sistemas CAD como es la extracción de características. De hecho, tan importante resulta la designación del primero como la manera en la que se diseñan los vectores de características que definen a cada objeto. Así, los vectores deben tener una dimensión suficientemente grande como para permitir recoger todas las propiedades de los objetos considerando que, para mantener el rendimiento, la cantidad de muestras empleadas en el entrenamiento deben de aumentar proporcionalmente al número de características. Sin embargo puede darse un hecho paradójico ya que un aumento de la dimensión del espacio de

características no siempre resulta beneficioso para diferenciar entre dos clases. Es decir, al añadir nuevas características a los vectores de entrenamiento, cuando estos son pocos, al compararlos con el número de características puede producirse una reducción de la eficacia del clasificador. Es por esto que el problema derivado de un escaso tamaño muestral justifica el uso de técnicas de reducción de la dimensionalidad del espacio de características.

En el contexto médico que supone el estudio de la imagen ^{123}I -ioflupano SPECT la imagen digital provee una gran cantidad de información. Por ello, la selección de características y la reducción de dimensionalidad son elementos particularmente importantes en el proceso diagnóstico, permitiendo que el algoritmo de aprendizaje automático converja en un tiempo razonable, disminuyendo además el riesgo de incurrir en problemas numéricos¹¹¹.

Dos métodos clásicos de extracción de características fueron utilizados en este estudio: el Análisis de Componentes Principales o PCA (*Principal Component Analysis*) y la regresión de Mínimos Cuadrados Parciales o PLS (*Partial Least Squares*), ambas ampliamente utilizadas en neuroimagen¹²⁹⁻¹³³.

PCA es una técnica utilizada para reducir el número de atributos y usarlos de la manera más eficiente, con mínima pérdida de información, constituyendo uno de los descubrimientos más valiosos en el álgebra lineal aplicada. Los atributos originales se combinan y mapean en un "nuevo" conjunto de atributos de menor dimensión, que el algoritmo de aprendizaje automático puede manejar fácilmente. El PCA es una herramienta ideal debido a su capacidad para manejar una gran cantidad de variables altamente correlacionadas, redundantes y ruidosas transformándolas en un conjunto de variables no correlacionadas que facilitan finalmente la reducción e interpretación de los datos¹³⁴. Permite extraer la información relevante contenida en una imagen, codificarla tan eficientemente como sea posible y compararla con una base de datos de modelos codificados de forma similar.

El fundamento del PCA se basa en la elección de un nuevo sistema de coordenadas para el conjunto original de datos mediante una transformación lineal (figura 12).

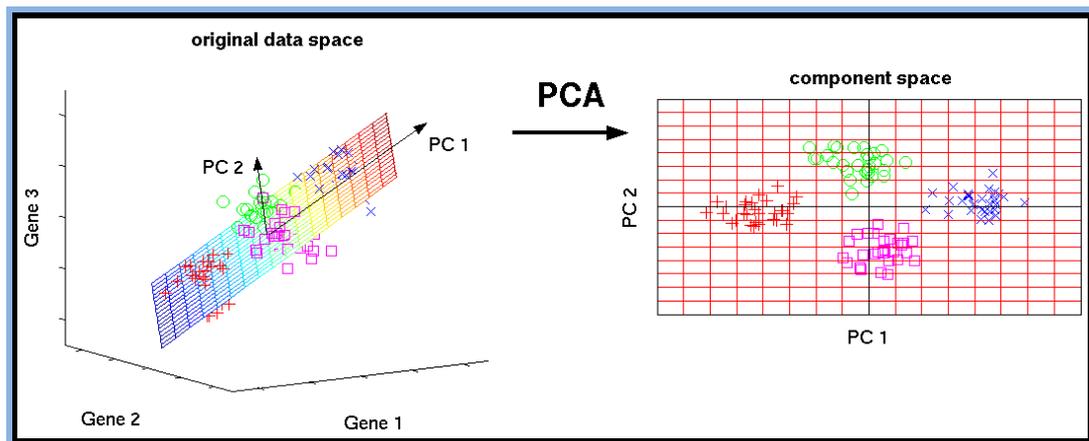


Figura 12. Ejemplo ilustrativo de transformación con PCA, en el que se reduce un gran número de variables a otro grupo menor, denominadas componentes principales¹³⁵.

En este conjunto la varianza de mayor tamaño es capturada en el primer eje (al que se denomina Primer Componente Principal), el segundo eje se correspondería con la segunda varianza más grande y así sucesivamente. Previo a la construcción de esta matriz lineal es preciso construir con anterioridad la matriz de covarianza o de coeficientes de correlación, con una base completa de vectores propios de la misma debido a su simetría. La transformación lineal necesaria para disminuir la dimensionalidad de los datos sería precisamente la transformación de las antiguas coordenadas a las coordenadas de la nueva base, dando la composición en factores subyacentes de los datos principales. Entre las principales ventajas de la PCA para reducir la dimensionalidad de un grupo de datos consiste en que retienen aquellas características del conjunto de datos que contribuye más a su varianza, guardando un orden de bajo nivel de los componentes principales (que contienen el aspecto más importante de esa información) e ignorando los de alto nivel¹³¹.

Esta herramienta se puede usar en combinación con los llamados métodos *kernel*, que permite previamente procesar los datos mediante un mapeo no lineal para luego aplicar el mismo PCA lineal¹³⁶.

Otra alternativa al PCA es el PLS, ambas similares en algunos aspectos. PLS consiste en un amplio grupo de métodos estadísticos utilizados para conjuntos de variables, comprendiendo tareas de regresión y clasificación, así como técnicas de reducción de la dimensionalidad y herramientas de modelado. Crea una serie de vectores conocidos como scores (también denominados latentes o componentes) maximizando la covarianza entre diferentes conjuntos de variables.

Entre las principales características de PLS destacan¹²⁸⁻¹³⁰:

- 1) Pude ser extendido fácilmente como un método de regresión lineal muy potente que permite trabajar con un gran número de variables.
- 2) El modelo resultante predice una o más propiedades a partir de las variables dependientes originales.
- 3) Durante el desarrollo, un número relativamente pequeño de las componentes PLS calculadas son usadas internamente para la regresión.
- 4) El número de componentes PLS determina la complejidad del modelo y se puede optimizar para elevar la capacidad de predicción del algoritmo.

PLS puede ser por tanto aplicado como herramienta que ayude a problemas de clasificación y para reducción de la dimensionalidad (como PCA), destacando que la potente maquinaria de aprendizaje basada en *kernels* también puede ser aplicada a PLS.

2. ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS.

La decisión de llevar a cabo esta investigación se tomó inicialmente durante una reunión mantenida entre facultativos pertenecientes a los departamentos de Medicina Nuclear y de Neurología del HUVN, los cuales establecerían los fundamentos del estudio. Posteriormente se planteó la colaboración con el departamento de Teoría de la señal, telemática y comunicaciones de la UGR a través de su grupo SiPBA.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos por personal adscrito a la UTM, los cuales aportarían para este trabajo sus conclusiones diagnósticas tanto de presunción como de confirmación evolutiva. En determinados casos fue preciso complementar la información clínica con el programa "Diraya", que centraliza e integra toda la información referente a la historia clínica digital en el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Los datos referentes al estudio con ^{123}I -ioflupano fueron reprocesados con el objetivo de estandarizar el formato de salida de los resultados, facilitando de esta manera una aplicación igualitaria de los métodos de cuantificación (ver apartado 1.6.2.3.2.). Para llevar a cabo el re-procesamiento fue preciso recuperar las imágenes originales (*raw data*), almacenadas en unidades de discos externos del banco de imágenes de Medicina Nuclear. Las exploraciones originales fueron reconstruidas mediante un software específico (*Picker Odyssey*) y posteriormente procesadas. La información resultante se analizó por medio de interpretación cualitativa y cuantitativa, acorde a los criterios establecidos para el estudio.

Los conjuntos de imágenes reconstruidas fueron convenientemente anonimizados, grabados en formato DICOM y compartidos en plataformas afines a la UGR. El grupo de investigación SiPBA realizaría en condiciones de enmascaramiento el post-procesado de los estudios, acorde a diversos algoritmos aplicados al diagnóstico asistido por computación (ver apartado 1.6.3). La coordinación entre los miembros de este grupo y los facultativos de Medicina Nuclear se mantuvo a través de correos electrónicos y reuniones periódicas. El contenido principal de dichos encuentros fue la unificación de los aspectos técnicos relacionados con el manejo de las imágenes y el establecimiento de parámetros comunes de catalogación.

Finalmente, toda la información sería recopilada y tabulada en formatos afines para su posterior análisis.

3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

3.1. Fuentes de información.

La información recogida para este estudio parte de tres fuentes principales:

- 1) Base de datos pertenecientes a la UTM del HUVN, que aportaría los aspectos clínicos referentes a los pacientes del estudio. Fundamentalmente diagnóstico de presunción y diagnóstico clínico final.
- 2) La historia clínica digital (Diraya), que complementaba a la anterior. De aquí se obtuvieron fundamentalmente las variables de tipo epidemiológico (edad, sexo) y el calendario de asistencia sanitaria adscrito a su proceso principal (fechas de consultas, hospitalización, etc.).
- 3) Banco de imágenes del departamento de Medicina Nuclear del HUVN, del que se extrajeron los datos originales de adquisición o *raw data* para su posterior reprocesado.

3.2. Variables independientes.

1. Información sociodemográfica:

- 1.1. Edad.
- 1.2. Sexo.
- 1.3. Diagnóstico operacional de variables para análisis.

2. Diagnóstico clínico de sospecha (motivo de solicitud de la exploración). A efectos de análisis la justificación clínica de la petición se ha categorizado acorde a:

2.1. PCDN:

- 2.1.1. Clínicamente sugerente de EP¹⁹.
- 2.1.2. Clínicamente sugerente de parkinsonismo atípico o PP:
 - 2.1.2.1. PSP⁵⁰.
 - 2.1.2.2. AMS⁴².
 - 2.1.2.3. DCB⁴⁵.
 - 2.1.2.4. DCL⁵⁴.

2.2. PSDN:

- 2.2.1. Clínicamente sugerente de PF³⁶.
- 2.3.2. Clínicamente sugerente de PV³⁰.
- 2.3.3. Clínicamente sugerente de TE⁶⁰.

2.3. PCI⁶².

2.4. Diagnóstico "No explicitado".

3. Resultados de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT:

3.1. Valoración visual:

- 3.1.1. Patrón gammagráfico "Normal".
 - 3.1.1.1. Claramente normal.
 - 3.1.1.2. No Normal-No patológico.
- 3.1.2. Patrón gammagráfico "EP".
 - 3.1.2.1. Leve.
 - 3.1.2.2. Moderado.
 - 3.1.2.3. Severo.
- 3.1.3. Patrón gammagráfico "No normal-no EP".
 - 3.1.3.1. Leve.
 - 3.1.3.2. Moderado.
 - 3.1.3.3. Severo.

3.2. Valoración semicuantitativa (SBR):

3.2.1. Q1:

- 3.2.1.1. Índice estriado derecho/occipital.
- 3.2.1.2. Índice estriado izquierdo/occipital.

3.2.2. Q3:

- 3.2.2.1. Índice estriado total derecho/occipital.
- 3.2.2.2. Índice tercio anterior derecho/occipital.
- 3.2.2.3. Índice tercio medio derecho/occipital.
- 3.2.2.4. Índice tercio posterior derecho/occipital.
- 3.2.2.5. Índice estriado total izquierdo/occipital.
- 3.2.2.6. Índice tercio anterior izquierdo/occipital.
- 3.2.2.7. Índice tercio medio izquierdo/occipital.
- 3.2.2.8. Índice tercio posterior izquierdo/occipital.

4. Diagnóstico clínico evolutivo, o diagnóstico definitivo (*gold standard*):

4.1. PCDN:

- 4.1.1. EP.
- 4.1.2. Parkinsonismos atípicos o PP:
 - 4.1.2.1. PSP.
 - 4.1.2.2. AMS.
 - 4.1.2.3. DCB.
 - 4.1.2.4. DCL.

4.2. PSDN:

- 4.2.1. PF.
- 4.2.2. PV.
- 4.2.3. TE.
- 4.2.4. EA.
- 4.2.5. Sanos, sin patología encontrada subyacente.
- 4.2.6. Otros: no asociados a etiopatogenia neurodegenerativa de la vía nigroestriatal.

5. No concluyentes.

6. Intervalo entre procedimientos.

3.3. Variables dependientes.

Resultados de la ^{123}I -ioflupano SPECT a través de:

- 1) Valoración cualitativa: mediante la interpretación visual de la exploración.
- 2) Valoración semicuantitativa: mediante determinados índices de captación específica.
- 3) Valoración CAD: mediante los diferentes algoritmos computacionales aplicados.

3.4. Variables resultado (criterio de certeza).

Debido a la inexistencia de una prueba diagnóstica que sirva de referencia (*gold standard*) durante la vida del paciente, el criterio de certeza utilizado se estableció en base al juicio clínico experto del neurólogo especialista en trastornos del movimiento. Para alcanzar este dictamen se valoró la evolución clínica del paciente, teniendo en consideración un intervalo temporal de más de un año respecto al diagnóstico de sospecha inicial.

Acorde a una clasificación etiopatogénica, como se expuso con anterioridad, se contemplaron las siguientes categorías:

- 1) Parkinsonismos con degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal o PCDN, que se corresponden con los sujetos con EP y los diversos PP.
- 2) Parkinsonismos sin degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal o PSDN, que incluye a pacientes con TE, PF, PV, TE, EA y sujetos sanos. También se incluyen a un conjunto de patologías no vinculadas con degeneración de la vía nigroestriatal (ver apartado 1.2.2 de Resultados).
- 3) Parkinsonismos con diagnóstico final no concluyente.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

4.1. Estadística Descriptiva.

Tras la recogida de los datos pertenecientes al estudio se procedió al análisis descriptivo de los mismos.

Para las variables categóricas se utilizó, en cada categoría, el porcentaje que representaban del total, utilizando para ello tablas de frecuencias.

En el caso de las variables numéricas, compuesta por un gran número de valores relacionados con los distintos índices de captación, se optó por diversos procedimientos acordes a su naturaleza (media, desviación típica, mediana, valores máximos y mínimos).

4.2. Análisis de Validez Diagnóstica.

Se ha procedido por el método habitual de contrastar los resultados de la prueba estudiada (^{123}I -ioflupano SPECT) con la variable resultado mediante la creación de tablas 2x2, calculando los porcentajes de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). De la misma manera se obtuvieron los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la exploración. Los diferentes parámetros de validez diagnóstica global se obtuvieron teniendo en cuenta los dos tipos posibles de análisis para la prueba testeada, visual/cualitativo u objetivo/semicuantitativo.

Cabe destacar la dificultad en el primer método mencionado, ya que su interpretación no se limita a una valoración tradicional dicotómica con resultados excluyentes, positivo o negativo (alteración/no alteración en la vía nigroestriatal), sino que se le exige además que

"acierta". Así, un paciente enfermo con una prueba positiva podría presentar dos tipos de patrones diferenciados, bien "EP" o bien "No normal-No EP". En estos casos fue preciso no sólo juzgar la posible existencia de afectación neurodegenerativa del sistema dopaminérgico nigroestriatal, sino que también se requirió precisar (en el caso de haberla) si ésta era debida a una EP o si por el contrario las características de la imagen no remedaban a lo comúnmente observado en esta entidad. De tal manera, un paciente con EP y prueba con resultado "No Normal-No EP" se consideró FP aunque hubiera alteración nigroestriatal, al igual que sucedía si un paciente presentaba algún parkinsonismo atípico con valoración visual compatible con EP. Se empleó un criterio semejante para los casos VP, correspondiendo a sujetos con EP y patrón compatible con el mismo, o bien a un PP con patrón "No normal-No EP". Del mismo modo un paciente con una exploración negativa podría corresponder a dos categorías diagnósticas: Normal y No Normal-No Patológico (ambas incluidas dentro del patrón Normal).

Para la interpretación semicuantitativa, se consideró VP cuando la ¹²³I-ioflupano SPECT mostró valores compatibles con la existencia de afectación de la vía nigroestriatal (en base a los datos proporcionados por la población de referencia) y el diagnóstico clínico final correspondía a cualquiera de las entidades clínicas en las que se manifiesta dicha etiopatogenia (EP y los diferentes PP). Los VN serían aquellos casos en los que la cuantificación de la exploración tomogammagráfica obtuvo unos valores compatibles con la normalidad y la valoración clínica evolutiva concluía la existencia de semiología clínica con ausencia de afectación de la vía nigroestriatal (PF, EA, PV, TE, normal). Siguiendo esta secuencia lógica se determinó el carácter de los FP y FN de la exploración.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población de sujetos que participaron en el estudio está constituida por un total de 181 individuos, incluyendo 30 personas aparentemente sanas (grupo de referencia) y 151 sujetos enfermos (grupo de pacientes). Se detallarán en los apartados subsiguientes.

1.1. Grupo de referencia.

Ha estado conformado por 30 personas, 16 mujeres (53%) y 14 hombres (47%), con una edad media de 72,3 años ($\pm 4,7$ [57-79]) (referenciado a partir de aquí como media \pm DE, entre corchetes valores mínimo-máximo).

Ninguna manifestaba alteraciones relacionadas con el movimiento en el momento de incluirse en el estudio. Todas fueron consideradas sanas en la evaluación clínica realizada por neurólogos de la UTM.

1.1.2. ^{123}I -ioflupano SPECT.

1.1.2.1. Valoración visual.

En todas las exploraciones se obtuvo un patrón de captación compatible con la normalidad, mostrando ambos estriados su morfología característica a modo de "coma", con sus bordes bien definidos y con escasa captación inespecífica en el resto del parénquima cerebral (figura 6)⁷¹.

1.1.2.2. Valoración semicuantitativa.

La ratio (índices) entre captación estriatal específica (estriado completo o parcial) y captación occipital acorde a los dos métodos propuestos (véase apartado 1.6.2.3.2 de Material y métodos) se reflejan en la siguiente tabla:

ROI	Q1	Q3
Estriado derecho	1,1 \pm 0,22	2,82 \pm 0,41
Cabeza del caudado		3,61 \pm 0,47
Cuerpo		3,42 \pm 0,49
Cola		2,59 \pm 0,45
Estriado izquierdo	1,09 \pm 0,23	2,85 \pm 0,45
Cabeza del caudado		3,70 \pm 0,58
Cuerpo		3,35 \pm 0,47
Cola		2,50 \pm 0,49

Tabla 10. Índices de captación específica (SBR) para cada método de cuantificación aplicado (Q1 y Q3) en el grupo de referencia. En las celdas media \pm DE.

1.2. Grupo de pacientes.

Ciento cincuenta y un pacientes, individuos sintomáticos con clínica parkinsoniana, de los cuales 68/151 (45%) han sido mujeres con edades entre los 31 y 89 años ($70,3 \pm 9,6$) y 83/151 hombres (55%) con una edad comprendida entre los 39 y 85 años ($71,03 \pm 8,3$). (Figura 13).

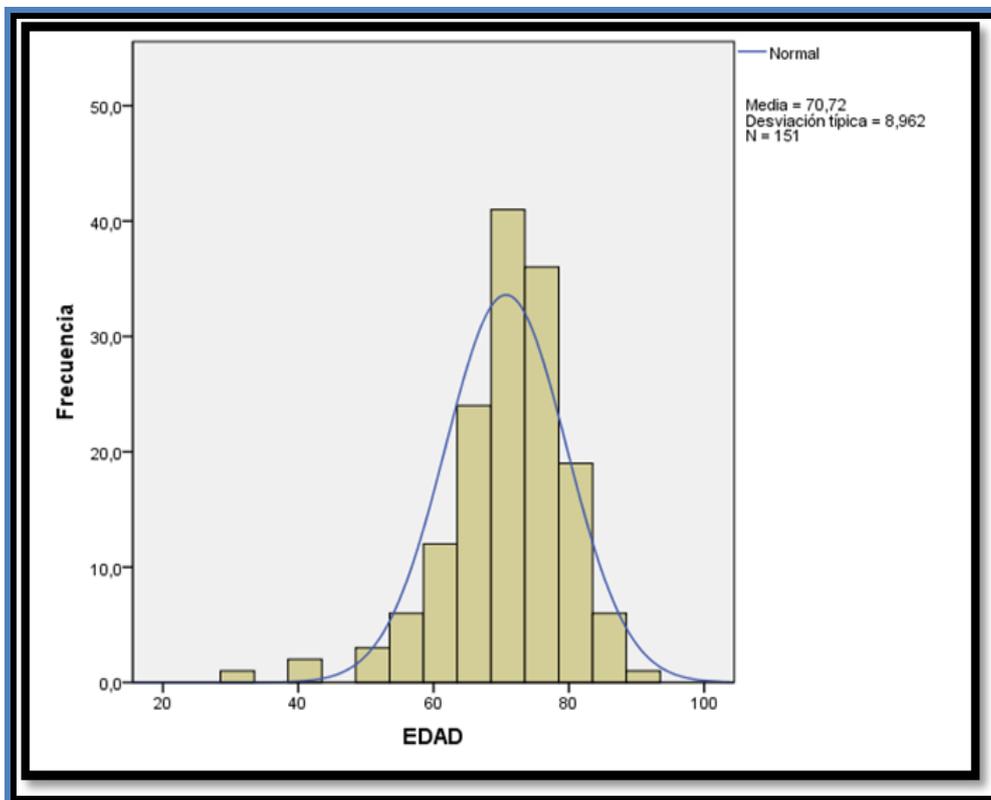


Figura 13. Distribución de la población de pacientes por edades.

1.2.1. Diagnóstico clínico de sospecha.

Tras una primera evaluación neurológica llevada a cabo en la UTM se determinó un diagnóstico clínico de presunción para cada paciente (figura 14), obteniendo los siguientes resultados:

- 1) Sospecha de EP: 42/151 (28%);
- 2) Sospecha de PP: 11/151 (7%);
- 3) PSDN: 42/151 (28%);
- 4) PCI: 34/151 (23%);
- 5) Pacientes con diagnóstico no explicitado: 22/151(14%).

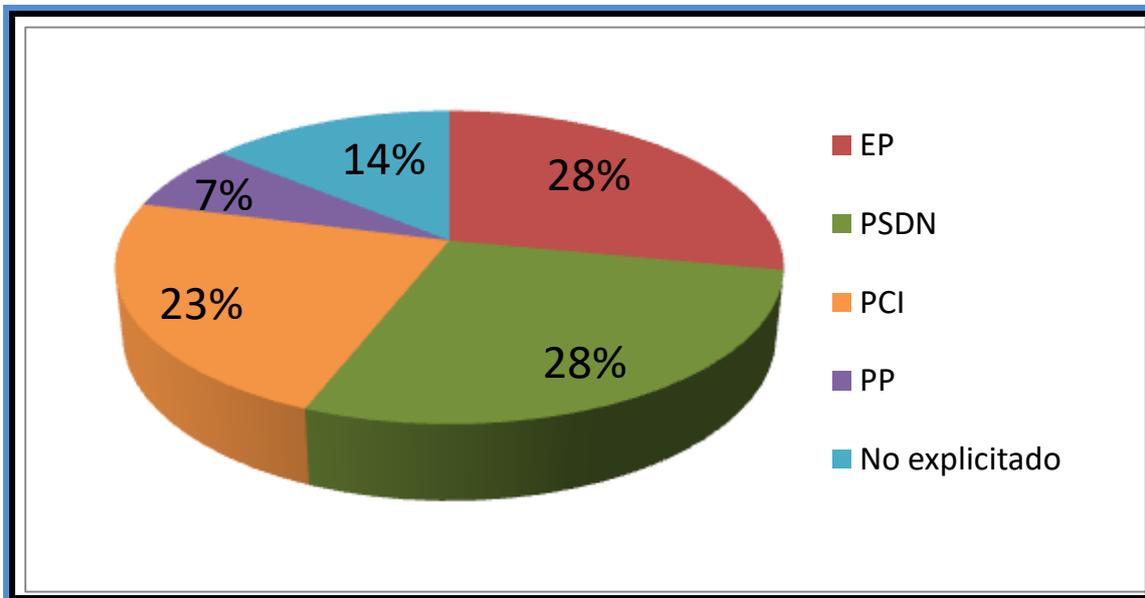


Figura 14. Porcentajes obtenidos globalmente según el diagnóstico de presunción. EP: Enfermedad de Parkinson; PSDN: Parkinsonismos sin degeneración nigroestriatal; PCI: Parkinsonismos clínicamente inciertos; PP: Parkinson Plus.

De este modo, se refleja una frecuencia similar entre pacientes con sospecha de EP y aquellos con patologías de naturaleza no neurodegenerativa, ambos con un porcentaje del 28% respecto al total de sujetos con parkinsonismos.

Los resultados generales anteriormente expuestos se pueden subdividir en diversas entidades clínicas (figura 15 y 16) o en diferentes cuadros sindrómicos dentro de los PCI (tabla 11).

Así, dentro del grupo de pacientes sin sospecha de afectación nigroestriatal se distinguen a: pacientes con probable TE 22/42 (52%); con sospecha de PF 16/42 (38%) y pacientes en los que los datos clínicos iniciales orientaban a una posible etiología vascular desencadenante (PV) 4/42 (10%).

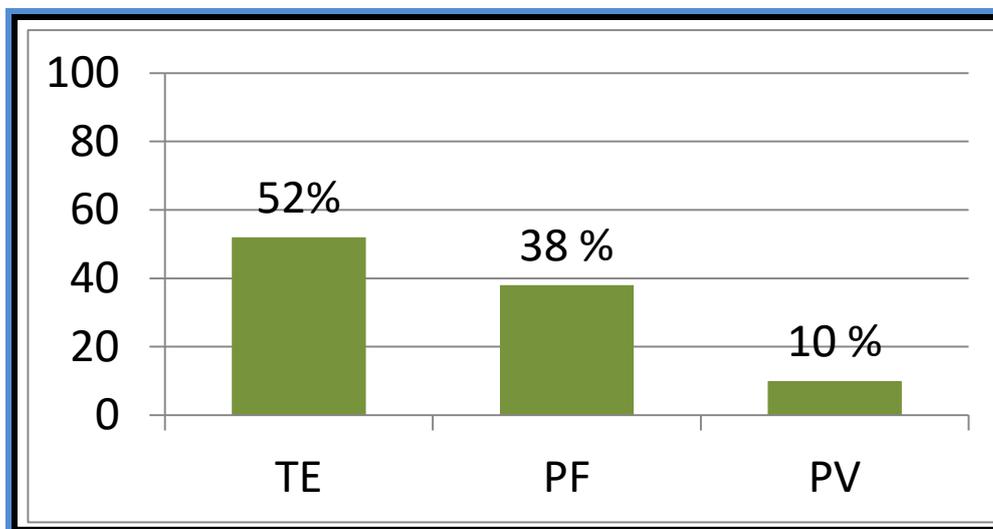


Figura 15. Porcentajes de pacientes con sospecha de PSDN. TE: Temblor esencial; PF: Parkinsonismo farmacológico; PV: Parkinsonismo vascular.

Los 34 pacientes catalogados como PCI se distribuyeron en dos subgrupos considerando el criterio clínico utilizado para su clasificación. Un 74% de ellos, es decir 25/34, se clasificaron siguiendo una serie de parámetros clínicos comunes: 11 en los que predominaba sintomatología tremórica y 14 en los que existían un mayor componente rígido-acinético. Para el resto, 9/34 (26%), se siguieron los criterios clínicos reflejados en el trabajo de Catafau y colaboradores (tabla 11)⁶².

CRITERIOS	Nº Casos
Sólo 1 signo/síntoma de los 3 cardinales de la EP, con o sin asimetría	3
Dos signos/síntomas sin bradicinesia	1
Signos atípicos	2
Signos de leve intensidad	1
Pobre respuesta a la L-DOPA	2
Ausencia de progresión en el tiempo	0

Tabla 11. Número de casos identificados siguiendo los criterios propuestos por Catafau y colaboradores en el año 2004 para la no certeza diagnóstica inicial⁶².

Se sospechó PP exclusivamente en 11/151 casos (figura 16), representando un 7% del total de pacientes incluidos en el estudio. De ellos 6 fueron sugestivos de PSP (6/11; 54%); 3 probables DCL (3/11; 27%), intuyendo la existencia de AMS y DCB en un paciente para ambas entidades (1/11; 9%).

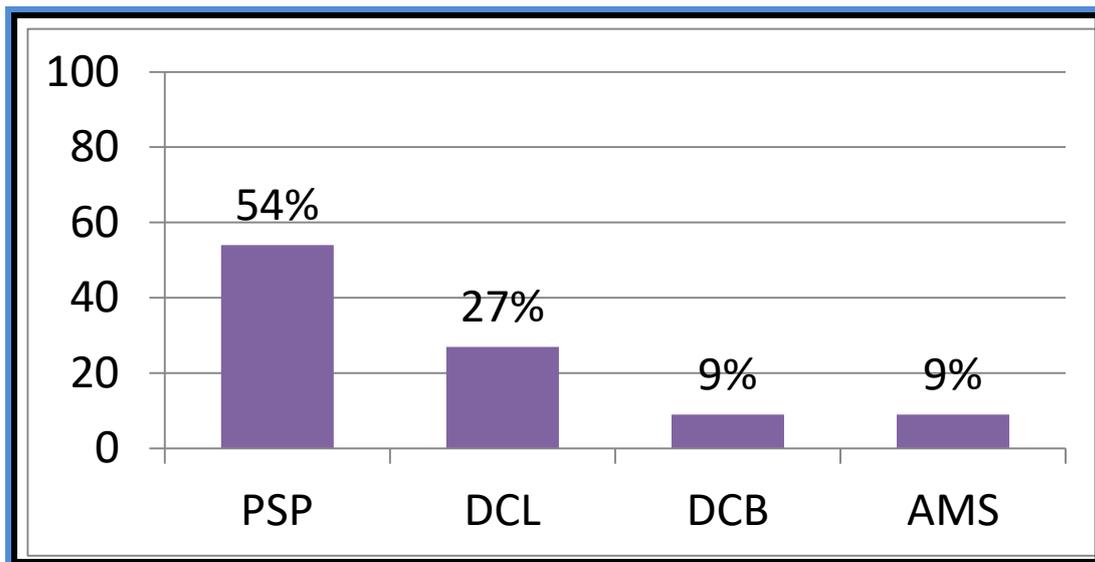


Figura 16. Porcentaje de pacientes con sospecha de parkinsonismos atípicos (PP). PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCL: Demencia por cuerpos de Lewy; DCB: Degeneración cortico basal; AMS: Atrofia multisistémica.

