

Departament de Medicina/ Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Dolores Vilas Rolán

Título:

Ultrasonografía transcraneal: utilidad en los Trastornos del Movimiento.

Director: *Antoni Dávalos*. Director Clínic y Cap de Servei del Departament de Neurociències. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Co-Director: *Pilar Latorre Murillo*. Médico adjunto del servicio de Neurología. Hospital Germans Trias i Pujol.

Convocatoria Junio 2011

Colaboradores: Ramiro Álvarez Ramo. Médico adjunto del servicio de Neurología.
Lourdes Ispierto. Becaria predoctoral.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

	Página
I. RESUMEN	6-7
II. INTRODUCCIÓN	
II.I. Trastornos del Movimiento: definición, fisiopatogenia y epidemiología.....	10-13
II.II. Estrategias diagnósticas actuales.....	14-17
II.III. Sonografía transcraneal.....	18-21
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO	22-23
IV. OBJETIVOS	
I. Objetivo principal.....	24-25
II. Objetivos secundarios.....	24-25
V. MATERIAL Y MÉTODOS	
I. Diseño y sujetos de estudio	26-27
II. Equipo técnico.....	28
III. Definición de las variables ecográficas.....	29-32
IV. Análisis estadístico.....	32
V. Limitaciones del estudio	33
VI. RESULTADOS	
VI.I. Análisis descriptivo basal	
VI.I.I. Características basales de la muestra.....	35-36
VI.I.II. Variables ecográficas.....	37-42
VI.II. Utilidad de la ultrasonografía transcraneal. Curvas ROC.....	43-45
VI.III. Validez y seguridad de la ultrasonografía transcraneal con respecto al DAT-SPECT.....	45-49

VII.	DISCUSIÓN.....	50-53
VIII.	CONCLUSIONES.....	54-55
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	56-60
X.	ANEXOS.....	61-66
XI.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	67-68

I. RESUMEN

I. RESUMEN.

Introducción: La sonografía transcraneal es útil en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y otros trastornos del movimiento.

Objetivos: Describir los hallazgos ultrasonográficos en una muestra de 291 pacientes con trastornos del movimiento y evaluar su utilidad clínica.

Material y métodos: 291 pacientes con criterios de EPI, atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), distonía, temblor esencial (TE), demencia por cuerpos de Lewy y otros parkinsonismos fueron estudiados mediante sonografía transcraneal.

Resultados: 118 pacientes (40,5 %) cumplían criterios de EPI; 81 (27,7 %) otros parkinsonismos; 68 (23,4 %) temblor esencial; 12 (4,1 %) AMS; 6 (2,1 %) PSP y 6 (2,1 %) distonía; 17 (5,8%) otros diagnósticos. Se encontró hiperecogenicidad de la SN en 107 pacientes (49.3 %); más frecuentemente en EPI, 87.5 % ($p=0.0001$), con área de hiperecogenicidad SN significativamente mayor. Hipoecogenicidad del rafe en 18,3 % de pacientes, 26,3 % en EPI y 75 % en PSP ($p=0.0001$). La hiperecogenicidad del lenticular, significativamente superior en distonía (50 % vs 11.2 %; $p=0.0001$). El tamaño del tercer ventrículo y ventrículos laterales (VL), significativamente mayor en PSP y AMS.

Las curvas ROC mostraron puntos de corte de hiperecogenicidad SN útiles para predecir el diagnóstico de EPI (0.24 cm² lado derecho, 0.23 izquierdo) y del tamaño del III ventrículo para diagnóstico de PSP y MSA. La ultrasonografía transcraneal mostró una sensibilidad del 87.5 % para el diagnóstico de EPI, una especificidad del 80.8 %, un VPP del 78.5 % y VPN del 95 %.

Conclusiones: En nuestra muestra de pacientes, la hiperecogenicidad de la SN es más frecuente y extensa en la EPI; el área de hiperecogenicidad de la SN y el tamaño del tercer ventrículo son útiles para predecir EPI, PSP y AMS. La ultrasonografía transcraneal presenta una elevada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el diagnóstico de EP.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN.

II.I. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO: DEFINICIÓN, FISIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA.

Los Trastornos del Movimiento incluyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por:

- Una pobreza o lentitud de movimientos (síndrome rígido-acinético): son los *SÍNDROMES HIPOCINÉTICOS*, como la Enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos.
- Un exceso de movimientos (movimientos anormales involuntarios): son los denominados *SÍNDROMES HIPERCINÉTICOS*, como la corea, el balismo, la distonía, las discinesias, el temblor, los tics o las mioclonias.

La mayor parte de estos trastornos se deben a una disfunción de los ganglios basales (constituidos por un grupo de núcleos grises subcorticales y del tronco cerebral), y de la transmisión de las vías dopaminérgicas (1).

Podemos clasificar los **síndromes hipocinéticos o PARKINSONISMOS** en:

A. Primario o idiopático:

- Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI)

B. Sintomáticos/secundarios:

- Farmacológico: Bloqueantes dopaminérgicos, por ejemplo, neurolépticos y calcioantagonistas.
- Tóxico-metabólico: MPTP, monóxido de carbono, Manganeso.
- Vascular
- Hidrocefalia normotensiva
- Infeccioso (postencefalítico, virus lentos)
- Postraumático (encefalopatía pugilística)
- Tumoral

C. Atípicos:

- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
- Atrofia multisistémica (AMS)
- Degeneración córticobasal (DCB)
- Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)

D. Hereditarias:

- Enfermedad de Wilson
- Corea de Huntington
- Neurodegeneración asociada a déficit de pantotenato-quinasa con acúmulo de hierro.
- Neuroferritinopatía.
- Neuroacantocitosis
- Enfermedad de Fahr

En cuanto a la **Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI)**, es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal, con la consecuente disfunción de la transmisión dopaminérgica en dichos circuitos y sus conexiones corticales, lo cual conduce a la aparición lenta y progresiva de una serie de manifestaciones motoras, cognitivas, autonómicas y sensoriales que acaban provocando una importante discapacidad y elevando la mortalidad de los enfermos. El cuadro clínico de la EP es muy florido, siendo los síntomas motores los que predominan, en la mayoría de las ocasiones, y los que conforman, principalmente, los criterios clínicos diagnósticos de dicha entidad, como veremos más adelante. No obstante, existen también síntomas no motores, entre los que se incluyen síntomas neuropsiquiátricos, trastornos del sueño, disautonómicos (por ejemplo, gastrointestinales) y sensitivos, que suponen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (2).

En España se estima una incidencia en torno a 20-25 casos por cada 100000 habitantes y año, con una prevalencia de 1000 casos por cada 100000 habitantes, de manera que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa por detrás de la

Enfermedad de Alzheimer. La incidencia aumenta con la edad, suponiendo una de las principales causas de discapacidad y provocando un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los enfermos.

La etiopatogenia de la EP es aún desconocida, habiéndose propuesto un origen multifactorial en el que intervienen factores genéticos y ambientales.

Los **parkinsonismos secundarios**, que representan un 8.2 % de los parkinsonismos, forman parte del diagnóstico diferencial de la EP; debemos sospechar su presencia si existen antecedentes de traumatismo craneoencefálico, ingesta de tóxicos, o si el cuadro clínico no es típico para EP.

En cuanto a los **parkinsonismos atípicos**, que suponen un 12 % del total de parkinsonismos, las entidades más frecuentes y con las que debemos plantear el diagnóstico diferencial son:

- la **parálisis supranuclear progresiva (PSP o síndrome de Steele-Richardson-Olszewski)** que se caracteriza por un síndrome rígido-acinético con rigidez de predominio axial, parálisis de la mirada vertical e hiperextensión del cuello y tronco, con caídas frecuentes desde fases precoces de la enfermedad. Se produce por una degeneración neuronal con agregación de proteína Tau. Su prevalencia es de 5/100000 habitantes y predomina en varones. La edad de inicio habitual es en torno a la 6ª década de la vida y su supervivencia media es de menos de 10 años.
- La **atrofia multisistémica (AMS)** se caracteriza por la alteración de diferentes circuitos (vía piramidal, extrapiramidal, cerebelo, sistema nervioso autónomo); así, podemos clasificarla en dos grupos: **tipo cerebelosa (AMS-C)**, si la clínica predominante es por alteración de dichas vías, o **tipo Parkinsoniano (AMS-P)**, si predomina el síndrome rígidoacinético. En gran parte de los casos de AMS existe un trastorno disautonómico (hipotensión ortostática, incontinencia urinaria, impotencia...). La edad habitual de debut de los síntomas es en torno a la 5ª década de la vida y la supervivencia media es de 8 años.

- La **degeneración corticobasal (DCB)** se caracteriza por un síndrome rígidoacinéutico, asimétrico, con mioclonias, apraxia, “mano alien” y deterioro cognitivo; su edad habitual de inicio es en el 5ª década de la vida y la supervivencia media ronda los 7 años.
- La **demencia por cuerpos de Lewy (DCL)** enfermedad neurodegenerativa, caracterizada clínicamente por fluctuación de la afectación cognoscitiva, delirio episódico, alucinaciones visuales y parkinsonismo, que ocurre espontáneamente o como parte de una sensibilidad anormal a la terapia con neurolépticos y que anatomopatológicamente se identifican cuerpos y neuritas de Lewy en el encéfalo. Constituye la segunda causa de demencia, después del Alzheimer.

Los criterios diagnósticos de cada una de las entidades mencionadas anteriormente se adjuntan en los **anexos I-IV (3-6)**.

Dentro de los **síndromes hipercinéticos**, destacamos por su frecuencia:

- el **TEMBLOR**, que se trata de un movimiento involuntario oscilante y rítmico y que, dependiendo de la localización, el momento de aparición, la amplitud, frecuencia y sintomatología acompañante, lo podemos clasificar en diferentes tipos y entidades, entre las que destaca el **TEMBLOR ESENCIAL**. Este tiene un patrón de herencia autosómica dominante, se caracteriza por un temblor de predominio en extremidades superiores, aunque también puede afectar a la cabeza y a la voz, postural y, en ocasiones, de acción, de gran amplitud y frecuencia media. Dicha entidad plantea en ocasiones el diagnóstico diferencial con el EP, así como otros tipos de temblor.
- La **DISTONÍA**: contracciones musculares mantenidas, con generación de movimientos repetitivos o posturas anómalas. Puede ser focal, como la tortícolis espasmódica o el blefaroespasma o generalizada, como la distonía de torsión primaria.

II.II. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS ACTUALES.

A pesar de los avances en neurogenética y neuroimagen funcional habidos durante los últimos años, la clínica sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de la EP y de otros trastornos del movimiento. Los síntomas que sirven de guía para el diagnóstico de la EP son el temblor, la rigidez y la bradicinesia. La alteración de los reflejos posturales es también característica de la EP, pero no está presente en las fases iniciales. Así pues, el diagnóstico de la EP y de otros trastornos del movimiento como la atrofia multisistémica (AMS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la degeneración córticobasal, es fundamentalmente clínico.

En algunas ocasiones, especialmente en fases iniciales de la enfermedad, el diagnóstico diferencial entre los distintos parkinsonismos puede ser una tarea difícil y, ocasionalmente, podemos llegar a un diagnóstico erróneo. Por otra parte, en el momento en que aparecen los primeros síntomas motores de la EP, más del 50 % de las neuronas dopaminérgicas de la SN han degenerado (7,8), lo que indica que la fase premotora de la enfermedad dura varios años; sería de gran interés poder detectar la enfermedad en fases premotoras con el fin de realizar un diagnóstico correcto de forma precoz para ofrecer al paciente el mejor manejo y tratamiento posibles.

En este sentido, a lo largo de los años, se han ido desarrollando diferentes técnicas de imagen que han demostrado cierta utilidad en los trastornos del movimiento. La TC craneal, actualmente, ha quedado relegada, prácticamente, a la detección de parkinsonismos secundarios, como la hidrocefalia normotensiva o el parkinsonismo vascular. La Resonancia Magnética (RM) estructural puede ser útil en la detección de signos específicos de determinadas enfermedades neurodegenerativas, como el “signo del colibrí” en la PSP (9) o el “hot cross bun” en la AMS (10), sin embargo, estos signos, aunque tienen una elevada especificidad, son poco sensibles y aparecen en fases evolucionadas de la enfermedad, por lo que no nos permiten realizar un diagnóstico precoz (11, 12).