En un porcentaje no despreciable de las solicitudes recibidas en el departamento de Medicina Nuclear para realizar el estudio con ^{123}I -ioflupano SPECT (22/151; 14%) no se indicó una clara orientación inicial sobre el proceso clínico. En 7 de ellos no se hizo mención alguna respecto al diagnóstico clínico de sospecha. Para los 15 restantes no se definió con exactitud el diagnóstico de presunción, si bien se señaló alguna característica clínica destacable. Así, en 10 de estos sujetos se indicó la existencia de deterioro cognitivo con algún rasgo parkinsoniano no definido; en 2 se reflejó la coexistencia de un síndrome de las piernas inquietas con sintomatología parkinsoniana; en 1 caso se describió un cuadro compatible con hidrocefalia crónica del adulto, 1 con apnea del sueño y un último caso en el que se describía la sospecha de sinucleinopatía sin aclarar su posible etiopatogenia.

En la tabla 12 se integra y expone de modo resumido las características demográficas de la población de estudio, acorde al diagnóstico clínico de presunción en el momento de solicitar la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT.

GRUPOS		Nº	% del total	Edad media	DE
Global	♀	68	45	70,3	9,6
	♂	83	55	71,0	8,3
Etiología no neurodegenerativa	♀	22	52	71,6	10,3
	♂	20	48	72,9	8,2
EP idiopática	♀	17	40	69,8	7,1
	♂	25	60	68,8	10,7
Parkinsonismos atípicos (PP)	♀	3	27	70	10,1
	♂	8	73	73	6,1
Parkinsonismos clínicamente inciertos (PCI)	♀	15	44	69,5	12,6
	♂	19	56	69,8	5,5

Tabla 12. Perfil demográfico de los pacientes atendiendo a la orientación clínica inicial.

1.2.2. Diagnóstico clínico definitivo.

En la figura 17 se muestran gráficamente los porcentajes obtenidos para cada categoría diagnóstica, considerados concluyentes o definitivos tras la reevaluación realizada por neurólogos de la UTM de acuerdo a los criterios operacionales establecidos (véase apartado 1.6.1 del capítulo Material y Métodos).

Se diagnosticaron a un total de 64/151 sujetos con EP, representando un 42% de la muestra total de pacientes.

Le siguen en frecuencia el grupo de patologías no asociadas a degeneración de la vía nigroestriatal o PSDN (figura 18), con un total de 36/151 casos (24%). De ellos se identificaron 7/36 pacientes con TE (19%), 10/36 con parkinsonismos secundarios a iatrogenia farmacológica (28%), 7/36 con patología de origen cerebrovascular (19%), 2/36 con diagnóstico final de EA (6%), y 3/36 (9%) en los que no se determinó finalmente la existencia de patología subyacente (sanos). Un grupo de pacientes 7/36 (19%), también incluidos en este grupo, presentaron diversas patologías sin afectación nigroestriatal catalogados como "otros": 2 temblores distónicos, 2 cuadros depresivos, 2 ataxias espinocerebelosas y 1 síndrome de las piernas inquietas.

Los pacientes con PP constituyen un 18% del global, con 27 casos de los 151 pacientes estudiados (figura 19). Dentro de esta categoría diagnóstica el porcentaje más elevado lo representan los sujetos afectados de PSP con 17/27 casos (63%), seguido por la DCL con 6/27 casos (22%), 3/27 para la DCB (11%) y por último 1/27 con AMS (4%).

En 24/151 (16%) pacientes no se obtuvo un diagnóstico clínico concluyente.

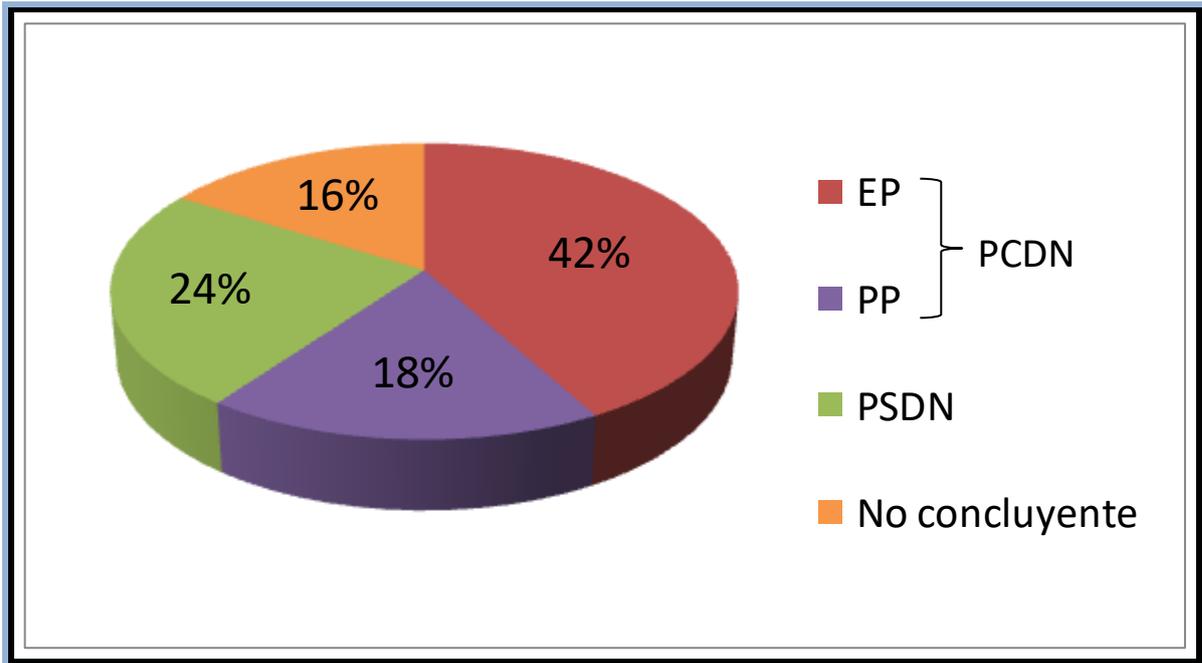


Figura 17. Porcentajes globales obtenidos tras el diagnóstico clínico de confirmación evolutiva. EP: Enfermedad de Parkinson; PCDN: Parkinsonismos con degeneración nigroestriatal; PSDN: Parkinsonismos sin degeneración nigroestriatal; PP: Parkinson Plus.

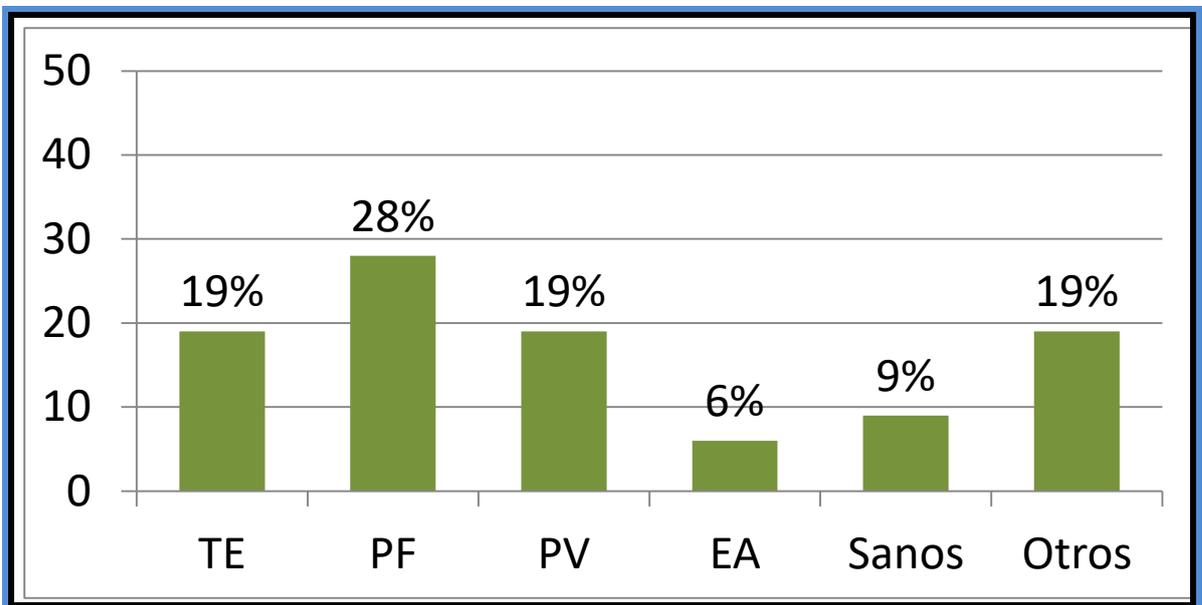


Figura 18. Porcentajes diagnósticos concluyentes dentro del subgrupo de los PSDN. TE: Temblor esencial; PF: Parkinsonismo farmacológico; PV: Parkinsonismo vascular; EA: Enfermedad de Alzheimer.

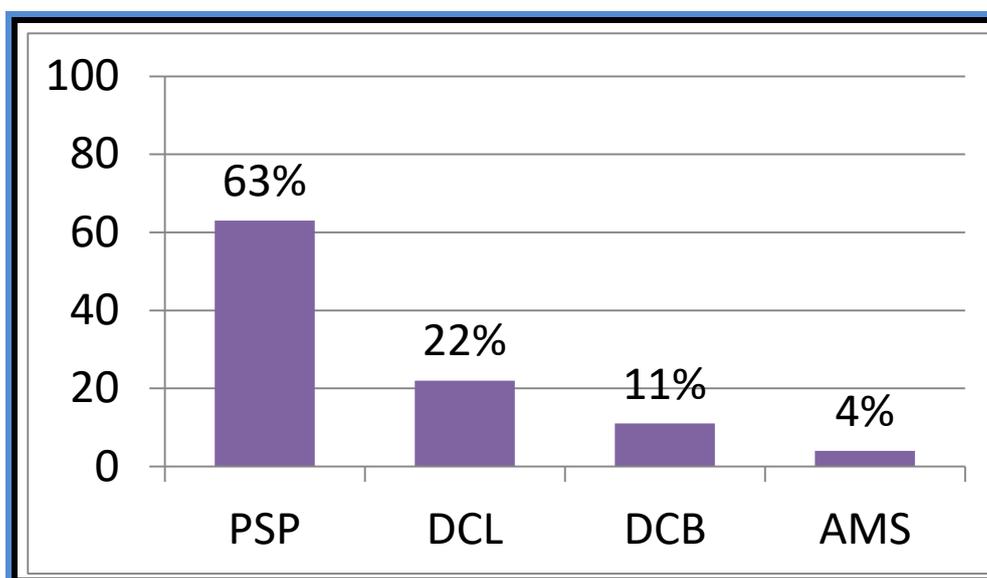


Figura 19. Porcentajes diagnósticos concluyentes correspondientes al subgrupo de los parkinsonismos atípicos (PP). PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCL: Demencia por cuerpos de Lewy; DCB: Degeneración cortico basal; AMS: Atrofia multisistémica.

2-RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN ¹²³I-IOFLUPANO-SPECT.

La interpretación de la exploración tomografiada se efectuó en base a la valoración visual o cualitativa de la misma y a los resultados obtenidos mediante los métodos de semicuantificación propuestos (Q1 y Q3).

Tal y como se expuso en el apartado Material y Métodos (véase apartado 1.6.2.3.1), la información emitida se llevó a cabo en un primer momento etiquetando a cada exploración con una de las 3 categorías diagnósticas preestablecidas:

- 1) Patrón gammagráfico "Normal".
- 2) Patrón gammagráfico "EP".
- 3) Patrón gammagráfico "No normal-No EP".

Posteriormente se contemplaría la información semicuantitativa aportada por cada método de análisis, considerando los diferentes porcentajes de unión específica o SBR (ver apartado 1.6.2.3.2 de Material y Métodos).

En la figura 20 se expone de forma gráfica los porcentajes obtenidos con la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT según la interpretación visual del médico observador. Los parámetros de cuantificación mediante el índice SBR se expondrán específicamente en los apartados subsiguientes por cada patrón gammagráfico analizado, mostrando globalmente sus resultados en las tablas 19 y 20 (apartado 2.4).

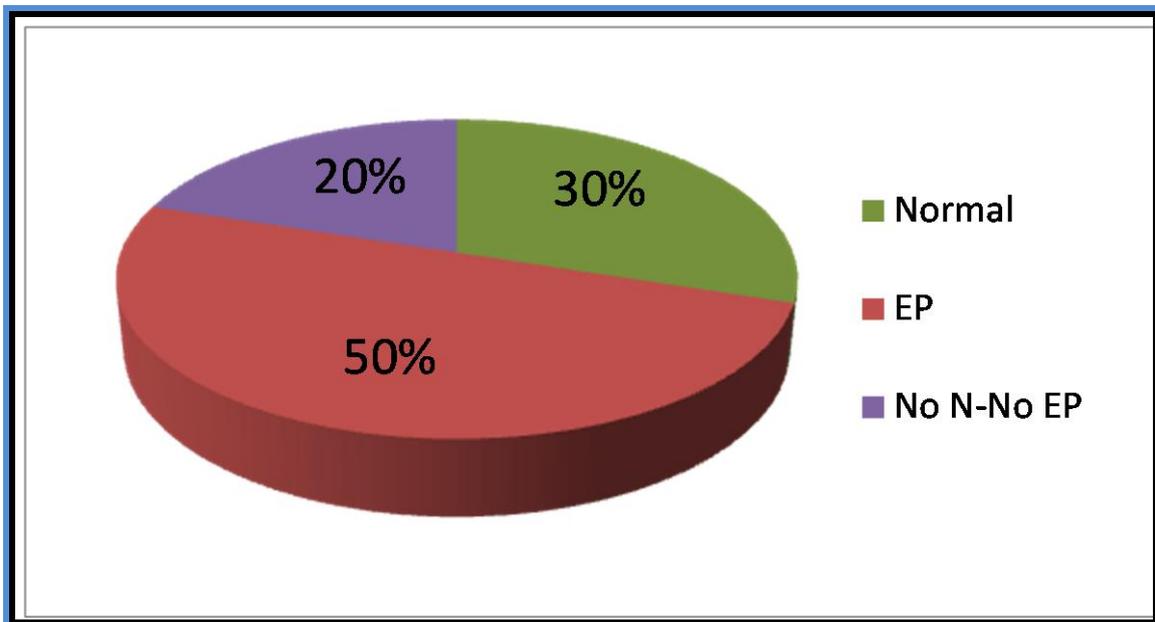


Figura 20. Porcentajes diagnósticos emitidos según la interpretación visual de la ^{123}I -ioflupano SPECT. EP: Patrón EP; No N-No EP: Patrón no normal, no EP.

2.1. Patrón gammagráfico "Normal".

Atendiendo a una valoración cualitativa de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT la prueba se consideró "Normal" en un total de 45/151 pacientes, lo que constituye un 30% del total de estudios.

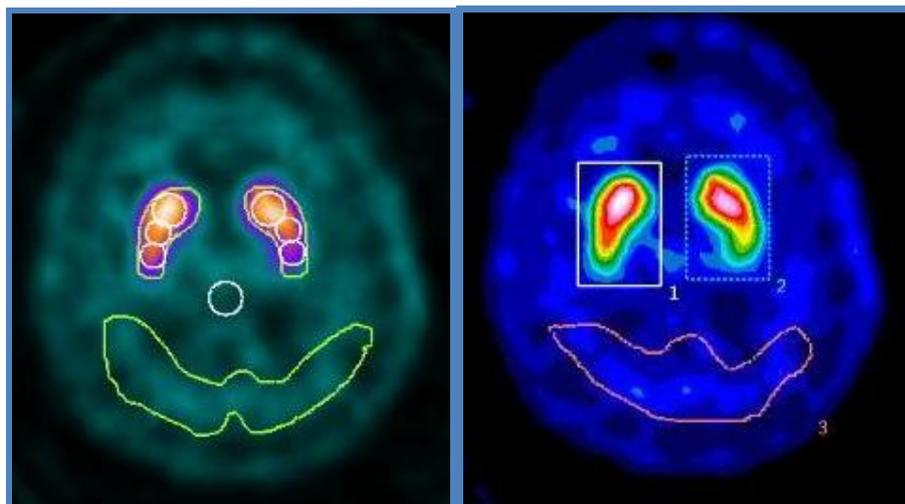


Figura 21. Paciente con patrón gammagráfico "Normal". Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3

Se distinguieron a su vez dos subgrupos (figura 22): el primero constituido por exploraciones estrictamente normales (21/45; 47%), en las que se evidenciaba una clara

integridad del sistema nigroestriatal; el segundo denominado "No patológico", con hallazgos de muy escasa magnitud para considerar la existencia de enfermedad neurodegenerativa nigroestriatal (24/45; 53%), intuyéndose posibles variantes de la normalidad, edad $78 \pm 8,1$ años.

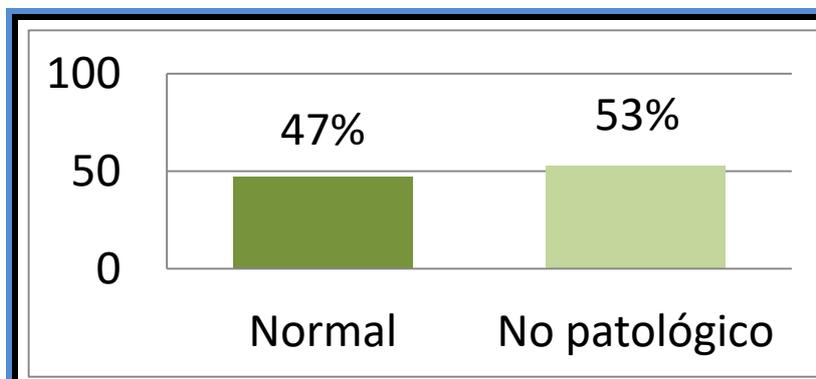


Figura 22. Subtipos del patrón gammagráfico "Normal" expresados en porcentajes, considerando a los "No patológicos" como variantes de la normalidad.

Los resultados de la cuantificación expresan la relación entre actividad específica e inespecífica mediante el cálculo del SBR (ver apartado 1.6.2.3.2. de Material y Métodos). En las tablas 13 y 14 se reflejan los resultados para ambos métodos.

VALORACIÓN	ROI Q1				
	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
Normal	245	1,42	235	1,32	101
No patológico	200	0,98	188	0,86	101

Tabla 13. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "Normal".

VALORACIÓN	ROI Q3							
	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Normal	3,13	2,97	3,88	3,75	4,01	3,71	2,86	2,51
No patológico	2,89	2,71	3,66	3,45	3,66	3,29	2,58	2,23

Tabla 14. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "Normal".

2.2. Patrón gammagráfico “EP”.

Estimando la relación entre actividad específica estriatal e inespecífica occipital, asimetrías y predominancia topográfica de los hallazgos se obtuvo un patrón gammagráfico compatible con EP en 75/151 pacientes (50%). De este modo, para estadios iniciales, era manifiesta la disminución de captación del ^{123}I -ioflupano en el putamen dorsal del lado contralateral al que manifestaba los síntomas neurológicos. En casos más avanzados, se mostraría una mayor progresión de la hipocaptación en sentido póstero-anterior e ipsilateral.

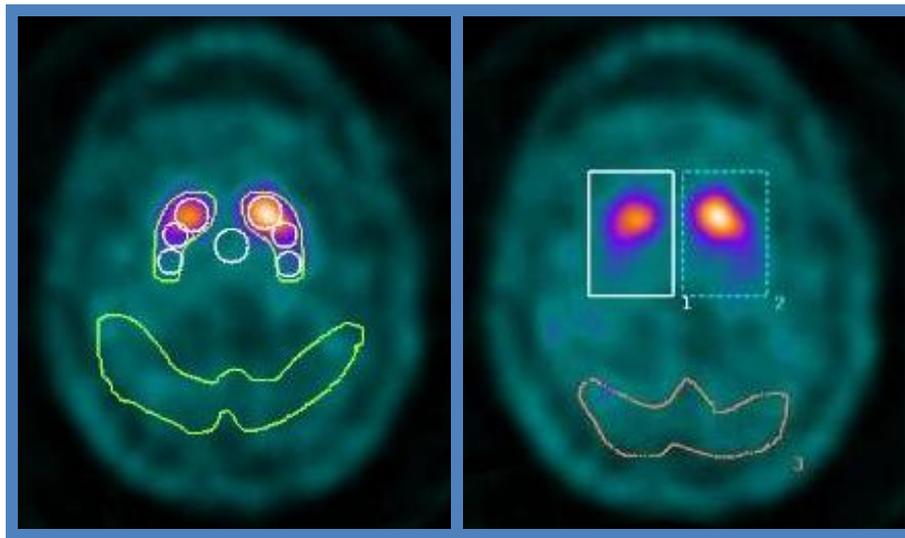


Figura 23. Exploración con patrón gammagráfico sugerente de “EP”.
Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3

Debido a la variabilidad observada para este grupo se establecieron tres subcategorías, indicando el grado de severidad de la afectación nigroestriatal mediante la imagen gammagráfica (figura 24):

1. Afectación leve (28/75; 38%): exploraciones en las que se observan hipocaptación posterior en uno de los dos estriados (putamen posterior y cola del caudado), con preservación de la actividad en el estriado contralateral.
2. Afectación moderada (34/75; 45%): exploraciones en las que se aprecia la existencia de hipocaptación en al menos dos tercios posteriores de alguno de los estriados junto a afectación posterior del contralateral.
3. Afectación severa (13/75; 17%): exploraciones con marcada hipocaptación o ausencia de captación en ambos putámenes, permaneciendo exclusivamente actividad del ^{123}I -ioflupano en los núcleos caudados. Dichas exploraciones conllevaban una significativa disminución de la relación de intensidades entre estriados y el resto del parénquima cerebral.

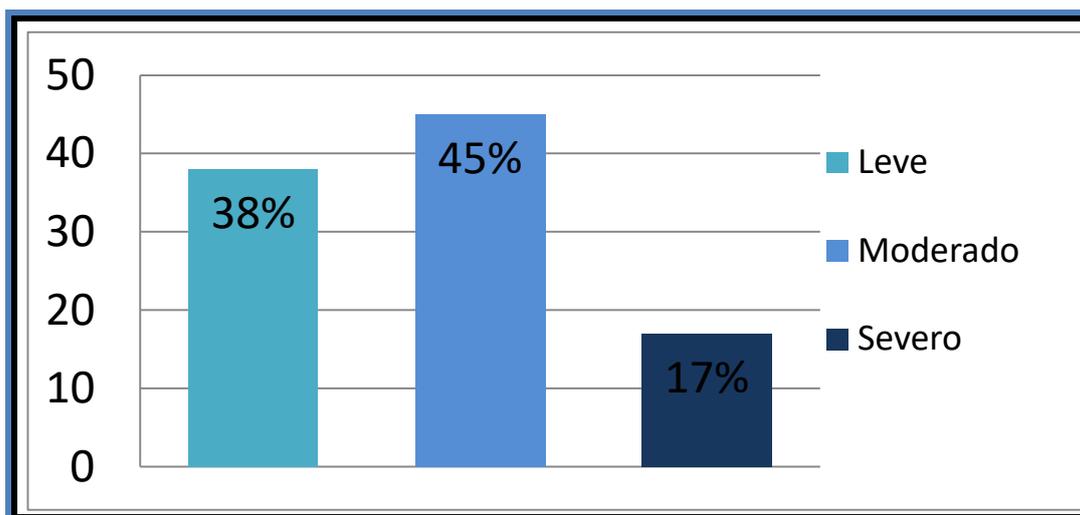


Figura 24. Grado de severidad del estudio ¹²³I-ioflupano SPECT para pacientes con patrón gammagráfico compatible con "EP", expresados en porcentajes.

SEVERIDAD	ROI Q1				
	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
Leve	171	0,94	159	0,80	88
Moderado	152	0,76	145	0,68	86
Severo	118	0,43	116	0,41	82

Tabla 15. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "EP".

SEVERIDAD	ROI Q3							
	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Leve	2,11	1,86	2,93	2,72	2,52	2,06	1,60	1,11
Moderado	1,43	1,33	2,17	2,03	1,61	1,43	0,83	0,62
Severo	0,83	0,82	1,31	1,43	0,89	0,77	0,43	0,25

Tabla 16. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "EP".

2.3. Patrón gammagráfico “No Normal-No EP”.

Este grupo lo conforman aquellas exploraciones con evidente afectación de la vía dopaminérgica nigroestriatal, en las que la distribución global de la ^{123}I -ioflupano no remeda al patrón habitual observado ni en los pacientes con patrón "Normal-No patológico" (posibles variantes de la normalidad) ni tampoco al que se aprecia habitualmente en sujetos afectados de EP⁷¹. Pertenecen a este grupo un total de 31/151 exploraciones (20%).

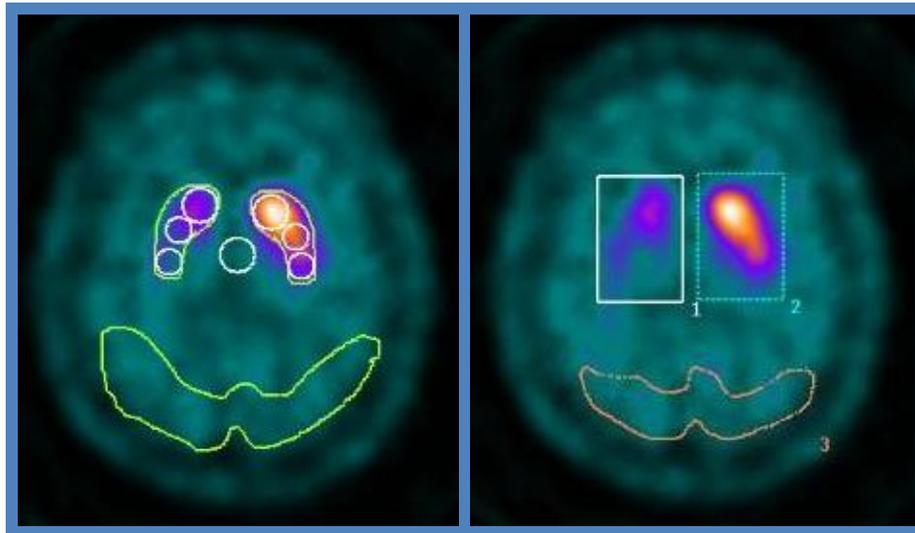


Figura 25. Exploración con patrón gammagráfico sugerente de “No Normal-No EP”. Derecha: ROI Q1; Izquierda: ROI Q3.

Al igual que sucede con los estudios compatibles con EP se distinguieron 3 categorías diagnósticas para este grupo (figura 26), que valoran la severidad de la exploración mediante la interpretación subjetiva o visual del médico observador en base a los siguientes criterios:

1. Afectación leve (19/31; 61%): exploraciones que presentan hipocaptación estriatal de carácter simétrico, sin relación topográfica con la clínica y sin claro predominio regional.
2. Afectación moderada (8/31; 26%): exploraciones con marcada hipocaptación de uno de los estriados con preservación o significativa menor afectación del estriado situado en el hemisferio contralateral.
3. Afectación severa (4/31; 17%): Marcada disminución de la captación en ambos estriados sin predominio regional. A diferencia del patrón EP severo no se preserva la actividad en las cabezas de los caudados o bien es claramente asimétrica. Existe una importante disminución de la relación señal/fondo.

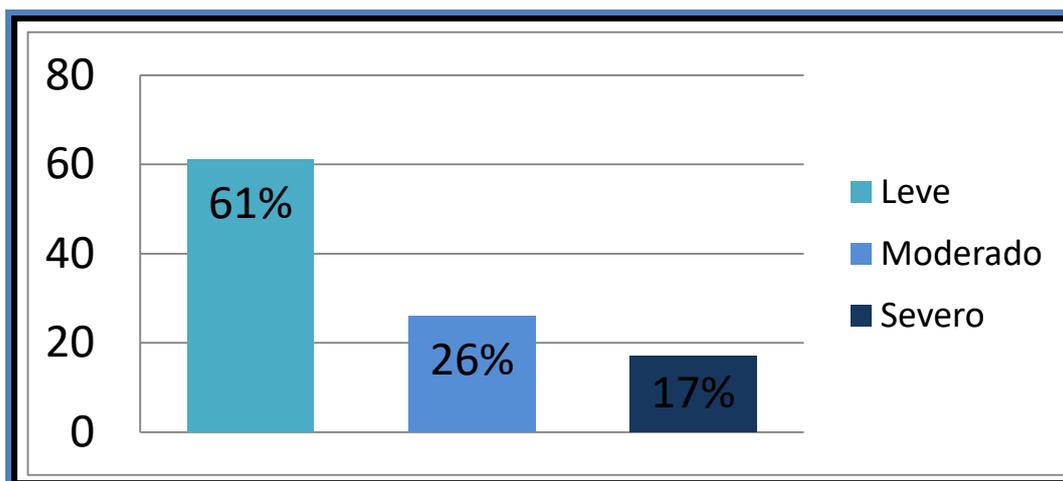


Figura 26. Grado de severidad del estudio ¹²³I-ioflupano SPECT para pacientes con patrón gammagráfico compatible con "No Normal-No EP", expresados en porcentajes.

Los datos de cuantificación reflejan los siguientes resultados:

SEVERIDAD	ROI Q1				
	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
Leve	193	0,96	181	0,84	98
Moderado	133	0,52	125	0,43	87
Severo	125	0,56	137	0,71	80

Tabla 17. Resultados de cuantificación con el método Q1 en pacientes con patrón gammagráfico "No Normal-No EP".