La aparición y generalización de técnicas más sofisticadas de neuroimagen en los años ochenta y noventa, como la tomografía de emisión de positrones (**PET**) y la tomografía computarizada por emisión de fotones simples (**SPECT**), ha permitido

avanzar en el conocimiento y en el diagnóstico diferencial de las enfermedades de los ganglios basales (13, 14). Ambas técnicas permiten el estudio del **sistema dopaminérgico nigroestriatal**, tanto a nivel presináptico, como postsináptico, con el uso de una serie de radiotrazadores:

	SPECT	PET
PRESINÁPTICO	DAT-SPEC con I123 CIT	Fludodopa C11-dihidrotetrabenacina
POSTSINÁPTICO	IBZM (iodobenzamida)	Raclopride

El desarrollo de marcadores de la *proteína transportadora de dopamina (DAT)* permite obtener información sobre el número de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas viables. Así, la hipocaptación de este marcador informa sobre el grado de degeneración de la SNpc. En este sentido, todas aquellas enfermedades que cursen con degeneración de dicha estructura manifestarán una hipocaptación mediante DAT-SPECT. La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc (ventrolateral) produce una pérdida de sus terminales en el estriado, afectándose inicialmente la parte más caudal del putamen seguido del putamen rostral y del caudado. La degeneración del circuito nigroestriatal y la consiguiente reducción o pérdida de los DAT en el estriado se observa en síndromes parkinsonianos presinápticos (como la EP) pero también en otras enfermedades como la AMS y la PSP, por lo que el **DAT-SPECT no es útil para el diagnóstico diferencial entre estas entidades**. Sin embargo, en el diagnóstico diferencial de la EP con el **temblor esencial, parkinsonismo farmacológico o psicógeno**, su uso es de especial interés, dada su buena fiabilidad desde las fases iniciales de la enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado otras técnicas de neuroimagen, como la **Gammagrafía cardíaca con MIBG** (metayodobencilguanidina, análogo de la norepinefrina) marcada con un isótopo radiactivo (I 123), que evalúa la integridad de **las células postganglionares del sistema simpático cardíaco**, permitiendo diferenciar la EP (afectación del SN Autónomo con denervación cardíaca postganglionar) de otros parkinsonismos degenerativos como la AMS, la PSP o la DCB, que presentan una

captación normal del radiotrazador (15), aunque otras entidades como la enfermedad con cuerpos de Lewy y el fallo autonómico puro muestran el mismo fenómeno.

Por otra parte, además de las técnicas de neuroimagen, especialmente en los últimos años, se están desarrollando **otras técnicas** que podrían tener cierta utilidad para el diagnóstico de la EP y otros trastornos del movimiento:

Olfacción:

La alteración de la función olfativa es una manifestación frecuente (entre el 60-90%) y temprana de la EP e incluso el déficit clínicamente detectable precede a los síntomas motores. Por esto se ha utilizado como herramienta en la detección precoz de la enfermedad alcanzando una sensibilidad de 78% y especificidad de 74%. También se ha reportado la presencia de alteraciones de la olfacción hasta en 20% de los familiares de primer grado de pacientes portadores de EP, lo que sugiere la utilidad de este método en la detección presintomática de la enfermedad (16, 17).

El déficit olfativo severo se encuentra también en otras sinucleopatías, como la Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la AMS. En otros trastornos del movimiento, como el temblor esencial, degeneración córtico basal, parálisis supranuclear progresiva y parkinsonismos vasculares, no existen alteraciones en la olfacción.

Así pues, el hecho de que los trastornos olfativos son frecuentes y de inicio precoz en la EP, ha permitido que se plantee su eventual utilidad como marcador biológico de la enfermedad, especialmente si se combina este síntoma con otras manifestaciones, como los trastornos motores o con el uso de técnicas complementarias como la ecografía transcraneal, permitiendo discriminar poblaciones con alto riesgo a desarrollar la enfermedad.

Pruebas de electrofisiología:

Las pruebas electrofisiológicas de rutina como electroencefalografía, potenciales evocados somatosensoriales, EMG, estudios de conducción nerviosa y la estimulación magnética transcraneal, pueden aportar datos adicionales de enfermedades que afectan a estructuras como los ganglios basales. Se ha utilizado ampliamente el análisis EMG de

la actividad de varios grupos musculares para estudiar la mayoría de trastornos del movimiento, y el temblor puede estudiarse además con los registros acelerométricos, permitiendo diferenciar, por ejemplo, según las características del mismo, el temblor psicógeno del esencial o del temblor de la EP. La polisomnografía también puede jugar un papel importante como prueba complementaria en los trastornos del movimiento dada la frecuencia de trastornos del sueño en dichas patologías.

Pruebas genéticas:

Los avances realizados en la última década en el ámbito de la genética, no solamente han ampliado las posibilidades diagnósticas de enfermedades de patrón hereditario conocido, sino que se ha permitido encontrar factores genéticos determinantes en enfermedades supuestamente esporádicas como en la enfermedad de Parkinson, así como dilucidar el mecanismo fisiopatogénico en muchos casos con las consiguientes implicaciones en la prevención y tratamiento.

El ambiguo cálculo sobre el que se trabaja en la actualidad en la enfermedad de Parkinson (menos de un 10% de casos “hereditarios”) se está viendo rebatido por estudios realizados en algunas poblaciones. A partir de la identificación de la primera mutación en el gen de la alfa-sinucleína en 1997 se ha producido un aumento exponencial en la descripción de diversas mutaciones en distintos genes. Por ejemplo, en amplias muestras de casos esporádicos en poblaciones no excesivamente endogámicas, ha sido posible encontrar mutaciones causales en más de un 35% de casos (LRRK2 en enfermedad de Parkinson) (18-21).

Probablemente, en los próximos años, se produzca un importante avance en este campo que permita un mejor conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas, en especial, de la enfermedad de Parkinson, lo que podría tener consecuencias significativas en el manejo y tratamiento de estos pacientes.

II.III. SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL.

La sonografía transcraneal es una técnica de imagen no invasiva, inicialmente desarrollada en el diagnóstico de las enfermedades cerebrovasculares, ya que permite la detección de estenosis y oclusiones arteriales. A partir de la mitad de la década de los noventa, la sonografía transcraneal se ha empezado a utilizar para la visualización de estructuras cerebrales profundas y, más recientemente, se ha aplicado en la Enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos del movimiento.

Becker (22) observó, por primera vez en 1995, de forma casual durante la resección de un tumor cerebral en un paciente con EP, la hiperecogenicidad de la sustancia negra utilizando la sonografía transcraneal. A partir de ahí, múltiples estudios han demostrado su utilidad para el estudio de diferentes estructuras cerebrales profundas como el tronco encefálico o el sistema ventricular. Con la mejoría de la resolución de la técnica han sido posibles mediciones más exactas de los tamaños de diferentes estructuras, como la sustancia negra.

Berg y col. han realizado diversos estudios que demuestran que más del 90% de los pacientes con EP presentan hiperecogenicidad de la sustancia negra y que el área de dicha hiperecogenicidad es mayor en el lado más afecto clínicamente (23). Por otra parte, encontraron que la hiperecogenicidad de la SN no era un hallazgo necesariamente específico de la EP, sino que también se podía encontrar en controles sanos y, siguiendo a estos sujetos, observó que algunos de ellos desarrollaban una EP posteriormente, lo cual sugiere que la detección de la hiperecogenicidad de la sustancia negra podría ser un marcador precoz de EP, contribuyendo a su detección en la fase preclínica. Esto condujo a un estudio transversal en el que estaban implicados 400 sujetos sanos, en los cuales se detectó hiperecogenicidad de la SN en un 9 % de ellos; algunos de estos individuos se estudiaron con tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorodopa, mostrando un patrón de captación reducido (24), emergiendo la posibilidad de que algunos individuos normales con hiperecogenicidad de la SN podrían tener un déficit funcional del sistema nigroestriatal, por lo que podrían desarrollar EP en un futuro. Por otra parte, Berg y cols, en 2005 (25), demostraron que la alteración en la señal de la sustancia negra en pacientes con EP se mantiene constante a lo largo del

tiempo, sugiriendo que los cambios en dicha estructura podrían ser un marcador precoz de la enfermedad.

Poniendo ambos hallazgos en común, podríamos decir, que la sonografía transcraneal podría emerger como una potencial herramienta en la detección de la EP en fases precoces, incluso preclínicas.

Aparte de su utilidad en la EP, la sonografía transcraneal juega un papel fundamental en otros trastornos del movimiento. La hipoecogenicidad de la sustancia negra parece ser un hecho distintivo en el síndrome de piernas inquietas (SPI) respecto a controles (26). La hiperecogenicidad del núcleo lenticular se ha observado en pacientes con distonía (27) y puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad de Wilson (28), pero también se ha observado en pacientes con parkinsonismos atípicos, con un valor predictivo positivo del 77 %. En cuanto al tamaño del tercer ventrículo, se describe un aumento del mismo (con un valor predictivo positivo del 71 %) en pacientes con PSP. La hipoecogenicidad de los núcleos del rafe ha sido descrita en el 70 % de pacientes con síndrome depresivo. Así pues, la sonografía transcraneal puede ser útil para discernir entre diferentes entidades clínicas, en fases precoces, donde no podemos establecer un diagnóstico de certeza en base a los criterios clínicos.

Pero, ¿qué representa la hiperecogenicidad de la sustancia negra?

Los estudios de imagen, los estudios experimentales en modelos animales y los estudios postmortem en humanos, apoyan la hipótesis de que la alteración en el depósito de hierro local y los cambios en la composición celular en la sustancia negra, condicionan la hiperecogenicidad de la misma. En general, la ecogenicidad de cualquier estructura depende de su impedancia acústica y de la relación con la de las estructuras adyacentes. Un aumento de la ecogenicidad de las estructuras cerebrales profundas puede resultar de la composición de los componentes de las neuronas, de la glía y de las fibras de conexión; por otra parte, el acúmulo de metales pesados como el hierro, el cobre o el manganeso, puede producir un aumento de la ecogenicidad. El depósito de metales pesados parece ser, al menos en parte, responsable de los cambios de ecogenicidad en la SN y otras estructuras cerebrales profundas en los trastornos del movimiento (29).

Así pues, la sonografía transcraneal como herramienta para el diagnóstico de los trastornos del movimiento, presenta una serie de **ventajas e inconvenientes**:

Ventajas:

- Permite la visualización de estructuras cerebrales de una forma diferente a otras técnicas de neuroimagen debido al principio físico de la técnica
- Ofrece una imagen de alta resolución de las estructuras cerebrales profundas
- Permite un estudio dinámico a tiempo real
- Coste relativamente bajo del equipo técnico
- Tiempo de la exploración corto.
- No invasivo, con posibilidad de repetición del estudio ilimitada.
- Facilidad de movilidad del equipo técnico (realización del estudio “a pie de cama del enfermo”)
- Artefacto escaso

Limitaciones:

- Dependencia de la calidad de la ventana acústica transtemporal (el 10-20 % de los sujetos caucásicos y el 20-50 % de los asiáticos presentan una mala ventana transtemporal que impide parcial o totalmente el estudio (30)
- Imposibilidad para el estudio de estructuras próximas a la sonda (0-2 cm de distancia) o muy alejadas de la misma, así como de la región fronto-parietal alta.
- Dependencia de la cualificación y, sobre todo, de la experiencia del investigador (31).

A pesar de las limitaciones descritas, la evaluación de las estructuras cerebrales profundas, como la sustancia negra, con los sistemas actuales de sonografía transcraneal, ha demostrado tener una elevada eficacia y una excelente reproducibilidad inter e intraindividual en manos de investigadores experimentados (32). Así pues, es de esperar, que su aplicación clínica en la evaluación de diferentes patologías cerebrales se incremente en un futuro.

En resumen, en el momento actual, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento se basa, fundamentalmente, en *criterios clínicos*, lo que dificulta el diagnóstico en *fases precoces* de la enfermedad, retrasando el momento del diagnóstico de la enfermedad y, por lo tanto, el inicio del tratamiento y un adecuado manejo del paciente. Por otra parte, en fases precoces de la enfermedad, puede ser difícil en *diagnóstico diferencial* entre las diferentes enfermedades neurodegenerativas, ya que los síntomas, inicialmente, se pueden solapar.

Las *técnicas de imagen* para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de los trastornos del movimiento, presentan una utilidad relativa en la actualidad y, por otra parte, no todos los centros disponen de dichas técnicas de imagen, que son, en general, costosas, complejas, tanto en su realización como en su interpretación, y requieren de un personal especializado y de las estructuras técnicas necesarias.

La *ultrasonografía transcraneal* constituye una prueba diagnóstica de fácil aplicación, incruenta, que ha demostrado su utilidad en los Trastornos del Movimiento en general, y de la EP en particular, permitiendo detectarla en fases precoces, incluso preclínicas, ayudándonos en el diagnóstico diferencial de la misma con otros trastornos del movimiento con el fin de ofrecer al paciente un diagnóstico precoz, fiable y, consecuentemente, un manejo, tratamiento y pronóstico óptimos.

En nuestro país, existen, en nuestro conocimiento, escasos trabajos en esta dirección; destaca un estudio reciente en el que se propone la ultrasonografía transcraneal, así como el Dat-SPECT, como marcadores para identificar individuos en riesgo de padecer sinucleinopatías (33).

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

III. **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Teniendo en consideración las utilidades y fácil manejo de la ultrasonografía transcraneal, nuestro grupo se ha planteado que **puede constituir una técnica complementaria de sencilla aplicación, inocua y de bajo coste económico, que permita un diagnóstico precoz, incluso preclínico de la enfermedad de Parkinson y que permita un diagnóstico diferencial con otros trastornos del movimiento de una forma fiable, en nuestro medio.**

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

I. OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir los hallazgos ultrasonográficos en la enfermedad de Parkinson y su utilidad en el diagnóstico diferencial con otros trastornos del movimiento.

II. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Además del objetivo principal de nuestro trabajo, nos hemos planteado analizar otros aspectos relacionados con las aplicaciones de la ecografía transcraneal.

Entre éstos, destacan:

- a. Conocer la validez de la ultrasonografía transcraneal con respecto al DAT-SPECT.
- b. Conocer el valor predictivo positivo y negativo de la técnica para el diagnóstico diferencial de los distintos trastornos del movimiento.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

I. Diseño y sujetos de estudio

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo sobre una base de datos prospectiva.

Selección y tamaño de la muestra:

Fueron seleccionados 291 pacientes, visitados en la Unidad de Trastornos del Movimiento, a los que se le realizó un estudio con sonografía transcraneal con fines diagnósticos.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes con diferentes diagnósticos clínicos:

- Pacientes con *Enfermedad de Parkinson Idiopática* (EPI) que cumplieran los criterios diagnósticos propuestos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (ver anexo I)
- Pacientes con criterios clínicos diagnósticos de consenso de *atrofia multisistema* (AMS) (anexo II)
- Pacientes con criterios clínicos de *parálisis supranuclear progresiva* (PSP) (anexo III)
- Pacientes con *degeneración córtico basal* (DCB) (anexo IV)
- Pacientes con *temblor esencial* (TE)
- Pacientes con *distonía*
- Pacientes con *síntomas parkinsonianos* que no cumplieran los criterios de ninguna entidad de las mencionadas previamente, donde se incluían parkinsonismos vasculares, farmacológicos, y temblores mixtos.

Todos los pacientes fueron sometidos a una ecografía transcraneal con objeto de estudiar las estructuras cerebrales profundas.

II. Equipo técnico.

Para el estudio ultrasonográfico transcraneal se empleó un ecógrafo a color General Electric Vivid 7 Pro (GE Vingamed Ultrasound, Horten, Norway) dotado de dos transductores de 3 y 7.5 MHz (*ver figura*).



Para estudiar las diferentes estructuras cerebrales profundas con sonografía transcraneal se utiliza una sonda de baja frecuencia a través de la venta acústica transtemporal con transductores de 2-2.5MHz. Suelen emplearse un rango dinámico de 45-50 dB y una profundidad de penetración de 16 cm para obtener una imagen sonográfica mucho más homogénea. En la tabla siguiente se resumen las características del equipo:

PARÁMETROS	
Sistema	
Profundidad	16 cm
Rango dinámico	45 dB
Transductor	
Frecuencia de insonación	2.7 MHz

III. Definición de las variables de estudio: variables ecográficas.

Para el estudio de pacientes con trastornos del movimiento mediante sonografía transcraneal utilizamos **dos planos diferentes: el mesencefálico y el talámico** que nos permiten estudiar diferentes estructuras cerebrales profundas: *sustancia negra, núcleos del rafe, núcleo rojo, tálamo, núcleo lenticular, núcleo caudado, tamaño del cuarto y del tercer ventrículo y del asta frontal de los ventrículos laterales.*

1. **Plano mesencefálico:** se estudia a través de la ventana transtemporal. La sonda se coloca en la región preauricular en el plano temporal, alineando la sonda en paralelo con la línea orbitomeatal. En primer lugar, identificaremos el mesencéfalo, en forma de “alas de mariposa”: estructura hipo/anecoica rodeada de la hiperecogenicidad de las cisternas basales. Dentro del mesencéfalo podremos identificar varias estructuras hiperecogénicas: la sustancia negra, el núcleo rojo, el rafe y el acueducto (*Figura 1*).

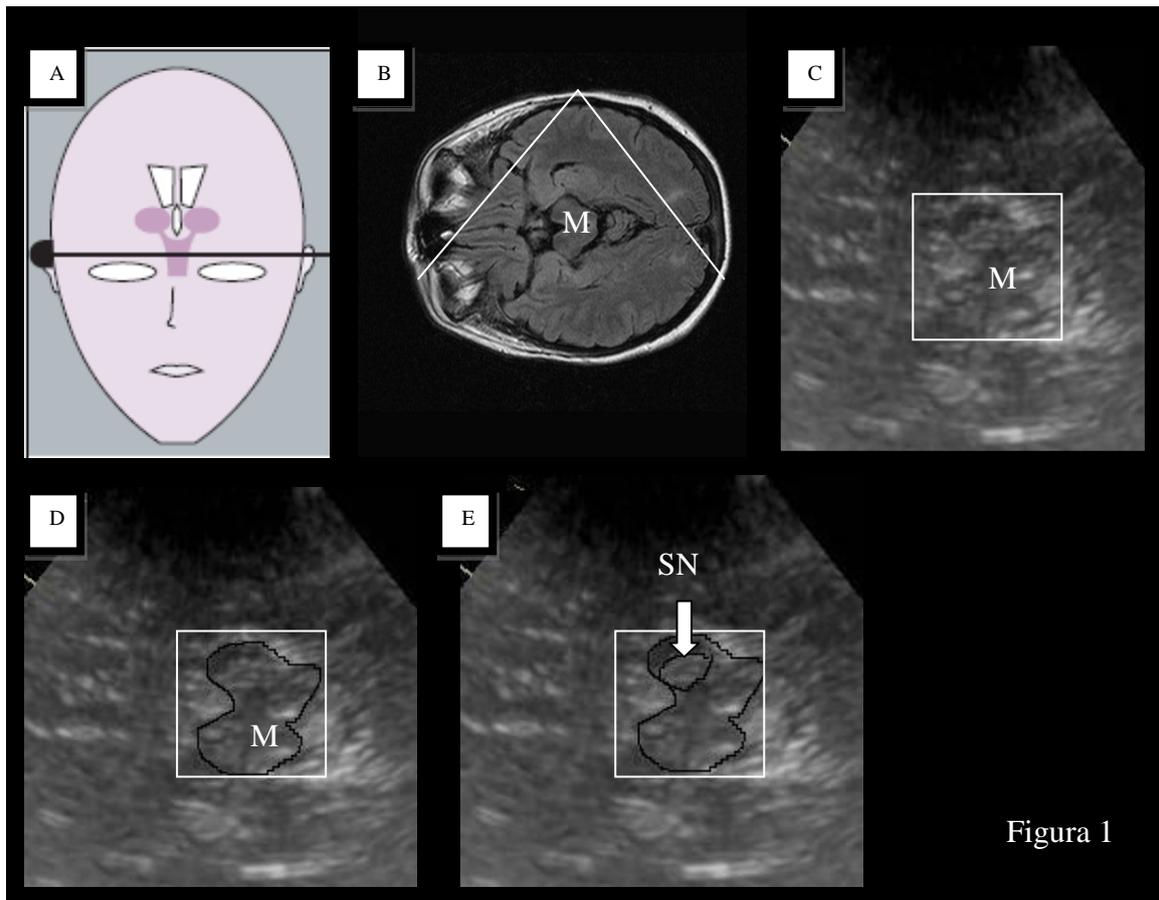


Figura 1. Plano mesencefálico. A. Ilustración esquemática del plano axial a nivel del mesencéfalo. B. RM cerebral, corte axial a nivel mesencefálico. C. Imagen de sonografía transcraneal correspondiente a B. El cuadro marca el área magnificada del mesencéfalo. D. Delimitación del mesencéfalo con una línea negra. E. Delimitación del área de la sustancia nigra, dentro del mesencéfalo. M= mesencéfalo. SN= sustancia nigra.

En el *plano mesencefálico*, las variables ecográficas que vamos a estudiar son:

- 1.1. **La sustancia negra** (*figura 1*). Siempre debemos medir la sustancia negra ipsilateral a la insonación (si queremos estudiar ambas sustancias negras deberemos realizar el estudio en ambas ventanas temporales). Podemos medir la sustancia negra de forma cualitativa, empleando escalas que la clasifican según su ecogenicidad con respecto a estructuras adyacentes (12) o cuantitativa, que es la más aceptada en la actualidad, midiendo el área de hiperecogenicidad de la SN (13,14). Definimos *hiperecogenicidad de la SN como aquella área de ecogenicidad superior a 0.25 cm²*, según está descrito en la literatura (15).

- 1.2. **Núcleos del rafe**: la ecogenicidad del rafe se mide de una manera semicuantitativa, usando la ecogenicidad del núcleo rojo y de las cisternas basales como referencia. En el 90-95 % de la población normal, los núcleos del rafe se ven como una línea ligeramente hiperecogénica (similar al núcleo rojo). En el 5-10 % de la población sana y en el 50-70 % de los pacientes con depresión, se puede detectar una ecogenicidad reducida del rafe (16), observándose una línea hipoecogénica o una interrupción de la línea ecogénica normal. En base a esto, definimos *hipoecogenicidad del rafe cuando existe una interrupción de la línea ecogénica normal o cuando no se observa dicha línea*.

2. **Plano talámico**: una vez colocada la sonda en el plano mesencefálico, deberemos girarla unos 10-20 ° hacia arriba, consiguiendo la visualización del plano talámico. Una buena guía para asegurar que estamos en el lugar correcto es la calcificación de la glándula pineal, que se ve como una región hiperecogénica (*figura 2*).

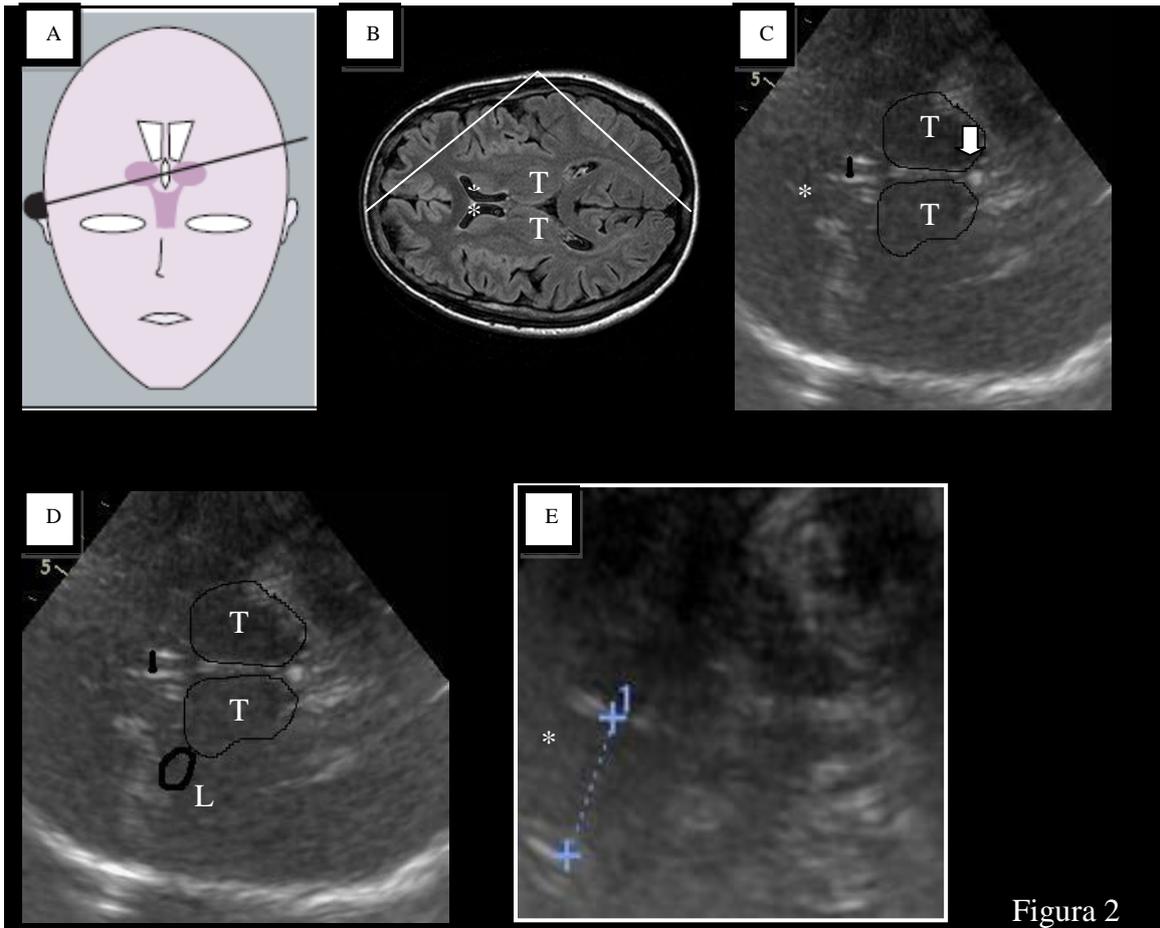


Figura 2. Plano talámico. A. Ilustración esquemática del plano axial a nivel del tálamo. B. RM cerebral, corte axial a nivel talámico. C. Imagen de sonografía transcraneal correspondiente a B. Los tálamos aparecen delimitados por líneas negras. La flecha blanca indica la glándula pineal (utilizada como marca debido a su hiperecogenicidad por la calcificación de la misma). La línea negra gruesa indica el tercer ventrículo (distancia entre las paredes del mismo, que se observan hiperecogénicas en la imagen). D. Mayor aumento de la imagen anterior, donde aparece delimitado con una gruesa línea negra el núcleo lenticular. E. Tamaño del asta frontal de los ventrículos laterales (distancia entre las paredes de la misma, que se observan hiperecogénicas en la imagen). T= tálamo. L= núcleo lenticular. * Asta frontal del ventrículo lateral.