SEVERIDAD	ROI Q3							
	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Leve	2,45	2,25	3,12	2,89	2,93	2,68	2,21	1,85
Moderado	1,56	1,29	2,00	1,78	1,66	1,49	1,07	0,73
Severo	0,82	0,93	1,03	1,36	1,10	0,91	0,58	0,45

Tabla 18. Resultados de cuantificación con el método Q3 en pacientes con patrón gammagráfico "No Normal-No EP".

2.4. Resultados globales mediante el índice de cuantificación "SBR".

"Q1"	Patrón "Normal"			Patrón "EP"				Patrón "PP"			
	Global	Normal	No patológico	Global	Leve	Moderado	Severo	Global	Leve	Moderado	Severo
ED	1,1	1,42	0,98	0,72	0,94	0,76	0,43	0,70	0,96	0,52	0,56
EI	1,08	1,32	0,86	0,64	0,80	0,68	0,41	0,67	0,84	0,43	0,71

Tabla 19. Índices SBR para el método Q1 en los tres tipos de patrones gammagráficos considerados.

"Q3"	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Patrón "Normal" (Global)	3,01	2,84	3,77	3,6	3,835	3,5	2,72	2,37
Normal	3,13	2,97	3,88	3,75	4,01	3,71	2,86	2,51
No patológico	2,89	2,71	3,66	3,45	3,66	3,29	2,58	2,23
Patrón "EP" (Global)	1,77	1,33	2,13	2,06	1,67	1,42	0,95	0,66
Leve	2,11	1,86	2,93	2,72	2,52	2,06	1,60	1,11
Moderado	1,43	1,33	2,17	2,03	1,61	1,43	0,83	0,62
Severo	0,83	0,82	1,31	1,43	0,89	0,77	0,43	0,25
Patrón "PP" (Global)	1,61	1,49	2,05	2,01	1,89	1,69	1,28	1,01
Leve	2,45	2,25	3,12	2,89	2,93	2,68	2,21	1,85
Moderado	1,56	1,29	2,00	1,78	1,66	1,49	1,07	0,73
Severo	0,82	0,93	1,03	1,36	1,10	0,91	0,58	0,45

Tabla 20. Índices SBR para el método Q3 en los tres tipos de patrones gammagráficos considerados.

3. RESULTADOS DEL COMPUTER AIDED DIAGNOSIS.

Dado el carácter de los análisis realizados mediante esta metodología, la descripción de los resultados obtenidos con la misma se exponen dentro del apartado subsiguiente: "4.4. Validez diagnóstica del CAD".

4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA.

4.1. Confirmación diagnóstica.

Como se mencionó en apartados anteriores el diagnóstico definitivo (*gold standard*) se alcanzó mediante el seguimiento clínico evolutivo de los pacientes en estudio, estableciendo un periodo temporal de más de un año respecto al diagnóstico inicial. El intervalo medio de seguimiento en la población total fue de $15 \pm 3,5$ meses.

En ningún caso se obtuvo información mediante análisis anatomopatológico "*in vivo*" por evidentes cuestiones éticas. Tampoco se pudieron realizar para este trabajo estudios cerebrales *postmortem* que permitiesen confirmar el diagnóstico de manera definitiva.

Atendiendo a una clasificación etiopatogénica el seguimiento clínico evolutivo reveló patología neurodegenerativa del sistema dopaminérgico nigroestriatal (PCDN) en un 60% de los pacientes, incluyendo a entidades clínicas como la EP y los diversos PP (AMS, DCB, PSP y DCL); mientras que un 24% de los sujetos presentaron parkinsonismo con preservación de esta vía (PSDN), incluyendo a entidades nosológicas como TE, PF, PV y sujetos sin patología conocida subyacente. En un 16% de los casos no se pudo obtener un diagnóstico de certeza (figura 27).

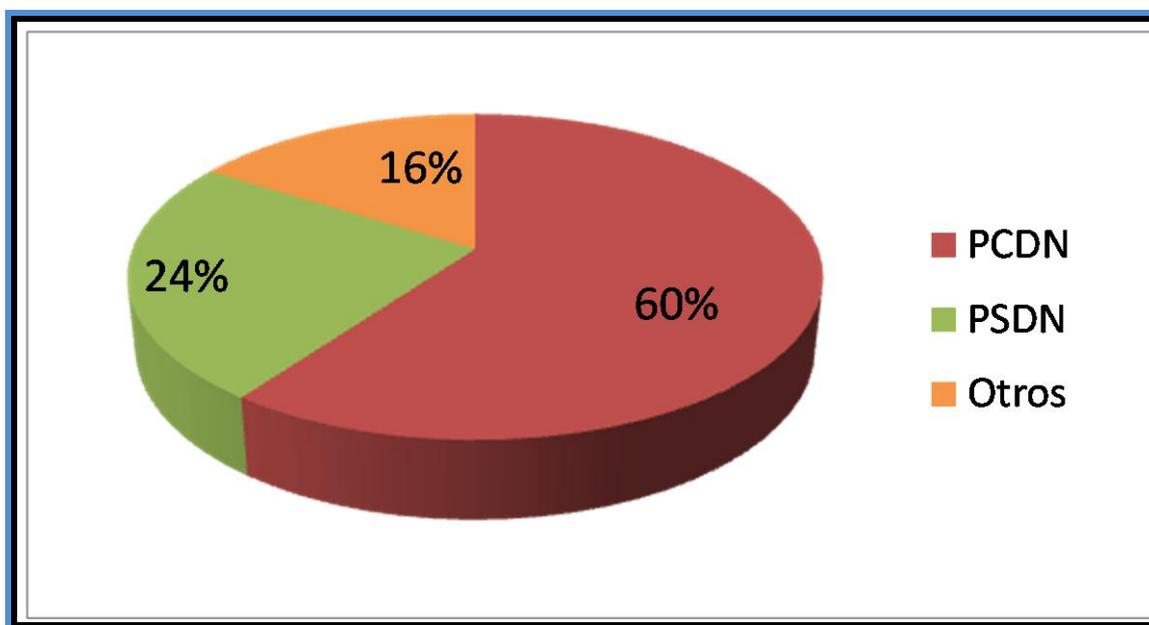


Figura 27. Porcentajes de pacientes con diagnóstico clínico de confirmación o evolutivo. PSDN: parkinsonismo sin degeneración nigroestriatal, PCDN: parkinsonismos con degeneración nigroestriatal.

El espacio temporal entre la evaluación diagnóstica clínica inicial y la realización del estudio ^{123}I -ioflupano SPECT fue de $12 \pm 2,5$ [8-16] días. En la tabla 21 se muestran los parámetros de validez diagnóstica sobre la muestra global de pacientes, considerando los diferentes tipos de interpretación gammagráficas evaluadas en este trabajo.

4.2. Diagnóstico clínico de sospecha vs. *gold standard*.

No se incluyeron en el análisis de validez diagnóstica para este tipo de interpretación a los PCI (34), ni a los casos en los que no se indicaba la presunción diagnóstica en el informe neurológico (7) por razones obvias. Tampoco se pudieron realizar estimaciones válidas sobre los 15 casos en los que existía un diagnóstico inicial impreciso (ver apartado 1.2.3 de este capítulo), ni en los pacientes restantes con diagnóstico final inconcluyente (14).

De los 44 pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de EP idiopática se confirmó la enfermedad en 36, obteniéndose 10 resultados FN. En los 13 sujetos en los que se confirmó evolutivamente la existencia de alguno de los tipos de parkinsonismo atípicos la sospecha clínica inicial coincidió en 8 de ellos, mostrando finalmente 3 resultados FP (por la ausencia de coincidencia entre enfermedades sospechada y confirmada, a pesar de estar incluidas ambas en el grupo PP) y 2 FN. En aquellos cuadros incluidos en el grupo de alteraciones sin afectación de la vía nigroestriatal la interpretación inicial acertó en 20 de los 22 casos, con 2 resultados FP.

Por tanto, en nuestra serie, el diagnóstico clínico inicial presentó unos niveles de sensibilidad de 78,5% [65,2-87,9%], especificidad 80% [58,7-92,3%], VPP 89,8% [76,9-96,1%], VPN 62,5% [43,7,6-78,3%], precisión global 79% [68,2-86,9%] (entre corchetes intervalo de confianza del estimador al 95%).

4.3. Diagnóstico gammagráfico.

No se incluyeron para el análisis de validez diagnóstica de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT a los casos con diagnóstico clínico definitivo "no concluyente", al no existir en esta situación un *gold standard* de referencia. Los diferentes parámetros obtenidos en base al criterio de certeza se exponen resumidamente en la tabla 21.

4.3.1. Valoración visual vs. *gold standard*.

Considerando el diagnóstico de la imagen mediante valoración cualitativa o visual, de los 36 pacientes incluidos dentro del grupo de los PSDN la prueba indicó ausencia de afectación nigroestriatal en 26 casos, resultando FP en 10 pacientes (véase apartado 4.3.3.1).

De los 64 pacientes identificados como EP tras estudio evolutivo la prueba resultó compatible con un patrón acorde a dicha entidad en 60 pacientes, con 3 casos FP y 1 FN. En los 27 pacientes en los que se diagnosticaron alguna de las patologías incluidas dentro de los PP la prueba resultó sugestiva de patrón "No Normal-No EP " en 18 de ellos, resultando FP en 4 y FN en 5 pacientes.

Los parámetros de validez diagnóstica muestran para esta exploración unos niveles de sensibilidad de 92,9% [84,5-97,1%], especificidad 60,5% [44,4-74,6], VPP 82,1% [72,6-88,9%], VPN 81,2% [62,9-92,1%], precisión global 81,8% [73,8-87,9%].

4.3.2 Valoración mediante estudio semicuantitativo vs. *gold standard*.

4.3.2.1. ROI Q1.

En los pacientes con etiologías de causa no degenerativa analizados mediante este método (ROI completa para cada estriado y otra para corteza occipital), el estudio mostró una tasa de acierto de 28/36 casos, con un total de 8 casos FP.

En aquellos individuos cuyo diagnóstico definitivo fue EP la cuantificación con este método de imagen identificó correctamente a 54/64 casos, con 10 de ellos FN. En el caso de los PP los resultados mostraron un porcentaje de 19/27 de acierto respecto a un total de 8 casos FN.

La sensibilidad para este procedimiento fue de 80,2% [70,2-87,5%], con especificidad 77,7% [60,4-89,2%], VPP 90,1% [80,9-95,3%], VPN 90,1% [80,9-95,3%], precisión global 79,5 [71,2-85,9%].

4.3.2.2. ROI Q3.

Con este procedimiento de cuantificación (ROIS de cada estriado completo, tres regiones de interés para cada uno de ellos y corteza occipital), el estudio detectó adecuadamente a 31/36 pacientes sin degeneración nigroestriatal, con 5 casos FP.

En los sujetos con parkinsonismo primario idiopático (EP) se obtuvo un porcentaje de acierto de 62/64, con sólo 2 resultados FN. Por último, evaluando al grupo de pacientes con patologías incluidas en los PP, la cuantificación con este procedimiento reflejó 22/27 aciertos, con 5 casos FN.

Los parámetros de validez diagnóstica mostraron una sensibilidad de 92,3% [84,2-96,5%], especificidad 86,1% [69,7-94,7%], VPP 94,3% [86,7-97,9%], VPN 81,5% [65,1-91,6%], precisión global 90,5% [83,7-94,8%].

Parámetros de validez diagnóstica	Diagnóstico Clínico de presunción o inicial	Valoración de la ¹²³ I-ioflupano SPECT		
		Visual	Cuantificación	
			Q1	Q3
VP	44	78	73	84
VN	20	26	28	31
FP	5	17	8	5
FN	12	6	18	7
Sensibilidad (%)	78,5	92,9	80,2	92,3
Especificidad (%)	80	60,5	77,7	86,1
VPP (%)	89,8	82,1	90,1	94,3
VPN (%)	62,5	81,2	60,8	81,5
Exactitud (%)	79	81,8	79,5	90,5

Tabla 21. Parámetros de validez diagnóstica global obtenidos con los diferentes métodos de análisis gammagráficos empleados en el estudio.

4.3.3. Análisis gammagráfico global por categorías diagnósticas evolutivas.

En este apartado se valora los resultados de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT sobre las dos grandes categorías diagnósticas evolutivas (PCDN y PSDN), considerando primero el diagnóstico visual o cualitativo para posteriormente apoyarse en la interpretación semicuantitativa.

4.3.3.1. PSDN.

La valoración subjetiva de la imagen, dependiente de la interpretación del médico observador, fue capaz de catalogar correctamente para este grupo a un total de 26/36 sujetos, con una exactitud del 72,2% [54,5-85,2%]

En los 10/36 casos restantes (28%) en los que la prueba resultó falsamente positiva la aplicación de los métodos semicuantitativos permitió identificar de forma satisfactoria a 7/10 pacientes mediante el método Q1 y a 8/10 con el método Q3, con la salvedad de que con estos procedimientos la interpretación se basó exclusivamente en diferenciar estudios normales vs. patológicos, considerando los valores de normalidad establecidos por el grupo de referencia.

Estos sujetos, mal identificados con la interpretación subjetiva de la imagen gammagráfica, presentaron patologías de muy diversa índole: un caso de ataxia espinocerebelosa, otro con deterioro cognitivo no claramente identificado, 4 casos de temblor secundario a patología cerebrovascular, dos casos de temblor farmacológico y un caso en el que no se distinguió definitivamente ninguna patología concreta.

4.3.3.2. PCDN.

Para los pacientes en los que se concluyó clínicamente el diagnóstico de EP la valoración visual acertó en un porcentaje de 60/64, con una exactitud del 93,7% [83,9-97,9%].

No obstante, 3 de los casos mal catalogados se consideraron patológicos aunque con una distribución del ^{123}I -ioflupano que sugirió al médico observador la existencia de un patrón No Normal-No EP. La utilización de los métodos Q1 y Q3 para estos pacientes indicó para ambos un resultado verdaderamente positivo en 3 de los 4 casos restantes, es decir, compatibles con afectación nigroestriatal.

En los sujetos con patologías incluidas dentro de los PP la valoración subjetiva del facultativo observador fue capaz de identificar adecuadamente a 18 de los 27 casos presentes en este trabajo, con un nivel de exactitud de 66,6% [46,0-82,7%]. De los 9 diagnósticos erróneos 4 se correspondían a patrones gammagráficos compatibles con EP, en los que la exploración aunque resultó patológica, se catalogó como FP por identificar un patrón de distribución típico de esta enfermedad. En todos ellos la cuantificación mostró valores compatibles con afectación neurodegenerativa.

4.3.3.3. Análisis ROC (Receiver Operating Characteristic).

La tabla 22 muestra los resultados del análisis realizado mediante método ROC considerando los parámetros obtenidos con los diferentes procedimientos semicuantitativos: Q1 de forma total para cada estriado; Q3 total para cada estriado completo junto a las diferentes regiones estudiadas en cada uno de ellos (cabeza, cuerpo y cola). Cabe mencionar que para este tipo de análisis se tuvo que considerar el diagnóstico final de modo dicotómico,

acorde a la ausencia o existencia de procesos patológicos que conllevaran una afectación neurodegenerativa de la vía dopaminérgica nigroestriatal, obviando como es natural los casos no concluyentes.

	AREA	CORTE	S	E
Q1_ED	0.77	1.08	75	77
Q1_EI	0.80	0.99	76	83
Q3_ED_TOT	0.90	2.24	95	81
Q3_EI_TOT	0.93	2.31	97	87
Q3_ED_CAB	0.86	2.88	95	73
Q3_ED_CUE	0.89	2.67	92	77
Q3_ED_COL	0.89	1.76	94	78
Q3_EI_CAB	0.89	3.15	81	89
Q3_EI_CUE	0.94	2.73	97	87
Q3_EI_COL	0.94	1.62	97	84

Tabla 22. Resultados del análisis de la curva ROC para diversos puntos de corte, con los diversos procedimientos de semicuantificación considerados. S: Sensibilidad, E: Especificidad, ED: estriado derecho; EI: estriado izquierdo; TOT: total, CAB: cabeza, CUER: cuerpo, COL: cola.

Un ejemplo de la bondad de estos métodos lo podemos observar con el análisis de Q3 sobre el cuerpo y cola estriatales, mostrando ambos un área bajo la curva de 0,94 con sensibilidad y especificidad de 97-87% y 97-84% respectivamente. Los resultados descritos quedan representados a continuación en la figura 28.

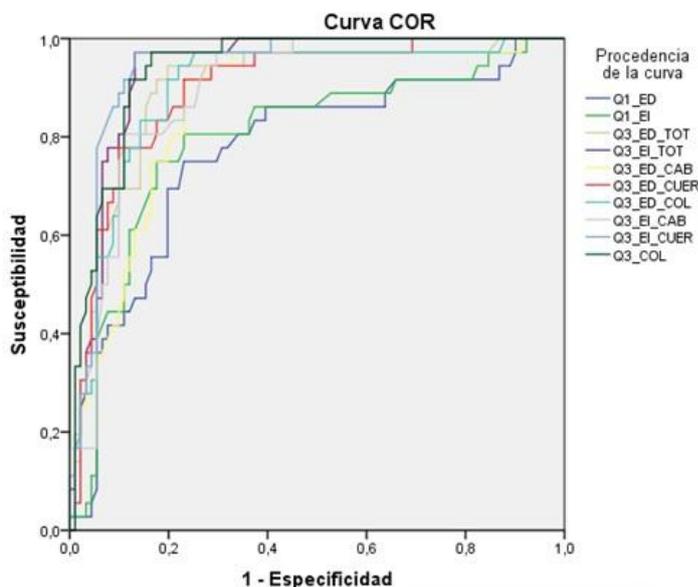


Figura 28. Curvas ROC obtenidas para los diversos procedimientos de semicuantificación considerados.

4.3.4. Discrepancias análisis visual vs. análisis semicuantitativo.

4.3.4.1. Visual respecto a Q1.

Se obtuvieron 40 casos en los que la interpretación subjetiva del diagnóstico visual no coincidió con los resultados de la semicuantificación mediante el procedimiento Q1. De ellos 10 se corresponden al patrón "Normal-No patológico" y 13 al patrón "No normal-No EP". El seguimiento evolutivo mostró que 17 de ellos correspondían a pacientes con etiopatogenia de naturaleza no neurodegenerativa y 23 a sujetos con afectación de la vía dopaminérgica nigroestriatal.

Los datos obtenidos (tabla 23) muestran una ratio para el primer grupo de 0,83 en estriado derecho (ED) y 0,76 para el izquierdo (EI). De los pacientes con afectación nigroestriatal 12 fueron diagnosticados de EP (ED: 1,67; EI: 1,50) y los 11 restantes pertenecían a alguna de las patologías correspondientes a los PP (ED: 0,85; EI: 0,79).

Cuantificación Q1	ED		EI		Occipital (Cuentas/píxel)
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	
PSDN	176	0,83	169	0,76	96
EP	174	1,67	163	1,50	65
PP	165	0,85	160	0,79	89

Tabla 23. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en los casos de discrepancia respecto al diagnóstico visual.

4.3.4.2. Visual respecto a Q3.

La comparación de ambos procedimientos de interpretación de la imagen gammagráfica pone de manifiesto un total de 17 casos discordantes, 3 correspondientes al patrón "Normal-No patológico" y 8 al de "No normal-No EP". Evolutivamente 11 resultaron ser pacientes sin enfermedad neurodegenerativa mientras que los 6 restantes fueron pacientes con procesos neurodegenerativo: 2 con diagnóstico de EP y 4 con PP. Los resultados de cuantificación vienen expresados en la tabla 24.

Cuantificación Q3	ED				EI			
	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola
PSDN	2,74	3,59	3,35	2,44	2,59	3,30	3,11	2,16
EP	2,00	2,24	2,59	2,04	1,54	1,90	1,75	1,32
PP	3,21	4,04	3,88	2,91	2,93	3,68	3,52	2,56

Tabla 24. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los casos de discrepancia respecto al diagnóstico visual.

4.3.4.3. Q1 respecto a Q3.

Se obtuvieron 25 casos discrepantes al contrastar ambos procedimientos de cuantificación. De estos 13 se correspondían con pacientes en los que no existía afectación de la vía nigroestriatal respecto a 15 en los que sí se confirmó mediante el seguimiento clínico evolutivo, 8 EP y 7 PP.

Los resultados obtenidos para cada método de cuantificación aplicado se exponen en las tablas 25 y 26.

Cuantificación Q1	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
PSDN	190	0,82	192	0,84	104
EP	193	2,1	186	2,04	61
PP	185	0,74	173	0,63	106

Tabla 25. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en los casos de discrepancia respecto a Q3.

Cuantificación Q3	ED				EI			
	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola
PSDN	2,53	3,28	3,14	2,21	2,64	3,46	3,16	2,09
EP	2,19	2,61	1,99	1,10	1,69	2,54	1,68	0,85
PP	3,03	3,82	3,85	2,77	2,68	3,48	3,22	2,16

Tabla 26. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los casos de discrepancia respecto a Q1.

4.3.5. Análisis semicuantitativo por categorías diagnósticas evolutivas.

4.3.5.1. PSDN.

4.3.5.1.1 Q1.

Para Q1 (tabla 27), los parámetros de cuantificación mostraron valores más elevados en los sujetos con EA, si bien en nuestra población sólo existieron 2 pacientes diagnosticados con esta enfermedad, por lo que su escaso número hace cuestionable la validez de estos resultados.

Al considerar los porcentajes de unión específica (SBR) los valores más notables se obtuvieron en el grupo de pacientes con patologías de diversa índole, catalogados en el

estudio como "otros", entre las que se encuentran: temblor distónico familiar, ataxia cerebelosa o síndromes depresivos entre otros. Le siguen en orden descendente los PV, el TE, PF y por último la EA.

Cuantificación Q1	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
TE	215	1,31	206	1,21	93
PF	189	0,96	185	0,92	96
PV	186	1,24	192	1,31	83
EA	265	1,03	214	0,64	130
Otros	247	1,74	230	1,55	90

Tabla 27. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en PSDN para cada área analizada.

4.3.5.1.2. Q3.

Para Q3 (tabla 28), considerando la cuantificación total obtenida mediante la suma de las diferentes ROIs analizadas, los valores más elevados se encontraron en los pacientes con diagnóstico de TE.

Cuantificación Q3	ED				EI			
	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola
TE	3,23	4,04	4,03	3,02	3,02	3,82	3,60	2,57
PF	2,73	3,39	3,43	2,39	2,73	3,47	3,36	2,19
PV	2,40	3,14	2,90	2,08	2,51	3,25	2,96	2,02
EA	2,69	3,55	3,40	2,28	2,58	3,14	3,29	2,09
Otros	3,28	3,97	4,17	2,94	2,95	3,60	3,74	2,58

Tabla 28. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en PSDN para cada área de interés analizada.

Le siguen en orden de frecuencia el grupo de "otros" parkinsonismos (descritos en el punto anterior), seguido por el PF, la EA y por último el PV.

4.3.5.2. PCDN.

Los parkinsonismos degenerativos, ya sean EP o PP, se dividieron en función del carácter leve, moderado o severo de la imagen gammagráfica, interpretada inicialmente mediante un criterio cualitativo de la misma.

En un segundo paso se analizarían los diferentes parámetros semicuantitativos para cada subgrupo de pacientes (Q1: tabla 29; Q3: tabla 30).

4.3.5.2.1. Q1.

Este procedimiento de cuantificación mostró una menor ratio entre actividad específica estriatal e inespecífica occipital para la AMS y mayor en la DCB, encontrándose en esta última entidad próxima al valor de referencia considerado normal. Todas las patologías incluidas en los parkinsonismos degenerativos mostraron una mayor afectación del estriado izquierdo respecto al contralateral, excepto en la DCB en la que hubo una leve mayor afectación del derecho (tabla 29).

Cuantificación Q1	ED		EI		Occipital
	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
EP	153	0,80	145	0,70	85
AMS	149	0,43	132	0,26	104
DCB	180	1	187	1,07	90
PSP	163	0,64	153	0,54	99
DCL	184	0,84	167	0,67	100

Tabla 29. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q1 en pacientes PP para cada área de interés analizada.

La PSP mostró unos valores intermedios, seguido de la DCL y de la EP. Se puede observar en la tabla 29 una menor cuantificación sobre la región occipital en la EP idiopática respecto al resto de entidades correspondientes a los PP.

4.3.5.2.2. Q3.

Para Q3, los datos muestran una menor intensidad de captación global en las categorías leve/moderado en el grupo EP que respecto a los PP; y mayor en este último en el caso de afectación severa. Se debe considerar no obstante que de todos los parkinsonismos atípicos sólo 1 fue catalogado con un patrón gammagráfico severo.

EP	ROI Q3							
	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Leve	1,94	1,68	2,75	2,53	2,29	1,80	1,41	0,91
Moderado	1,44	1,37	2,21	2,09	1,61	1,46	0,81	0,66
Severo	0,83	0,83	1,35	1,47	0,86	0,78	0,43	0,21
PP	ROI Q3							
	Estriado Total		Cabeza		Cuerpo		Cola	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Leve	2,36	2,06	2,96	2,73	2,97	2,38	2,07	1,61
Moderado	1,63	1,38	2,04	1,96	1,65	1,62	1,13	0,69
Severo	0,41	0,53	0,77	0,88	0,30	0,52	0,15	0,28

Tabla 30. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en los pacientes con PCDN (tabla superior: EP; tabla inferior: PP), considerando por una parte el nivel de severidad de la interpretación visual y por otra cada área de interés analizada.

Atendiendo a los ratios obtenidos sobre ambos estriados completos, el análisis muestra valores más bajos en la EP para las 3 categorías de severidad consideradas respecto a los parámetros obtenidos en los enfermos con PP.

En todos los casos el grado de captación por el trazador resultó ser mayor en el estriado derecho que en el contralateral, salvo en dos situaciones: en los pacientes con EP con patrón gammagráfico severo en el que los resultados fueron similares para ambos estriados y en el caso del PP con afectación gammagráfica severa, en el que resultó más afecto el estriado izquierdo.

Respecto a una posible predominancia topográfica de los hallazgos se encontraron parámetros que indicaban un gradiente de hipocaptación pósterio-anterior tanto en EP como en PP en la mayoría de categorías, es decir, una menor captación en cola estriatal respecto al cuerpo y menor en este respecto a la cabeza del caudado. Esta circunstancia se dio en todos los casos excepto en los PP con patrón gammagráfico leve en los que parece existir una menor captación, aunque mínima, en la cabeza del caudado respecto a la captación del cuerpo putaminal.

Cabe mencionar la correspondencia entre la valoración subjetiva por severidad y la aportación de los datos semicuantitativos, menores estos últimos cuanto mayor fuese la afectación apreciada visualmente en la imagen gammagráfica.

Con el objeto de determinar la información semicuantitativa globalmente por categoría diagnóstica se analizaron todos los PCDN considerados finalmente tras el seguimiento clínico evolutivo, independientemente del acierto o error de la interpretación gammagráfica cualitativa o visual. Los datos obtenidos se exponen en la tabla 31.

Cuantificación Q3	ED				EI			
	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola	Completo	Cabeza	Cuerpo	Cola
EP	1,54	2,26	1,77	1,02	1,38	2,12	1,47	0,68
AMS	0,99	1,65	1,10	0,51	0,64	1,20	0,70	0,00
DCB	2,52	3,38	3,08	2,09	2,66	3,59	2,98	2,04
PSP	2,01	2,49	2,35	1,64	1,75	2,31	2,08	1,31
DCL	2,39	3,10	3,02	2,04	2,06	2,88	2,42	1,49

Tabla 31. Resultados de cuantificación obtenidos mediante el procedimiento Q3 en pacientes con PCDN confirmado, considerando por una parte las patologías incluidas en este subgrupo y por otro lado las diferentes áreas de interés analizadas.

Los valores más bajos detectados por ROI analizada para Q3 se encuentran en la AMS, seguido por la EP y la PSP, mientras que los más altos se corresponden con la DCB y la DCL.

Atendiendo a la diferencia de captación entre ambos estriados la desigualdad también fue mayor en la AMS. En todas las patologías consideradas coincidió una mayor afectación del estriado derecho respecto al contralateral salvo en los casos de DCB en los que la degeneración izquierda fue más significativa.

4.3.6-Resultados globales de la exploración gammagráfica (visual y semicuantitativa).

En la tabla 32 se exponen los resultados del estudio gammagráfico completo en el grupo de estudio, desglosada en tres secciones para facilitar su lectura (32.1: "valoración visual"; 32.2: "Q1"; 32.3: "Q3"):

PCDN N=91	PATOLOGÍAS		N	Diagnóstico visual		
				Patrón normal	Patrón EP	Patrón No N-No EP
	EP		64	1 (1,5%)	60 (93,7%)	3 (4,7%)
PP	DCL	6	2 (33,3)	1 (16,7%)	3 (50%)	
	PSP	17	2 (11,8%)	2 (11,8%)	13 (76,4%)	
	AMS	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	
	DCB	3	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)	
	Total	27				
TE		7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0%)	
Farmacológico		10	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	
Vascular		7	3 (42,8%)	0	4 (57,1%)	
EA		2	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Otros		10	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	
No concluyente		24	13 (54,2%)	7 (29,2%)	4 (16,6%)	
Total		60				

Tabla 32.1 Tablas de resultados globales de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT para los diferentes tipos de interpretación: visual (32.1), semicuantitativo Q1 (32.2) y semicuantitativo Q3 (32.3).

PATOLOGÍAS		N	Valoración semicuantitativa mediante procedimiento "Q1"				
			ED		EI		Occipital
			(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)	SBR	(Cuentas/píxel)
EP		64	153	0,8	145	0,7	85
PP	DCL	6	184	0,84	167	0,67	100
	PSP	17	163	0,64	153	0,54	99
	AMS	1	149	0,43	132	0,26	104
	DCB	3	180	1	187	1,07	90
	Total	27					
TE		7	215	1,31	206	1,21	93
Farmacológico		10	189	1,86	185	1,8	66
Vascular		7	186	1,24	192	1,31	83
EA		2	265	1,03	314	1,41	130
Otros		10	234	1,57	218	1,39	91
No concluyente		24	195	1,24	184	1,1	87
Total		60					

Tabla 32.2 Método Q1 (continuación de la tabla anterior).