En este plano podremos estudiar el *tercer ventrículo*, *el asta frontal de los ventrículos laterales*, *el tálamo* y *los ganglios basales*. Así pues, las variables ecográficas que estudiamos en este plano son:

- 2.1. la **hiperecogenicidad del núcleo lenticular**, es decir, un aumento de la señal en dicho núcleo (habitualmente se ve isoecogénico con respecto al parénquima adyacente).
- 2.2. **Tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales:** son medidos con la imagen congelada, realizando medidas desde ambos lados (un total de 3 determinaciones), midiendo la distancia entre las paredes internas, tanto del tercer ventrículo, como de los ventrículos laterales, que se ven ligeramente

hiperecoicas en relación con el parénquima adyacente. Posteriormente, calculamos la media de las diferentes mediciones realizadas.

Consideramos *dilatación del tercer ventrículo* cuando la distancia media entre las dos paredes del mismo supera los **10 mm**, tal como está descrito en diversos estudios previos (17,18). Hablamos de *dilatación del asta frontal* de los ventrículos laterales cuando existe una distancia superior a **20 mm** entre las dos paredes internas del asta frontal; no se han descrito límites de la normalidad para el tamaño del asta frontal de los ventrículos laterales:

En la siguiente tabla se resumen las *variables ecográficas* estudiadas:

Plano mesencefálico	Plano talámico
Hiperecogenicidad de la SN > 0.25 cm ² Hipoecogenicidad del rafe	Hiperecogenicidad del núcleo lenticular Dilatación del tercer ventrículo > 10 mm Dilatación del asta frontal de los ventrículos laterales > 20 mm

IV. Análisis estadístico

Para llevar a cabo el análisis estadístico de las diferentes variables de estudio ha sido empleado el **paquete estadístico SPSS (versión 15.0)**.

En primer lugar se han realizado análisis de estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, cuartiles y tablas de frecuencia) de las principales variables de estudio. El estudio ha sido completado con Test de U Mann Whitney para comparar las variables continuas que no siguen una distribución normal, y con el Test de Spearman para estudiar la posible correlación entre variables continuas.

Para definir los puntos de corte más sensibles y específicos para los diferentes diagnósticos clínicos, realizamos un análisis mediante curvas ROC.

Para estudiar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, se han utilizado tablas de contingencia.

Ha sido admitida como significación estadística una $p < 0.05$.

V. **Limitaciones del estudio**

Como es previsible en cualquier trabajo de esta índole, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que enumeraremos a continuación.

1. Una de las principales limitaciones la constituye la posibilidad de que no exista una ventana transtemporal adecuada que permita realizar un estudio ultrasonográfico óptimo, lo cual suele suceder en un reducido número de casos.
2. Otra limitación inherente a la técnica de neuroimagen en cuestión y, por tanto, inevitable en el momento presente, son los límites de resolución de las imágenes ultrasonográficas.
3. La ecografía transcraneal es una técnica sujeta a cierta variabilidad explorador-dependiente, lo cual ha intentado minimizarse en nuestro caso realizándose todas las evaluaciones por dos exploradores entrenados.

VI . RESULTADOS

VI . RESULTADOS

Todos los datos ha sido analizados, tal y como ha sido comentado en el anterior apartado, empleando el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

VI.I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASAL.

VII.I. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Se analizaron un total de 291 pacientes.

- Edad: La media de edad de nuestra muestra es de 67.9 años, con una desviación estándar de 10.6.
- Sexo (figura 3): La muestra está formada por 157 mujeres, lo cual supone un 54 %.

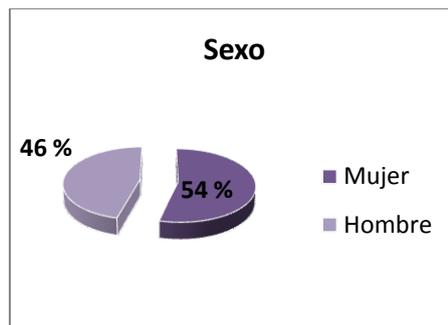


Figura 3. Distribución de sexos en la muestra.

- Ventana transtemporal (figura 4): 220 pacientes (76.1 %) tenían una buena ventana transtemporal.

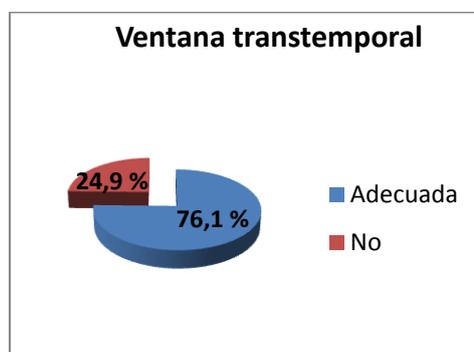


Figura 4: Presencia de ventana transtemporal adecuada en la muestra.

El total de pacientes, se reparten de la siguiente manera en los diferentes **diagnósticos clínicos** (figura 5):

Un total de 118 pacientes (40.5 %) cumplían criterios clínicos del banco de tejidos de Londres para EPI; 81 (27.7 %) fueron englobados dentro de un grupo que denominamos “Parkinsonismo”, donde se incluyen 6 (2.1%) pacientes con parkinsonismos de origen vascular, 29 (10 %) farmacológico, 7 (2.4 %) demencia por cuerpos de Lewy, así como 22 pacientes (7.6 %) con síntomas/signos parkinsonianos sin cumplir los criterios de ninguna de las entidades citadas previamente; 68 pacientes (23.4 %) presentaban temblor esencial; 12 (4.1 %) AMS, 6 (2.1 %) PSP y 6 (2.1 %) distonía; 17 pacientes (5.8 %) se englobaron en un grupo denominado “Otros” (entre los que se encuentran: enfermedad de la motoneurona, déficit de vitamina B12, ilusión, hiposmia, Gilles de la Tourette, Parestesias, temblor fisiológico aumentado, depresión, fibromialgia, hidrocefalia normotensiva, síndrome del X frágil y catatonia).

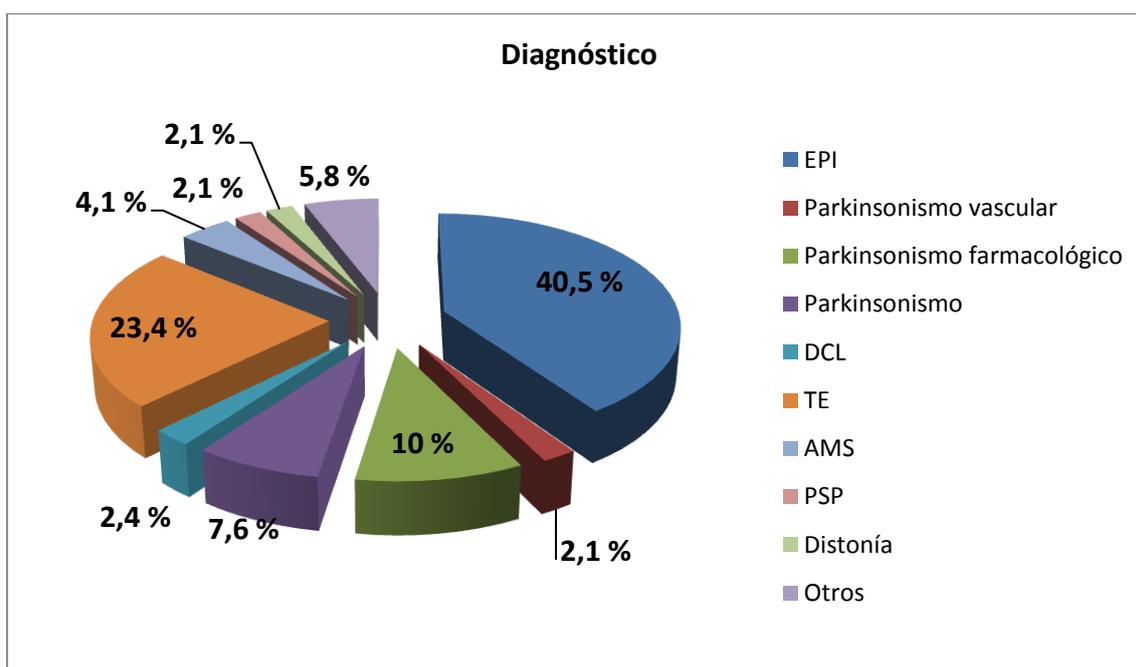


Figura 5. Distribución de los diferentes diagnósticos clínicos en la muestra de pacientes.

VI.II. VARIABLES ECOGRÁFICAS.

Se realizó un total de 3 determinaciones y se calculó la media para cada una de las variables ecográficas previamente descritas. El estudio sonográfico fue realizado por dos exploradores experimentados, ciegos al diagnóstico clínico de los pacientes.

- **Hiperecogenicidad de la sustancia nigra:**

Se encontró hiperecogenicidad de la SN en 107 pacientes (43,3 %), siendo significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con EPI (84, 87.5 %, $p=0.0001$) (Tabla 1, figura 6).

Tabla 1. Hiperecogenicidad de la SN			
	N	Buena ventana	n/N(%)
Total	291	217	107/217 (43,3)
EPI	118	96	84/96 (87,5)
P. vascular	6	4	0/4 (0)
P. Farmacológico	29	19	6/19 (32,7)
Parkinsonismo	22	11	2/11 (18,2)
DCL	7	3	4/3 (33,3)
TE	68	14	5/14 (9,3)
AMS	12	9	2/9 (44,4)
PSP	6	4	2/4 (50)
Distonía	6	6	3/6 (40)
Otros	17	11	0/11 (0)

Tabla 1. Frecuencias de la hiperecogenicidad de la sustancia nigra en el total de pacientes y en cada uno de los grupos diagnósticos. En la primera columna se representa el número de pacientes en cada grupo; en la segunda, los pacientes con buena ventana transtemporal en cada grupo y, en la última columna, se representa el número de pacientes con hiperecogenicidad de la SN sobre el total de pacientes de ese grupo con buena ventana transtemporal (entre paréntesis, el porcentaje correspondiente).

NOTA: el sumatorio de pacientes con buena ventana de los diferentes diagnósticos clínicos no coincide con el número de pacientes con buena ventana del total de pacientes ya que hemos definido buena ventana como aquella que permite el estudio de alguna de las estructuras cerebrales profundas (no necesariamente todas). Esto es aplicable al resto de tablas.

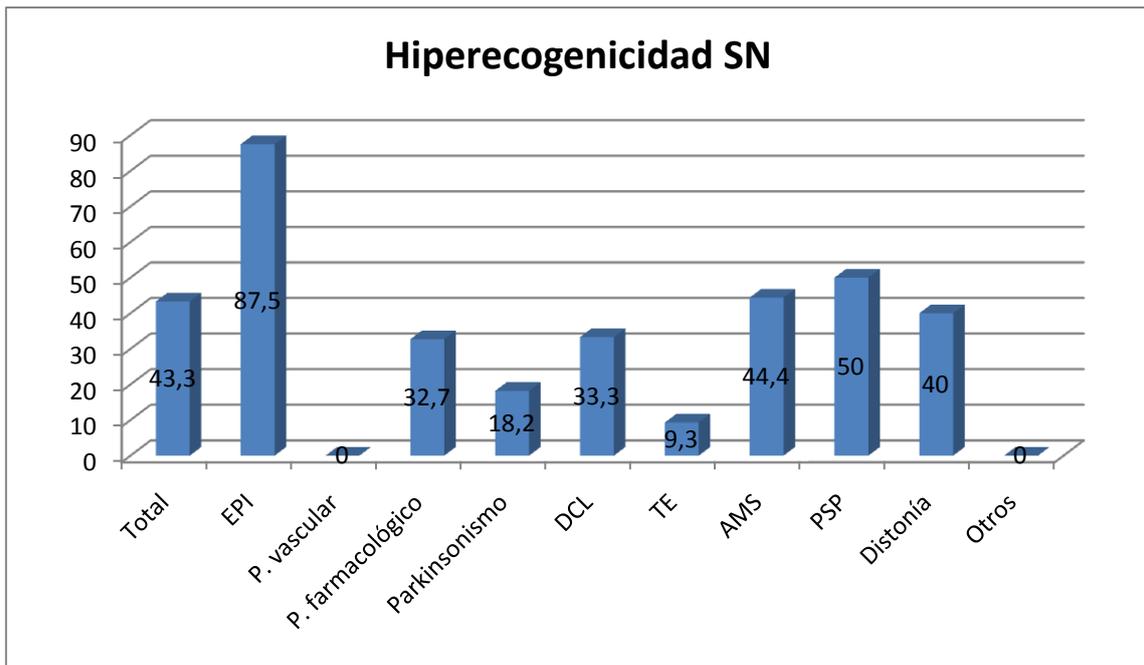


Figura 6. Frecuencias de la hiperecogenicidad de la sustancia nigra en el total de pacientes y en cada uno de los grupos diagnósticos. Nota: Las cifras corresponden a porcentajes.

La mediana del tamaño del área de la hiperecogenicidad de la SN fue de 0.20 [0.16-0.31] cm² para el lado derecho y de 0.21 [0.17-0.30] cm² para el izquierdo, siendo significativamente mayores en el grupo de pacientes con EP (lado derecho 0.31[0.26-0.37] cm²; lado izquierdo 0.30 [0.25-0.35]; p=0.0001. *Tabla 2.*

	Área derecha	Área izquierda
Total	0.20 [0.16-0.31]]	0.21[0.17-0.30]
EPI	0.31[0.26-0.37]	0.30[0.25-0.35]
P. vascular	0.20[0.14-0.21]	0.18[0.13-0.20]
P. Farmacológico	0.18[0.14-0.22]	0.20[0.17-0.24]
Parkinsonismo	0.18[0.16-0.21]	0.16[0.14-0.20]
DCL	0.24[0.18-0.25]	0.21[0.19-0.23]
TE	0.16[0.12-0.19]	0.17[0.14-0.19]
AMS	0.23[0.17-0.29]	0.24[0.20-0.28]
PSP	0.22[0.20-0.31]	0.22[0.21-0.24]
Distonía	0.19[0.11-0.26]	0.23[0.09-0.24]
Otros	0.16[0.09-0.20]	0.15[0.12-0.19]

Tabla 2. Medianas del área de hiperecogenicidad de la sustancia nigra.

- **Hipoecogenicidad del rafe:**

La ecogenicidad del rafe estaba disminuída en 41 pacientes (18.3 %), siendo significativamente mayor este porcentaje en el grupo de pacientes con EP (25 pacientes, 26.3 %), parkinsonismo farmacológico (7, 33,3 %) y PSP (3 pacientes, 75 %) (p=0.0001). *Tabla 3 y figura 7.*

Tabla 3. Hipoecogenicidad del rafe			
	N	Buena ventana	n/N (%)
Total	291	224	40/224 (18,3)
EPI	118	95	25/95 (26,3)
P. vascular	6	4	0/4 (0)
P. Farmacológico	29	21	7/21 (33,3)
Parkinsonismo	22	13	1/13 (7,7)
DCL	7	3	0/3 (0)
TE	68	55	0/55 (0)
AMS	12	10	1/10 (10)
PSP	6	4	3/4 (75)
Distonía	6	6	0/6 (0)
Otros	17	13	4/13 (30,8)

Tabla 3. Frecuencia de hipoecogenicidad del núcleo del rafe en el total de pacientes y en cada uno de los diagnósticos clínicos.

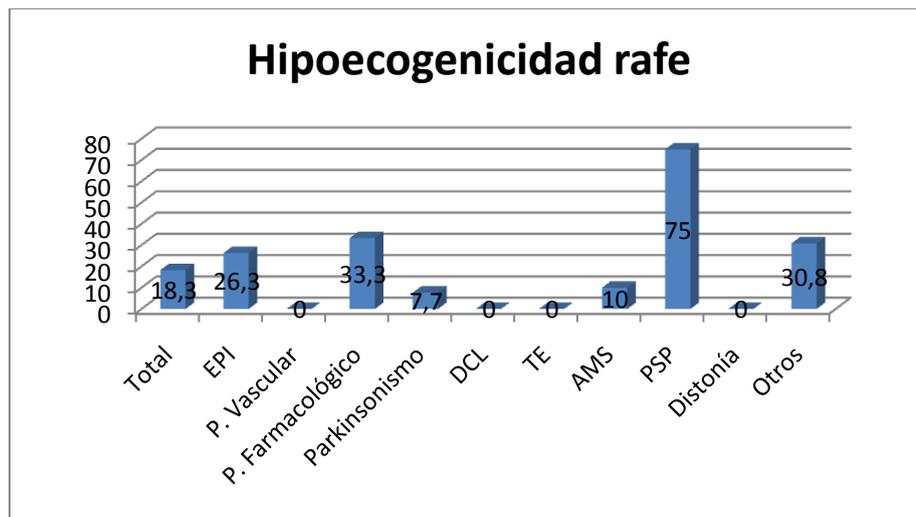


Figura 7. Frecuencia de hipoecogenicidad del núcleo del rafe en el total de pacientes y en cada uno de los diagnósticos clínicos. Nota: las cifras representan porcentajes.

- **Hiperecogenicidad del núcleo lenticular:**

La ecogenicidad del núcleo lenticular estaba aumentada en 30 pacientes (13.2 %) y, de forma bilateral, en 12 pacientes (5.3 %). Este porcentaje es significativamente más elevado en el grupo de pacientes con distonía (50%, n= 3; p=0.0001) y con AMS (80%). *Tabla 4, figura 8.*

Tabla 4. Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

	N	Buena ventana	n/N (%)
Total	291	228	30/228 (13,1)
EPI	118	99	8/99 (8,1)
P. vascular	6	4	1/4 (25)
P. Farmacológico	29	21	1/21 (4,8)
Parkinsonismo	22	13	2/13 (15,4)
DCL	7	4	1/4 (25)
TE	68	55	3/55 (5,5)
AMS	12	10	8/10 (80)
PSP	6	4	1/4 (25)
Distonía	6	3	3/6 (50)
Otros	17	12	2/12 (16,7)

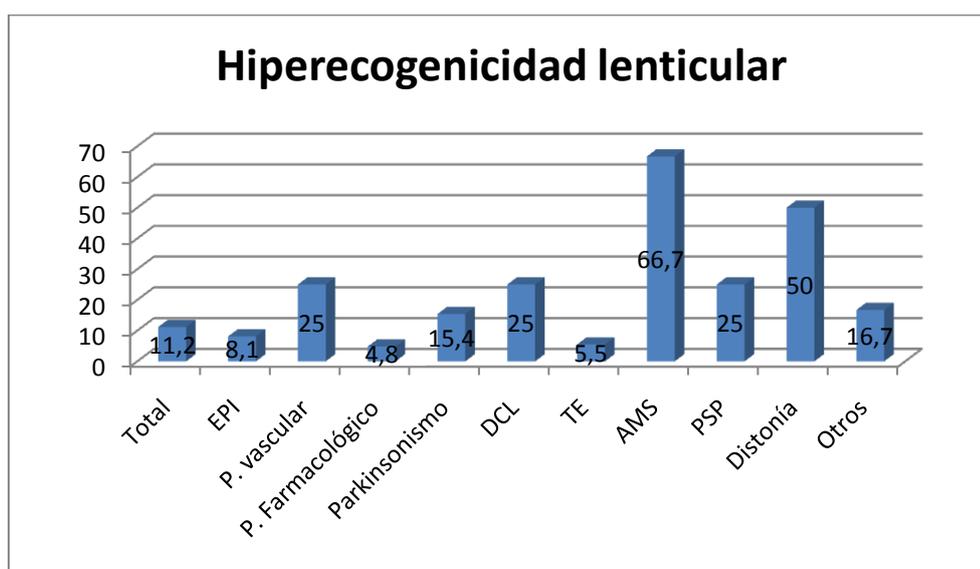


Figura 8. Frecuencia de la hiperecogenicidad del núcleo lenticular en el total de pacientes y en cada uno de los diagnósticos clínicos. Las cifras corresponden a porcentajes.

- **Dilatación del tercer ventrículo:**

Se encontró en 33 pacientes (14 %), siendo este porcentaje significativamente superior en los pacientes con AMS (4, 36,4 %) y con PSP (5, 100%); p= 0.008.

Tabla 5, figura 9.

Tabla 5. Dilatación del tercer ventrículo			
	N	Buena ventana	n/N (%)
Total	291	235	33/235 (14,3)
EPI	118	101	13/101 (12,9)
P.vascular	6	4	1/4 (25)
P. Farmacológico	29	21	1/21 (4,8)
Parkinsonismo	22	14	2/14 (14,3)
DCL	7	4	0/4 (0)
TE	68	56	4/56 (7,1)
AMS	12	11	4/11 (36,4)
PSP	6	5	5/5 (100)
Distonía	6	6	0/6 (0)
Otros	17	13	3/13 (23,1)

Tabla 5. Frecuencia de la dilatación del tercer ventrículo en el total de pacientes y en cada uno de los diagnósticos clínicos.

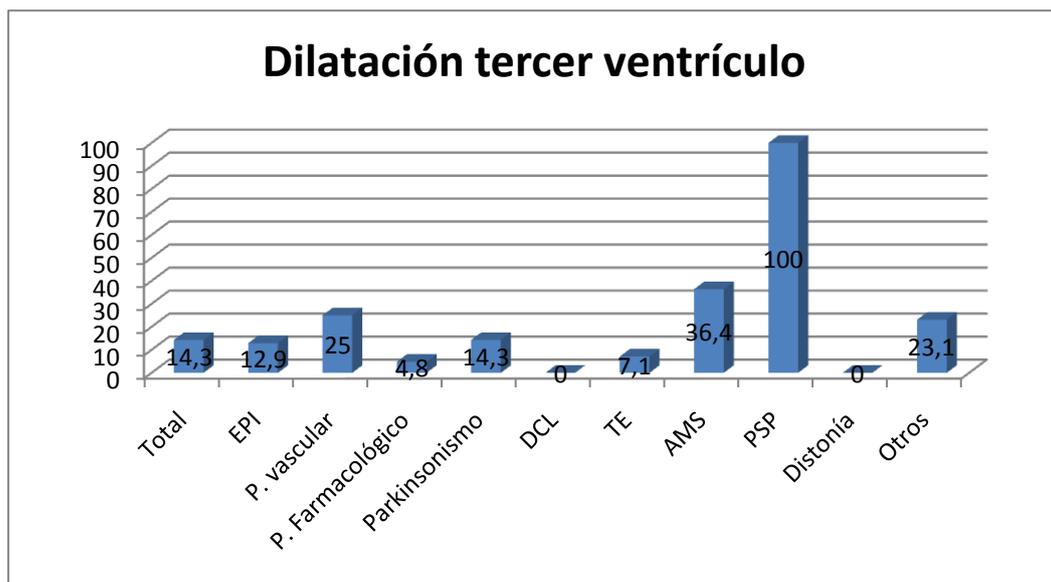


Figura 9. Frecuencia de la dilatación del tercer ventrículo en el total de pacientes y en cada uno de los diagnósticos clínicos. Las cifras corresponden a porcentajes.

- **Tamaño ventricular:**

En cuanto al tamaño de los ventrículos, se encontró una mediana de 0.31 [0.19-0.56] cm para el **tercer ventrículo** y de 1.53 [1.05-1.87] cm para los **ventrículos laterales**, siendo significativamente mayores estos tamaños en el grupo de PSP (tercer ventrículo 1.59 [1.25-1.63], ventrículos laterales 2.03 [1.94-2.05] y en el grupo de AMS (0.92 [0.43-1.2], ventrículos laterales 2.09 [2.00-2.15]; p= 0.017.