PATOLOGÍAS	N	Valoración semicuantitativa mediante procedimiento "Q3"								
		Total ED	Cabeza	Cuerpo	Cola	Total EI	Cabeza	Cuerpo	Cola	
EP	64	1,54	2,26	1,77	1,02	1,38	2,12	1,47	0,68	
PP	DCL	6	2,39	3,1	3,02	2,04	2,06	2,88	2,42	1,49
	PSP	17	2,01	2,49	2,35	1,64	1,75	2,31	2,08	1,31
	AMS	1	0,99	1,65	1,1	0,51	0,64	1,2	0,7	0
	DCB	3	2,52	3,38	3,08	2,09	2,66	3,59	2,98	2,04
	Total	27								
TE	7	3,23	4,04	4,03	3,02	3,02	3,82	3,6	2,57	
Farmacológico	10	2,73	3,39	3,43	2,39	2,73	3,47	3,36	2,19	
Vascular	7	2,4	3,14	2,9	2,08	2,51	3,25	2,96	2,02	
EA	2	2,69	3,55	3,4	2,28	2,58	3,14	3,29	2,09	
Otros	10	3,18	3,93	4,08	2,87	2,88	3,55	3,64	2,46	
No concluyente	24	2,92	3,14	3,02	2,1	2,24	2,93	2,73	1,76	
Total	60									

Tabla 32.3 Método Q3 (continuación de la tabla anterior)

Durante el análisis de los resultados identificamos un subgrupo de pacientes de especial dificultad diagnóstica, constituido por aquellos sujetos diagnosticados con alguna de las patologías incluidas en los PP. En primer lugar cabe mencionar que, para este subgrupo, el periodo temporal establecido como control evolutivo fue sensiblemente mayor ($25,7 \pm 6,3$; media y DE respectivamente), que respecto al de la población general (>12 meses).

En la tabla 33 (subdividida en 3 secciones para facilitar su lectura) se exponen los resultados de los procedimientos empleados en este subgrupo.

Como se discutirá posteriormente, cualquiera de los métodos empleados induce tanto errores diagnósticos como aciertos, siendo metodológicamente imposible la comparación sistemática entre ellos.

Pacientes	Dx clínico inicial	Dx clínico final	DX GG visual	Q1	
				RATIO ED	RATIO EI
Paciente 1	Otros	AMS	EP moderado	0,43	0,27
Paciente 2	PP	DCB	Normal	0,87	0,95
Paciente 3	PSDN	DCB	PP leve	1,30	1,24
Paciente 4	PCI	DCB	PP moderado	0,76	1,03
Paciente 5	PCI	PSP	Norm-No Pat.	0,27	0,18
Paciente 6	PP	PSP	Norm-No Pat.	1,31	1,33
Paciente 7	Otros	PSP	EP leve	1,33	0,96
Paciente 8	Otros	PSP	EP leve	0,62	0,92
Paciente 9	PP	PSP	PP leve	0,80	0,78
Paciente 10	Otros	PSP	PP leve	0,84	0,72
Paciente 11	PP	PSP	PP leve	0,77	0,59
Paciente 12	PCI	PSP	PP leve	0,16	0,05
Paciente 13	Otros	PSP	PP leve	0,76	0,65
Paciente 14	PCI	PSP	PP leve	1,24	1,07
Paciente 15	PP	PSP	PP leve	0,58	0,42
Paciente 16	PSDN	PSP	PP moderado	1,03	0,83
Paciente 17	PCI	PSP	PP moderado	0,67	0,50
Paciente 18	PP	PSP	PP moderado	1,32	1,10
Paciente 19	PP	PSP	PP moderado	0,50	0,55
Paciente 20	PCI	PSP	PP moderado	0,09	-0,07
Paciente 21	PP	PSP	PP severo	0,14	0,15
Paciente 22	EP	DCL	Norm-No Pat.	1,20	1,02
Paciente 23	PCI	DCL	Norm-No Pat.	0,13	0,11
Paciente 24	Otros	DCL	EP moderado	0,47	0,45
Paciente 25	Otros	DCL	PP leve	1,11	0,82
Paciente 26	Otros	DCL	PP leve	1,06	0,74
Paciente 27	PCI	DCL	PP moderado	0,64	0,66

Tabla 33.1 Tabla desglosada de pacientes PP valorados con los diferentes tipos de análisis empleados en este trabajo (33.1: diagnóstico [Dx] clínico, gammagráfico [GG] visual y Q1; 33.2: Q3; 33.3: CAD). La categoría "Otros" incluye a pacientes con ausencia de orientación clínica (1 y 10) y deterioros cognitivos con algún rasgo parkinsoniano sin definir (7, 8, 13, 24, 25 y 26).

Pacientes	Q3							
	ED global	Cabeza	Cuerpo	Cola	El global	Cabeza	Cuerpo	Cola
Paciente 1	0,99	1,65	1,10	0,51	0,64	1,20	0,70	0,00
Paciente 2	2,81	3,75	3,56	2,33	2,98	3,92	3,65	2,27
Paciente 3	3,1	3,97	3,89	2,6	2,8	3,84	3,01	2,16
Paciente 4	1,65	2,42	1,79	1,34	2,2	3,03	2,29	1,71
Paciente 5	3,7	4,56	4,81	3,57	3,35	3,96	4,06	3,46
Paciente 6	3,03	3,47	4,09	2,9	2,91	3,39	3,9	2,35
Paciente 7	2,49	3,19	3,28	2,04	1,77	2,59	2,07	1,08
Paciente 8	1,56	2,3	1,92	1,05	2,21	3,01	2,54	1,81
Paciente 9	2,27	2,86	2,84	2,24	2,1	2,92	2,48	1,43
Paciente 10	2,2	2,86	2,92	2,02	2,28	2,65	2,83	1,84
Paciente 11	1,62	1,95	2,07	1,28	1,24	1,77	1,37	1,08
Paciente 12	1,02	1,45	1,11	0,74	0,76	1,30	0,84	0,17
Paciente 13	1,87	2,27	2,33	1,7	1,63	2,19	1,72	1,18
Paciente 14	2,77	3,83	3,24	2,14	2,48	3,14	2,96	2,19
Paciente 15	1,06	1,44	1,05	0,86	0,98	1,27	1,2	0,82
Paciente 16	1,36	1,74	1,75	1,1	0,96	1,26	1,32	0,37
Paciente 17	0,65	1,01	0,56	0,42	0,72	1,26	0,65	0,07
Paciente 18	2,8	3,69	3,07	2,47	2,31	3,09	2,71	1,26
Paciente 19	0,66	0,99	0,64	0,44	0,86	1,16	1,06	0,31
Paciente 20	1,06	1,54	1,15	0,73	0,85	1,32	0,9	0,45
Paciente 21	0,41	0,77	0,3	0,15	0,53	0,88	0,52	0,28
Paciente 22	2,93	4,02	3,2	2,43	2,59	3,55	3,07	2,43
Paciente 23	2,74	3,73	3,58	2,61	2,47	3,48	2,77	1,91
Paciente 24	1,02	1,49	1,32	0,64	0,98	1,61	0,93	0,41
Paciente 25	3,68	4,24	4,99	3,21	2,82	3,75	3,53	2,09
Paciente 26	2,71	3,28	3,45	2,64	2,23	3,08	2,37	1,78
Paciente 27	1,31	1,88	1,58	0,76	1,29	1,82	1,89	0,33

Tabla 33.2. Tabla desglosada de pacientes PP valorados con los diferentes tipos de análisis empleados en este trabajo (continuación). Método Q3.

Pacientes	CAD		
	PLS		PCA
	Caso 1	Caso 4	Caso 3
Paciente 1	EP-PP	NO BIN	EP
Paciente 2	HC-NOR	HC-NOR	NO BIN
Paciente 3	HC-NOR	HC-NOR	PP
Paciente 4	EP-PP	PP	PP
Paciente 5	HC-NOR	HC-NOR	NO BIN
Paciente 6	EP-PP	PP	NO BIN
Paciente 7	EP-PP	NO BIN	EP
Paciente 8	NO BIN	NO BIN	NO BIN
Paciente 9	HC-NOR	PP	PP
Paciente 10	EP-PP	HC-NOR	PP
Paciente 11	EP-PP	PP	PP
Paciente 12	NO BIN	NO BIN	NO BIN
Paciente 13	EP-PP	PP	PP
Paciente 14	HC-NOR	HC-NOR	PP
Paciente 15	EP-PP	PP	EP
Paciente 16	EP-PP	PP	PP
Paciente 17	EP-PP	PP	EP
Paciente 18	EP-PP	PP	PP
Paciente 19	EP-PP	PP	EP
Paciente 20	EP-PP	PP	PP
Paciente 21	EP-PP	PP	EP
Paciente 22	HC-NOR	PP	NO BIN
Paciente 23	HC-NOR	HC-NOR	NO BIN
Paciente 24	EP-PP	NO BIN	EP
Paciente 25	EP-PP	HC-NOR	PP
Paciente 26	EP-PP	PP	PP
Paciente 27	HC-NOR	HC-NOR	EP

Tabla 33.3. Tabla desglosada de los pacientes PP valorados con los diferentes tipos de análisis empleados en este trabajo (continuación). Método CAD.

Los parámetros de validez diagnóstica obtenidos con los diversos procedimientos de análisis aplicados a la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT (visual, semicuantitativo [Q1-Q3] y CAD) para este subgrupo de pacientes PP, se pueden observar a continuación en la tabla 34.

Precisión global e Intervalos de Confianza		
Visual	66,6%	46,0% a 82,7%
Q1	70,3%	49,6% a 85,5%
Q3	81,4%	61,2% a 92,9%
CAD	Caso 1	68,0% 48,4% a 82,8%
	Caso 4	77,8% 54,8% a 91,0%
	Caso 3	95,2% 77,3% a 99,2%

Tabla 34. Parámetros de validez diagnóstica obtenidos con los diferentes métodos de análisis aplicados a la exploración en pacientes PP.

En el intento de realizar un nuevo abordaje a la validez diagnóstica mediante interpretación visual para este subgrupo de difícil caracterización, decidimos valorar como serían los resultados si los hubiésemos considerado con el modo dicotómico tradicional, sin contemplar patrones ni estimaciones de intensidad. Es decir, valorando exclusivamente la ausencia o existencia de alteración en la vía dopaminérgica nigroestriatal.

Consecuentemente el grado de dificultad metodológica implícito en este tipo de interpretación subjetiva disminuía, equiparándose el nivel de precisión global de este método con el procedimiento Q3 (Acc: 81,4%). La razón de esta mejora se debe a que los 4 FP considerados en la valoración visual inicial (catalogados como patrón EP) pasaron a ser VP al estimar únicamente la existencia de un proceso neurodegenerativo, sin considerar la distinción EP vs PP.

Con las reservas procedentes de un abordaje metodológico impropio respecto a la valoración visual, el empleo de determinados algoritmos para el CAD (basados en el análisis de componentes principales) supone una aportación complementaria de utilidad que analizaremos con detalle a continuación.

4.4. Validez diagnóstica del CAD.

Para facilitar la comprensión del presente apartado en su redacción nos hemos permitido incluir información referente a la metodología multivariada empleada en cada uno de los análisis realizados. La secuencia de trabajo ha sido:

1) Normalización en intensidad y espacial¹¹⁸⁻¹¹⁹ (apartado 4.4.1).

2) Extracción y selección de características (apartado 4.4.2):

- Análisis de componentes principales (PCA)¹³⁷.
- Regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS)¹²¹.

3) Clasificación basada en máquinas de vectores soporte (SVM) con *kernel* lineal¹³⁸ (apartado 4.4.3).

4.4.1. Preprocesado: Normalización en intensidad, espacial y generación de máscaras.

En el presente trabajo se ha empleado la metodología de normalización al máximo ($I' = I / I_{max}$) dado que en nuestra población ofrece un buen compromiso para la etapa final de clasificación¹¹⁹. En esta sección vamos a mostrar los efectos de los distintos procesos llevados a cabo mediante el empleo de la herramienta PETRA sobre las imágenes, para la obtención de un patrón válido para diagnóstico basado en computador. Esto es, vamos a describir visualmente las imágenes de partida y las preprocesadas en cada paso, de manera que sea intuitivo poder entender cada uno de los módulos y su objetivo.

Tras un procedimiento de normalización en intensidad como el descrito en el trabajo de Illán y colaboradores¹¹⁹ y un registro automático basado en plantilla¹¹⁸ con el software SPM8 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>*) al espacio estandarizado del MNI¹¹⁸. Las imágenes en el espacio nativo fueron registradas a la plantilla específica mediante el algoritmo de registro difeomórfico en alta dimensión no lineal (DARTEL)¹³⁹ con el resultado de imágenes de tamaño 79x95x69. Los resultados de las dos transformaciones pueden verse comparando las figuras 29 y 30.

A continuación, en el mismo espacio se diseñó una máscara para la selección de VOIs (figura 31), procedente de los estudios desarrollados en el subgrupo de referencia. Se prestó particular atención a la región de captación específica (estriado) y al volumen completo de los vóxeles del cerebro dentro del volumen reconstruido (menor que el volumen completo cerebral). Ambas aproximaciones tienen ventajas e inconvenientes en el estudio de las distintas clases. La principal ventaja de la primera es la mejora en el tiempo de computación de los resultados finales de clasificación, dado que se reduce el espacio de entrada de manera considerable. La segunda, la posible mejora de los resultados de clasificación al incluir una mayor región (zona no específica) tal y como se insinúa en diversos trabajos^{99,124, 141} en la detección de síndromes Parkinsonianos. Empleando la técnica de "Umbralización"¹²⁵ y considerando los vóxeles con un nivel de intensidad mayor a un porcentaje del máximo de un promedio de controles, llegamos a dibujar una máscara como la de la figura 32.

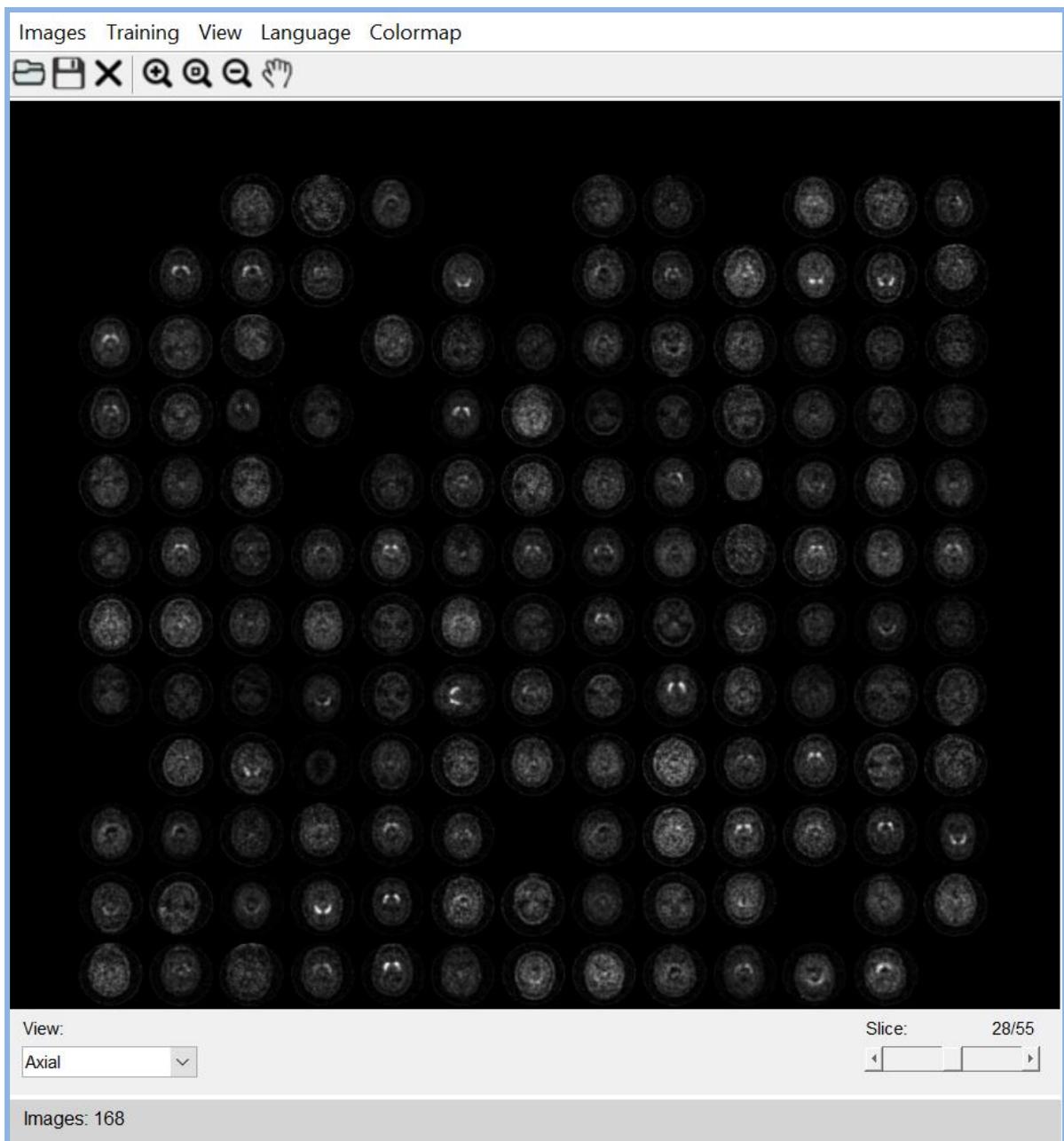


Figura 29. Imágenes transaxiales en el formato de salida de la tomogammacámara.

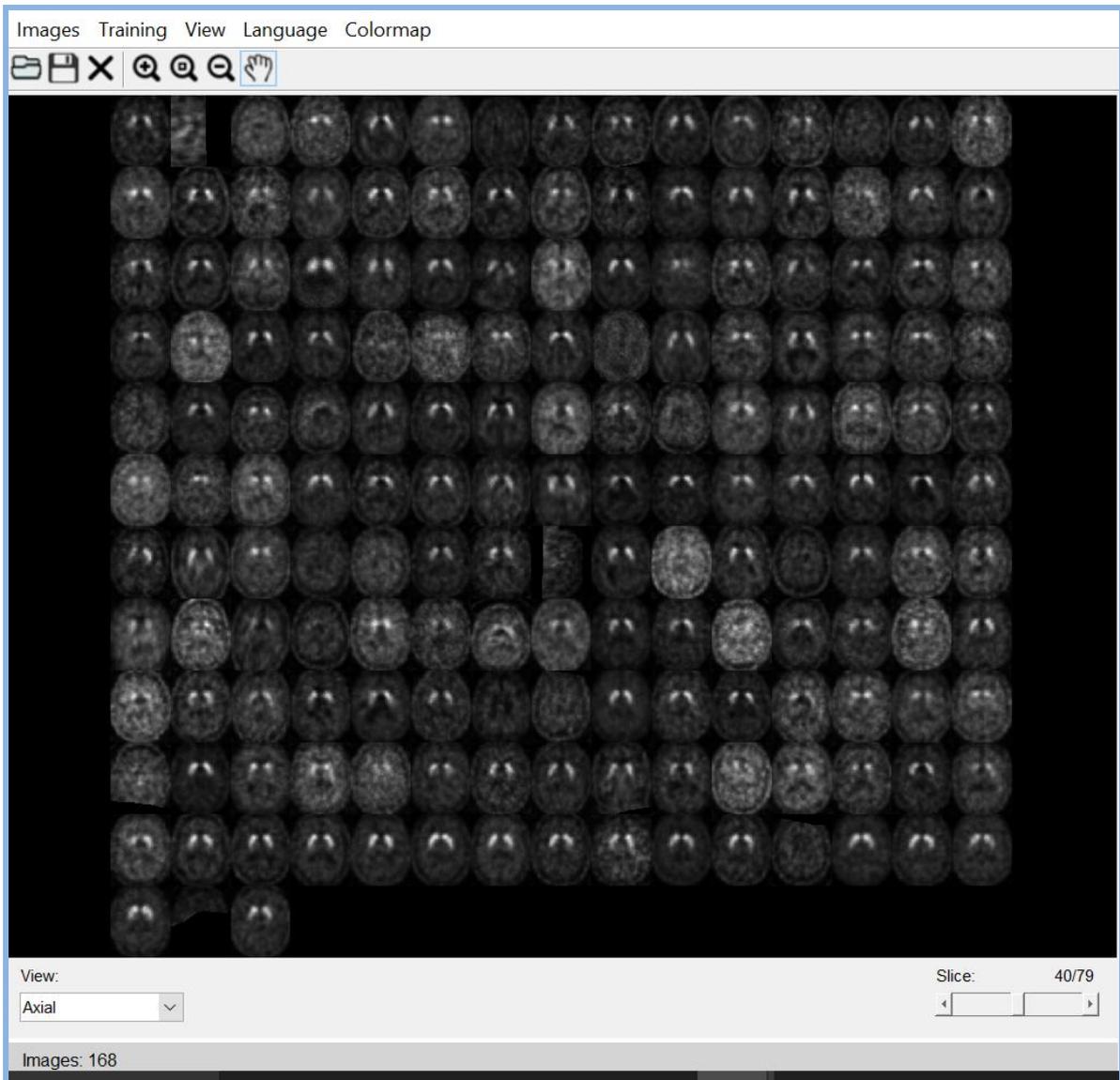


Figura 30. Efecto de la normalización al máximo y espacial para el conjunto de las 168 imágenes seleccionadas para su procesamiento automático.



Figura 31. Máscara empleada para los experimentos de clasificación del grupo 1.

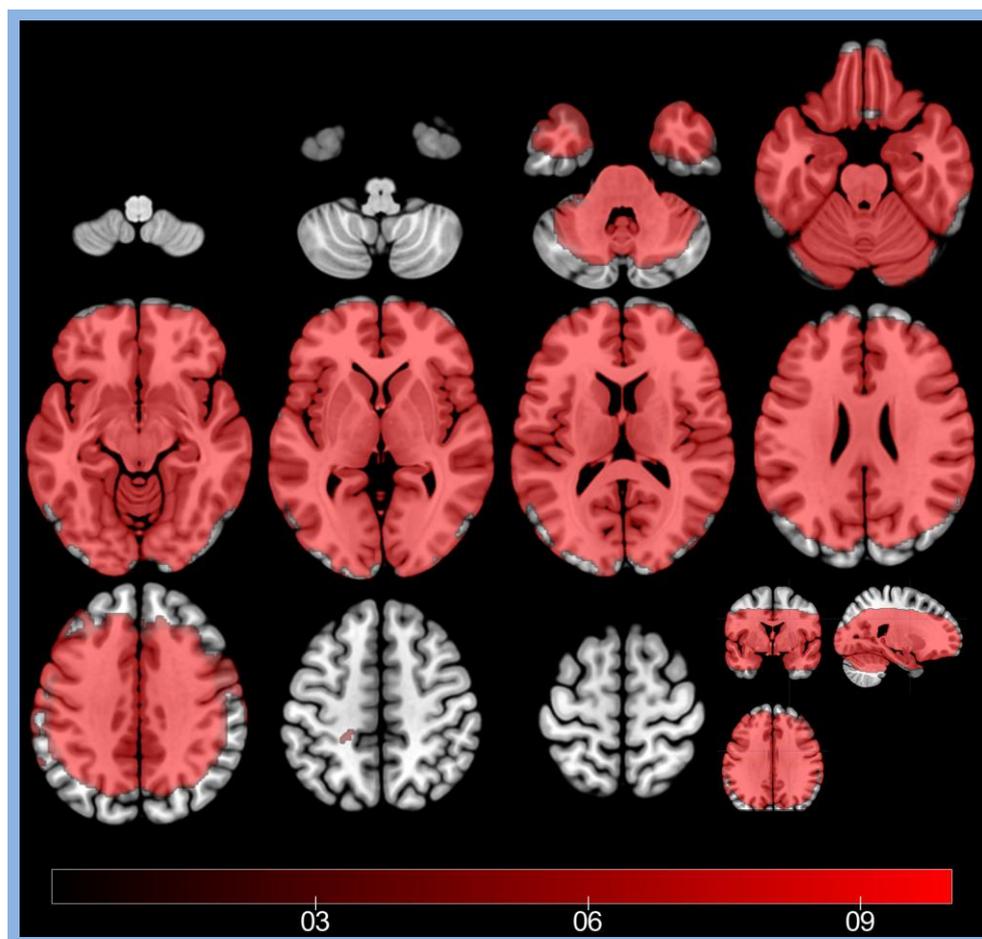


Figura 32. Máscara empleada para los experimentos de clasificación del grupo 2.

4.4.2. Extracción de Características basada en PCA y PLS.

Sobre ambas aproximaciones de reducción del espacio de entrada mediante máscara, se emplearon los algoritmos de extracción de características previamente nombrados. De esta forma, se variaron los parámetros en estos algoritmos (en ambos casos el número de componentes) obteniendo así los resultados de clasificación en cada caso y las medidas estadísticas de precisión bajo dos modelos de validación estadística, "dejar uno fuera" y "K-pliegues". El primero consiste en dejar un sujeto fuera del bucle de preprocesado y aprender las características que definen el nuevo espacio con el resto, ajustando consecuentemente el hiperplano SVM. En el segundo esquema de validación se realiza una división de la base de datos en "K" subgrupos y se realiza un procedimiento similar dejando "K" sujetos fuera, realizando "K" veces el ajuste del hiperplano y promediando los resultados de clasificación (la precisión o Accuracy [Acc.] en K-pliegues es la media del Acc. en cada pliegue). De manera global, mostramos en esta sección cómo son las características que se emplean en la etapa de clasificación y cómo es el nuevo espacio de auto-vectores que surgen del problema de diagonalización (nueva base en el espacio de referencia).

Determinados por la metodología empleada cada uno de los experimentos desarrollados (es decir comparaciones entre subgrupos o análisis entre subgrupos) se denotan como "Contraste de Casos 1" (abreviado como "Caso 1" o "C1"). De tal modo el "Caso 1" correspondería con el análisis desarrollado incluyendo sujetos considerados normales (NOR) y el subgrupo de referencia (CONTRL) frente a sujetos con EP y PP (C1: "NOR+CONTRL vs. EP+PP"). El "Contraste de Casos 2" ("Caso 2" o "C2") correspondería al análisis entre todos los subgrupos de sujetos (C2: NOR vs. CONTRL vs. EP vs. PP). El "contraste 3" ("Caso 3" o "C3") correspondería a la comparación entre sujetos con EP respecto a PP (C3: "EP vs. PP"). El "Caso 4" correspondería al análisis de sujetos normales junto a subgrupo de referencia respecto a PP considerando exclusivamente los datos a nivel estriatal (máscara estriatal, G1) y para el volumen completo (G2).

A efectos de abreviatura en texto, tablas y figuras se denota como:

- C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP"
- C2: "NOR vs. CNTRL vs. EP vs. PP"
- C3: "EP vs. PP"
- C4: "NOR+CNTRL vs. PP"

En la figura 33 mostramos el nuevo espacio de coordenadas sobre la nueva base con la aproximación PLS cuando se estudia el grupo de normales y controles versus la EP y los síndromes atípicos ("Comparación 1" o "C1": "NOR+CNTRL vs. EP+PP"). La extracción es binaria (considera dos grupos) pero en ella se representan los sujetos con distintos colores dependiendo de sus etiquetas, para detectar si ésta es robusta y sensible a cada una de las clases. De la figura 33 se distinguen claramente cuatro clases ligeramente solapadas (el solapamiento define las características comunes de todas las imágenes) por lo que la herramienta PLS parece ser capaz de extraer las características más significativas de los diversos estados. De igual forma PCA (figura 34) consigue obtener espacios de características de baja dimensión que permiten una clasificación efectiva binaria de los grupos bajo estudio.

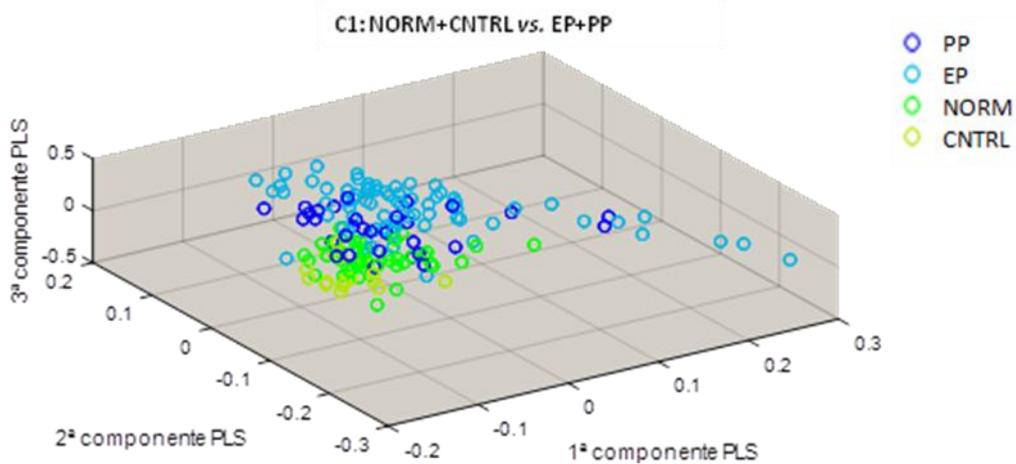


Figura 33. Espacio de características PLS para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".

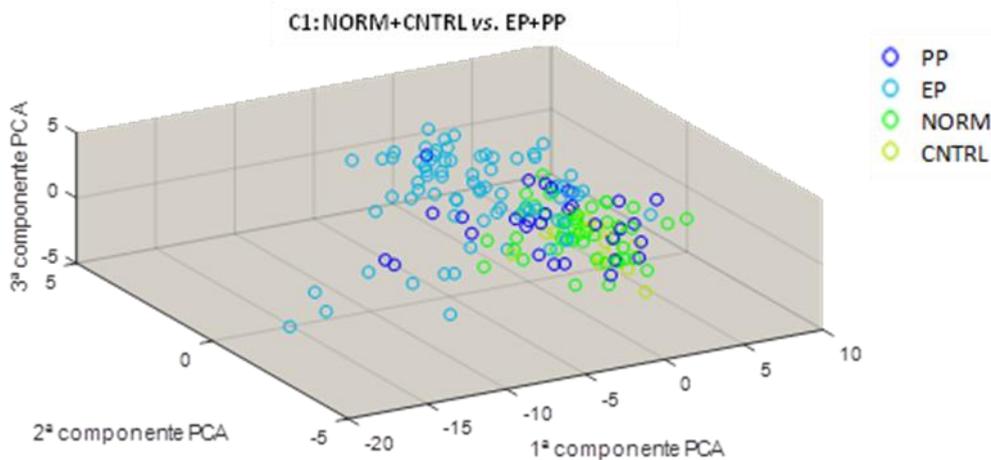


Figura 34. Espacio de características PCA para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".

Cada una de las componentes en los espacios PCA y PLS se describen con los llamados PCA/PLS *brains*^{137,140}. Estos son representados en las figuras 35 y 36 donde cada uno de ellos (rojo, verde, azul) caracteriza una zona distinta del estriado en términos de separabilidad de las clases. El mismo estudio puede hacerse con la extracción PCA que determina que zonas espaciales contienen una máxima variación en el nivel de gris (figura 36). Las nuevas características que describen las imágenes de partida (en una aproximación multivariada, cada característica o componente describe relaciones espaciales a nivel de la intensidad del vóxel) son un peso en estas figuras así obtenidas.

Para cada uno de los contrastes propuestos se ha realizado un análisis similar, esto es C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP"; C2: "NOR vs. CNTRL vs. EP vs. PP"; C3: "EP vs. PP" y C4: "NOR+CNTRL vs. PP" en los dos grupos de experimentos, G1 para máscara estriatal y G2 para el volumen completo. En la figura 37 se muestra un ejemplo del espacio PLS-*brain* para el grupo G1 con el uso de la máscara cerebral completa. Cabe destacar cómo el primer *eigenbrain* delimita perfectamente al estriado en la primera región (hueco), la aparición de otros *clusters* fuera del estriado en el segundo *eigenbrain* (separabilidad de las clases en C1:

"NOR+CNTRL vs. EP+PP" relevante fuera de la región específica) y la importancia de nuevo del estirado (azul) en el tercer PLS-*brain* en la separación de clases de C1 en el grupo de experimentos 2.

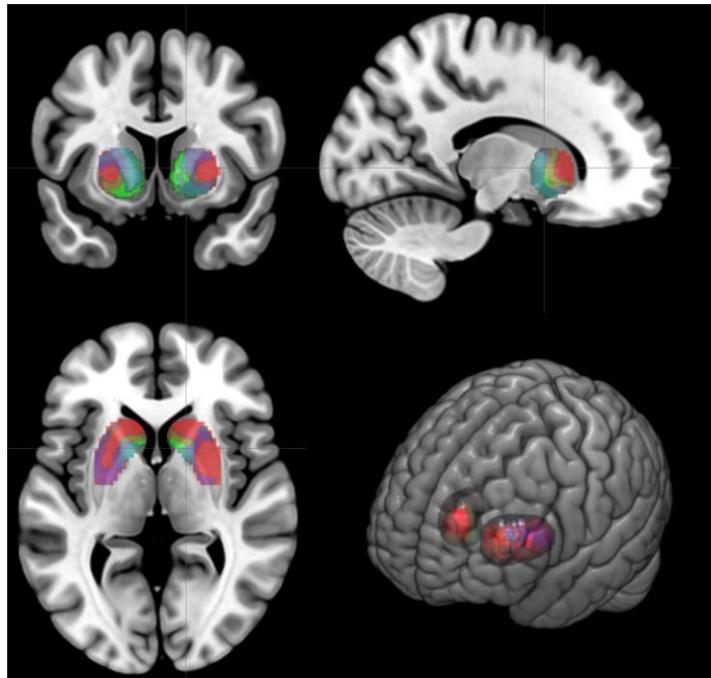


Figura 35. Representación de los 3 PLS-*brains* primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".

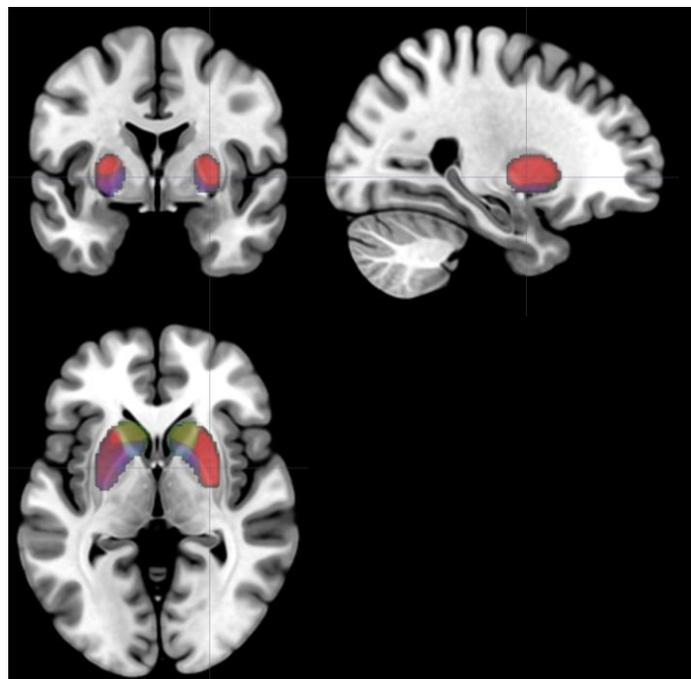


Figura 36. Representación de los 3 PCA-*brains* primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: "NOR+CNTRL vs. EP+PP".

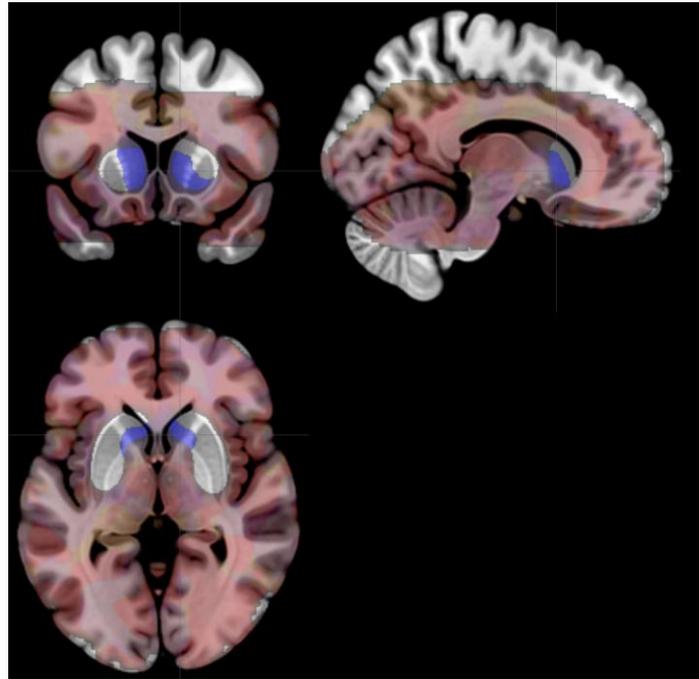


Figura 37. Representación de los 3 PLS-brains primeros (rojo, verde, azul) para el contraste C1: 'NOR+CNTRL vs. PKS+APS' con la máscara completa (G2).

4.4.3. Clasificación binaria y multiclase de los grupos de estudio mediante SVM.

En esta sección vamos a presentar un resumen de los experimentos realizados basados en aprendizaje supervisado, dada la cantidad ingente de análisis realizados: máscara estriatal y volumen completo; validación "deja uno fuera" o "K-pliegues"; selección mediante PLS y PCA; variación de número de componentes (1,5,10); análisis de tres grupos binarios (C1, C3 y C4) y multiclase (C2); etc. Respecto a este último grupo, puede resolverse de manera binaria empleando una técnica de clasificación multiclase de tipo "uno vs. todos", "uno vs. uno", etc. de manera que los resultados binarios se pesan basándose en la probabilidad *a posteriori*, o las salidas binarias, para llegar a la decisión de la etiqueta multiclase.

La clasificación se llevó a cabo empleando un *kernel* lineal dentro del paradigma de las SVM aunque podrían emplearse otras alternativas no lineales como árboles de decisión y promedio de ellos^{125, 141}. Sin embargo, para una interpretación más sencilla de los resultados de la clasificación vamos a considerar la primera de las opciones, limitando así el problema del sobreajuste.

Respecto a la validación, los grupos de test y entrenamiento estuvieron completamente separados, tanto en la etapa propiamente dicha de clasificación como en la extracción de características (y selección). Esto asegura que el conocimiento que se adquiere de las imágenes es significativo en sentido estadístico y previene nuevamente el sobreajuste (*overfitting*)¹³²⁻¹³³. En el caso de la extracción basada en PCA, admitimos el uso de la dirección del paciente de test para el cálculo de la base ortogonal como aproximación de tamaño de

muestra infinita. El número de pliegues elegido fue de K=10, que proporciona un buen compromiso entre varianza y sesgo del estimador de la función error.

Las medidas estadísticas para evaluar la precisión global del clasificador están basadas en el cálculo de la Acc., S, E, VPP y VPN. Por motivos de claridad en cada experimento se muestra una de ellas con sus desviaciones típicas en la validación K-pliegues. Estos parámetros se definen acorde al procedimiento habitual considerando:

$$-Acc = (VP+VN)/(VP+VN+FP+FN).$$

$$-S = VP/(VP+FN).$$

$$-E = VN/(VN+FP).$$

$$-VPP = VP/(VP+FP).$$

$$-VPN = VN/(VN+FN).$$

donde VP es la proporción de aciertos positivos; VN la proporción de aciertos negativos; FP la proporción de fallos positivos y FN la proporción de fallos negativos.

4.4.4. Resultados de clasificación (reproducción etiqueta visual).

En la tabla 35 se exponen los resultados de precisión global en la clasificación de la SVM (valores normalizados sobre 1), con núcleo lineal en validación "deja-uno fuera" (LOO) y "10-pliegues" para la máscara estriatal. Cabe destacar la precisión en el análisis 1 ("NOR+CNTRL vs. EP+PP") de ambos métodos para un número suficiente de componentes PLS y PCA; la robustez de PLS en todos los casos deriva respecto al tipo de validación, lo que indica que los intervalos de confianza de "K-pliegues" son demasiado conservativos y que el clasificador está generalizando de manera correcta los datos del entrenamiento. Estos resultados dan pie a evaluar otros mecanismos para su mejora como la selección de zonas basada en test estadísticos paramétricos y no paramétricos, clasificadores más complejos de *kernel* no-lineal o basados en otros paradigmas como el aprendizaje "ensemble"¹²⁵, etc.

PCA # comp.	1		5		10	
	K-pliegues	LOO	K-pliegues	LOO	K-pliegues	LOO
Caso 1	0.6995 (0.1166)	0.6845	0.8393 (0.043)	0.8273	0.8512 (0.0865)	0.8571
Caso 3	0.3679 (0.0949)	0.3490	0.7358 (0.0555)	0.7452	0.6321 (0.1069)	0.6415
Caso 4	0.6667 (0.1460)	0.6764	0.7419 (0.1725)	0.7526	0.7204 (0.1145)	0.7634

PLS # comp.	1		5		10	
	K-pliegues	LOO	K-pliegues	LOO	K-pliegues	LOO
Caso 1	0.75 (0.0931)	0.7440	0.8512 (0.0728)	0.8333	0.8690 (0.0773)	0.8511
Caso 3	0.7170 (0.1610)	0.7358	0.7075 (0.0923)	0.7264	0.6226 (0.1062)	0.5943
Caso 4	0.6559 (0.1478)	0.6774	0.7957(0.1213)	0.7849	0.7527 (0.1292)	0.7741

Tabla 35. Resultados de clasificación: Acc (desviaciones típicas).

En efecto, las características empleadas mediante estas técnicas de extracción describen de manera acertada los patrones de las enfermedades bajo estudio. Por ejemplo, empleando exclusivamente 2 componentes PLS en el contraste 4 ("NOR+CNTRL vs. PP") se llega a un espacio de características como el mostrado en la figura 38 donde se dibuja la

superficie de clasificación (línea en un plano 2D) y el resultado del entrenamiento (vectores de soporte que definen el plano).

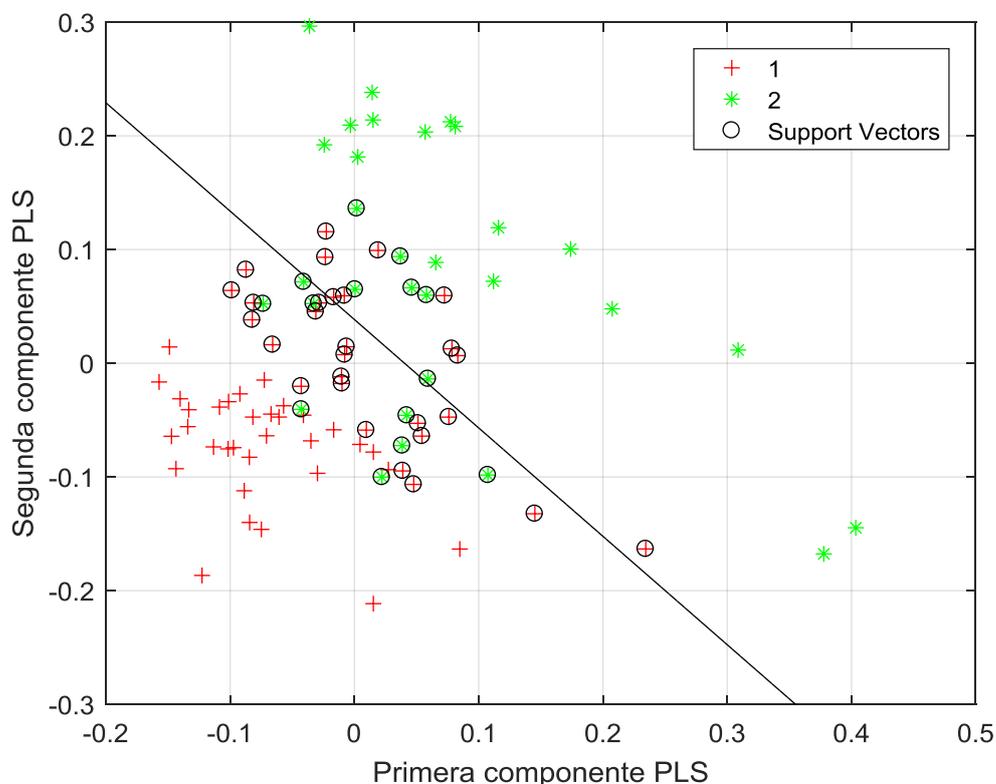


Figura 38. Ejemplo de resultado del entrenamiento empleando PLS y SVM en 2 dimensiones (Grupo 4).

El análisis propuesto se ha proseguido empleando técnicas más avanzadas en la clasificación y el mismo método de validación (K=5-pliegues). Por ejemplo, con el uso de "*Bagging*"¹⁴¹, y "*Boosting*"¹⁴² se ha conseguido abordar el problema multiclase con proporciones de acierto de en torno al 70% (figura 39) entre las cuatro clases previamente nombradas (CNTR, NOR, PKS y APS). Esta tasa de clasificación demuestra la potencialidad de los métodos del aprendizaje-máquina y un nuevo campo de investigación en la aplicación de las citadas técnicas a la caracterización de los síndromes parkinsonianos.

Más relacionado con nuestros experimentos de partida (basados en SVM), ajustamos un clasificador multiclase, que usa $C(C - 1)/2$ modelos binarios de SVM en diseño de codificación uno vs. uno, donde C es el número de etiquetas de clase. En la figura 40 mostramos los resultados de clasificación en la llamada matriz de confusión, que describe los aciertos y fallos en cada clase. Por ejemplo, en ella se observa cómo los sujetos del grupo de referencia son clasificados como perteneciente a dicho grupo o al grupo de normales. En cambio, de los 45 normales (etiquetados como NOR) 38 son considerados normales, 1 CNTR, 4 EP y 2 PP. Además, el error de precisión en K-pliegues obtenido fue de 0.7923 (0.0733).

La clasificación del grupo etiquetado como PP fue la más complicada del estudio dados los resultados mostrados en la figura 40 (58.1% de acierto en clasificación multiclase uno versus uno). Esto se debe principalmente a que empleamos un biomarcador presináptico para la adquisición de las imágenes y que sólo consideramos la región estriatal para la extracción de

características. Estudios recientes de imagen¹²⁵ insinúan cómo el uso de la información proveniente de la región no específica (máscara volumen completo) puede facilitar la clasificación de los sujetos de esta clase, respecto a controles y sujetos con EP, empleando esta misma modalidad.

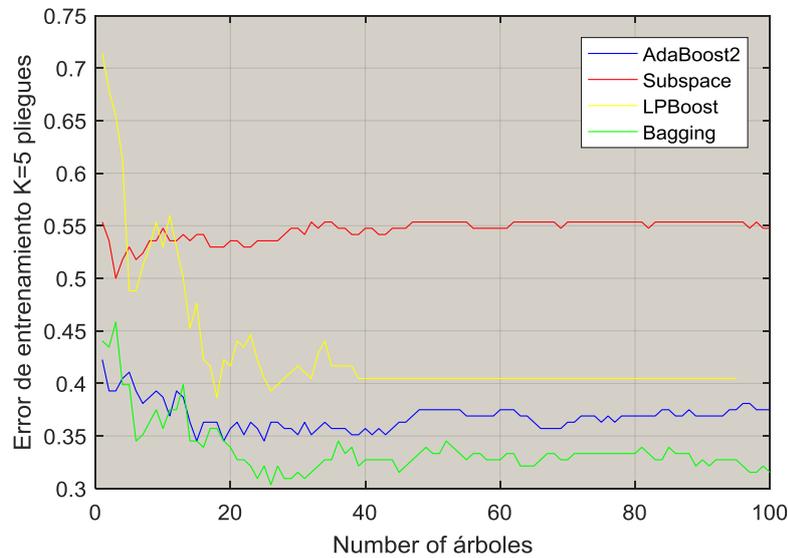


Figura 39. Error de entrenamiento en K-pliegues en función del número de árboles empleados (Contraste 2: "NOR vs. CNTR vs. EP vs. PP").

	0	1	2	3	
0	14 8.3%	1 0.6%	1 0.6%	0 0.0%	87.5% 12.5%
1	3 1.8%	38 22.6%	4 2.4%	1 0.6%	82.6% 17.4%
2	0 0.0%	4 2.4%	63 37.5%	12 7.1%	79.7% 20.3%
3	0 0.0%	2 1.2%	7 4.2%	18 10.7%	66.7% 33.3%
	82.4% 17.6%	84.4% 15.6%	84.0% 16.0%	58.1% 41.9%	79.2% 20.8%
	0	1	2	3	
	Clase Objetivo				

Figura 40. Matriz de confusión (precisiones en %) para la clasificación multiclase con SVM en configuración "uno vs. uno" (Contraste 2: "NOR vs. CNTR vs. EP vs. PP").

4.4.5. Análisis ROC (Receiver Operating Characteristic).

En validación K-pliegues realizamos el análisis ROC para las diversas configuraciones discutidas anteriormente. Se puede apreciar un desplazamiento general, para todos los casos de estudio, hacia arriba y a la izquierda de la curva ROC cuando aumentamos el número de componentes PLS o PCA. Representamos todas las posibles configuraciones del clasificador SVM y su punto óptimo de operación (punto más arriba y a la izquierda). En la figura 41 se exponen los resultados obtenidos para la extracción PCA. La mayor precisión del clasificador se encuentra en el primer grupo de comparación como era de esperar considerando exclusivamente la zona estriatal.

En la siguiente figura 42 mostramos el mismo análisis empleando la técnica PLS. Como se puede observar la técnica es más robusta que el uso de PCA como método de extracción, obteniendo una mejora significativa en la detección de PP vs. NOR y CNTR. En términos generales sigue cumpliéndose la tendencia de aumento del rendimiento del clasificador lineal al aumentar el número de componentes, esto puede explicarse en términos de varianza acumulada (tanto en el caso de PCA como de PLS)¹²⁵.

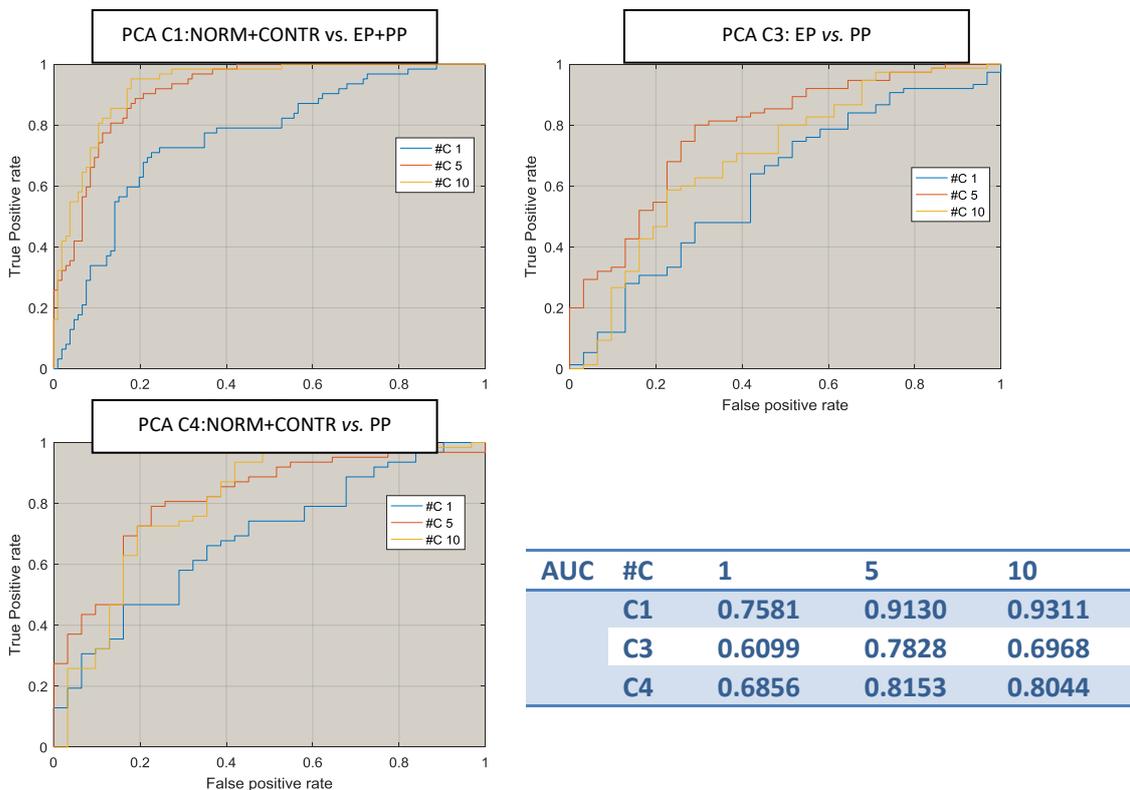


Figura 41. Análisis ROC para la extracción PCA y los casos binarios C1, C3, C4. Se incluye la tabla del área bajo la curva (AUC).

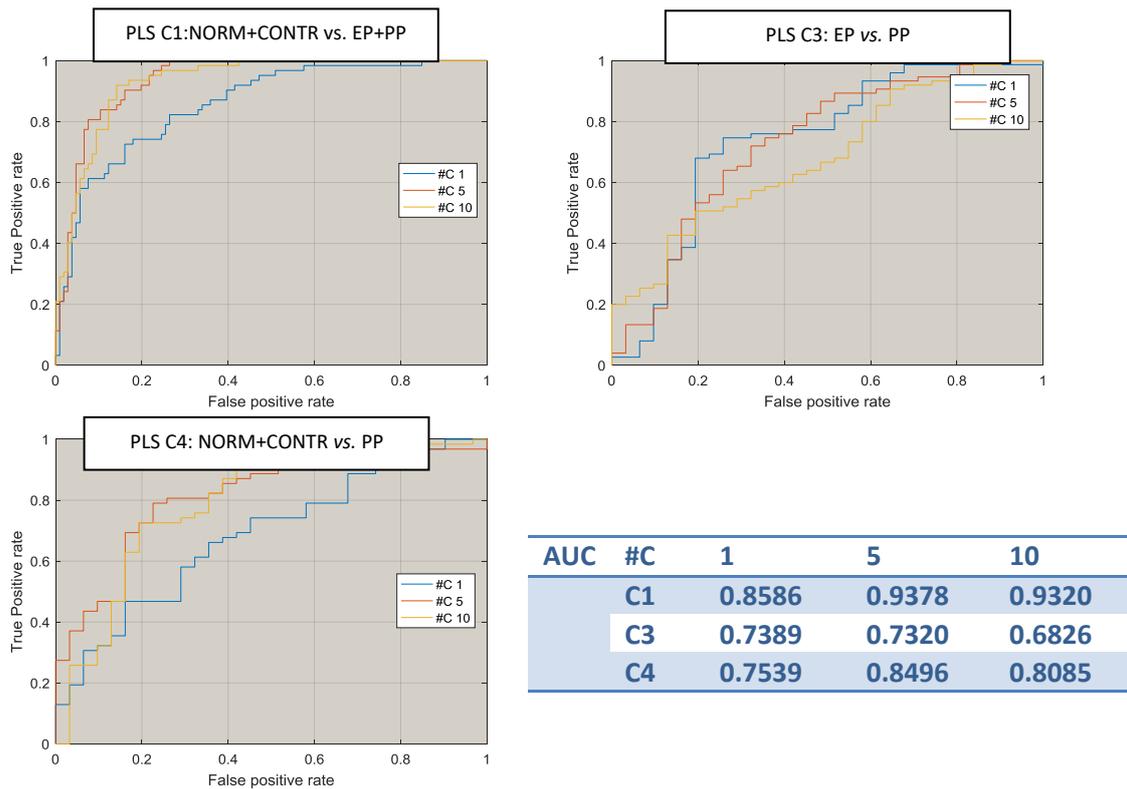


Figura 42. Análisis ROC para la extracción PLS y los casos binarios C1, C3, C4. Se incluye la tabla del área bajo la curva (AUC).

4.4.6. Análisis de la etiqueta de salida (visual/CAD/diagnóstico clínico).

Como último análisis para describir las bondades de los sistemas de ayuda al diagnóstico se expone la comparativa entre las etiquetas proporcionadas por la valoración visual de la exploración, el sistema CAD y el diagnóstico clínico final. Cabe reseñar que el sistema CAD aprende del etiquetado en base a imagen del conjunto de datos por lo que su aprendizaje se ve afectado, en parte, por esta tutorización típica en sistemas supervisados. Sin embargo, la capacidad de generalización de estos sistemas es óptima por lo que una vez aprendido el patrón de un determinado estado, el sistema es capaz de generalizarlo con un error controlable y descrito en la teoría estadística de Vapnik-Chervonenkis¹¹². Este margen de confianza depende principalmente de la función de crecimiento de los clasificadores que se empleen y del número de muestras. Fijado el número de muestras el error superior en la clasificación depende de la complejidad del clasificador siendo mínimo para clasificadores lineales.

De la tabla 36 (Contraste C1: "NOR+CNTR vs. EP+PP" para PLS) se puede observar cómo el clasificador, para un número de casos significativo, determina o predice la etiqueta final de diagnóstico (verde), si bien en otros casos, el patrón del elemento de test es más cercano a la clase opuesta de la predicha visualmente o del diagnóstico final (rojo). El diagnóstico final incluye un nuevo estado ("otros") que imposibilita establecer una comparativa final en estos casos, habiéndolo considerado como un acierto del clasificador, por la semejanza de los patrones de test con el diagnóstico final respecto al contenido de la imagen (verde). Asimismo, en las tablas 37 y 38 presentamos los contrastes 3 y 4 (C3: "EP vs. PP"; C4: "NORM+CNTR vs. PP") con los resultados del análisis visual, el del CAD y el diagnóstico final. Para esta selección de casos y métodos se emplearon los resultados previos de

clasificación y ajuste de parámetros. Debido al modelo de análisis bivariante antes mencionado en algunos pacientes en particular no puede obtenerse una etiqueta definitiva, es decir el sistema no identifica la exploración testeada como correspondiente a ninguna de las dos categorías del contraste.

Patient	Visual label	CAD label	Final label
Sujeto 1	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 2	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 3	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 4	EP-PP	HC-NOR	PP
Sujeto 5	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 6	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 7	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 8	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 9	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 10	EP-PP	HC-NOR	PP
Sujeto 11	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 12	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 13	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 14	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 15	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 16	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 17	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 18	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 19	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 20	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 21	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 22	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 23	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 24	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 25	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 26	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 27	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 28	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 29	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 30	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 31	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 32	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 33	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 34	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 35	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 36	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 37	HC-NOR	EP-PP	HC
Sujeto 38	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 39	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 40	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 41	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 42	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 43	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 44	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 45	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 46	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 47	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 48	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 49	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 50	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 51	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 52	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 53	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 54	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 55	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 56	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 57	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 58	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 59	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 60	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 61	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 62	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 63	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 64	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 65	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 66	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 67	EP-PP	HC-NOR	EP
Sujeto 68	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 69	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 70	HC-NOR	EP-PP	PP
Sujeto 71	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 72	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 73	EP-PP	EP-PP	NOR
Sujeto 74	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 75	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 76	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 77	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 78	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 79	EP-PP	HC-NOR	EP
Sujeto 80	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 81	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 82	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 83	HC-NOR	HC-NOR	NOR

Sujeto 84	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 85	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 86	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 87	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 88	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 89	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 90	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 91	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 92	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 93	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 94	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 95	EP-PP	EP-PP	NOR
Sujeto 96	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 97	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 98	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 99	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 100	EP-PP	EP-PP	NOR
Sujeto 101	EP-PP	HC-NOR	PP
Sujeto 102	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 103	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 104	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 105	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 106	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 107	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 108	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 109	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 110	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 111	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 112	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 113	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 114	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 115	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 116	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 117	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 118	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 119	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 120	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 121	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 122	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 123	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 124	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 125	HC-NOR	HC-NOR	EP
Sujeto 126	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 127	EP-PP	HC-NOR	PP

Patient	Visual label	CAD label	Final label
Sujeto 1	EP	EP	EP
Sujeto 2	EP	EP	Otros

Sujeto 128	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 129	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 130	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 131	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 132	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 133	EP-PP	EP-PP	NOR
Sujeto 134	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 135	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 136	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 137	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 138	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 139	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 140	EP-PP	HC-NOR	Otros
Sujeto 141	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 142	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 143	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 144	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 145	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 146	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 147	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 148	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 149	HC-NOR	EP-PP	NOR
Sujeto 150	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 151	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 152	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 153	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 154	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 155	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 156	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 157	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 158	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 159	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 160	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 161	EP-PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 162	EP-PP	EP-PP	Otros
Sujeto 163	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 164	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 165	EP-PP	EP-PP	PP
Sujeto 166	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 166	EP-PP	EP-PP	EP
Sujeto 167	EP-PP	EP-PP	PP

Tabla 36. Estudio del Caso 1 empleando PLS con 10 componentes.

Sujeto 3	EP	EP	EP
Sujeto 4	EP	PP	EP
Sujeto 5	EP	EP	EP

RESULTADOS

Sujeto 6	EP	EP	EP
Sujeto 7	EP	EP	EP
Sujeto 8	EP	EP	EP
Sujeto 9	PP	PP	PP
Sujeto 10	PP	PP	NOR
Sujeto 11	PP	EP	EP
Sujeto 12	EP	EP	EP
Sujeto 13	EP	EP	EP
Sujeto 14	EP	EP	EP
Sujeto 15	EP	PP	EP
Sujeto 16	EP	EP	EP
Sujeto 17	EP	EP	EP
Sujeto 18	EP	EP	EP
Sujeto 19	PP	PP	NOR
Sujeto 20	PP	PP	NOR
Sujeto 21	PP	EP	PP
Sujeto 22	EP	EP	EP
Sujeto 23	EP	EP	EP
Sujeto 24	EP	EP	EP
Sujeto 25	EP	EP	EP
Sujeto 26	EP	PP	NOR
Sujeto 27	EP	EP	Otros
Sujeto 28	EP	EP	EP
Sujeto 29	PP	EP	PP
Sujeto 30	PP	PP	PP
Sujeto 31	PP	EP	PP
Sujeto 32	EP	PP	EP
Sujeto 33	EP	EP	EP
Sujeto 34	EP	EP	EP
Sujeto 35	EP	EP	PP
Sujeto 36	EP	EP	EP
Sujeto 37	EP	EP	EP
Sujeto 38	EP	EP	EP
Sujeto 39	EP	PP	PP
Sujeto 40	PP	EP	PP
Sujeto 41	PP	PP	PP
Sujeto 42	PP	EP	EP
Sujeto 43	EP	EP	EP
Sujeto 44	EP	PP	EP
Sujeto 45	EP	EP	EP
Sujeto 46	EP	EP	EP
Sujeto 47	EP	PP	NOR
Sujeto 48	EP	EP	Otros
Sujeto 49	EP	EP	EP
Sujeto 50	PP	PP	NOR
Sujeto 51	PP	PP	PP
Sujeto 52	PP	PP	PP
Sujeto 53	EP	PP	EP
Sujeto 54	EP	EP	EP
Sujeto 55	EP	EP	EP
Sujeto 56	EP	EP	EP
Sujeto 57	EP	EP	EP
Sujeto 58	EP	PP	NOR
Sujeto 59	EP	PP	EP
Sujeto 60	EP	EP	PP
Sujeto 61	PP	PP	NOR
Sujeto 62	PP	PP	EP
Sujeto 63	PP	PP	PP
Sujeto 64	EP	PP	EP
Sujeto 65	EP	EP	EP
Sujeto 66	EP	EP	EP
Sujeto 67	EP	EP	EP
Sujeto 68	EP	EP	EP
Sujeto 69	EP	PP	EP
Sujeto 70	EP	EP	PP
Sujeto 71	EP	EP	EP
Sujeto 72	PP	PP	NOR
Sujeto 73	PP	PP	Otros
Sujeto 74	PP	EP	EP
Sujeto 75	EP	PP	EP
Sujeto 76	EP	EP	EP
Sujeto 77	EP	EP	EP
Sujeto 78	EP	EP	Otros
Sujeto 79	EP	EP	EP
Sujeto 80	EP	PP	EP
Sujeto 81	EP	PP	NOR
Sujeto 82	PP	PP	PP
Sujeto 83	PP	PP	Otros
Sujeto 84	PP	PP	PP
Sujeto 85	EP	EP	Otros
Sujeto 86	EP	EP	EP
Sujeto 87	EP	PP	EP
Sujeto 88	EP	EP	EP
Sujeto 89	EP	PP	Otros
Sujeto 90	EP	EP	EP
Sujeto 91	EP	EP	EP
Sujeto 92	PP	PP	PP
Sujeto 93	PP	PP	Otros
Sujeto 94	PP	PP	Otros
Sujeto 95	PP	EP	PP
Sujeto 96	EP	PP	EP
Sujeto 97	EP	PP	EP
Sujeto 98	EP	PP	EP
Sujeto 99	EP	EP	EP
Sujeto 100	EP	EP	EP
Sujeto 101	EP	EP	EP

Sujeto 102	EP	EP	EP
Sujeto 103	EP	EP	Otros
Sujeto 104	PP	PP	PP

Sujeto 105	PP	PP	PP
Sujeto 106	PP	PP	PP

Tabla 37. Estudio del Caso 3 empleando PCA con 5 componentes.

Patient	Visual label	CAD label	Final label
Sujeto 1	PP	PP	PP
Sujeto 2	PP	HC-NOR	PP
Sujeto 3	PP	PP	Otros
Sujeto 4	PP	PP	Otros
Sujeto 5	PP	PP	Otros
Sujeto 6	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 7	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 8	HC-NOR	PP	NOR
Sujeto 9	PP	HC-NOR	PP
Sujeto 10	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 11	PP	PP	PP
Sujeto 12	PP	PP	NOR
Sujeto 13	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 14	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 15	PP	PP	PP
Sujeto 16	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 17	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 18	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 19	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 20	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 21	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 22	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 23	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 24	HC-NOR	PP	HC
Sujeto 25	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 26	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 27	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 28	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 29	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 30	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 31	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 32	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 33	HC-NOR	HC-NOR	HC
Sujeto 34	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 35	PP	PP	EP
Sujeto 36	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 37	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 38	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 39	HC-NOR	PP	Otros
Sujeto 40	HC-NOR	HC-NOR	Otros

Sujeto 41	PP	PP	Otros
Sujeto 42	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 43	HC-NOR	PP	PP
Sujeto 44	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 45	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 46	PP	PP	NOR
Sujeto 47	PP	PP	EP
Sujeto 48	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 49	HC-NOR	PP	NOR
Sujeto 50	HC-NOR	PP	NOR
Sujeto 51	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 52	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 53	HC-NOR	PP	NOR
Sujeto 54	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 55	PP	PP	PP
Sujeto 56	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 57	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 58	PP	HC-NOR	NOR
Sujeto 59	PP	PP	NOR
Sujeto 60	PP	HC-NOR	PP
Sujeto 61	PP	PP	Otros
Sujeto 62	HC-NOR	PP	PP
Sujeto 63	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 64	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 65	HC-NOR	HC-NOR	Otros
Sujeto 66	PP	PP	PP
Sujeto 67	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 68	PP	PP	PP
Sujeto 69	HC-NOR	HC-NOR	EP
Sujeto 70	PP	PP	PP
Sujeto 71	PP	PP	PP
Sujeto 72	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 73	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 74	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 75	PP	HC-NOR	PP
Sujeto 76	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 77	HC-NOR	HC-NOR	PP
Sujeto 78	PP	HC-NOR	Otros
Sujeto 79	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 80	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 81	HC-NOR	PP	NOR

RESULTADOS

Sujeto 82	PP	PP	PP	Sujeto 89	PP	PP	EP
Sujeto 83	PP	HC-NOR	PP	Sujeto 90	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 84	HC-NOR	HC-NOR	NOR	Sujeto 91	PP	PP	PP
Sujeto 85	HC-NOR	PP	NOR	Sujeto 92	HC-NOR	HC-NOR	NOR
Sujeto 86	PP	PP	PP	Sujeto 93	PP	PP	PP
Sujeto 87	PP	PP	EP				
Sujeto 88	HC-NOR	HC-NOR	NOR				

Tabla 38. Estudio del Caso 4 empleando PLS con 5 componentes.

V. DISCUSIÓN

Con el objeto de facilitar la exposición de este capítulo se ha optado por establecer dos bloques temáticos: el primero hace mención a los aspectos metodológicos del estudio; el segundo concierne a los resultados obtenidos en el mismo. Evidentemente ambos aspectos se imbrican y su división se realiza meramente a efectos de redacción.

1. Discusión de los aspectos metodológicos.

1.1. Sobre el estudio ambispectivo.

Una importante limitación teórica que presenta este trabajo está en relación con su carácter ambispectivo. Este enfoque implicaría que para algunos sujetos pudiera darse una variación en los criterios de consenso aplicados en el diagnóstico clínico (entre el de sospecha inicial y el de confirmación evolutiva), considerando el intervalo temporal establecido para el reclutamiento y recogida de datos (ver apartado 1.2.2 de Material y Métodos). Debemos tener presente no obstante que la catalogación de las diversas entidades clínicas fue siempre definida por neurólogos expertos adscritos a una UTM específica, lo cual nos invita a pensar que este inconveniente tenga en mayor medida un peso teórico que práctico sobre nuestros resultados. Probablemente esta apreciación tendría una dimensión diferente si el mencionado reclutamiento se hubiese llevado a cabo desde diversos centros o por facultativos sin amplia experiencia en el manejo de las patologías relacionadas con los trastornos del movimiento (médicos de Atención Primaria, internistas, geriatras o incluso neurólogos generalistas) entornos en los que es más difícil la utilización y estandarización de un único consenso.

Otro de los problemas que conlleva la utilización de este tipo de diseño se encontraría en la posible pérdida de información relevante, relacionada con las variables consideradas para el estudio. Reparamos especialmente en dos situaciones:

1) La inclusión de pacientes seleccionados a partir de un diagnóstico clínico inicial incierto, los cuales disponían de un periodo razonablemente largo para alcanzar un dictamen definitivo dentro del calendario temporal establecido en este trabajo. En esta situación se podía dar la circunstancia de no alcanzar un juicio concluyente al finalizar el periodo de recogida y tabulación de los datos, bien por la ausencia de información clínica clarificadora o por diversas circunstancias como el fallecimiento o el traslado del paciente a otra área sanitaria, entre otras (ver apartado 1.4.1 de Material y Métodos).

2) La introducción de sujetos que mostraron durante el proceso de recogida de datos informaciones contradictorias que requerían una revisión exhaustiva tanto de la historia clínica como de la imagen, no pudiendo finalmente ser reevaluada por diversas circunstancias: errores en los discos de almacenaje (*raw data*), bien por daño físico o por fallos en el etiquetado de identificación; interferencias producidas durante la adquisición gammagráfica que provocaron exploraciones subóptimas; incompatibilidades en formatos de archivo, tanto de imagen como de la propia historia clínica (documentación en papel, información digitalizada...); etc.

En el desarrollo operacional de nuestro trabajo la situación que refleja mejor esta problemática la encontramos directamente relacionada con el grupo de pacientes con resultados “No Concluyentes” (16% del total de la muestra) todos con ausencia de un diagnóstico evolutivo final. Para su manejo nos planteamos dos opciones:

- 1) Tratarlos estadísticamente como datos faltantes, corroborar su similitud con la población de estudio en las principales variables de análisis y excluirlos del análisis final.
- 2) O bien incluirlos en el análisis de la población completa, tal como sucede en un entorno real de trabajo, aun conociendo que perjudicaría la bondad de los resultados de la exploración.

Aunque probablemente el primer abordaje hubiera mejorado sensiblemente los resultados globales de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT, en términos de validez diagnóstica, nuestro grupo optó por la segunda opción al considerar que esta alternativa se corresponde con una situación común en el entorno clínico habitual.

Si bien en las etapas conceptuales de nuestra investigación se planteó un tiempo mínimo de control evolutivo de un año, en la práctica ha sido sustancialmente más largo, especialmente en aquellas situaciones clínicas de baja prevalencia como lo han sido los parkinsonismos atípicos (especialmente AMS y DCB), >24 meses. Si en dichos pacientes el seguimiento se hubiera reducido a un año probablemente hubieran engrosado la proporción de casos “No Concluyentes” e inducido además la subestimación real de dichas patologías.

Una ventaja marginal de emplear un diseño retrospectivo es la comparabilidad de nuestros resultados con los ofrecidos por otros grupos de investigación, dado que resulta ser el abordaje metodológico más empleado en la mayoría de las series disponibles en la literatura afín: Ortega y colaboradores en 2007⁸⁹, Seifert y colaboradores en 2013¹⁴³, Söderlund y colaboradores en 2013¹⁴⁴, Badoud y colaboradores en 2016¹²⁴ o más recientemente por Yokoyama y colaboradores en 2017⁹².

1.2. Sobre el tamaño muestral.

Otro de los aspectos problemáticos a considerar en esta investigación, sugerido sutilmente en el punto anterior, es el relacionado con su tamaño muestral. En nuestro estudio se reclutaron un total de 181 sujetos, divididos entre 151 pacientes y 30 participantes aparentemente sanos como grupo de referencia (ver apartado 1 de Resultados).

Pese a que la cifra total de pacientes no varía significativamente respecto a otros trabajos similares como el de Ortega y colaboradores en 2007⁸⁹ (n=183) o Yokoyama y colaboradores en 2017⁹² (n=130), llegando a superar a otros como el de Palumbo y colaboradores en 2014¹⁴⁵ (n=90) o Augimeri y colaboradores en 2016¹²³ (n=31), se deben contemplar no obstante algunas limitaciones.

En este sentido, plantear dentro del conjunto global de pacientes a varios subgrupos con diversas sospechas diagnósticas podría acarrear que existan agrupaciones con un número

reducido de casos, por lo que consecuentemente los resultados mostrados podrían no ser lo suficientemente consistentes. Sucedería en el caso de pacientes con patologías poco frecuentes, representadas en nuestra serie con 1 sólo caso de los 151 con AMS o 3 con diagnóstico final de DCB.

Este inconveniente deriva directamente del diseño metodológico elegido y la inclusión secuencial de los casos. Algunos autores plantean para el análisis de estas enfermedades poco prevalentes trabajos transversales de casos consecutivos como Joling y colaboradores en 2016⁹⁷ (n= 59), los cuales intentan demostrar características específicas sobre este grupo, incluyendo en su trabajo a 9 sujetos con AMS variante parkinsoniana, 7 AMS con variante cerebelosa, 13 con PSP y 30 con EP.

Como se comentará posteriormente, en estrecha relación con el tamaño muestral está también el rendimiento de los procedimientos basados en el aprendizaje máquina. Los métodos basados en CAD dependen fuertemente del tamaño de la muestra si no se tienen en cuenta ciertas precauciones, por lo que se debe considerar la complejidad de los clasificadores que se usan, la dimensión del espacio de entrada o el método de validación estadística que se emplea en el entrenamiento/test^{128,130-133}.

1.3. Sobre el grupo de referencia.

La comercialización del ¹²³I-ioflupano supuso la aparición en la literatura de series relativamente amplias de pacientes en los que se analizaban las bondades del procedimiento en diferentes escenarios clínicos.

La mayor parte de estos trabajos^{87, 89, 96, 99, 146} utilizaban series de casos, sin incluir un grupo de referencia sistematizado que sirviera de apoyo para establecer sus conclusiones. Existen sin embargo excepciones como el trabajo de Sherfler y cols. en 2005¹⁴⁷, aunque presentaron en su estudio un escaso grupo de pacientes con trastorno del movimiento (n=15), para comparar con un número también reducido de casos con EP (n=15) e individuos "sanos" (n=13). Si bien hay que puntualizar que su objetivo consistía en investigar sobre una serie de pacientes con AMS, los cuales presentan como hemos visto una reducida prevalencia.

Filippi y cols. en 2006¹⁴⁸ utilizaron a su vez un grupo de control para investigar posibles diferencias entre sujetos con EP y PSP mediante la utilización de procedimientos semicuantitativos. Al igual que en el caso anterior también con limitados participantes: 21 pacientes con EP, 15 con PSP y 20 controles.

El desarrollo de las primeras series clínicas con atención a diferentes aspectos de investigación, acentúan la dificultad de extrapolar los resultados de una manera general, remarcando la necesidad de disponer de una serie de valores de referencia estandarizados¹³⁸.

En el intento de resolver dicha carencia en el año 2006 un grupo de centros de imagen europeos, bajo el auspicio de la EANM, se reunieron para constituir una red de imágenes cerebrales de excelencia. Su primer objetivo fue la creación de una base de datos de

normalidad de la exploración ^{123}I -ioflupnao SPECT llevada a cabo mediante un abordaje multicéntrico. Para este proyecto utilizaron el acrónimo ENC-DAT de "*European Normal Control Database of DaTSCAN*"¹⁴⁹.

Siendo conscientes de las dificultades en la obtención de información de consistencia y alta calidad por las particularidades inherentes de cada departamento de Medicina Nuclear, el grupo ENC-DAT diseñó un marco de trabajo comparable a los que se han utilizado en otros estudios multicéntricos dedicados a exploraciones PET (más sencillas desde el punto de vista metodológico por la menor diversidad de herramientas para la adquisición y procesamiento de la imagen¹⁵⁰). Siguiendo esta metodología Caddell y cols.¹⁴⁹ plantearon una serie de normas de calidad referentes tanto al procedimiento como al equipamiento que debían disponer los centros participantes.

El proyecto del grupo ENC-DAT dio sus frutos en 2011, tras la inclusión de un total de 152 individuos procedentes de 13 centros y 10 países europeos. Para maximizar la estandarización y comparabilidad de sus resultados utilizaron un programa de distribución gratuito disponible en la web de la AIMN denominado "BasGan", que permitía que el análisis de los datos fuese independiente del tipo de gammacámara empleada, analizando las imágenes en formato DICOM tras reconstrucción transaxial. Finalmente establecieron una base de datos de normalidad con los resultados obtenidos, distribuidos por décadas y por género, con mayor protagonismo de la década entre los 60-70 años¹⁵¹. Este estudio puso de manifiesto la existencia de una ligera asimetría en el putamen relacionada con la edad y el sexo (mayor en mujeres), sin que existiera predilección por alguno de los estriados. No obstante, lo más importante de este trabajo no radicaba tanto en estos resultados particulares sino en aportar una base de datos de normalidad exportables a la comunidad científica, útiles siempre que se aplicaran los mismos criterios operacionales.

Las primeras series publicadas empleando esta metodología proceden del grupo de Skanjeti y cols.¹⁰⁸ incluyendo un grupo relevante de pacientes (n=78). Estos autores subrayan la precisión y reproductibilidad de los resultados obtenidos con BasGan, principalmente sobre los casos particularmente dudosos.

A pesar de lo aparentemente prometedoras que parecen estas técnicas, su empleo no se ha visto reflejado ampliamente en la literatura afín. De este modo al introducir los términos "BasGan" AND "Parkinson" conjuntamente en el buscador PubMed sólo aparecen un total de 4 trabajos, entre los que se incluye un estudio multicéntrico del mismo autor anterior¹¹⁰. En este caso el estudio se llevó a cabo sobre un número importante de pacientes (n=220) reclutados en 3 centros europeos, presentando entre sus objetivos la identificación de un umbral con la mejor precisión, sensibilidad y especificidad en individuos con sospecha de síndrome parkinsoniano.

La problemática de carecer de una base de datos de normalidad afectaba a la mayoría de los grupos de trabajo, al nuestro también. Nuestro equipo de investigación se planteó este mismo inconveniente, con la salvedad de que la solución a dicha carencia la abordamos algunos años antes, intentando resolver un problema que se nos planteaba en nuestra rutina

de trabajo habitual: confrontar los resultados de pacientes de nuestro entorno con otro de referencia proveniente de sujetos sanos, con similares características que el anterior.

Por tanto, antes de concluir los resultados del proyecto ENC-DAT nuestro grupo ya disponía de datos propios de referencia para contrastar. Su obtención se realizó gracias a la colaboración de los cónyuges de pacientes que acudieron a nuestro hospital para la realización de una exploración ^{123}I -ioflupano SPECT. Esta población fue fácilmente identificable, cooperadora y especialmente proclive a manifestar su consentimiento para participar en la investigación. Evidentemente los criterios de selección del proyecto multicéntrico ENC-DAT superan en restricción y concreción a los empleados por nuestro grupo (apartado 1.3.1 de Material y Métodos).

En sentido estricto, nuestro grupo de referencia difiere del de la iniciativa europea principalmente en dos aspectos: por el número de sujetos incluidos, mucho menor en nuestro caso (30 respecto a 152) y por un rango de edad marcadamente más estrecho ([57-79] frente a [20-83]). Como consecuencia de lo anterior, evidentemente nuestro grupo de referencia no permite realizar una estratificación tal como se realiza en otros trabajos consultados^{87, 146, 147}. Por esta razón, para la comparación de nuestros resultados con los procedentes de otras series, se han utilizado los valores ofrecidos por las mismas entre las décadas 60-70 y 70-80.

En nuestro trabajo no se ha realizado una comparación exhaustiva de nuestra metodología con la de la iniciativa europea¹⁴⁹, aunque la impresión preliminar es que los datos de cuantificación no son extrapolables debido a los diferentes criterios de adquisición y algoritmos de cuantificación aplicados. Como ejemplo, en nuestro grupo de referencia se acepta que una exploración podría corresponderse con la normalidad para Q1 si la SBR (cociente entre actividad en estriado y corteza occipital) fuese $>1,1$. Mientras que un resultado similar en el estudio multicéntrico de Skanjeti¹¹⁰ sería de 1,56 y 1,53 (caudado y putamen respectivamente), no modificándose sustancialmente cuando se atiende específicamente a un rango de edad similar al de nuestro grupo de referencia¹⁰⁹.

Podemos constatar una discrepancia similar en los resultados del estudio de Soderlund¹⁴⁴, en el que empleando una metodología de análisis diferente (BRASS software) comparan los resultados de un grupo de pacientes (n=54) con una base de datos de sujetos sanos del proyecto ENC-DAT (n=131), indicando un valor de referencia normal de SBR $> 1,91$. Un ejemplo sobre la dificultad que conlleva la comparación de índices SBR entre varios trabajos lo podemos deducir al observar la tabla 39.

1.4. Sobre la edad del grupo de enfermos.

Una posible limitación relacionada con nuestra investigación podría ser el rango de edad de los pacientes reclutados para el estudio. Se conoce que a medida que la población envejece disminuye paulatinamente la densidad de transportadores dopaminérgicos,

Año	Autor	N	Tipo de parkinsonismo	Grupo control	Software	Área de referencia	SBR			SBR control				
							ED	EI	Global	ED	EI	Global		
1998	Booij	16	EP (10)	6	ROI manual VOI automático	Estriados + Occipital	1,78 ± 0,23	1,79 ± 0,25		3,79 ± 0,67	3,82 ± 0,67			
2005	Filippi	56	EP (21) PSP (15)	20	ROI estándar	Estriados + Occipital			1,66 ± 0,15 (EP) 1,22 ± 0,16 (PSP)			2,85 ± 0,44		
2006	Tossici-Bolt	55	GG normales (25) GG anormales (30)	No	MAPS-1000	Estriados + Resto cerebro			4,5 (punto de corte)					
2007	Ortega	183	EP (87)											
			PP (25)											
			EH (4)											
			TE (27)											
			PSDN (40)						1,44 (punto de corte)					
2010	Ortega	46	EP (15) PP (7) PS (11) TE (13)	No	ROI estándar	Estriados + Occipital Estriados + cerebelo Estriados+Mesencéfalo			1,29 ± 0,20 (PCDN) 1,59 ± 0,20 (PSDN)					
2011	Naseri	152	No	152 (ENC-DAT)	BASGAN	Estriados + Occipital				4,49 ± 1 (caudado) 4,09 ± 1,02 (putamen)	4,40 ± 1 (caudado) 4,09 ± 0,99 (putamen)			
2013	Söderlund	185	En estudio (54)	131 (ENC-DAT)	BRASS	Estriados + Occipital			> 1,91 > 1,84 (espcf-décaada) CPR < 1,29					
2014	Kuo	101	En estudio (94)	No	OSA	Estriados + Occipital	No determinado.	Patológico asimetrías > 6%						
2014	Tamayo	4 (Fantoma)	No	No	Nuevo programa, automatizado, observador-independiente, diseñado para procesado y semicuantificación de VOIs	Estriados + Occipital						Calculan potenciales de unión experimentales (BP), con diferentes umbrales		
2015	Skanjeti	220	PCDN (138) PSDN(82)	96 (ENC-DAT)	BASGAN	Estriados + Occipital			1,53 caudado) 1,56 (putamen)					
2017	Booij	304	PS vs no-PS (118) DCL vs no-DCL (186)	118 (PPMI)	DaTQUANT	Estriados + Occipital	1,89 ± 0,23	1,91 ± 0,35						

Tabla 39. Diferentes valores del índice SBR reflejados en la bibliografía. ED: estriado derecho; EI: estriado izquierdo; CPR: *caudate/putamen ratio*; PS: *Degenerative parkinsonian syndromes*.

reflejándose en una disminución de la captación por el ^{123}I -ioflupano en los putámenes¹⁵¹. Esto supone que al estudiar poblaciones con un gran número de sujetos ancianos muchas de estas hipocaptaciones podrían estar relacionadas con fenómenos fisiológicos, dificultando su distinción de los procesos neurodegenerativos.

La solución a este problema consistiría, como se ha descrito en el punto anterior, en confrontar los datos de una población de sujetos sanos con la de los pacientes del estudio, emparejándolos por edad y sexo. Sin embargo obtener un grupo control que proporcione datos de normalidad para contrastar no siempre resulta sencillo como también se ha discutido. En nuestro estudio el rango de edad de los pacientes fue muy amplio, de 31 a 89 años en mujeres y de 39 a 85 en hombres, lo que podría denotar que algunas de las hipocaptaciones putaminales sean producidas por el envejecimiento de la población y no a una afectación neurodegenerativa propia de alguno de los síndromes parkinsonianos. No obstante, las características de nuestra población de referencia no difería significativamente de la población de enfermos, por lo que consideramos que este hecho no ha tenido una repercusión negativa en nuestra investigación.

1.5. Sobre el estándar imperfecto.

Los parámetros de validez diagnóstica se obtuvieron en este trabajo a partir de la comparación de los datos de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT con los resultados del seguimiento clínico evolutivo, utilizado este último como criterio de certeza (ver apartado 4.2 de Material y Métodos). Debemos incidir no obstante en que esta norma de referencia (*gold standard*) se trata de un modelo imperfecto por dos motivos:

- 1) El primero porque la interpretación clínica puede resultar dificultosa, especialmente en estadios precoces de la enfermedad en el que las manifestaciones típicas de cada proceso no siempre son evidentes. Este inconveniente se presenta incluso si la valoración se lleva a cabo por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, a los que se les estima un porcentaje de error en el diagnóstico de un 6 a un 25%⁵.
- 2) El segundo porque el juicio clínico final se apoya con frecuencia sobre los resultados del mismo procedimiento evaluado (^{123}I -ioflupano SPECT). Es decir, los valores de una de la variables puede (o no) afectar a los resultados de la otra, rompiendo el requerido principio de independencia¹⁵².

Si bien los aspectos descritos podrían entenderse como sesgos desde un punto de vista estrictamente metodológico, resulta importante matizar su repercusión en nuestro estudio:

- 1) El estándar ideal en el estudio del parkinsonismo sería la evaluación histopatológica. Sin embargo esta opción no resulta práctica debido a que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico establecido y la muerte del paciente suele ser con frecuencia de décadas⁵. Tampoco sería viable el estudio histológico "*in vivo*" por evidentes cuestiones éticas.

2) La inexistencia de pruebas diagnósticas que puedan ser aplicadas *in vivo* como *gold standard* hacen del diagnóstico clínico evolutivo la referencia más aceptada con la que comparar la validez de otros procedimientos. Este abordaje es por tanto el más empleado por la mayoría de los grupos que versan sus investigaciones sobre el estudio del parkinsonismo^{62, 82, 89, 108, 124}. Se conoce además que la precisión en este diagnóstico clínico se incrementa con la duración de los síntomas, tal como refleja Swijn y colaboradores⁵ en su revisión sistemática de 2015, considerando para la mayoría de estudios y ensayos clínicos un marco temporal de 3 a 36 meses, una vez emitido el diagnóstico inicial de presunción (en nuestro trabajo fue > 12 meses).

3) Por otra parte, conviene aclarar que la exploración evaluada se utiliza como herramienta de apoyo al diagnóstico clínico. Es decir, el motivo de solicitar la prueba no consiste exclusivamente en identificar una determinada patología concreta (conseguir una etiqueta precisa), sino en evaluar la integridad de la vía nigroestriatal de modo que ayude a esclarecer los posibles diagnósticos diferenciales que puede plantearse el neurólogo en su consulta. Cabe recordar en este sentido que un sujeto sano y otro con TE presentarán patrones gammagráficos normales, al igual que pueden encontrarse patrones patológicos de similares características en enfermedades con afectación de la vía nigroestriatal como en la EP o en la AMS, entre otras³⁴.

4) Aunque existen trabajos en los que se contempla la utilización de enmascaramientos para mantener el principio de independencia anteriormente mencionado, bien sea ocultando la orientación clínica o los resultados de la prueba de imagen⁸⁹, en nuestro estudio decidimos utilizar ambas informaciones tal y como se realiza en la práctica diaria. Este planteamiento implica que la posible influencia de la exploración sobre el juicio clínico definitivo se efectúe desde un punto de vista teórico, asumiendo que el dictamen neurológico sería siempre el mismo, supondría un sesgo, pero “constante” y este sesgo sería potencialmente menor en los casos de un largo periodo de seguimiento clínico. Otros trabajos también avalan este modo de proceder, como Skanjeti y colaboradores¹⁵³ en 2012.

1.6. Sobre el protocolo de adquisición.

En términos generales, el protocolo empleado en nuestro estudio para la realización de la ¹²³I-ioflupano SPECT fue similar al utilizado por el resto de la comunidad científica. Es decir, acorde a las pautas recomendadas en las *Guidelines* tanto de la SNM como de la EANM (ver apartado 1.6.2.1 del apartado Material y Métodos).

Sin embargo, existen dos matices que pensamos pueden revertir en un beneficio para la exploración. De una parte, el empleo de una gammacámara de triple cabezal con colimadores de baja energía y ultra-alta resolución (NeuroFAN) que proporcionan una calidad de imagen muy superior a la obtenida con equipos no neurodedicados de doble cabezal, más utilizados en la mayoría de los centros por su mayor disponibilidad (figura 43). Ventaja que se desvanece si la comparación la hubiésemos realizado con tomógrafos PET que emplean radiotrazadores como la ¹⁸F-DOPA para el estudio del sistema dopaminérgico (figura 44). No

obstante, se debe puntualizar que esta técnica suele resultar relativamente cara y, hasta la fecha, no está muy extendido su uso.

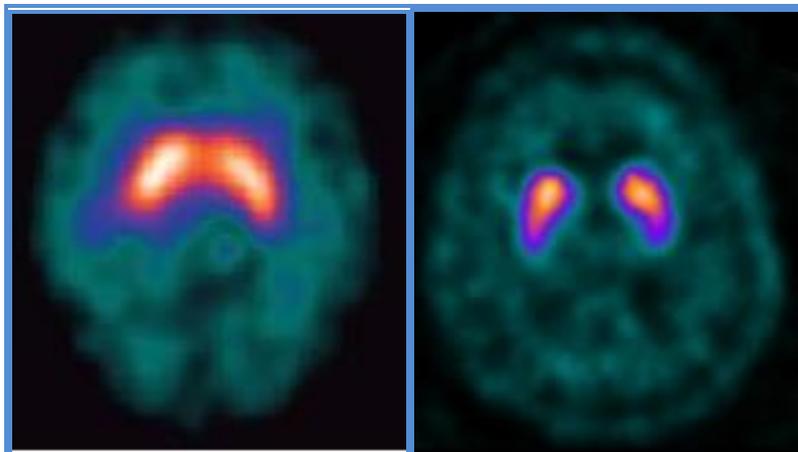


Figura 43. Cortes axiales de ^{123}I -ioflupano SPECT en dos sujetos con patrón gammagráfico normal, realizados en un equipo con dos cabezales detectores (izquierda) y con 3 cabezales (derecha).

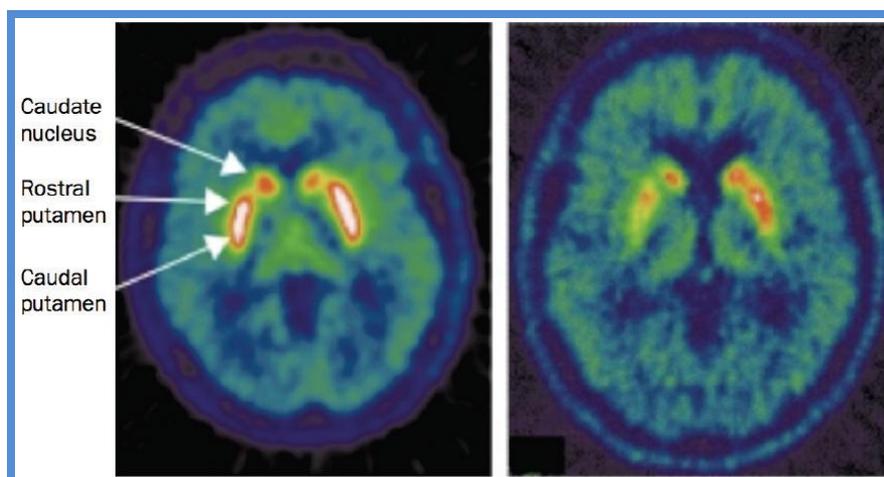


Figura 44. Cortes transversales de una exploración ^{18}F -DOPA PET en un sujeto sano (izquierda) y un paciente con EP (derecha). Se puede observar en el caso de la EP una reducción asimétrica en la captación del radiotrazador, más pronunciada en el putamen caudal derecho¹⁵⁴.

En segundo lugar, queremos hacer mención al espacio temporal entre la inyección del trazador y el inicio de la adquisición de las imágenes. Las *Guidelines* de la EANM y de la SNM⁷⁰⁻⁷¹ coinciden en recomendar un intervalo entre 3 y 6 horas para lograr una adecuada biodistribución del ^{123}I -ioflupano que permita una óptima fijación del trazador sobre el órgano

diana (captación estriatal). Dentro de este intervalo temporal, la elección de un punto u otro se ciñe a ineludibles cuestiones de logística de trabajo, habitualmente diferentes dependiendo de cada hospital. Por ejemplo, algunos grupos realizan la adquisición a las 3 horas de la inyección^{92,109}, mientras que en nuestro centro se decidió utilizar un intervalo de 4 horas para todos los casos. La razón para elegir este intervalo obedece por un lado a la ya mencionada logística asistencial relacionada con la disponibilidad del equipo, por otro a la presunción de que al emplear un intervalo mayor de tiempo se puede lograr una mayor relación señal específica/fondo inespecífico (estriado y corteza occipital respectivamente), sin poner en compromiso una baja estadística de recuento que prolongaría excesivamente la adquisición del estudio.

Este postulado de partida parece no cumplirse sin embargo al comparar los resultados de nuestra población sana de referencia con la que establece Nobili y colaboradores¹⁰⁹ en su trabajo de 2013, los cuales muestran de forma global índices más altos del SBR que los que obtenemos en nuestro trabajo, a pesar de que éstos inician la adquisición del estudio a las 3 horas postinyección. Una explicación plausible sería considerar que los algoritmos y herramientas de cuantificación aplicados fueron diferentes para cada trabajo, hecho que repercute obviamente sobre los resultados obtenidos. Menos probable sería reparar en las modificaciones en cuanto al tiempo de adquisición ya que, según el razonamiento anteriormente expuesto, sería lógico pensar que a menor intervalo inyección-adquisición debería producirse una disminución en los valores de este índice (mayor actividad de fondo o inespecífica).

En cualquier caso, lo que sí resulta imprescindible según las recomendaciones internacionales es que cada centro utilice siempre un intervalo fijo para optimizar la reproductibilidad y limitar posibles variaciones en la interpretación inter o intraobservador.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

El trabajo que presentamos se desarrolla eminentemente en un entorno clínico, con todas las ventajas e inconvenientes que ello conlleva, razón por la cual nos permitimos ubicar nuestros resultados en dicho contexto. Antes de entrar en detalles respecto a este punto consideramos oportuno redactar una breve introducción sobre la situación actual de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT.

2.1. Estado del arte.

En la actualidad puede considerarse que, en el estudio del síndrome parkinsoniano, el empleo de la imagen funcional con trazadores dopaminérgicos (como el ¹²³I-ioflupano) está ampliamente consolidado tal y como atestiguan numerosos trabajos en este ámbito^{4, 11, 34, 59, 62}. Esta aseveración incluye tanto a los aspectos relacionados con la propia validez diagnóstica del procedimiento (especialmente elocuente a este respecto el metanálisis del grupo de Vlaar y colaboradores¹⁵⁵), como al beneficio que supone esta exploración en términos de coste-efectividad¹⁵⁶.

En la rutina de trabajo habitual, la mayor parte de las exploraciones ^{123}I -ioflupano SPECT son valoradas exclusivamente mediante una evaluación visual de la imagen, fundamentada en el conocimiento del médico nuclear del patrón normal de distribución del radiotrazador y de las características que pueden presentar las patologías que afectan a la vía dopaminérgica. La catalogación de una exploración como "normal" o "patológica" suele resultar relativamente sencilla en la mayor parte de las ocasiones³⁴.

Existen sin embargo una serie de situaciones en las que esta evaluación visual se puede mostrar insuficiente y es en estos casos donde la mayoría de los autores proponen de modo complementario un abordaje semicuantitativo^{84,90,99,108,110, 140,142}. Tal es el caso de exploraciones con alteraciones de leve intensidad, en las que incluso un experto en neuroimagen funcional puede dudar de su interpretación; ante la necesidad de establecer unos parámetros objetivos que sirvan de referencia para comparar futuras exploraciones, permitiendo valorar la progresión de la enfermedad; en la valoración de los PCI, en los que se precisa eludir el componente subjetivo de la exploración; para monitorizar la respuesta a nuevos agentes farmacológicos; o en el caso de establecer criterios consensuados con fines de investigación¹⁵⁷. Durante las últimas décadas hemos asistido a una proliferación de trabajos científicos que han intentado dar respuesta a estas cuestiones.

El carácter funcional de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT permite obtener una serie de parámetros fisiológicos, medibles con la tecnología actual, facilitando de esta manera un análisis independiente de la subjetividad del explorador. Así, las principales sociedades científicas avalan la utilización de métodos de cuantificación para disminuir las potenciales fuentes de error implícitas a la valoración visual⁷⁰⁻⁷¹ y del mismo modo minimizar la posible variación interobservador^{138,158}.

El cálculo relativamente sencillo de la relación entre la actividad específica estriatal y la actividad de fondo medida habitualmente sobre corteza occipital (índice al que nos venimos refiriendo como SBR o "*specific binding ratio*") se ha propuesto como un método útil y práctico para lograr este objetivo. Para ello se delimitan las áreas objeto de interés diagnóstico (ROIs o VOIs) bien mediante delineación manual o mediante la aplicación de diversas herramientas informáticas que permiten interaccionar con la imagen tomográfica¹⁴¹. Estos métodos de estudio no han estado exentos de inconvenientes a lo largo del tiempo por los motivos que describiremos a continuación, dificultando la consecución de un consenso que ayude a establecer unos resultados con validez general. A grandes rasgos, destacamos dos situaciones:

- 1) Por una parte la dificultad para encontrar unos valores de referencia sobre población sana clasificados por edad, sexo o raza, en los que basarse a la hora de comparar los resultados de los sujetos en estudio.
- 2) Por otra, por los inconvenientes que supone la amplia variedad de herramientas aplicadas a la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT que dependerán a su vez del equipamiento disponible en cada centro y de los diferentes algoritmos de cuantificación que apliquen en cada caso.

En los inicios de plantear nuestro trabajo de investigación existía una cada vez más importante, aunque aún relativamente escasa, documentación bibliográfica referente a ambas circunstancias. Algunos grupos ya subrayaban por entonces la necesidad de ir más allá de la simple valoración visual de la exploración, como refleja muy bien en el título de su trabajo Badiavas y colaboradores: "*SPECT imaging evaluation in movements disorders: far beyond visual assessment*"⁹⁰. Nos permitimos discutir las posibles aportaciones de nuestro trabajo acorde a dichos ítems.

2.2. Sobre la valoración visual de la prueba.

Se admite por consenso que una exploración ¹²³I-ioflupano SPECT, adquirida acorde a unos protocolos internacionalmente aceptados ⁷⁰⁻⁷¹, pueda ser evaluada mediante una interpretación visual de la prueba. Este método de evaluación de la imagen tomográfica ha resultado ser de utilidad tanto en la práctica diaria de trabajo como en el marco de investigación específica, fundamentalmente en base a la simplicidad a la hora de describir los hallazgos y a su posterior interpretación⁸⁶. Nuestros resultados avalan dicha opinión ya que una considerable proporción de las exploraciones fueron correctamente identificadas con este modo de proceder, mostrando finalmente unos valores de sensibilidad y exactitud del 92,9% y 81,8% respectivamente. No obstante, consideramos de interés hacer algunas reflexiones al respecto:

1) Para este tipo de interpretación es importante añadir el adjetivo de "experto" al de evaluador. La aparente simpleza en la interpretación de la imagen puede incitar a pensar erróneamente que no se precisa de una curva de aprendizaje para llevarla a cabo, a diferencia de lo que sucede con otras prácticas habituales en Medicina Nuclear como por ejemplo en la cirugía radiodirigida (ROLL, SNOLL, ganglio centinela), en la terapia con agentes como el I¹³¹ o el Y⁹⁰ o en exploraciones PET con diversos radiotrazadores.

2) Con la experiencia adquirida a lo largo de los años, a través del estudio de amplias series de pacientes, se ha puesto de manifiesto la existencia de una importante variabilidad interobservador^{138,152}. Esta circunstancia resulta más evidente en los casos con sutiles cambios respecto a la normalidad¹⁰⁹, o en el supuesto de interpretaciones realizadas por evaluadores no expertos o en formación. No obstante parece poco probable que esta eventualidad se dé en nuestro trabajo debido a que el análisis visual de la prueba se llevó a cabo exclusivamente por dos facultativos (con similares criterios de interpretación desde los inicios de la presente investigación). Más aún, en los casos discrepantes o dudosos el juicio que prevaleció fue el realizado por el facultativo más experto.

3) De algún modo la incertidumbre en el diagnóstico gammagráfico está sujeta al mismo motivo de petición expuesto en la solicitud de la prueba (juicio clínico de sospecha) y, a su vez, con la probabilidad pre-test de que una exploración resulte positiva o negativa. En la Guía de Práctica Clínica elaborada por el GATM mencionan que la utilidad de la ¹²³I-ioflupano SPECT consiste en ayudar al diagnóstico diferencial entre EP y los parkinsonismos no degenerativos con un Grado A de recomendación¹²⁶. Pese a que el estudio explora exclusivamente la existencia o no de alteraciones presinápticas en la vía nigroestriatal, en la práctica el

facultativo solicitante no piensa en estos términos cuando solicita la exploración. De esta manera, si en el momento de solicitar la exploración se planteara realizar un diagnóstico diferencial entre un TE y una EP evidentemente la probabilidad pre-test resultaría diferente de si la distinción tuviera que realizarse entre un PP y una EP.

4) A diferencia de la mayoría de los trabajos encontrados en la bibliografía, nuestra investigación planteó metodológicamente la consideración de tres categorías diagnósticas mediante la interpretación visual de la imagen, intuyendo una posible diferenciación entre las imágenes obtenidas en pacientes con diagnóstico de EP y los diversos PP (ver apartado 1.6.2.3.1. de Material y Métodos). Dicho modo de proceder plantea una dificultad añadida al juicio subjetivo del explorador. Sobre todo en patrones como los "No normal-No EP" o "Normal-No patológico" a los que nos referimos como patrones "límite" por la sutileza a la hora de su interpretación, ahondando más aún en la requerida experiencia del observador. Esto es, se ha intentado afinar el diagnóstico visual mediante la interpretación de mínimos detalles que pudieran resultar determinantes para la distinción entre categorías clínicas, para finalmente contrastar en igualdad los resultados con técnicas de imagen avanzadas. Si bien el planteamiento de diferenciar entre diferentes parkinsonismos degenerativos con esta prueba se aleja del quehacer clínico habitual, otros autores han desarrollado su investigación en esta línea de trabajo como como Sherfler y colaboradores¹⁴⁷; Joling y colaboradores⁹⁷ o Badoud y colaboradores¹²⁴.

5) Otro aspecto a considerar en este apartado sería la posible aportación de la interpretación visual de cara a la terapia. Para tratar a un paciente con una sospecha clínica determinada podría resultar suficiente una interpretación positiva o negativa de la prueba mediante la valoración visual. No sucedería lo mismo en el caso de intentar monitorizar la enfermedad, como por ejemplo con el uso de fármacos neuroprotectores, ya que pequeñas modificaciones evolutivas de la imagen gammagráfica podrían pasar inadvertidas a ojo del observador. Nuestro trabajo no ahonda en esta problemática ya que consideramos que las características metodológicas del estudio no permiten obtener conclusiones definitivas al respecto, precisando un diseño de tipo ensayo clínico aleatorizado o una cohorte prospectiva.

6) Un último aspecto que queremos reseñar respecto a la interpretación visual de la prueba es el que hace referencia a los SWEDD. En la literatura se constata que aproximadamente un 10% de los pacientes con EP idiopática, confirmada en base a una serie de criterios clínicos evidentes, presentan exploraciones ¹²³I-ioflupano SPECT negativas o normales⁶⁸. Entre los posibles argumentos que se plantean para explicar esta discrepancia se encuentran los siguientes: que se traten de casos mal diagnosticados de EP (comúnmente distonía); que algunos casos fueran FN de la exploración en pacientes con EP, evidenciados por exploraciones de control evolutivo y por una adecuada respuesta a la L-dopa; o que se deban a imágenes subóptimas por problemas técnicos o metodológicos. En muchos casos el diagnóstico permanece inconcluso debido a la pérdida o ausencia de confirmación neuropatológica¹⁵⁹. En nuestro trabajo el porcentaje de exploraciones SWEDD fue muy inferior al que se refleja en la bibliografía, presentando 1 solo caso de los 64 pacientes con diagnóstico establecido de EP (1,5%). Una explicación plausible sería considerar que el dictamen definitivo en nuestra serie se realizó por especialistas en trastornos del movimiento, más proclives a no cometer errores

en el juicio diagnóstico. Sin embargo, no sucede lo mismo en los pacientes con PP que presentaron una imagen gammagráfica normal, representados en esta ocasión con un porcentaje del 18,5% (5/27). Dicha circunstancia podría estar relacionada con la mayor dificultad en la identificación de estas patologías (especialmente en estadios tempranos de la enfermedad), al inicio de afectación neurodegenerativa a nivel postsináptico con preservación del terminal presináptico o bien a FN de la prueba ¹²³I-ioflupano SPECT no confirmados con seguimiento gammagráfico.

Todos los puntos reseñados en este apartado subrayan la necesidad de ir más allá de la simple valoración visual de la prueba, sugiriendo complementar el diagnóstico gammagráfico de forma independiente de la subjetividad implícita del médico observador.

2.3. Sobre la valoración semicuantitativa de la prueba.

Como se mencionó anteriormente, el primer dato que llama la atención en nuestra serie es la relativa desigualdad entre los valores de captación estriatal específica obtenidos en nuestro grupo de referencia respecto a los encontrados en la bibliografía consultada^{89, 96, 109, 138, 142}. Desconocemos la razón última de esta discrepancia, si bien existen algunos aspectos en la metodología aplicada que pueden ofrecer alguna luz al respecto.

A diferencia de algunas series mencionadas^{92, 105, 108, 109} nuestro método no emplea ningún procedimiento de normalización (ni en intensidad ni espacial), ni tampoco de corrección con la imagen estructural disponible. Como ha sido expuesto recientemente por Yokoyama y colaboradores⁹² su carencia puede determinar una infraestimación de la actividad específica, especialmente en la porción posterior del estriado (habitualmente la porción anterior preserva actividad dopaminérgica incluso en estadios avanzados de la enfermedad). Los autores denominan este efecto como “*deformation error*”⁹². Evidentemente este error se minimiza (o desaparece) cuando la exploración se correcciona espacialmente con un procedimiento estructural, de preferencia para los autores la TC de la propia exploración adquirida en modo SPECT-TC. Sin embargo, las exploraciones incluidas en nuestra serie se corresponden exclusivamente con estudios tomográficos SPECT debido principalmente a la logística de nuestro departamento y al tipo de equipo utilizado, el cual carece de TC integrado.

Otra fuente potencial de divergencias estaría relacionada no sólo con la falta de corrección, sino con la precisión con la que la ROI se adapta al estriado de cada paciente. Esto puede haber sido determinante en la metodología Q1. Los procedimientos que se han empleado en nuestra serie se corresponden a los mejores disponibles en el momento de desarrollar esta investigación, sabedores de no ser los perfectos y aún menos los ideales. Para el método Q1, siguiendo el procedimiento descrito en Material y Métodos (ver apartado 1.6.2.3.2), la ROI estriatal presentaba un tamaño fijo con morfología rectangular, ubicándose el estriado en su diagonal. Evidentemente esta área incluía píxeles correspondientes a actividad inespecífica, disminuyendo por tanto artefactualmente la actividad normalizada por superficie de la ROI. Probablemente esta sea la razón por la que los resultados en la población de referencia mediante el método Q1 sean discretamente inferiores a los publicados en otras series^{89, 96, 109, 138, 142}. Una línea argumental similar podría emplearse con el método Q3, el cual

parte de emplear ROIs fijas procedentes de un *template* o plantilla prediseñada, obtenida con los resultados de la población sana de referencia. Este diseño redundaría por una parte en una delineación más precisa del estriado respecto a Q1 aunque, por otro lado, también podrían incluirse píxeles de áreas de captación inespecífica en el caso de estriados de menor tamaño que el del propio sujeto en estudio. La mejor demarcación del área de interés específica probablemente sea la responsable de las diferencias existentes entre los valores ofrecidos para la totalidad del estriado entre ambos métodos (tablas 19 y 20), mayores con Q3.

En términos generales el análisis semicuantitativo ha sido coincidente con el visual en la mayoría de los sujetos estudiados, principalmente sobre aquellas exploraciones con patrones "Normales" o "EP" (VN y VP respectivamente). En los discrepantes un porcentaje importante se correspondían con patrones visuales a los que nombramos anteriormente como "límites" (Normal-No patológico y No Normal-No EP) con un 65% de desacuerdos respecto a Q1 y un 64,7% con Q3. Nuestro trabajo no explora de modo sistemático el grado de experiencia del facultativo como evaluador de la exploración, de modo que no podemos aportar nada a ambos aspectos como potenciales introductores de sesgos. Sin embargo, parece que el análisis semicuantitativo resultó de mayor utilidad en el subgrupo de pacientes con diagnósticos clínicos complejos (PP).

El principal inconveniente que plantea la realización de un estudio semicuantitativo tiene que ver con su validez externa. Es decir, con la capacidad de extrapolar sus resultados a otros grupos de trabajo permitiendo un análisis conjunto de los datos con igualdad de criterios, independientemente del centro que los lleve a cabo. Esta dificultad ha sido ampliamente discutida y reconocida por muchos autores^{90, 98, 99, 108,109, 146}, dando lugar a diversas propuestas entre las que destaca la ya mencionada del grupo ENC-DAT¹⁰⁹, desarrollada bajo el amparo de la EANM (ver apartado 5.2.1.4. de la Introducción). Desafortunadamente, en el momento en que nuestro trabajo comenzó a desarrollarse carecíamos de una herramienta de utilidad documentada y de libre disponibilidad como el software BasGan¹⁵¹. Tampoco existían normas comunes establecidas para toda la comunidad científica referentes al equipamiento, a los diversos procedimientos de adquisición o al tipo de procesado de la imagen. Recurrimos por tanto al análisis mediante la aplicación de ROIs⁹⁸, método habitual por entonces tanto en la rutina de trabajo habitual como en la investigación inicial en este campo.

Una limitación a la validez externa la podemos deducir al observar las diferencias obtenidas entre los valores de referencia de nuestro grupo control respecto a los de otras series publicadas. Para solventar este inconveniente, nos propusimos implementar nuevas herramientas que contribuyesen a mejorar el rendimiento de la exploración ¹²³I-ioflupano SPECT, intentando superar las restricciones de los métodos empleados hasta la fecha. Fue entonces cuando decidimos recurrir a los sistemas de apoyo al diagnóstico por computación (CAD), con los diferentes algoritmos de inteligencia artificial propuestos por el grupo SiPBA que se describen en los apartados 6 de la Introducción y 1.6.3 de Material y Métodos.

2.4. Sobre la interpretación de los CAD.

El empleo de la metodología CAD parte del aprendizaje estadístico supervisado. En el diagnóstico por imagen un determinado modelo de análisis “aprende” a diferenciar patrones particulares permitiendo una generalización ulterior. Obviamente, la calidad de este aprendizaje está vinculada a la calidad del etiquetado de los patrones con el que el sistema aprende así como al tamaño muestral, afectando de modo directo a la dimensionalidad del análisis.

Si en nuestro trabajo hubiésemos planteado los resultados en modo dicotómico (existencia o no de afectación nigroestriatal) tal como recomiendan algunos autores⁸⁹, es decir, sin entrar en diferenciar patrones gammagráficos típicos o atípicos, probablemente habríamos obtenido resultados más favorables. Consecuentemente, el entrenamiento del sistema CAD se habría ajustado mejor a estos patrones de clase binaria. Por otra parte, la consideración de diagnósticos clínicos evolutivos bajo los epígrafes “otros” o “no concluyentes”, en los que fue imposible establecer un diagnóstico de certeza, tampoco favoreció un análisis computacional global de la muestra, penalizando los resultados del estudio.

Pese a ser conocedores de las limitaciones descritas, la intención de nuestro grupo fue desde un primer momento la de remedar la problemática cotidiana en la actividad asistencial. Así, las situaciones anteriormente descritas se corresponden con supuestos reales, correspondientes a pacientes con especial dificultad diagnóstica, tanto en sus aspectos clínicos como en la interpretación de la imagen. Esta fue la razón por la que nos permitimos realizar la discusión de la validez diagnóstica del procedimiento abordando la información disponible de un modo integrado, es decir: análisis visual, análisis semicuantitativo y metodología CAD.

En cuanto a las limitaciones teóricas en la aplicación del aprendizaje máquina, hemos tomado las precauciones más usuales para que el análisis de los resultados contuviera la mayor cantidad de información fidedigna posible. Esto es, se han empleado clasificadores de alta capacidad de generalización, combinación con métodos lineales y de extracción de características (para reducir el efecto de la maldición de la dimensionalidad o efecto Hughes) así como métodos de validación estadística.

2.5. Sobre la validez diagnóstica de la exploración.

En términos generales, la capacidad predictiva de la prueba mostró unos valores más que aceptables en el conjunto total de pacientes incluidos en nuestro estudio, con independencia del método de análisis empleado (tabla 21). Estos resultados están en consonancia con la mayoría de las series consultadas y con los metanálisis disponibles^{4-5,62-63}. Sin embargo, al analizar detalladamente nuestros resultados resulta evidente que nuestra población no pueda considerarse de un modo holístico, aunque así se planteara inicialmente a efectos de investigación. Durante el desarrollo del mismo fuimos conscientes de las dificultades que nos planteaba la metodología propuesta, debido a los múltiples diagnósticos que se tuvieron en cuenta y al escaso tamaño muestral de algunas de las patologías consideradas, especialmente las de baja prevalencia. No obstante identificamos *a posteriori*

algún subgrupo poblacional específico de especial interés, razón por la cual nos permitimos exponer nuestras consideraciones al respecto con cierto detenimiento.

La variabilidad intrínseca del acto médico en nuestro marco de investigación condicionó de modo determinante la probabilidad pre-test de la exploración. Si el facultativo solicitante de la prueba hubiese pretendido por ejemplo confirmar una sospecha fundada de EP (alta probabilidad pre-test) o bien descartarla en un paciente con temblor atípico en tratamiento con neurolépticos (baja probabilidad pre-test) los resultados del estudio hubiesen sido sensiblemente diferentes a los obtenidos. Del mismo modo la validez diagnóstica ofrecida por el procedimiento sería sustancialmente mayor si de la exploración se esperara un resultado dicotómico o binario, es decir, interpretando los resultados como positivos o negativos, para finalmente comparar el porcentaje de aciertos/errores de cada procedimiento analizado respecto al *gold standard* establecido (*Acc. o precisión global*). Contrariamente, cuando al médico nuclear se le exige el reconocimiento de un posible patrón específico para una determinada patología, la evaluación subjetiva incrementa consecuentemente su porcentaje de errores. Este requerimiento se presenta en nuestra investigación asociado a la valoración subjetiva o visual de la prueba gammagráfica así como a los diferentes procedimientos CAD, esperando de ellos que fuesen capaces de reconocer entre diversos patrones de distribución del trazador, incluyendo la diferenciación EP vs. PP. No sucede lo mismo con los métodos de análisis semicuantitativos Q1 y Q3 ya que estos ofrecen exclusivamente valores superiores o inferiores a un valor estipulado (estimación determinada por nuestra población de referencia) por lo que para este tipo de interpretaciones sólo se consideraría la distinción entre prueba normal/patológica.

Considerando todo lo anterior resulta obvio comprender la dificultad implícita en nuestro entorno de investigación, en el que incluimos a una población global muy heterogénea con diversas categorías clínicas (tanto de sospecha clínica como de confirmación evolutiva) abarcando a los PCI, variantes atípicas, cuadros mixtos demencia + Parkinson, entre otras condiciones. En nuestra experiencia, para estos casos de difícil interpretación, la valoración visual mostró unos resultados relativamente heterogéneos, en ocasiones sin poder contrastarse definitivamente al carecer de un *gold standard* definitivo. Queremos remarcar nuevamente que nuestra intención fue asemejar el diseño del estudio al escenario que nos encontramos durante la rutina de trabajo habitual, asumiendo ventajas e inconvenientes. Podemos conjeturar por tanto que la dificultad para la categorización clínica en sujetos complejos (síntomas sutiles, demencia asociada, semiología cardinal inconcluyente, etc.) también se hizo extensiva a los procedimientos diagnósticos analizados en este trabajo.

Si nos centramos en una fracción específica de nuestra población como son los PP (tabla 33), grupo de especial relevancia por la dificultad clínica en su identificación, podemos comprobar las diferencias existentes entre los resultados de las diversas técnicas utilizadas. De este modo, observamos que cualquiera de los métodos propuestos induce a errores en ambas direcciones: hay aciertos de la valoración visual que se convierten en errores con el análisis computacional, y viceversa. Esta circunstancia ocurre para la totalidad de los procedimientos estudiados, imposibilitando una comparación metodológicamente formal entre ellos. Insistiendo en estas reservas y en relación al mismo subgrupo, llama la atención la limitada

precisión global de la interpretación visual: (Acc. 66,6% [46,0-82,7%]), condicionada por una parte por la inexistencia de patrones específicos establecidos en la literatura y por otra por la dificultad en la interpretación de los diferentes patrones de imagen propuestos desde una perspectiva subjetiva. La medición de los índices SBR mediante los métodos Q1 y Q3 proporcionaron unos valores superiores a la interpretación visual, especialmente con Q3: (Acc. 81,4% [61,2-92,9%]), algo más discreta con el método Q1 (Acc. 70,3% [49,6-85,5%]). Una mejora sustancial sobre esta valoración primaria la aporta la metodología CAD mediante el análisis PCA para el caso 3 (EP vs. PP): (Acc. 95,2% [77,3-99,2%]), mientras que el resto de métodos analizados presentaron valores más moderados: CAD basado en PLS para el caso 1 (NOR+CONTR vs. EP+PP): (Acc. 68,0% [48,4-82,8%]); para el caso 4 (NOR+CNTR vs. PP): (Acc. 77,8% [54,8-91,0%]). Encontramos no obstante a pacientes sin una categorización definitiva procedente del análisis CAD (el estudio en cuestión no fue clasificado en base al análisis bivalente planteado). Es importante subrayar por tanto el valor orientativo de esta comparación ya que el abordaje propuesto carece de cualquier validez metodológicamente formal, no permitiendo alcanzar conclusiones definitivas en términos de mejor o peor.

Continuando con el análisis del mencionado subgrupo hay otros datos que podemos extraer relacionados con los patrones de clasificación visual. De nuevo cabe recordar aquí el entorno eminentemente clínico en el que esta investigación se engloba así como la experiencia del grupo investigador en este campo. Tras años de colaboración entre los departamentos de neurología y de medicina nuclear del HUVN en el estudio del parkinsonismo, nos planteamos entre otras cuestiones si el ojo experto del médico evaluador era capaz de apreciar alteraciones sutiles en la imagen, con la intención de orientar el diagnóstico más allá de la simple interpretación dicotómica tradicional de la prueba. Con independencia de la evaluación clásica "normal" o "patológica", nos propusimos la introducción de nuevas etiquetas diagnósticas para la imagen (a las que nos venimos refiriendo como patrones límites), que vendrían a incluirse en cada una de las clasificaciones anteriores. Así, para el estudio "normal" se considerarían los patrones "Normal" y "Normal-No patológico", mientras que para el estudio "patológico" se consideraron las etiquetas "EP" y "No normal-No EP". Los pacientes PP quedarían englobados bajo este último epígrafe, al presentar la imagen (bajo criterio subjetivo del evaluador) hallazgos anormales que no remedaban el gradiente de hipocaptación pósterio-anterior habitualmente observado en pacientes con diagnóstico de EP. Nuestros resultados indican que fuimos capaces de identificar correctamente a 18/27 de estos casos (66,6%). En 4/9 (44,4%) en los que falló inicialmente la interpretación visual fue sin embargo capaz de reconocer la existencia de un proceso neurodegenerativo, aunque identificándolos erróneamente como patrón "EP". De esta manera, si se hubiese considerado un resultado dicotómico, la exactitud de la interpretación visual habría aumentado significativamente equiparándose a la obtenida con el procedimiento Q3: (Acc. 81,4% [61,2-92,9%]).

Las dificultades que se plantean en nuestro estudio guardan similitud con un trabajo reciente elaborado por el grupo de Booij y colaboradores¹⁶⁰. En este trabajo se incluyen evaluadores con diferentes grados de experiencia a los que se les requiere que clasifiquen la exploración visualmente de modo dicotómico (normal/patológico). La pregunta de investigación de la que parten es cuestionar si la incorporación de la valoración semicuantitativa permitiría mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Para ello

compararon la exactitud de la exploración mediante la interpretación visual exclusiva respecto a su combinación con procedimientos de semicuantificación. Finalmente concluyen que la adición de la cuantificación permite a los evaluadores con limitada experiencia en la interpretación del estudio ¹²³I-ioflupano SPECT tener una exactitud diagnóstica equivalente a los evaluadores experimentados en los estudios iniciales, no siendo inferior a los resultados de la interpretación visual y ofreciendo un aumento en la confianza diagnóstica del evaluador.

Nuestro estudio no explora específicamente la experiencia del explorador ni el nivel de confianza a la hora de emitir el informe, razón por la cual no podemos realizar una comparación formal entre ambos trabajos. Sin embargo sí nos ha resultado grato comprobar que nuestra problemática es compartida por otros grupos de investigación. Cabe mencionar que la población del citado trabajo incluía exclusivamente a pacientes con presencia o ausencia de síndrome parkinsoniano (sin contemplar como el nuestro distinción entre diversas categorías, como por ejemplo a los PCI o variantes PP) así como a pacientes con deterioro cognitivo para diagnóstico diferencial entre DCL y EA. El grado de complejidad a la hora de interpretar las exploraciones fue por tanto inferior a las que se contempla en la presente investigación. Compartimos no obstante la opinión, en términos generales, de que el empleo combinado de la valoración visual y el análisis semicuantitativo no resulta inferior a la valoración visual exclusiva y supone una mejora menor (no significativa) en la validez global de la exploración.

VI. CONCLUSIONES

El desarrollo del presente trabajo, enmarcado en el contexto de la utilización de diversos procedimientos de análisis aplicados a la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT, valoración de sus resultados y comparación con los datos disponibles en la literatura científica, permiten a nuestro juicio formular las siguientes conclusiones:

- 1) La exploración ^{123}I -ioflupano SPECT ha demostrado ser un procedimiento de utilidad en el diagnóstico diferencial del síndrome parkinsoniano, permitiendo evaluar "*in vivo*" de forma no invasiva la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriatal.
- 2) La interpretación de la exploración, realizada exclusivamente a través del análisis visual o subjetivo, logró unos elevados valores de validez diagnóstica global en nuestra población de estudio, mostrando unos parámetros de sensibilidad: 92,9%, especificidad: 60,5%, valor predictivo positivo: 82,1%, valor predictivo negativo: 81,2%, precisión global: 81,8%, acordes a los resultados de la bibliografía consultada.
- 3) La probabilidad de clasificar correctamente a los individuos a través de la evaluación subjetiva fue mayor en el subgrupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (precisión global 93,7%) y menor en el subgrupo de mayor dificultad de caracterización clínica, los parkinsonismos atípicos (precisión global 66,6%).
- 4) La inclusión de los procedimientos semicuantitativos y los métodos de análisis asistido por ordenador mejoraron, en términos de validez diagnóstica global, los valores obtenidos en el análisis visual estandarizado. Este incremento fue sensiblemente mayor en los parkinsonismos atípicos, tal como indican los índices de precisión alcanzados en este subgrupo: 66,6% para la interpretación visual; 70,3% para la cuantificación estriatal sobre una exclusiva región de interés (Q1); 81,4% para la cuantificación estriatal en base a cuatro regiones de interés (Q3); y 95,2% para el contraste entre pacientes con EP y PP (Caso 3) con el análisis de componentes principales (PCA) del CAD.
- 5) Por tanto, en el entorno eminentemente clínico en el que se desarrolló esta investigación (y en el que estas conclusiones pretenden ser de utilidad), nuestros resultados indican que el análisis visual de la exploración ^{123}I -ioflupano SPECT resultó de utilidad en nuestra población concebida de modo integral. Por otro lado, los procedimientos de análisis semicuantitativos se mostraron válidos en los subgrupos de pacientes de difícil caracterización clínica, especialmente en los parkinsonismos atípicos (Parkinson Plus).
- 6) El uso de los métodos propuestos debe jerarquizarse acorde a los recursos tecnológicos disponibles en cada centro.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Postuma, RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Halliday G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601.
2. Cubo E, Martínez Mollá P, González M, Frades Payo B. Impacto de los síntomas motores y no motores en los costes directos de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2009; 24(1):15-23.
3. Taylor K SM, Counsell C. Is it Parkinson's disease, and if not, what is it? *Pract Neurol*. 2006;6:154-65.
4. Tatsch K, Poepperl G. Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: an update. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54(8):1331-8.
5. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI research*. 2015;5(1):12.
6. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012; 2(8): a009258.
7. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016 Feb 5; 113(5):61- 9.
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*. 2014; 29(13):1583-90.
9. Rojo A, Corbella C. Utilidad de los estudios genéticos y de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2009; 48(9):482-8.
10. Jankovic J, Sherer T. The future of research in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1351.
11. Brooks DJ, Ibaez V, Sawle GV *et al*. Differing patterns of striatal F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28:547-55.
12. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
13. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006;59(4):591-56.
14. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400-7.
15. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1981;44(6):534-46.
16. Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Movement disorders*. 1990;5(1):71-7.
17. Bloem BR, Steijns JAG, Smits-Engelsman BCM. An update on

- falls. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):15-26.
18. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(23):2241-7.
 19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
 20. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Dubois B. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders*. 2008;23(15):2129-70.
 21. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(1):33-9.
 22. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016; 86(6):566-76.
 23. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA *et al*. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017; 78(11):1182-87.
 24. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neuro*. 2003 Apr;2 (4):229-37.
 25. Kurz MW, Larsen JP, Kvaloy JT, Aarsland D. Associations between family history of Parkinson's disease and dementia and risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, longitudinal study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2170-4.
 26. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*. 2010;289(1):18-22.
 27. Fujimoto KI. Vascular parkinsonism. *Journal of Neurology*. 2006; (253):16-21.
 28. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25(2):149-56.
 29. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism— an update. *J Neurol Sci*. 2006;248(1-2):185-91.
 30. Zijlmans J, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Movement Disorders*. 2004; 19(6):630-40.
 31. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert opinion on drug safety*. 2006; 5(6):759-71.
 32. Sung YH, Noh Y, Lee J, Kim EY. Drug-induced parkinsonism versus idiopathic Parkinson disease: utility of nigrosome 1 with 3-T imaging. *Radiology*. 2015;279(3): 849-58.

33. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *Journal of Clinical Neurology*. 2012; 8(1):15-21.
34. García-Solís, D. Imagen de neurotransmisión dopaminérgica en los síndromes parkinsonianos. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2005;24(4):255-75.
35. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Movement Disorders*. 2016;32(2):227-34.
36. Hardie RJ, Lees AJ. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988;51(6):850-54.
37. Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ. Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19:1383-96.
38. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *Lancet Neurol*. 2012;11:250-60.
39. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):75-86.
40. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S *et al*. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12 (3):264-74.
41. Tranchant, C. Autres syndromes parkinsoniens. *La Presse Médicale*. 2017;46(2):210-7.
42. Gilman S, Wenning GK, Low PA *et al*. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-6.
43. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurology*. 2000;82:53-9.
44. Graff-Radford J, Rubin MN, Jones DT, Aksamit AJ, Ahlskog JE, Knopman DS *et al*. The alien limb phenomenon. *Journal of neurology*. 2013;260(7):1880-8.
45. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE *et al*.: Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80:496-503.
46. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. 1999;354(9192):1771.
47. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1988;38(7):1031.
48. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Movement Disorders*. 2011; 26(6):1083-95.
49. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW, Ksiezak-Reding H. Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002;61(1):33-45.
50. Litvan I, Agid Y, Calne D *et al*: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP

- international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
51. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683-97.
 52. Vann Jones SA, O'Brien JT: The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *PsycholMed*. 2014; 44:673-83.
 53. Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VM, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Annals of neurology*. 2002;52(2):205-10.
 54. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J *et al*. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
 55. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K *et al*. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031-6.
 56. Gironell A, Marin-Lahoz J. The essence of essential tremor: neurochemical bases. *Revista de neurologia*. 2016;62(11):507-15.
 57. Pahwa R, Koller WC. Is There a Relationship Between Parkinson's Disease and Essential Tremor?. *Clinical neuropharmacology*. 1993;16(1):30-5.
 58. Bermejo P E, Ruiz-Huete C, Terrón C. Relación entre temblor esencial, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. *Rev Neurol*. 2007; 45(11):689-94.
 59. Schwartz M, Grosset DG, Inzelberg R, Hocherman S. Dopamine transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(6):385-9.
 60. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L *et al*. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S7.
 61. Pérez-Saldaña MT, Burguera JA. Neuroimagen funcional: punto de vista del neurólogo. En Burguera Ja (editor), *Imagen del Transportador de Dopamina en Transtornos del Movimiento*. Simed software, S.L. 2008;1-9.
 62. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using ¹²³I-loflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*. 2004; 19(10):1175-82
 63. Ruano, A. Eficacia y seguridad del ¹²³I-ioffupano (DaTSCAN) en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos. Actualización. Serie de Avaluación de Tecnoloxías. Informes técnicos: Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaluación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. 2005.
 64. Herrero MT, Barcia C, Navarro J. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*. 2002; 18(8):386-404.
 65. Albanese A, Altavista MC, Rossi P. Organization of central nervous system dopaminergic pathways. *J Neural Transm*. 1986;22:3-17.

66. Arbizu J, Luquin MR, Abella J, de la Fuente-Fernández R, Fernandez-Torrón R, García-Solís D *et al.* Neuroimagen funcional en el diagnóstico de pacientes con síndrome parkinsoniano: actualización y recomendaciones para el uso clínico. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2014;33(4):215-26.
67. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114(Pt 5):2283-301
68. Burguera JA. Neuroimagen en los trastornos del movimiento: Neuroimaging in movement disorders. *Revista Española de Medicina Nuclear.* 2005;24(4):221-3.
69. Mallol, J. Manual de Radiofarmacia. Editorial Díaz de Santos. 2008;(3):544-59.
70. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu OL *et al.* EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ^{123}I -labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):443-50
71. Djang DS., Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA., Herholz K *et al.* SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with ^{123}I -ioflupane SPECT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012;53(1):154-63.
72. Eckert T, Eidelberg D. Neuroimaging and therapeutics in movement disorders. *NeuroRx.* 2005;(2):361-71.
73. Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A *et al.* Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval of ioflupane ^{123}I injection (DaTscan). *Journal of Nuclear Medicine.* 2014;55(8):1281-7.
74. Neumeyer JL, Wang S, Millius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB *et al.* (^{123}I)2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) tropane (beta-CIT): high affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J. Med. Chem.* 1991;34:3144-6.
75. "Anexo I. Ficha Técnica o resumen de las características del producto". En: Agencia Europea del Medicamento http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000266/WC500035355.pdf
76. Koopman KE, la Fleur SE, Fliers E, Serlie MJ, Booij J. Assessing the optimal time point for the measurement of extrastriatal serotonin transporter binding with ^{123}I -FP-CIT SPECT in healthy, male subjects. *J Nucl Med.* 2012;53:1087-90.
77. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H *et al.* Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: Part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord.* 2003;18(9):977-84
78. Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodríguez F, Roca Bielsa I, Mila M, Aguade Bruix S, Castell Conesa J. Differential diagnosis of

- parkinsonism using dopamine transporters brain SPECT. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(9):325-8.
79. Marshall VL, Reininger CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, Kulisevsky J. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat [¹²³I] FP-CIT SPECT. *Movement Disorders*. 2009;24(4):500-8.
80. Covelli EM, Brunetti A, Di Lauro A, Sullo P, Mazzarella G, Tedeschi E *et al*. Clinical impact of correlative [¹²³I]-FP-CIT brain imaging and neurological findings in suspect Parkinson's disease. *Radiol Med (Torino)*. 2004;108(4):417-25.
81. Guillaume L, Denis A. Cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy: A window into the brain in Parkinsonism?. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:108-10.
82. Sixel-Döring F, Liepe K, Mollenhauer B, Trautmann E, Trenkwalder C. The role of ¹²³I-FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: a critical assessment of 125 cases. *Journal of neurology*. 2011;258(12):2147-54.
83. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016;87(3):319-23.
84. Booij, Kemp P. [¹²³I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 424-38.
85. Martí-Climent JM, Prieto E, Lafuente JL, Arbizu J. Neuroimagen: Fundamentos técnicos y prácticos. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2010;29(4):189-210.
86. Benamer HT, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E *et al*. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging. *Mov Disord* 2000;15: 503-10.
87. Ortega SJ, Martínez MD, Jiménez-Hoyuela JM, Delgado A, Campos V. Application of ¹²³I-FP-CIT in the clinical practice in Parkinsonism patients. *Rev Esp Med Nucl*. 2005; 24(4): 224-33.
88. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T *et al*. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002; 73(2): 134-40.
89. Ortega S, del Valle MM, García J, Cardo A, Arillo V. Utilidad diagnóstica de la SPECT con FP-CIT en el estudio de pacientes con parkinsonismo. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2007;26(5):277-85.
90. Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(4):764-73.
91. Scheffel U, Lever JR, Abraham P, Parham KR, Mathews WB, Kopajtic

- T *et al.* N-substituted phenyltropanes as in vivo binding ligands for rapid imaging studies of the dopamine transporter. *Synapse*. 1997;25:345-9.
92. Yokoyama K, Imabayashi E, Sumida K, Sone D, Kimura Y, Sato N, Matsuda H. Computed-tomography-guided anatomic standardization for quantitative assessment of dopamine transporter SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44: 366-72.
93. Scherfler C, Nocker M. Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov Disord*. 2009;24 (2):721-24.
94. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L *et al.* European multicentre database of healthy controls for [¹²³I]FP-CIT SPECT (ENCDAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:213-27.
95. Koh J, Yamamoto K, Sakata M, Murata KY, Ito H. Quantitative reference value of dopamine transporter single-photon emission computed tomography in healthy Japanese older adults. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2016;4(6):215-19.
96. Ortega S, del Valle Torres MM, Moreno ER, Viedma SS, Raissouni TA, Jiménez-Hoyuela JM. Valoración cuantitativa del SPECT con FP-CIT. Importancia del área de referencia. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2010;29(5), 246-50.
97. Joling M, Vriend C, Van den Heuvel OA, Raijmakers PG, Jones PA, Berendse HW, Booij J. Analysis of extrastriatal ¹²³I-FP-CIT binding contributes to the differential diagnosis of parkinsonian diseases. *J Nucl Med*. 2016; 58(7):1117-23.
98. Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G. Imaging of dopamine transporters with iodine-¹²³-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1998;39(11):1879-84.
99. Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [¹²³I] FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006; 33(12):1491-99.
100. Handbook of Medical Imaging: Processing and Analysis Management. Academic Press. 9 October 2000. p. 565. ISBN 978-0-08-053310-0.
101. Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. Brain templates and atlases. *NeuroImage*. 2012;62(2):911-22.
102. Gispert J D, Pascau J, Reig S, García-Barreno P, Desco M. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2003;22(1): 43-53.
103. Friston KJ. Statistical parametric mapping. En: Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M, editores. Functional

- neuroimaging. San Diego: Academic Press; 1994;79-93.
104. García-Gómez FJ, García-Solís D, Luis-Simón FJ, Marín-Oyaga VA, Carrillo F, Mir P, Vázquez-Albertino RJ. Elaboración de una plantilla de SPM para la normalización de imágenes de SPECT con ^{123}I -Ioflupano. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2013;32(6):350-56.
105. Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra U, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(8):1240–53.
106. Takada S, Yoshimura M, Shindo H, Saito K, Koizumi K, Utsumi H *et al*. New semiquantitative assessment of ^{123}I -FPCIT by an anatomical standardization method. *Ann Nucl Med*. 2006;20(7):477–84.
107. Ziebell M, Pinborg LH, Thomsen G, de Nijs R, Svarer C, Wagner A *et al*. MRI-guided region-of-interest delineation is comparable to manual delineation in dopamine transporter SPECT quantification in patients: a reproducibility study. *J Nucl Med Technol*. 2010;38(2):61–8.
108. Skanjeti A, Angusti T, Iudicello M, Dazzara F, Delgado Yabar GM, Trevisiol E, Podio V. Assessing the Accuracy and Reproducibility of Computer-Assisted Analysis of ^{123}I -FP-CIT SPECT Using BasGan (V2). *Journal of Neuroimaging*. 2014;24(3): 257-65.
109. Nobili F, Naseri M, De Carli F, Asenbaum S, Booij J, Darcourt J, Morbelli S. Automatic semi-quantification of [^{123}I] FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(4):565-73.
110. Skanjeti A, Castellano G, Elia BO, Zotta M, Dazzara F, Manfredi M, Podio V. Multicenter Semiquantitative Evaluation of ^{123}I -FP-CIT Brain SPECT. *Journal of Neuroimaging*. 2015;25(6):1023-9.
111. Cascianelli S, Scialpi M, Amici S, Forini N, Minestrini M, Fravolini ML *et al*. Role of Artificial Intelligence Techniques (Automatic Classifiers) in Molecular Imaging Modalities in Neurodegenerative Diseases. *Current Alzheimer Research*. 2017;14:198-207.
112. Vapnik Vladimir N. Statistical Learning Theory. Wiley-Interscience. 1989. ISBN 0-471-03003-1.
113. Segovia F, Illán IA, Górriz JM, Ramírez J, Rominger A, Levin J. Distinguishing Parkinson's disease from atypical parkinsonian syndromes using PET data and a computer system based on support vector machines and Bayesian networks. *Frontiers in computational neuroscience*. 2015;(9)137.
114. Friston KJ, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD. Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Amsterdam:Academic Press. 2007.

115. Breiman L, Friedman J, Stone C J, Olshen RA. Classification and regression trees. *CRC press*. 1984.
116. Werbos PJ. Beyond regression: New tools for prediction and analysis in the behavioral sciences. Doctoral Dissertation, Applied Mathematics, Harvard University, MA. 1974.
117. Boser B, Guyon I, Vapkin V. Proceedings of the fifth annual workshop on computational learning theory. ACM; Pittsburgh, PA, United States: 1992. A training algorithm for optimal margin classifiers.
118. Salas-Gonzalez D, Górriz JM, Ramírez J, Illán IA, Padilla P, Martínez-Murcia FJ, Lang EW. Building a FP-CIT SPECT brain template using a posterization approach. *Neuroinformatics*.2015;13(4):391-402.
119. Illán IA, Górriz JM, Ramírez J, Segovia F, Jiménez-Hoyuela JM, Ortega S. Automatic assistance to Parkinson's disease diagnosis in DaTSCAN SPECT imaging. *Med. Phys*.2012;39:5971-80.
120. Górriz JM, Segovia F, Ramírez J, Lassl A, Salas-Gonzalez D. GMM based SPECT image classification for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Applied Soft Computing*.2011;11(2): 2313-25.
121. Segovia F, Górriz JM, Ramírez J, Álvarez I, Jiménez-Hoyuela JM, Ortega SJ. Improved Parkinsonism diagnosis using a partial least squares based approach. *Med. Phys*. 2012;39:4395-403.
122. Martínez-Murcia FJ, Górriz JM, Ramírez J, Moreno-Caballero M, Gómez-Rio M. Parametrization of Textural Patterns in ¹²³Ioflupane Imaging for the Automatic Detection of Parkinsonism. *Medical Physics*.2014;41(1):012502.
123. Augimeri A, Cherubini A, Cascini GL, Galea D, Caligiuri ME, Barbagallo G, Quattrone A. CADA-computer-aided DaTSCAN analysis. *EJNMMI physics*. 2016;3(1):4.
124. Badoud S, Van De Ville D, Nicastro N, Garibotto V, Burkhard PR, Haller S. Discriminating among degenerative parkinsonisms using advanced ¹²³I-ioflupane SPECT analyses. *NeuroImage: Clinical*. 2016;12:234-40.
125. Górriz JM, Ramírez J, Moreno-Caballero M, Martínez-Murcia FJ, Ortiz A, Illán IA *et al*. Tree-Based Ensemble Learning Techniques in the Analysis of Parkinsonian Syndromes. In Annual Conference on Medical Image Understanding and Analysis.2017;459-469. Springer, Cham.
126. Escamilla F, Olivares J. En: Recomendaciones de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson. Editorial Glosa. 2017. ISBN:978-84-7429-668-6.
127. Pérez ML. Nuevos modelos estadísticos para detección de patrones de hipo/perfusión-metabolismo en imágenes de tomografía funcional cerebral. Doctoral dissertation, Universidad de Granada (2010).
128. Segovia F. Análisis de imágenes funcionales cerebrales mediante modelos de mezcla de gaussianas y mínimos cuadrados parciales para el diagnóstico de alteraciones

- neurológicas. Doctoral dissertation, Universidad de Granada (2012).
129. McIntosh AR, Lobaugh NJ. Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *Neuroimage*. 2004;23:S250-63.
 130. Segovia F, Górriz JM, Ramírez J, Alvarez I, Jiménez-Hoyuela JM, Ortega SJ. Improved parkinsonism diagnosis using a partial least squares based approach. *Medical physics*. 2012;39(7):4395-403.
 131. López M, Ramírez J, Górriz JM, Álvarez I, Salas-Gonzalez D, Segovia F *et al*. Support vector machines and neural networks for the alzheimer's disease diagnosis using pca. In International Work-Conference on the Interplay Between Natural and Artificial Computation. 2009; 142-9. Springer, Berlin, Heidelberg.
 132. Gorriz JM, Ramirez J, Suckling J, Illan IA, Ortiz A, Martinez FJ *et al*. Case-Based Statistical Learning: A Non Parametric Implementation with a Conditional-Error Rate SVM. *IEEE Access*. 2017
 133. Gorriz JM, Ramirez J, Suckling J, Martinez-Murcia FJ, Illán IA, Segovia F *et al*. A semi-supervised learning approach for model selection based on class-hypothesis testing. *Expert Systems with Applications*. 2017;90:40-9.
 134. Nilashi M, Ibrahim O, Ahani A. Accuracy improvement for predicting Parkinson's disease progression. *Scientific reports*. 2016; 6.
 135. Scholz M. Approaches to analyse and interpret biological profile data. Doctoral dissertation, *Universitat Potsdam (2006)*.
 136. Chaves R, Ramírez J, Górriz JM, Illán IA, Gómez-Río M, Carnero C. Effective diagnosis of Alzheimer's disease by means of large margin-based methodology. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012;12:79.
 137. López M, Ramírez J, Górriz JM, Álvarez I, Salas-Gonzalez D, Segovia F *et al*. Principal component analysis-based techniques and supervised classification schemes for the early detection of Alzheimer's disease. *Neurocomputing*. 2011;74(8):1260-71.
 138. Vapnik VN, Kotz S. *Estimation of dependences based on empirical data*: Springer Series in Statistics. 1982 (Vol. 40). New York: Springer-Verlag.
 139. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38: 95-113.
 140. Illán IA, Górriz JM, Ramírez J, Salas-González D, López MM, Segovia F *et al*. 18 F-FDG PET imaging analysis for computer aided Alzheimer's diagnosis. *Information Sciences*. 2011;181(4):903-16.
 141. Ramírez J, Górriz JM, Chaves R, López M, Salas-González D, Álvarez I *et al*. SPECT image classification using random forests. *Electronics letters*. 2009;45(12):604-5.
 142. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001;45(1):5-32.
 143. Seifert KD, Wiener JI. The impact of DaTscan on the diagnosis and

- management of movement disorders: A retrospective study. *American journal of neurodegenerative disease*. 2013;2(1):29.
144. Söderlund TA, Dickson JC, Prvulovich E, Ben-Haim S, Kemp P, Booij J *et al*. Value of semiquantitative analysis for clinical reporting of ¹²³I-2-β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropone SPECT studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(5):714-22.
145. Palumbo B, Fravolini ML, Buresta T, Pompili F, Forini N, Nigro P *et al*. Diagnostic accuracy of Parkinson disease by support vector machine (SVM) analysis of ¹²³I-FP-CIT brain SPECT data: implications of putaminal findings and age. *Medicine*. 2014;93(27).
146. Zubal IG, Early M, Yuan O, Jennings D, Marek K, Seibyl JP. Optimized, automated striatal uptake analysis applied to SPECT brain scans of Parkinson's disease patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(6):857-64.
147. Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E., Goebel G, Brenneis C, Virgolini I *et al*. Voxel-wise analysis of [¹²³I] β-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain*, 2005;128(7):1605-12.
148. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P *et al*. ¹²³I-FP-CIT in progressive supranuclear palsy and in Parkinson's disease: a SPECT semiquantitative study. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(4):381-6.
149. Caddell J, Tossici-Bolt L, Sera T, de Nijs R, Booij J, Bagnara MC *et al*. Proposal for the standardisation of multi-centre trials in nuclear medicine imaging: prerequisites for a European ¹²³I-FP-CIT SPECT database. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(1):188-97.
150. McEwan AS, Graham MM, Conti PS. Site qualification in multicenter clinical trials. *J Nucl Med*. 2009;50(8):30N.
151. Shoustari MN, Asenbaum S, Booij J, Ell P, Kapucu O, Kemp P, Knudsen GM *et al*. Automatic semi-quantification of [¹²³I] FPCIT SPECT scans by means of BasGan - Version 2 in healthy volunteers. Results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(2):S257.
152. Alonzo TA, Pepe MS. Using a combination of reference tests to assess the accuracy of a new diagnostic test. *Statistics in medicine*. 1999;18(22):2987-3003.
153. Skanjeti A, Angusti T, Margheron M, Iudicello M, Podio V. FP-CIT SPECT evaluation: time to go beyond visual assessment!. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(4):727-28.
154. Loane C, Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *American journal of translational research*. 2011;3(4): 323-41.
155. Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Metaanalysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in

- parkinsonian syndromes. *BMC Neurol.* 2007;7:27-39.
156. Van Laere K, Everaert L, Annemans L, Gonce M, Vandenberghe W, Vander Borgh T. The cost effectiveness of ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1367–76.
157. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain.* 2011;134:3146–66.
158. Tondeur MC, Hambye AS, Dethy S, Ham HR. Interobserver reproducibility of the interpretation of ^{123}I -FP-CIT single-photon emission computed tomography. *Nuclear medicine communications.* 2010;31(8):717-25.
159. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE *et al.* Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational neurodegeneration.* 2017;6(1):8.
160. Booij J, Dubroff J, Pryma D, Yu JQ, Agarwal R, Lakhani P *et al.* Diagnostic performance of the visual reading of ^{123}I -ioflupane SPECT images when assessed with or without quantification in patients with movement disorders or dementia. *Journal of Nuclear Medicine.* 2017;58:1821-1826..