Tabla 6.

	Tercer ventrículo	Ventrículos laterales
Total	0.31 [0.19-0.56]	1.53 [1.05-1.87]
Parkinsonismo	0.25 [0.16-0.63]	1.54 [1.15-2.03]
EPI	0.31 [0.20-0.54]	1.4 [0.98-1.82]
P.vascular	0.47 [0.38-0.80]	1.91 [1.39-2.17]
TE	0.27 [0.16-0.54]	1.44 [0.95-1.76]
AMS	0.92 [0.43-1.2]	2.09 [2.00-2.15]
PSP	1.59 [1.25-1.63]	2.03 [1.94-2.05]
Distonía	0.22 [0.11-0.32]	1.22 [0.89-1.53]
DCL	0.45 [0.24-0.52]	1.91 [1.84-2.09]
Otros	0.36 [0.22-0.81]	1.73 [1.39-2.15]
P. Farmacológico	0.27 [0.20-0.39]	1.47 [1.00-1.68]

Tabla 6. Mediana del tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales en el total de pacientes y en cada uno de los grupos diagnósticos.

Conviene destacar que, algunos de los porcentajes de las diferentes variables ecográficas, deben ser interpretados con cautela debido al escaso número de pacientes con AMS, PSP y distonía; por ejemplo, en el caso de la hipoecogenicidad del rafe, se obtiene que un 75 % de pacientes con PSP, sin embargo, no podemos concluir, con los resultados de nuestro estudio, que la hipoecogenicidad del rafe pudiera ser un criterio de apoyo del diagnóstico de PSP. Se deberán realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

VI.I.III. UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO. CURVAS ROC.

Con el objetivo de encontrar un punto de corte para el tamaño de la hiperecogenicidad de la sustancia nigra como el más sensible y específico para realizar el diagnóstico de EPI, realizamos un análisis mediante **curvas ROC**.

Para la hiperecogenicidad de la SN, se encontró un punto de corte de 0.24 cm² en el lado derecho y de 0.23 cm² en el izquierdo como el más sensible (81 % derecho, 82 % izquierdo) y específico (91 % derecho, 89 % izquierdo) para predecir el diagnóstico de EP con un área bajo la curva de 0.86 y 0.87 (IC 0.80-0.92, p=0.0001 e IC 0.81-0.92, p= 0.0001, respectivamente). *Figura 10.*

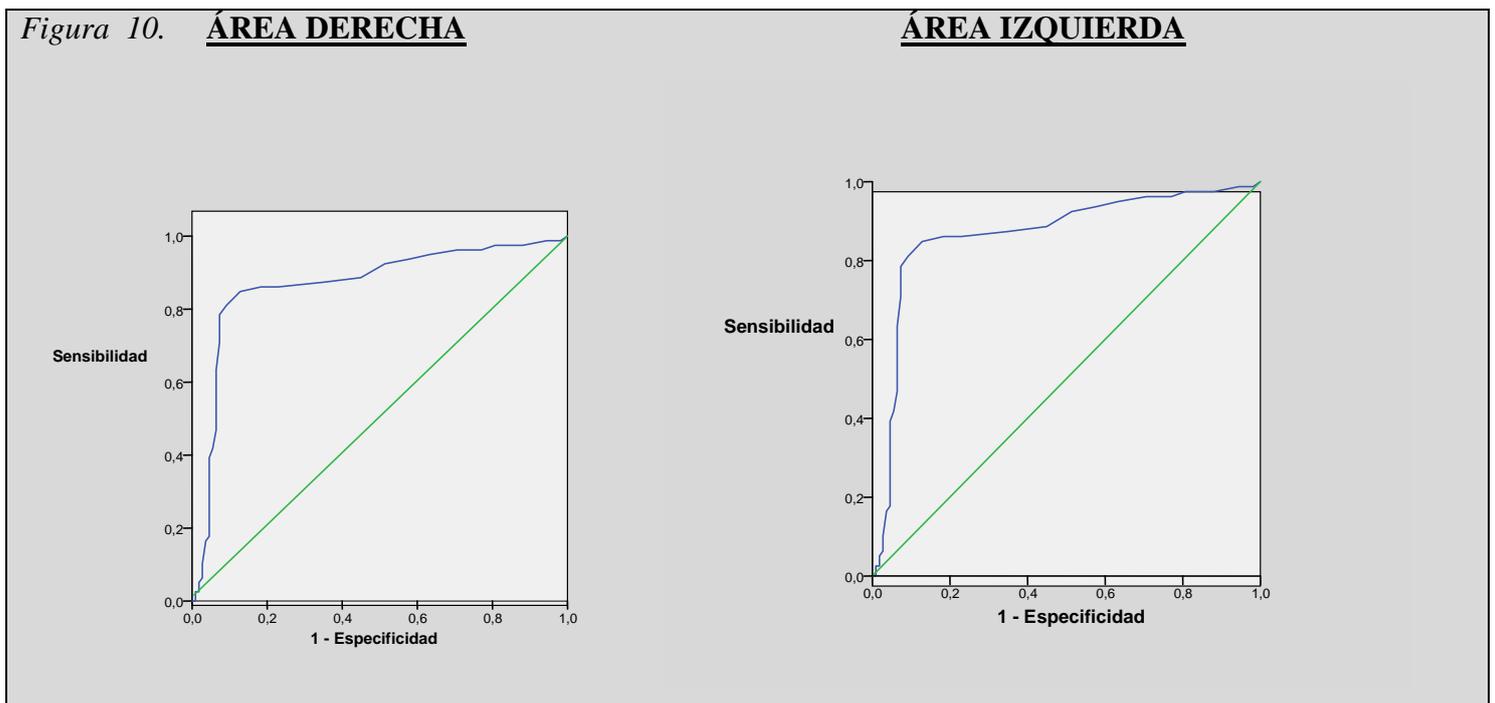


Figura 10. Curvas ROC. Se obtiene un punto de corte para la hiperecogenicidad de la SN, tanto del área derecha como de la izquierda, como el más sensible y específico para predecir el diagnóstico de EPI.

En cuanto al **tamaño del tercer ventrículo**, obtenemos un punto de corte de 1.00 cm (100% sensibilidad, 92 % especificidad) con un área bajo la curva de 0.98 en la PSP y de 1.09 cm (100% sensibilidad y 70 % de especificidad) con un área bajo la curva de 0.90 en la AMS. *Figura 11.*

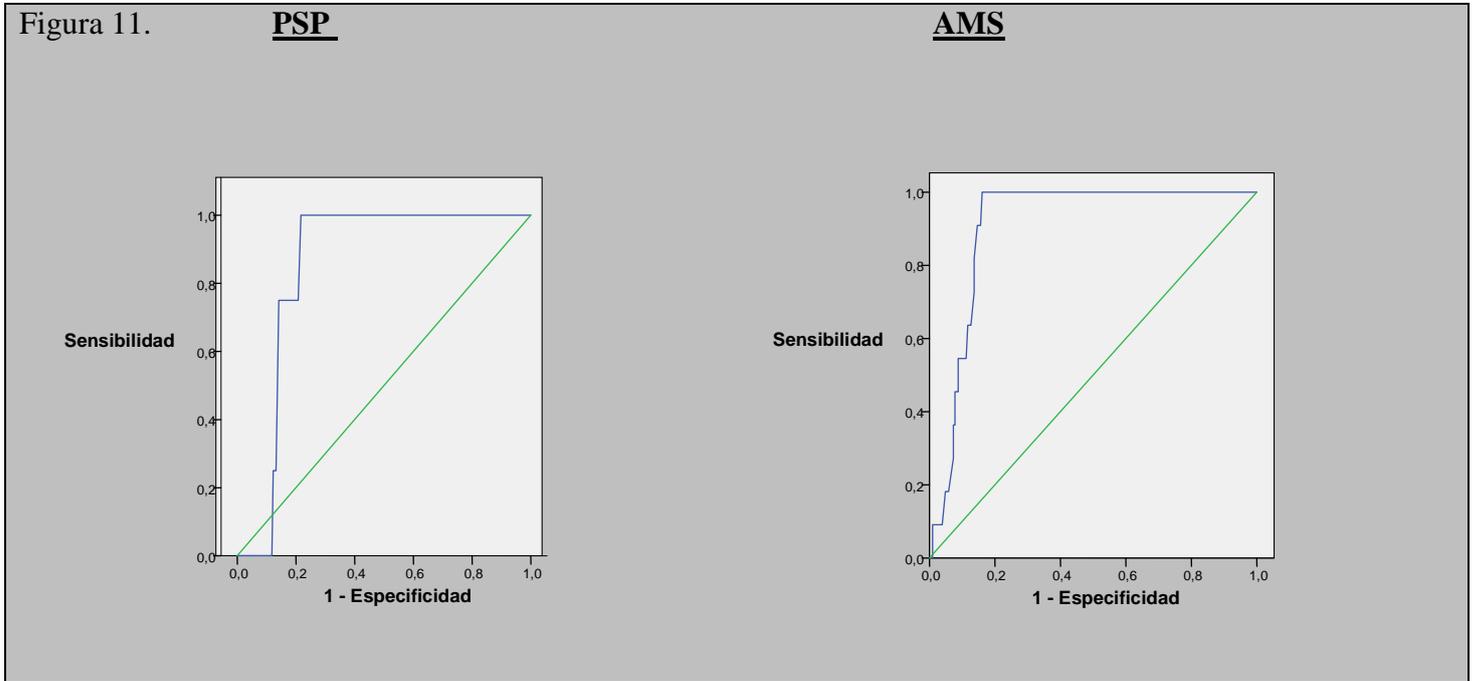


Figura 11. Curvas ROC. Se obtiene un punto de corte para el tamaño del tercer ventrículo como el más sensible y específico para predecir el diagnóstico de PSP y AMS.

En cuanto al **tamaño de los ventrículos laterales**, se obtiene un punto de corte de 1.9 cm (100 % de sensibilidad, 91 % especificidad), como el más sensible y específico para el diagnóstico de PSP, con un área bajo la curva de 0.86 (IC 0.8-0.9, $p=0.014$) y de 1.94 cm para diagnóstico de AMS (sensibilidad del 100%, especificidad del 84 %) con un área bajo la curva de 0.9 (IC 0.86-0.94, $p = 0.0001$). *Figura 12.*

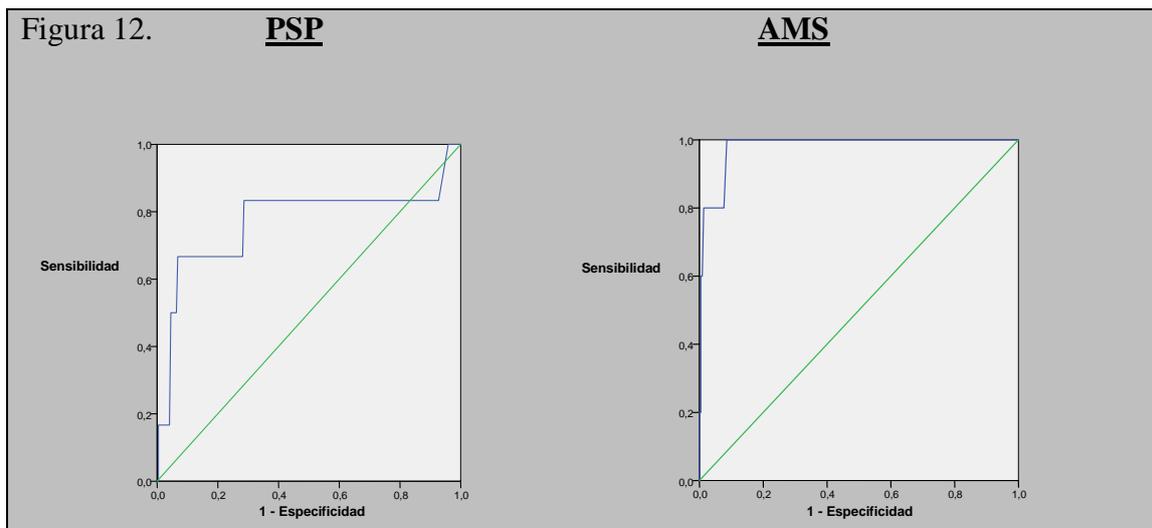


Figura 12. Curvas ROC. Se obtiene un punto de corte para el tamaño del asta frontal de los ventrículos laterales como el más sensible y específico para predecir el diagnóstico de PSP y AMS.

VI.IV. VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL CON RESPECTO AL DAT-SPECT

Como se ha descrito previamente en este texto, la imagen funcional como la tomografía computerizada de emisión de fotones simples (SPECT) es útil para detectar disfunción dopaminérgica, incluso en estadios preclínicos de la enfermedad. El DAT-SPECT es un método con una elevada sensibilidad (en torno al 100 %, según algunos estudios) para detectar déficits dopaminérgicos presinápticos; así, un DAT-SPECT alterado apoya el diagnóstico de EP, pero no es útil para el diagnóstico diferencial de la EP con los parkinsonismos atípicos, como la AMS, la PSP o la DCB.

Tres estudios han intentado correlacionar los resultados de la ultrasonografía transcraneal con los del DAT-SPECT (34-36). En dos de ellos no se encontró correlación entre la imagen del DAT-SPECT y la hiperecogenicidad de la SN en la EP, lo que sugeriría que la hiperecogenicidad de la SN no es el resultante de la

neurodegeneración, sino que iría más a favor de que el depósito de hierro en la SN es el factor responsable. Por el contrario, en el tercer estudio, sí que se encuentra una correlación inversa entre la señal del DAT-SPECT y la ecogenicidad de la SN, sugiriendo una lesión estructural (37).

En nuestra muestra, del total de pacientes, hemos analizado aquellos a los que se le había realizado un **DAT-SPECT** como parte del proceso diagnóstico, obteniendo un total de 47 pacientes (16.2 %). De ellos, 16 (34 %) son pacientes con EP; los diagnósticos clínicos en esta submuestra se distribuyen de la siguiente manera:

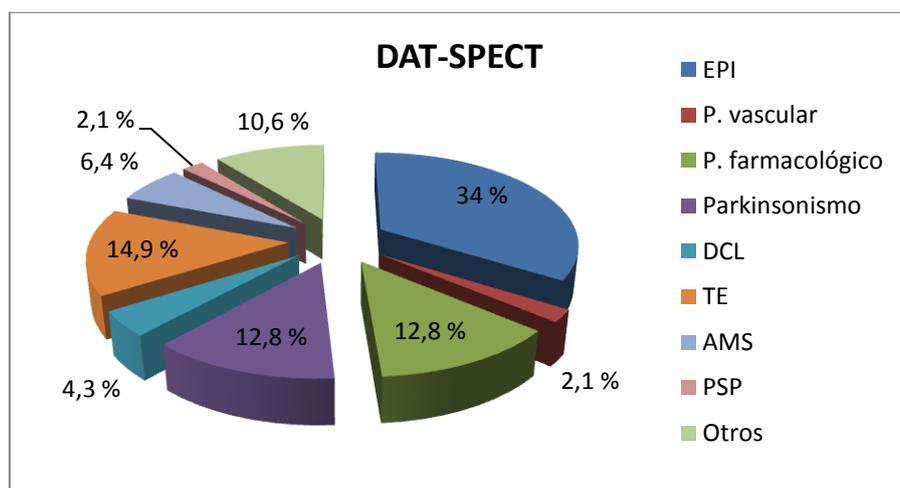


Figura 13. Distribución de los diagnósticos clínicos en pacientes sometidos a DAT-SPECT.

De ellos, 22 (46,8 %) presentaban un **DAT-SPECT alterado**:

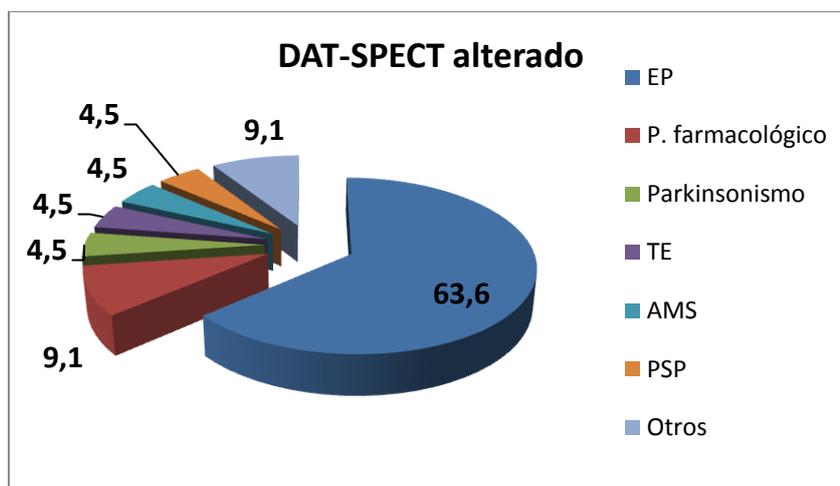


Figura 14. Distribución de los diagnósticos clínicos en pacientes con DAT-SPECT alterado.

Comparando, en este grupo de pacientes con alteración en el DAT-SPECT con aquellos con hiperecogenicidad de la SN en la sonografía transcraneal, utilizando una tabla de contingencia, obtenemos que un total de 19 pacientes con el DAT-SPECT alterado, de los que 10 también tienen hiperecogenicidad de la SN. Los otros 9 corresponden a: 6 EPI, 1 depresión, 1 síndrome X frágil y 1 AMS. 15 pacientes tienen un DAT-SPECT normal, de los cuales 14 tienen un DTC normal y uno tiene hiperecogenicidad de la SN (parkinsonismo farmacológico) $p= 0.004$. *Tabla 7.*

HIPERECOGENICIDAD SN	DAT-SPECT		
	Alterado	Normal	
Si	10	1	11
No	9	14	23
	19	15	34

Tabla 7. Comparación, mediante una tabla de contingencia, entre los pacientes con DAT-SPECT alterado y con hiperecogenicidad de la SN en la sonografía transcraneal.

A continuación, nos hemos planteado analizar la **validez y seguridad de la ultrasonografía transcraneal con respecto al DAT-SPECT** en nuestra muestra de pacientes.

Con el fin de determinar la **validez** (sensibilidad y especificidad) y **seguridad** (valores predictivos positivos y negativos) de la **sonografía transcraneal** en nuestra muestra de pacientes para establecer el diagnóstico de EP, realizamos un análisis mediante tablas de contingencia, donde se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el diagnóstico clínico de EPI (en columnas). El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo).

En primer lugar, obtuvimos, mediante una tabla de contingencia, el número de verdaderos positivos/negativos y falsos positivos/negativos, al utilizar la sonografía transcraneal para el diagnóstico de EPI:

		EPI		Total
		SI	NO	
HiperecoSN	SI	84	23	107
	NO	12	97	109
Total		96	120	216

Tabla 8. Tabla de contingencia Hiperecogenicidad de la SN/Diagnóstico clínico de EP. $p= 0.0001$.

El análisis de la validez de la sonografía transcraneal para el diagnóstico de EP, puede obtenerse calculando los valores de **sensibilidad** (probabilidad de que, para un sujeto con EPI, se obtenga hiperecogenicidad de la SN; la sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del DTC para detectar la enfermedad) y **especificidad** (la probabilidad de que para un sujeto sin EPI se obtenga un resultado negativo (ecogenicidad normal de la SN), es decir, la capacidad para detectar a los sanos. Los resultados han sido los siguientes:

Sensibilidad = $\frac{VP}{VP+FN} = \frac{84}{84+12} = 0.875$
Especificidad = $\frac{VN}{VN+FP} = \frac{97}{97+23} = 0.808$
Valor predictivo positivo = $\frac{VP}{VP+FP} = \frac{84}{84+23} = 0.785$
Valor predictivo negativo = $\frac{VN}{VN+FN} = \frac{97}{97+12} = 0.889$
p= 0.0001

Repetimos la misma operación para determinar la **validez** y **seguridad** del **DAT-SPECT** en nuestra muestra de pacientes para establecer el diagnóstico de EP, obteniendo los siguientes resultados:

		EPI		Total
		SI	NO	
DAT-SPECT alterado	SI	14	8	22
	NO	1	22	23
Total		15	30	45

Tabla 9. Tabla de contingencia DAT-SPECT alterado/ Diagnóstico clínico de EPI.

Sensibilidad = $\frac{VP}{VP+FN} = \frac{14}{14+1} = 0.933$
Especificidad = $\frac{VN}{VN+FP} = \frac{22}{22+8} = 0.733$
Valor predictivo positivo = $\frac{VP}{VP+FP} = \frac{14}{14+8} = 0.636$
Valor predictivo negativo = $\frac{VN}{VN+FN} = \frac{22}{22+1} = 0.95$
P=0.0001

Así pues, podemos resumir estos hallazgos, diciendo que, en nuestra muestra de pacientes, **la sonografía tras craneal, presenta una validez y seguridad similares al DAT-SPECT, con una especificidad y un valor predictivo positivo mayor que el DAT-SPECT y una sensibilidad y un valor predictivo negativo ligeramente inferiores.**

	DTC	DAT-SPECT
Sensibilidad	87.5 %	93.3 %
Especificidad	80.8%	73.3 %
Valor predictivo positivo	78.5 %	63.6 %
Valor predictivo negativo	88.9 %	95 %

VII.DISCUSIÓN

VII.DISCUSIÓN

El trabajo que presentamos demuestra que la ultrasonografía transcraneal constituye una técnica de fácil manejo, inocua y de bajo coste económico mediante la cual resulta muy sencillo identificar estructuras tales como la sustancia nigra.

En este estudio se demuestra su utilidad en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de los trastornos del movimiento, obteniendo unas medidas de la SN útiles para predecir el diagnóstico de EPI, así como del tamaño del tercer ventrículo y ventrículos laterales para predecir el diagnóstico de PSP y AMS. Además analizamos la validez y seguridad de la sonografía transcraneal en nuestra muestra de pacientes y en comparación con el DAT-SPECT.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, como los parkinsonismos vasculares o los atípicos, se basa en criterios clínicos, lo que puede plantear dificultades en el diagnóstico inicial de estas patologías y en el diagnóstico diferencial, siendo difícil, en muchas ocasiones, realizar un diagnóstico precoz de certeza. Por otra parte, cuando aparecen los primeros síntomas motores de la EP, más del 50 % de las neuronas dopaminérgicas de la SN han degenerado; esto, junto con el hecho de que hasta el 25 % de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Parkinson por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, no cumplen criterios anatomopatológicos de dicha entidad, hace que sean necesarias técnicas complementarias que permitan establecer un diagnóstico fiable en fases precoces de la enfermedad.

En los últimos años, los avances en neurogenética y neuroimagen funcional han demostrado que tienen cierta utilidad en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, sin embargo la alteración de dichas pruebas se produce en fases relativamente avanzadas de la enfermedad, no permitiendo un diagnóstico precoz, por lo que la clínica sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de los trastornos del movimiento.

En los últimos años, diversos estudios se han centrado en la utilización de la ultrasonografía transcraneal para el estudio de los trastornos del movimiento, no sólo de la SN sino también del núcleo lenticular, los núcleos del rafe y el tamaño ventricular. En cuanto al área de hiperecogenicidad de la SN, la mayoría de autores utilizan métodos cuantitativos. El área considerada “Normal” es, habitualmente, $< 0.2 \text{ cm}^2$ y un área superior a 0.25 cm^2 se considera “patológica” en la mayoría de estudios, pero los valores de normalidad no han sido bien establecidos.

De acuerdo con nuestros resultados, podemos establecer unos puntos de corte para realizar el diagnóstico de EP y diferenciarlo de otros parkinsonismos, con una elevada sensibilidad y especificidad. Es importante recordar la importancia de contrastar el resultado de la sonografía transcraneal con la información clínica con el fin de realizar un diagnóstico correcto.

De acuerdo con otros estudios, en nuestra muestra, la hiperecogenicidad de la SN bilateral asimétrica es más frecuente y muestra mayores áreas en los pacientes con EP que en el resto de trastornos del movimiento. La hiperecogenicidad del núcleo lenticular es más frecuente en pacientes con distonía y los pacientes con AMS y PSP muestra un mayor tamaño del tercer ventrículo que el resto de grupos. La hipoecogenicidad del rafe es más frecuente en pacientes con EP que en otros trastornos del movimiento.

Por otra parte, el DAT-SPECT, con una elevada sensibilidad para detectar alteraciones presinápticas de la vía nigroestriatal, es, hoy en día, la técnica complementaria más comúnmente utilizada cuando existen dudas diagnósticas en los parkinsonismos, sin embargo, no es útil para diferenciar la EP de los parkinsonismos atípicos, y su coste es elevado y no está a disposición de todos los profesionales; por ello, consideramos de gran interés estudiar la validez de esta técnica en nuestros pacientes y compararla con la sonografía transcraneal; como se puede observar en los resultados previamente expuestos, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de ambas técnicas es similar, siendo incluso superior la especificidad y el valor predictivo negativo en el caso de la sonografía transcraneal.

Todos estos hallazgos apoyan el uso de la sonografía transcraneal para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la EPI y otros trastornos del movimiento, por tratarse de una técnica sencilla, barata y fiable; otro dato de gran interés, es su estabilidad a lo largo de la enfermedad: a diferencia de otras técnicas como el DAT-SPECT, la hipercogenicidad de la SN no se correlaciona con el estadio de la enfermedad, lo que hace que sea una técnica útil para el diagnóstico precoz e, incluso, para el diagnóstico presintomático.

No obstante, es necesaria la realización de estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1.- Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten afirmar que la ultrasonografía transcraneal puede constituir una técnica complementaria de notable utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento.

En nuestra muestra de pacientes, la hiperecogenicidad de la SN es más frecuente y su área es mayor en los pacientes con EPI que en el resto de diagnósticos clínicos. La hipogenicidad del rafe es más frecuente en pacientes con EPI y PSP y la hiperecogenicidad lenticular en pacientes con distonía. Los pacientes con PSP y MSA presentan mayor tamaño ventricular que el resto de pacientes.

Las curvas ROC mostraron unos puntos de corte útiles para predecir, de una forma fiable, la EPI, la PSP y la AMS.

2.- Mediante este trabajo también ha sido posible comprobar que la ultrasonografía transcraneal constituye una técnica fiable en comparación a las técnicas de neuroimagen comúnmente empleadas.

En efecto, la ultrasonografía transcraneal presenta una elevada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de EP, siendo estos valores similares a los del DAT-SPECT en nuestra muestra de pacientes. Estos hallazgos apoyan el uso de la sonografía transcraneal como técnica **complementaria** en el diagnóstico de los trastornos del movimiento.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX.BIBLIOGRAFÍA

1. Parkinson's Disease and Movement Disorders. J. Jankovic, E. Tolosa. Third Edition.
2. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. K Ray Chaudhuri, Anthony HV Schapira. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–74.
3. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. *Mov Disord.* 2003 May; 18(5):467-86.
4. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verny M, Chaudhuri KR, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RK. *Neurology.* 1996 Apr; 46(4):922-30.
5. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. *J Neurol Sci.* 1999 Feb 1; 163(1):94-8. Review.
6. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, Kaufmann H, Klockgether T, Lang A, Lantos P, Litvan I, Mathias C, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning G. *Clin Auton Res.* 1998 Dec;8(6):359-62. Review.
7. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1992; 55:181-184.
8. The pathology of parkinsonism. *Movement disorders*, 1987.
9. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. Kato N, Arai K, Hattori T. *J Neurol Sci* 2003; 210: 57-60
10. T2*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP. *Neurology* 2002; 59: 1265-7
11. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. *J Neural Transm* 2003; 110: 151-69.
12. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. *Neurology* 2000; 54: 697-702.

13. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. Marshall V, Grosset D. *MOv Disord* 2003; 18:1415-23. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. Piccini P, Whone A. Piccini et al. *Lancet Neurolo* 2004; 3:284-90.
14. Diagnostic and Pathophysiological Impact of MyocardialMIBG Scintigraphy in Parkinson's Disease. Jörg Spiegel. *Parkinsons Dis.* 2010; 2010:295346. Epub 2009 Dec 22.
15. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (Suppl 3): S225-8.
16. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 247-50.
17. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Verbitsky M, Kisselev S, Ross BM, Louis ED, Comella CL, Colcher A, Jennings D, Nance MA, Bressman S, Scott WK, Tanner C, Mickel SF, Andrews HF, Waters CH, Fahn S, Cote LJ, Frucht SJ, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Caccappolo E, Ottman R, Clark LN, Marder KS. Motor phenotype of LRRK2 G2019S Carriers in early-onset Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1517-22.
18. Shulman JM, De Jager PL. Evidence for a common pathway linking neurodegenerative diseases. *Nat Genet.* 2009 Dec; 41(12):1261-2.
19. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec; 41(12) 1303-07.
20. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozzi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec; 41 (12): 1308.
21. Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H., and Reiners, K. (1995). Degeneration of the substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 45, 182-184.
22. Berg, D., Siefker, C., and Becker, G. (2001). Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J. Neurol.* 248, 684-689.
23. Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., Benz, P., Jost, W., Reiners, K., and Lange K.W. (1999). Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 53, 1026-1031.

24. Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M., and Becker, G. (2005). Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20, 383-385.
25. Godau, J., Wevers, A.K., Gaenslen, A., Di Santo, A., Liepelt, I., Gasser, T., and Berg, D. (2008). Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 7, 782-789.
26. Nauman, M., Becjer, G., Toyka, K.V., Supprian, T., and Reiners, K. (1996). Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 47, 1284-1290.
27. Walter, U., Krolkowski, K., Tarnacka, B., Benecke, R., Czlonkowska, A., and Dressler, D. (2005). Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson's disease. *Neurology* 64, 1726-1732.
28. Berg, D., Godau, J., and Walter, U. (2008). Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 7, 1044-1055.
29. Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., and Berg, D. (2007a). Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound Med Biol.* 33, 15-25.
30. Van De loo, S., Walter, U., Behnke, S., Hagenah, J., Lorenz, M., Sitzer, M., Hilker, R., and Berg, D. (in press). Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*
31. Sloloudik, D., Fadrná, T., Bártová, P., Langová, K., Ressner, P., Zapletalová, O., Hlustík, P., Herzig, R., and Kannovsky, P. (2007). Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol.* 33, 1347-1352.
32. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavía J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. *Lancet Neurol.* 2010 Nov; 9(11):1070-7.
33. Transcranial sonography and [123I] FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. Spiegel J, Hellwig D, Möllers MO, Behnke S, Jost W, Fassbender K, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. *Brain.* 2006 May; 129(Pt 5):1188-93. Epub 2006 Mar 2.
34. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. *Mov Disord.* 2008 Feb 15; 23(3):405-10.
35. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. *Mov Disord.* 2009 Aug 15; 24(11):1669-75.

36. Brain (2006), 129, 1188–1193. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. Jorg Spiegel, Dirk Hellwig, Marc-Oliver Mo llers, Stefanie Behnke, Wolfgang Jost, Klaus Fassbender, Samuel Samnick, Ulrich Dillmann, Georg Becker and Carl-Martin Kirsch); Mov Disord. 2009 Aug 15; 24(11):1669-75. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J.)

X. ANEXOS.

X. ANEXOS

ANEXO I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (*Litvan y col., 2003*)

DIAGNÓSTICO DE PARKINSONISMO:

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

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

CARACTERÍSTICAS QUE TIENDEN A EXCLUIR LA ENFERMEDAD DE PARKINSON COMO CAUSA DEL PARKINSONISMO

- Historia de ictus de repetición con lenta progresión de los rasgos parkinsonianos
- Historia definida de Encefalitis
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- > 1 pariente afecto
- Remisión sostenida
- Rasgos exclusivamente unilaterales tras 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disautonomía severa precoz
- Demencia severa precoz
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o una hidrocefalia comunicante en pruebas de neuroimagen
- Respuesta negativa a altas dosis de levodopa (excluyendo malabsorción)

- Exposición a MPTP

CARACTERÍSTICAS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se requieren ≥ 3 para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson definida:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente afectando predominantemente el lado de inicio sintomático
- Excelente (70-100%) respuesta a la levodopa
- Corea inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa durante ≥ 5 años
- Evolución ≥ 10 años

ANEXO II: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS–SPSP) (Litvan et cols. 1996).

- ***PSP posible:***
 - *Criterios de inclusión obligatorios:* enfermedad progresiva, edad de inicio igual o superior a los 40 años, parálisis de la mirada vertical o enlentecimiento de los movimientos sacádicos verticales e inestabilidad postural con caídas en el primer año de inicio de la enfermedad, no evidencia de otra enfermedad que pueda explicar estos síntomas (criterios de exclusión).
 - *Criterios de exclusión:* historia de encefalitis reciente, síndrome de la mano alien, déficits sensitivos corticales, atrofia focal frontal o temporoparietal, alucinaciones o ilusiones no relacionadas con la terapia dopaminérgica, demencia cortical tipo Alzheimer, síntomas cerebelosos precoces prominentes o disautonomía inexplicable.
 - *Hallazgos que apoyan el diagnóstico:* rigidez o acinesia simétrica, de predominio proximal, postura cervical anómala, especialmente retrocolis, , falta de respuesta del parkinsonismo a la levodopa, disfagia o

y disfagia precoces, deterioro cognitivo de inicio precoz, incluyendo dos o más de los siguientes: apatía, alteración del pensamiento abstracto, disminución de la fluencia verbal, comportamiento por imitación o signos de liberación frontal.

- **PSP probable:**
 - *Criterios de inclusión obligatorios:* enfermedad progresiva, edad de inicio igual o superior a los 40 años, parálisis de la mirada vertical o enlentecimiento de los movimientos sacádicos verticales e inestabilidad postural con caídas en el primer año de inicio de la enfermedad, no evidencia de otra enfermedad que pueda explicar estos síntomas (criterios de exclusión).

- **PSP definitiva:**
 - *Criterios de inclusión obligatorios:* PSP clínicamente probable o posible con evidencia histopatológica de PSP típica.

ANEXO III: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ATROFIA MULTISISTEMA.

Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. (Gilman y cols. 1999).

- **Atrofia multisistema probable:**

Enfermedad de inicio en el adulto (a partir de los 30 años), progresiva, esporádica, que se caracteriza por:

 - *Disfunción autonómica* incluyendo incontinencia urinaria (incapacidad para el control de la eliminación de orina por la vejiga, con disfunción eréctil en hombres) o disminución en la presión arterial con el ortostatismo después de 3 minutos de bipedestación de, al menos, 30 mmHg de presión sistólica o 15 de diastólica y
 - *Parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa* (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o
 - *Síndrome cerebeloso* (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de extremidades o disfunción oculomotora cerebelosa).

- ***Atrofia multisistema posible:***

Enfermedad de inicio en el adulto (a partir de los 30 años), progresiva, esporádica, que se caracteriza por:

- *Parkinsonismo* (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) **o**
- *Síndrome cerebeloso* (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de extremidades o disfunción oculomotora cerebelosa) **y**
- Al menos una característica sugestiva *de disfunción autonómica* (urgencia miccional inexplicable por otra causa, vaciado vesical incompleto o frecuente, disfunción eréctil en hombres o disminución en la presión arterial con el ortostatismo significativa pero que no cumple el criterio de la AMS probable) **y**
- Al menos uno de los hallazgos adicionales descritos en la siguiente lista.

- **Datos adicionales de posible AMS:**

- *AMS-P o AMS-C posible:*
 - Signo de Babinski con hiperreflexia
 - Estridor
- *AMS-P posible:*
 - Parkinsonismo rápidamente progresivo
 - Pobre respuesta a la levodopa
 - Inestabilidad postural en los 3 primeros años del inicio motor
 - Ataxia de la marcha, disartria cerebelosa o disfunción oculomotora cerebelosa.
 - Disfagia dentro de los 5 primeros años desde el inicio del déficit motor
 - Atrofia en la RM en el putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo.
 - Hipometabolismo en el PET con fluorodeoxiglucosa en el putamen, tronco encefálico o cerebelo.
- *AMS-C posible:*
 - Parkinsonismo (bradicinesia y rigidez)
 - Atrofia en la RM en el putamen, pedúnculo cerebeloso medio o protuberancia.
 - Hipometabolismo en el PET con fluorodeoxiglucosa en el putamen.
 - Denervación presináptica del sistema dopaminérgico nigroestriatal en el SPECT o PET.

ANEXO IV: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEGENERACIÓN CORTICOBASAL.

(Lang y cols. 1998)

- **Criterios de inclusión:**
 - Rigidez asociada a uno de los siguientes signos corticales: apraxia, déficit sensitivo cortical o mano alien) •
 - Rigidez asimétrica, distonía y mioclonias reflejas focales.

- **Criterios de exclusión:**
 - Demencia precoz, parálisis de la mirada vertical, temblor de reposo, disautonomía sever, falta de respuesta a levodopa, lesiones en la neuroimagen que sugieran otra patología.

XI. LISTADO DE ABREVIATURAS

XI. LISTADO DE ABREVIATURAS

AMS: atrofia multisistémica

DCB: degeneración córticobasal

DCL: demencia por cuerpos de Lewy

DTC: doppler transcraneal

EPI: enfermedad de Parkinson Idiopática

PSP: parálisis supranuclear progresiva

SN: sustancia nigra

TE: temblor esencial

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo