



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# TESIS DOCTORAL

## APLICACIONES DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

**Doctoranda:**

Lourdes Ispierto González

**Director:**

Antoni Dávalos Errando

**Tutor:**

Antoni Dávalos Errando

Programa de Doctorado en Medicina. Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2020



Universitat Autònoma  
de Barcelona



## AGRADECIMIENTOS

Éste es, sin duda, el apartado de esta tesis que más me ha costado redactar pues no es fácil resumir en apenas unas líneas la gratitud que siento hacia todas esas personas que han creído en mí y lo han hecho posible.

En primer lugar, quiero darle las gracias a mi director de tesis, el Dr. Dávalos. Gracias por enseñarme, desde que era residente y sabía aún muy poco acerca de lo que significa ser médico, a ser responsable, disciplinada, a entender la rigurosidad del método científico y a tener inquietud por aprender cosas nuevas cada día. Gracias por transmitirme todo tu conocimiento pero también por la paciencia y comprensión demostrada en mis momentos difíciles, por la confianza depositada en mí desde el principio y por tu enorme generosidad. Me siento muy afortunada por haber tenido la oportunidad de trabajar en tu equipo y siempre serás un referente para mí.

Quiero agradecerle también al Dr. Ramiro Álvarez el haberme transmitido la inquietud por el mundo de las neurodegenerativas hace ya unos cuantos años. Gracias por enseñarme a trabajar con tesón para obtener buenos frutos, por ser un ejemplo de perseverancia y constancia y por transmitirme infinidad de conocimientos del “oficio de neurólogo” que nunca encontraré en los libros. Gracias también por compartir conmigo tantas guardias “horribilis” sin dormir y hacerlo siempre con una energía incombustible. Y, por supuesto, gracias en el terreno personal, por estar ahí para escucharme cuando acechaban los problemas y las dudas. ¡Aún nos quedan muchos retos por cumplir!

Gracias también a la Dra. Lola Vilas por acompañarme desde hace ya unos cuantos años en la “locura” de la ecografía transcraneal, por haber confiado en mí cuando empezábamos a “trastear” con el ecógrafo. Gracias por transmitirme tu energía y tus inquietudes en el ámbito de la investigación, por enseñarme que la disciplina y la constancia son claves para el éxito. Gracias por ser la mejor compañía que hubiera podido tener en los congresos (aun recuerdo la cena a base de pan y fuet...) y por animarme cuando florecían mis inseguridades.

No podía dejar de agradecer también a la persona que mejor me conoce del hospital, la Dra. Laia Grau, mi co-R. Simplemente gracias por estar siempre ahí, desde el principio, con tu positivismo, tu empatía y tu generosidad infinita.



Por supuesto, quiero transmitir también mi agradecimiento a todas y cada una de las personas del Servicio de Neurología de Can Ruti (incluyendo, por supuesto, a los residentes). Cuando decidí hacer la residencia en nuestro hospital lo hice porque intuí que el ambiente de trabajo de todo el equipo era genial, y hoy puedo decir que no me equivoqué. Además de haberme aportado muchos conocimientos a nivel profesional en todos estos años, me habéis demostrado ser grandes personas.

No puedo olvidarme tampoco de mis compañeros de BSA (Anna, Albert, “las chicas de El Carme”...). Allí aprendí a sobrevivir en la Neurología “de batalla” y no hubiera sido nada fácil si no hubiera estado rodeada de personas como vosotros, siempre dispuestos a ayudar y, por qué no, a echarnos unas risas de vez en cuando.

Gracias evidentemente a las personas más importantes de mi vida. A mis padres, por transmitirme la pasión por la lectura, por enseñarme que en la vida hay que trabajar duro para conseguir los logros que uno se proponga (“la suerte no existe, el esfuerzo sí”) pero por enseñarme también que las alegrías más grandes de la vida posiblemente las encontraré en casa, con los míos. Mamá, allí donde estés quiero que sepas que tu esencia está presente en mí; sé que te hubiera encantado disfrutar de este momento con nosotros pero espero que, desde tu lugar, te sientas orgullosa de mí. Papá, gracias por acudir a hacer de canguro o taxista siempre que te hemos necesitado, sin tener nunca un “no” por respuesta. Agradezco también a mi hermana por estar ahí y, sin apenas ser consciente de ello, haberme apoyado en mis propósitos. A Martina, por entender a tu manera mis ausencias porque “mamá está haciendo la tesis”. A Magda por organizarle fiestas “pijama” cuando tenía que encerrarme a escribir. Y, sobre todo, a Jorge, por quererme como soy, por apoyarme y hacerme olvidar mis inseguridades, por todos los fines sin planes “por culpa” de esta tesis, por tu paciencia infinita y por ser el mejor compañero de viaje.

El mayor agradecimiento va dedicado sin duda a los pacientes y sus familiares, son un ejemplo de paciencia y altruismo y sin ellos sería imposible seguir avanzando en la investigación.





## LISTADO DE ABREVIATURAS

**ADC:** coeficiente de difusión aparente

**AMS:** atrofia multisistema

**DCB:** degeneración corticobasal

**DCL:** demencia con cuerpos de Lewy

**EA:** enfermedad de Alzheimer

**ESNCH:** *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics*

**EP:** enfermedad de Parkinson

**E:** especificidad

**FA:** anisotropía fraccional

**MD:** difusividad media

**MDS:** Movement Disorders Society

**MIBG:** meta-yodo-bencil-guanidina

**NINDS-SPSP:** *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP*

**NR:** núcleo rojo

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**PS:** parkinsonismos secundarios

**PSP:** parálisis supranuclear progresiva

**RM:** resonancia magnética

**S:** sensibilidad

**SCB:** síndrome corticobasal

**SGT:** síndrome de Gilles de la Tourette

**SN:** sustancia negra

**SPECT:** tomografía por emisión de fotón único

**TC:** tomografía computerizada

**TE:** temblor esencial

**TOC:** trastorno obsesivo-compulsivo

**UK-PDSBB:** *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*

**UPDRS-III:** Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte III

**UTM:** Unidad de Trastornos del Movimiento

**VPN:** valor predictivo negativo

**VPP:** valor predictivo positivo

**Vlat:** ventrículo lateral

**IIIv:** tercer ventrículo



## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	<b>15</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>21</b>
1.1. <u>Sección I: Los trastornos del movimiento</u> .....	23
1.1.1. Enfermedad de Parkinson .....	24
1.1.2. Otros parkinsonismos .....	27
1.1.2.1. Parkinsonismos secundarios .....	28
1.1.2.2. Parkinsonismos atípicos .....	31
1.1.2.3. Otros parkinsonismos neurodegenerativos .....	46
1.1.3. Otros trastornos del movimiento hiperkinéticos .....	47
1.1.3.1. Temblor .....	47
1.1.3.2. Tics y síndrome de Gilles de la Tourette .....	51
1.2. <u>Sección II: Técnicas de neuroimagen convencional en el diagnóstico de los trastornos del movimiento</u> .....	56
1.2.1. Técnicas de neuroimagen estructural basadas en RM .....	56
1.2.2. Técnicas de neuroimagen funcional .....	63
1.3. <u>Sección III: La sonografía transcraneal en el estudio de los trastornos del movimiento</u> .....	69
1.3.1. Trasfondo histórico .....	69
1.3.2. Metodología y técnica del estudio sonográfico .....	70
1.3.2.1. Equipamiento y consideraciones técnicas .....	71
1.3.2.2. Metodología de estudio .....	72
1.3.3. Limitaciones de la ultrasonografía transcraneal .....	84
1.3.4. Hallazgos de interés en los trastornos del movimiento .....	85
1.3.4.1. Enfermedad de Parkinson .....	85
1.3.4.2. Parkinsonismos atípicos .....	87
1.3.4.3. Parkinsonismos secundarios .....	90
1.3.4.4. Otros trastornos del movimiento .....	92
1.3.4.5. Hallazgos sonográficos en otras patologías .....	94
<b>2. Justificación</b> .....	<b>97</b>
<b>3. Hipótesis</b> .....	<b>103</b>
<b>4. Objetivos</b> .....	<b>107</b>

4.1.	Objetivo principal . . . . .	109
4.2.	Objetivos secundarios . . . . .	109
<b>5.</b>	<b>Métodos . . . . .</b>	<b>111</b>
5.1.	Metodología común de estudio sonográfico . . . . .	113
5.2.	Metodología común de recogida de variables sonográficas y clínicas . . . . .	117
5.3.	Análisis estadístico . . . . .	118
<b>6.</b>	<b>Resultados . . . . .</b>	<b>121</b>
6.1.	<u>Investigación 1:</u> Evaluación de la utilidad de la sonografía transcraneal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson en la práctica diaria de una Unidad de Trastornos del Movimiento . . . . .	123
6.1.1.	Estudio sonográfico transcraneal en un grupo control para determinación de los valores de normalidad y rango patológico de las variables sonográficas de estudio . . . . .	125
6.1.2.	Estudio sonográfico transcraneal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson con otros subgrupos de pacientes con diagnóstico ya establecido en la práctica clínica diaria de una unidad de trastornos del movimiento . . . . .	131
6.1.3.	Aplicación de la sonografía transcraneal para el diagnóstico diferencial en un subgrupo de pacientes con parkinsonismo y/o temblor sin diagnóstico establecido . . . . .	151
6.2.	<u>Investigación 2:</u> Análisis de la asociación entre los hallazgos ecográficos en la enfermedad de Parkinson y algunos parámetros clínicos . . . . .	163
6.3.	<u>Investigación 3:</u> Utilidad de la sonografía transcraneal para la comprobación postoperatoria precoz de un adecuado implante de electrodos de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson. Comparación con técnicas de neuroimagen convencional . . . . .	191
6.4.	<u>Investigación 4:</u> Hallazgos por sonografía transcraneal en el síndrome de Gilles de la Tourette . . . . .	203
<b>7.</b>	<b>Discusión . . . . .</b>	<b>219</b>

7.1.	Consideraciones generales . . . . .	221
7.2.	<u>Investigación 1: Evaluación de la utilidad de la sonografía transcraneal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson en la práctica diaria de una unidad de trastornos del movimiento . . . . .</u>	223
7.2.1.	Estudio sonográfico en grupo control . . . . .	223
7.2.2.	Estudio sonográfico transcraneal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson con otros subgrupos de pacientes con diagnóstico ya establecido . . . . .	224
7.2.3.	Estudio sonográfico en un subgrupo de pacientes sin diagnósticos establecidos . . . . .	229
7.2.4.	Limitaciones de la investigación 1 . . . . .	232
7.3.	<u>Investigación 2: Análisis de la asociación entre los hallazgos ecográficos en la enfermedad de Parkinson y algunos parámetros clínicos . . . . .</u>	234
7.3.1.	Análisis de la SN . . . . .	234
7.3.2.	Análisis del tamaño ventricular . . . . .	237
7.3.3.	Análisis de la ecogenicidad de los núcleos del rafe . . . . .	238
7.3.4.	Análisis de la ecogenicidad del lenticular . . . . .	239
7.3.5.	Análisis por subgrupos clínicos . . . . .	239
7.3.6.	Limitaciones de la investigación 2 . . . . .	242
7.4.	<u>Investigación 3: Utilidad de la sonografía transcraneal para la comprobación postoperatoria precoz de un adecuado implante de electrodos de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson. Comparación con técnicas de neuroimagen convencional . . . . .</u>	243
7.4.1.	Discusión de resultados . . . . .	243
7.4.2.	Limitaciones de la investigación 3 . . . . .	245
7.5.	<u>Investigación 4: Hallazgos por sonografía transcraneal en el síndrome de Gilles de la Tourette . . . . .</u>	248
7.5.1.	Análisis de las variables sonográficas de manera global . . . . .	249
7.5.2.	Análisis de pacientes con síndrome de Tourette según características clínicas . . . . .	251



7.5.3. Limitaciones de la investigación 4 . . . . .	251
7.6. Limitaciones generales del estudio . . . . .	253
<b>8. Conclusiones . . . . .</b>	<b>256</b>
<b>9. Líneas de futuro . . . . .</b>	<b>260</b>
<b>10. Bibliografía . . . . .</b>	<b>266</b>
<b>11. Anexos . . . . .</b>	<b>284</b>





## RESUMEN

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) y de la mayor parte de trastornos del movimiento se basa fundamentalmente en criterios clínicos. Sin embargo, existe un importante solapamiento fenotípico y anatomopatológico que puede dificultar en gran medida el diagnóstico diferencial, especialmente en fases iniciales de la enfermedad.

La ultrasonografía transcraneal ha surgido como una técnica no invasiva, de rápida ejecución y bajo coste económico, de gran utilidad como herramienta complementaria en el diagnóstico diferencial de los trastornos del movimiento. La hipótesis planteada en esta tesis doctoral es que esta técnica puede ser útil en la práctica clínica diaria de una unidad de trastornos del movimiento (UTM) para el estudio de la EP, su diagnóstico diferencial con otros cuadros que cursen con temblor y/o parkinsonismo y el estudio de otros trastornos del movimiento hiperkinéticos como el síndrome de Gilles de la Tourette (SGT).

Para demostrar esta hipótesis se han llevado a cabo 4 trabajos con diferentes grupos muestrales procedentes de una consulta de UTM y controles sanos. Se analizaron variables sonográficas como el área de sustancia negra (SN) hiperecogénica, tamaño del tercer ventrículo y del asta frontal del ventrículo lateral, ecogenicidad de los núcleos del rafe y del núcleo lenticular. En el primer trabajo se estudió un grupo control sano para establecer los puntos de corte patológicos para las variables sonográficas cuantitativas y se analizó la utilidad de los hallazgos sonográficos para el diagnóstico diferencial de la EP frente a otras patologías que cursan con temblor y/o parkinsonismo. En el segundo trabajo se intentó identificar si alguna variable sonográfica servía como marcador de un fenotipo clínico concreto en la EP (mayor severidad, predominio tremórico o rígido-acinético, presencia de síntomas no motores). En el tercer trabajo se comprobó la utilidad de la técnica, comparada con técnicas de neuroimagen convencional, para la comprobación postoperatoria precoz de los electrodoestimulación cerebral profunda (ECP) en el núcleo subtalámico en la EP.

En el cuarto trabajo se estudiaron los hallazgos sonográficos en pacientes con SGT.

Se ha demostrado que el estudio sonográfico del área de SN hiperecogénica es útil para el diagnóstico diferencial entre EP, temblor y otros parkinsonismos (atípicos y secundarios), el estudio del tamaño ventricular y la ecogenicidad del lenticular son útiles para identificar parkinsonismos atípicos. Una SN hiperecogénica, una hiperecogenicidad lenticular y un mayor tamaño del ventrículo lateral correlacionan con mayores puntuaciones en la escala Hoehn y Yahr; éste último se asocia también a una mayor afectación axial y de la marcha. Pacientes con complicaciones motoras muestran mayores áreas de SN, el tamaño del tercer ventrículo fue mayor si había alucinaciones visuales y el del ventrículo lateral fue mayor en pacientes con hiposmia, el rafe fue más frecuentemente hipoecogénico en presencia de depresión. La sonografía transcraneal es útil para la comprobación postoperatoria precoz de los electrodos de ECP en el NST. En el SGT se ha detectado un aumento significativo de la hiperecogenicidad lenticular en comparación con controles sanos.

Por tanto, los resultados de esta investigación apoyan el uso de la ultrasonografía transcraneal para el estudio de los trastornos del movimiento en la práctica clínica habitual de una unidad de trastornos del movimiento. Son necesarias nuevas líneas de investigación destinadas a corroborar estos resultados y ampliar el estudio a otros trastornos del movimiento poco explorados hasta la fecha.

## ABSTRACT

The diagnosis of Parkinson's disease (PD) and most movement disorders is based mainly on clinical criteria. However, there is a significant phenotypic and anatomopathological overlap that can make differential diagnosis very difficult, especially in the early stages of the disease.

Transcranial ultrasonography has emerged as a non-invasive technique, of rapid execution and low economic cost, very useful as a complementary tool in the differential diagnosis of movement disorders. The hypothesis put forward in this doctoral thesis is that this technique may be useful in the daily clinical practice of a movement disorders unit (MDU) for the study of PD, its differential diagnosis with other conditions with tremor and/or parkinsonism and the study of other hyperkinetic movement disorders such as Gilles de la Tourette syndrome (GTS).

In order to demonstrate this hypothesis, four studies have been carried out with different sample groups from a UTM outpatient consultation, and healthy controls. Sonographic variables such as the area of hyperechogenic substantia nigra (SN), size of the third ventricle and the frontal shaft of the lateral ventricle, ecogenicity of raphe nuclei and lenticular nuclei were analysed. In the first work a healthy control group was studied to establish the pathological cut-off points for the quantitative sonographic variables and the usefulness of the sonographic findings for the differential diagnosis of PD against other pathologies with tremor and/or parkinsonism was analysed. In the second work, an attempt was made to identify whether any sonographic variable served as a marker for a particular clinical phenotype in PD (greater severity, predominance of tremor or rigid-akinetic, presence of non-motor symptoms). In the third study, the usefulness of the technique, compared to conventional neuroimaging techniques, for early postoperative testing of deep brain stimulation (DBS) electrodes in the subthalamic nucleus (STN) in PD was tested. In the fourth study, sonographic findings were studied in patients with GTS.

Sonographic study of the hyperechogenic SN area has been shown to be useful for the differential diagnosis between PD, tremor and other parkinsonisms (atypical and secondary), the study of ventricular size and lenticular ecogenicity are useful to identify atypical parkinsonisms. Hyperechogenic SN, lenticular hyperechogenicity and larger lateral ventricle size correlate with higher scores on the Hoehn and Yahr scale; the latter is also associated with greater axial and gait involvement. Patients with motor complications show greater areas of SN, the size of the third ventricle was larger if there were visual hallucinations and the lateral ventricle was larger in patients with hyposmia, the lenticular was more frequently hyperechogenic in the presence of depression. Transcranial sonography is useful for early postoperative testing of DBS electrodes in the STN. A significant increase in lenticular hyperechogenicity has been detected in the GTS compared to healthy controls.

Therefore, the results of this research support the use of transcranial ultrasonography for the study of movement disorders in the routine clinical practice of a movement disorders unit. New lines of research are needed to corroborate these results and extend the study to other movement disorders that have been little explored to date.







# 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. SECCIÓN I: LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos del movimiento constituyen una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica médica diaria, tanto a nivel de Atención Primaria como en la Neurología ambulatoria.

Según datos obtenidos en 2019 en la región sanitaria del Barcelonès Nord-Baix Maresme, las visitas ambulatorias por trastornos del movimiento en el Servicio de Neurología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (hospital general básico para una población de más de 200000 habitantes y hospital de referencia para la alta complejidad para una población de 800.000) supusieron un 13.69% del total de primeras visitas y un 26.82% de las visitas sucesivas. Por tanto, suponen un ámbito de la Neurología realmente muy prevalente en la práctica clínica diaria a nivel ambulatorio.

A grandes rasgos, pueden presentarse como trastornos hipocinéticos o hipercinéticos. Dentro de los hipocinéticos, el más relevante es la enfermedad de Parkinson (EP) pero también podemos encontrar otros parkinsonismos neurodegenerativos primarios (entre ellos los parkinsonismos atípicos) o parkinsonismos secundarios. Entre los trastornos hipercinéticos, el más frecuente a nivel de consulta ambulatoria es el temblor, ya sea el temblor esencial (TE) u otras causas de temblor, a menudo secundarias. Existen otros trastornos del movimiento hipercinéticos menos frecuentes pero que deben considerarse también en el abordaje diagnóstico, tales como la distonía, la corea, las ataxias o los tics.

En la mayoría de los trastornos del movimiento, el diagnóstico se establece en base a criterios clínicos. Aunque algunas de estas enfermedades son fácilmente reconocibles si presentan un fenotipo clínico clásico bien establecido, el diagnóstico diferencial entre ellas puede llegar a ser muy complejo, especialmente en fases iniciales en las que aún no han aparecido todos los síntomas o signos característicos de una entidad concreta. Es más, entre algunas de estas patologías el grado de solapamiento clínico es muy

elevado, lo que puede conducir al error diagnóstico incluso por parte de expertos en la materia.

Por todo ello se ha propuesto el empleo de otras herramientas de apoyo para mejorar la fiabilidad diagnóstica, entre las que destacan como veremos algunas técnicas de neuroimagen.

A continuación se revisan los trastornos del movimiento más frecuentes en la práctica clínica diaria, haciendo especial hincapié en el procedimiento diagnóstico de los mismos.

### 1.1.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La **Enfermedad de Parkinson Idiopática (EP)** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada fundamentalmente por una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal, con la consecuente disfunción de la transmisión dopaminérgica en determinados circuitos de los ganglios basales y sus conexiones corticales. Fruto de dicha disfunción, y posiblemente de la implicación de otros circuitos mediados por diferentes neurotransmisores, se produce una afectación de múltiples sistemas tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico que conduce a la aparición lenta y progresiva de una serie de manifestaciones motoras, cognitivas, autonómicas, emocionales y sensoriales que acaban provocando una importante discapacidad y elevando la mortalidad de los enfermos<sup>1</sup>.

A nivel mundial, se estima una incidencia estandarizada anual en torno a 8-18/100000 habitantes<sup>2</sup>, si bien esta cifra podría incrementarse de manera significativa puesto que varios estudios han constatado que se trata de una entidad infradiagnosticada<sup>3,4</sup>. En España se calcula una incidencia de 186/100000 habitantes/año con una prevalencia del 0.3% en la población general y entre el 1.3% y el 3.6% en mayores de 65 años.<sup>5</sup> Se prevee que tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad se incrementen de manera considerable en las próximas décadas debido fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida y los avances en el diagnóstico y manejo terapéutico de la

misma.<sup>6</sup> Actualmente constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa primaria más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios indican una mayor prevalencia en varones, si bien puede afectar a ambos sexos.<sup>7</sup> Asimismo, aunque se considera que el envejecimiento es el principal factor de riesgo y no es habitual que la enfermedad se manifieste antes de los 60 años, hasta en un 5% de casos puede debutar antes de los 40 años.<sup>8</sup>

La etiopatogenia de la EP es aún desconocida, habiéndose propuesto un origen multifactorial en el que intervienen factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales, se han propuesto la exposición a pesticidas<sup>9</sup>, traumatismos cráneo-encefálicos y un posible efecto protector del consumo de tabaco y cafeína<sup>10</sup>. Con respecto al papel de la genética, en los últimos 20 años se han descrito mutaciones genéticas y ciertos polimorfismos que confieren una mayor vulnerabilidad. Asimismo, se han identificado genes asociados a formas monogénicas de la enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante o recesiva. Se calcula que alrededor de un 10% de los pacientes presentan una alteración genética conocida, siendo las mutaciones en el gen LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) la causa de EP monogénica más frecuente a nivel mundial tanto en la EP esporádica como en la familiar<sup>11</sup>.

Las manifestaciones clínicas propias de la EP pueden ser muy variadas, predominando fundamentalmente la sintomatología motora clásica propuesta en los **criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)** (*anexo 1*): bradicinesia con rigidez muscular y/o temblor de reposo a 4-6Hz. Sin embargo, pueden asociarse toda una serie de síntomas no motores (neuropsiquiátricos, cognitivos, disautonómicos, trastornos del sueño, sensoriales) de los que existe ya suficiente evidencia para afirmar que pueden incluso preceder en años (o incluso décadas) a la sintomatología motora clásica y que suelen tener un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>12</sup>.

El diagnóstico de la EP sigue basándose fundamentalmente en criterios clínicos, aplicándose sobre todo los propuestos por el UK-PDSBB. No obstante, se sabe que cuando aparecen las primeras manifestaciones motoras ya han

degenerado más de un 50% de neuronas dopaminérgicas, por lo que la aplicación exclusiva de dichos criterios clínicos puede conllevar un importante retraso en el diagnóstico. Asimismo, se sabe que la aplicación de criterios diagnósticos fundamentalmente clínicos puede conducir a un error diagnóstico incluso por expertos en trastornos del movimiento, puesto que puede existir un gran solapamiento clínico con otras enfermedades neurodegenerativas y/o otras causas de temblor o parkinsonismo, especialmente en fases iniciales de la enfermedad. Diversos estudios clínicopatológicos realizados en la década de los noventa constataron que solo un 76 % de los pacientes diagnosticados de EP en vida por expertos en trastornos del movimiento tienen una neuropatología compatible.<sup>13</sup>

Recientemente han sido publicados unos **nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Internacional de enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento (Movement Disorder Society, MDS)<sup>14</sup>** (anexo 2). Aunque basados en su fundamento en los criterios diagnósticos clásicos del UK-PSDBB, proponen como herramientas de apoyo la presencia de síntomas no motores comunes en la enfermedad (fig1.) o el uso de técnicas de neuroimagen funcional tales como la gammagrafía de inervación miocárdica o las técnicas de estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada presináptica.

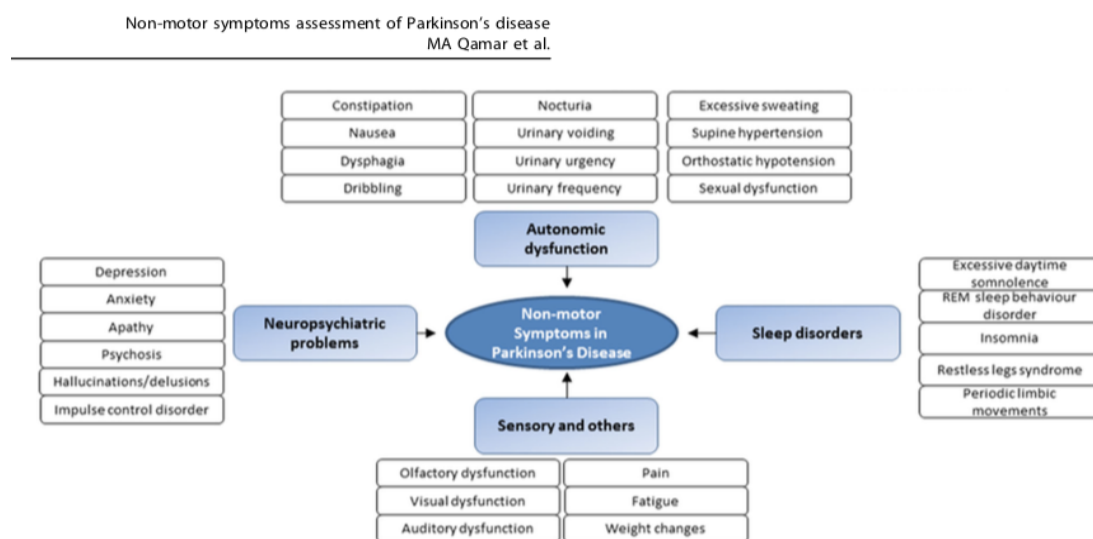


Figura 1. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson.  
Extraído de *Int Rev Neurobiol* 2017<sup>15</sup>

Incluso tras la aplicación de los nuevos criterios, el diagnóstico diferencial del temblor y los parkinsonismos sigue siendo un reto en la práctica clínica diaria. Los signos cardinales son, en ocasiones, inespecíficos y pueden estar presentes en otras entidades. De este modo, podemos encontrar rigidez o bradicinesia también en los parkinsonismos atípicos o secundarios. El temblor de reposo en la EP puede no estar presente en hasta un 25-30% según las series<sup>16</sup> y, si lo está, puede acompañarse de temblor postural o de acción, más habituales en otras etiologías como el temblor esencial (TE) o los parkinsonismos atípicos (en algunas series, presente hasta en un 47% de casos con parálisis supranuclear progresiva (PSP), el 57-79% de pacientes con degeneración corticobasal<sup>17</sup> y el 27-55% de pacientes con demencia con Cuerpos de Lewy<sup>18</sup>). Por otro lado, las herramientas de apoyo propuestas en los nuevos criterios de la MDS pueden no estar disponibles o accesibles en todos los centros. En efecto, el uso de los tests de olfacción no está ampliamente extendido y requiere de un entrenamiento previo y un tiempo para su ejecución no siempre disponibles por parte del explorador. En cuanto a las técnicas de neuroimagen, algunas de ellas son costosas, presentan cierta invasividad por requerir el uso de radiotrazadores y, como veremos, precisan de unos requerimientos especiales de instalación. Además, la mayor parte de los estudios que se han llevado a cabo han evaluado su utilidad diagnóstica en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que su fiabilidad puede no ser la misma en fases iniciales. Todo ello deja patente la necesidad de nuevos biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz de mayor fiabilidad.

### 1.1.2. OTROS PARKINSONISMOS

La EP es la causa más frecuente de parkinsonismo, pero existen otras entidades que pueden cursar con síntomas parkinsonianos y/o temblor, entre las que destacan los parkinsonismos secundarios (fármacos, tóxicos, vascular...), los parkinsonismos atípicos (Parálisis Supranuclear Progresiva, Atrofia Multisistema, Degeneración Corticobasal), la demencia con Cuerpos de Lewy,



otros parkinsonismos heredodegenerativos (enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson) y el Temblor Esencial.

### 1.1.2.1. PARKINSONISMOS SECUNDARIOS

Los parkinsonismos secundarios pueden representar, según las series<sup>5,17</sup>, entre el 25 y el 50% de síndromes parkinsonianos, siendo por tanto un motivo frecuente de consulta en la práctica clínica diaria.

La lista de causas de parkinsonismo secundario es extensa (tabla 1), por lo que revisaremos las causas más relevantes a nivel asistencial.

**Tabla 1: Causas de parkinsonismo secundario**

- Farmacológico
- Inducido por tóxicos
- Vascular
- Hidrocefalia
- Postraumático (incluyendo encefalopatía pugilística)
- Postencefalítico y postvacunal
- Tumoral
- Trastornos metabólicos (degeneración hepatocerebral adquirida, hipo/pseudohipoparatiroidismo, enfermedad de Fahr, mielínolisis extrapontina)
- Encefalopatía hipóxica

**Tabla 1. Causas de parkinsonismo secundario. Elaboración propia.**

#### ***Parkinsonismo inducido por fármacos***

El **parkinsonismo inducido por fármacos** es el más frecuente de los parkinsonismos secundarios. Su incidencia es muy variable según los estudios ya que, además de considerarse una entidad infradiagnosticada, está muy relacionada con la edad de la población estudiada (mayor riesgo a edades más avanzadas)<sup>19</sup>, la dosis, tiempo de exposición al fármaco y los hábitos de prescripción farmacológica de la comunidad en cuestión<sup>20</sup>. En nuestro medio, se

estima en torno al 25%<sup>5</sup>. Tras la exposición a un fármaco potencialmente parkinsonizante (habitualmente antidopaminérgicos que interfieren en la síntesis, almacenamiento o liberación de dopamina en el estriado o que ejercen un bloqueo de los receptores D2 a nivel estriatal) pueden aparecer síntomas parkinsonianos (frecuentemente de inicio agudo/subagudo, bilaterales y simétricos) que, generalmente, suelen revertir tras la supresión del fármaco<sup>21,22</sup>. Los fármacos más habitualmente implicados son los neurolépticos clásicos (haloperidol, flufenazina, tiaprida, pimozida...), atípicos (risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina, clozapina) y algunos “encubiertos” (metoclopramida, sulpiride, tietilperazina, tepazepan, cleboprida). Otros fármacos que también podrían ser responsables del cuadro parkinsoniano son los ISRS, algunos depletores de aminas (reserpina, tetrabenacina), los calcioantagonistas (diltiazem, nifedipino), antiarrítmicos (amiodarona, procaína), antiepilépticos (valproato), litio<sup>22,23</sup> (anexo 3). No obstante, no todos los individuos expuestos a estos fármacos desarrollan un parkinsonismo, lo que conduce a pensar que puede existir una vulnerabilidad individual o, en algunos casos, una EP en fase premotora que aún no había manifestado sintomatología motora evidente. Además, a pesar de que las características clínicas (bilateralidad, simetría) suelen diferir de las de una EP y de que la sintomatología suele revertir con la retirada del fármaco causal, esto no siempre sucede y puede aparecer clínica asimétrica o que perdure en el tiempo, lo que a menudo complica el diagnóstico diferencial con la EP incluso en centros expertos en trastornos del movimiento. En este sentido, puede resultar útil apoyarse en una técnica de neuroimagen funcional de la vía nigroestriada presináptica como el SPECT 3I-β-CIT, que habitualmente será normal en el parkinsonismo farmacológico.

### ***Parkinsonismo vascular***

La segunda causa más frecuente de parkinsonismo secundario en las consultas de Neurología es el **parkinsonismo vascular**, representando según estudios epidemiológicos entre un 3 y un 6% de todos los parkinsonismos<sup>1</sup>. En un estudio prospectivo llevado a cabo en España se constató una incidencia del 4.4%<sup>5</sup>. En otro estudio clínicopatológico se observó que hasta un 9% de

pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos del UK-PDSBB presentaban daño vascular cerebral<sup>13</sup>. El término de parkinsonismo vascular hace referencia a la aparición de sintomatología parkinsoniana (habitualmente rígido-acinética y con un predominio de trastorno de la marcha o de afectación de extremidades inferiores –“parkinsonismo de la mitad inferior”-) en presencia de múltiples lesiones vasculares crónicas o de encefalopatía vascular subcortical. Puede ir acompañado de deterioro cognitivo o síndrome pseudobulbar y es habitual la presencia de factores de riesgo vascular. Como es esperable en todos los parkinsonismos secundarios, la respuesta a levodopa es pobre. Sin embargo, ni las manifestaciones clínicas ni la neuroimagen son específicas y, al igual que ocurre en otros parkinsonismos secundarios, no es infrecuente que un paciente con EP presente factores de riesgo vascular, lesiones vasculares crónicas por neuroimagen o incluso que coexistan varias potenciales causas de parkinsonismo, de manera que de nuevo el diagnóstico diferencial en ocasiones puede no ser fácil.

### ***Parkinsonismo secundario a exposición a tóxicos***

Otra de las causas de parkinsonismo secundario, aunque mucho menos habitual, es la **exposición a tóxicos**. Los más frecuentemente descritos son los pesticidas, el MPTP, manganeso, monóxido de carbono, cianuro, metanol, plomo<sup>24</sup>. Varios estudios epidemiológicos han descrito la asociación entre los pesticidas (como la rotenona) y un aumento del riesgo de parkinsonismo<sup>25</sup>. A diferencia del parkinsonismo farmacológico, en este caso puede haber irreversibilidad debido a que se produce un daño neuronal que provoca una degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas. El ejemplo más claro es el MPTP, empleado para crear modelos animales de EP dado que produce una muerte celular muy selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra<sup>26</sup>. Las manifestaciones clínicas a menudo van más allá del parkinsonismo, que suele ir acompañado de otros síntomas tales como fenómenos distónicos, disartria o deterioro cognitivo. Las técnicas de neuroimagen suelen ayudar al diagnóstico puesto que es habitual que aparezcan

lesiones necróticas a nivel de los ganglios basales (fundamentalmente estriado y pálido).

### **Otros parkinsonismos secundarios**

Finalmente, entre otras causas de parkinsonismos secundarios encontramos la hidrocefalia crónica del adulto, los traumatismos cráneo-encefálicos (ya sea por aparición de lesiones vasculares como un hematoma subdural o por traumatismos repetidos), las lesiones tumorales y el parkinsonismo postencefalítico (causa más frecuente de parkinsonismo secundario entre las décadas de los treinta y los sesenta).

#### **1.1.2.2. PARKINSONISMOS ATÍPICOS**

Los parkinsonismos atípicos (también conocidos como **parkinsonismos plus**), pueden llegar a suponer hasta un 12 % del total de parkinsonismos según estudios con confirmación anatomopatológica<sup>13</sup>. Se han identificado algunos signos de alarma que pueden ayudar al diagnóstico diferencial con la EP, como la escasa o nula respuesta a levodopa, una más rápida progresión, afectación axial con caídas de repetición precoces, la presencia de piramidalismo o la parálisis supranuclear de la mirada. No obstante, incluso considerando estas señales de alarma el diagnóstico diferencial puede suponer todo un reto y en ocasiones pueden ser útiles algunas pruebas complementarias.

### **Parálisis Supranuclear Progresiva**

La **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** es el segundo parkinsonismo neurodegenerativo primario más frecuente tras la enfermedad de Parkinson. Se produce por una agregación de la proteína asociada a los microtúbulos Tau, predominantemente isoformas de cuatro repeticiones, conociéndose como una de las taupatías 4R. Ello conduce a la formación de ovillos neurofibrilares con

degeneración neuronal y gliosis en determinadas estructuras cerebrales (mesencéfalo, sustancia negra, estriado, pálido, el núcleo subtalámico, la protuberancia y algunos núcleos talámicos<sup>27</sup>.

La etiología es aún a día de hoy desconocida, habiéndose propuesto factores genéticos, ambientales, inflamatorios y de estrés oxidativo. Se han descrito también familias con patrón de herencia autosómico dominante o recesivo, presentando la mayoría mutaciones en el gen de la proteína tau MAPT (*microtubule associated protein tau*) localizado en el cromosoma 17q21.31.

Su prevalencia es de 5-6/100000 habitantes y predomina en varones. La edad de inicio habitual es en torno a la sexta década de la vida y su supervivencia media es de entre 6 y 10 años<sup>28</sup>.

En su primera descripción en 1964 por Steele-Richardson-Olszewski se hacía referencia a la forma clásica de presentación como un síndrome rígido-acinético simétrico con marcada inestabilidad postural (que puede provocar caídas frecuentes desde fases precoces de la enfermedad), una limitación de la mirada vertical supranuclear y deterioro cognitivo. Otros síntomas habituales son la rigidez axial y la hiperextensión de cuello y tronco<sup>29</sup>.

Los principales **criterios diagnósticos** empleados hasta hace poco, los propuestos por el “**National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP**” (**NINDS-PSP**)<sup>30</sup> (*anexo 4*) se basaban fundamentalmente en el fenotipo clásico descrito, considerando el diagnóstico de “*probable PSP*” cuando aparecía un cuadro de parálisis de la mirada vertical supranuclear e inestabilidad postural con caídas en el primer año desde el inicio de la enfermedad. Se consideraba en cambio el diagnóstico de “*posible PSP*” si aparecían o bien un enlentecimiento de las sacadas oculares verticales asociado a una inestabilidad postural con caídas en el primer año de enfermedad, o bien si aparecía la característica parálisis de la mirada supranuclear<sup>30</sup>. No obstante, actualmente conocemos que existe una notable heterogeneidad clínica, de manera que pueden aparecer fenotipos con síntomas muy variables que incrementan las dificultades para el diagnóstico y contribuyen a que, aunque se trata de la segunda causa más frecuente de parkinsonismo degenerativo, sea una entidad infradiagnosticada o en la que no es infrecuente el retraso en el diagnóstico. Se sabe que los criterios de la NINDS-PSP muestran una elevada

especificidad (en torno al 95-100% para “probable PSP” y 80-93% para “posible PSP” cuando se comparan con el “gold estándar” que no es otro que el diagnóstico anatomopatológico. Sin embargo, la sensibilidad de dichos criterios es pobre, bajando a cifras en torno al 24% cuando se aplican en fases iniciales de la enfermedad<sup>30,31</sup>.

Esta variabilidad fenotípica queda recogida en la **revisión de los criterios diagnósticos llevada a cabo por la MDS en 2017**<sup>31</sup>. Los nuevos criterios propuestos incluyen una serie de criterios obligatorios de inclusión (inicio esporádico, edad superior a los 40 años y progresión gradual de la sintomatología) y de exclusión (clínicos y de neuroimagen) y unos criterios de exclusión dependientes del contexto (basados en hallazgos de neuroimagen, de laboratorio o genéticos). Recogen además unas características clínicas centrales divididas en 4 dominios (disfunción oculomotora, inestabilidad postural, acinesia y disfunción cognitiva) para las que se establecen tres niveles de certeza. Finalmente, incluyen también la posibilidad de considerar una serie de características de soporte a nivel clínico (resistencia a levodopa, disartria espástica e hipocinesia, disfagia, ftofobia) y de neuroimagen (atrofia o hipometabolismo predominantemente en mesencéfalo o degeneración dopaminérgica estriatal postsináptica). Aplicando todas estas consideraciones, los nuevos criterios permiten establecer el diagnóstico de “*probable*”, “*posible*” o “*sugestivo de PSP*”. Con esta revisión se da cabida a todos los **fenotipos descritos de la enfermedad**: el clásico (PSP-RS), la disfunción oculomotora predominante (PSP-OM), inestabilidad postural (PSP-PI), síndrome rígido-acinético asimétrico similar a la EP (PSP-P), presentaciones con deterioro cognitivo frontal o trastorno conductual similar a la variante conductual de la Demencia Frontotemporal (PSP-F), congelación progresiva de la marcha (PSP-PFG), síndrome corticobasal (PSP-CBS), esclerosis lateral primaria (PSP-PLS), ataxia cerebelosa (PSP-C) y alteraciones del lenguaje con afasia primaria progresiva no fluente o apraxia progresiva del habla (PSP-SL)<sup>31</sup>.

Debido a toda esta heterogeneidad clínica, de nuevo se hace patente la necesidad de disponer de alguna prueba complementaria de soporte que aumente la fiabilidad diagnóstica. En este sentido, la RM cerebral puede ser de utilidad pues es habitual que se observe una atrofia mesencefálica,

especialmente a nivel tectal, pretectal, de los tubérculos cuadrigéminios, pedúnculos cerebelosos superiores y la región que rodea el tercer ventrículo. En un corte sagital se puede identificar el “*signo del colibrí*”, pero la ausencia de todos estos hallazgos, especialmente en fases iniciales de la enfermedad, no permiten descartar el diagnóstico. El SPECT de transportadores de dopamina con FP-CIT (DATScan®) no permite en general diferenciar la PSP de otros parkinsonismos atípicos o de una EP. Sí podrían ayudar al diagnóstico diferencial con esta última el SPECT-IBZM, aunque la normalidad no permite asegurar el diagnóstico diferencial ni el resultado patológico permite diferenciar entre otros parkinsonismos atípicos, o la gammagrafía cardíaca, que de nuevo tampoco permite diferenciar la PSP de otros parkinsonismos atípicos<sup>32</sup>. El PET de 18FDG podría mostrar en la PSP un hipometabolismo en el estriado y córtex frontal<sup>32</sup>. Sin embargo, éstas últimas son técnicas no disponibles en muchos centros y que pueden no mostrar alteraciones en fases iniciales de la enfermedad.

### ***Atrofia multisistema***

La **atrofia multisistémica (AMS)** es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de inicio en la edad adulta caracterizada por la alteración de diferentes circuitos y sistemas (vía piramidal, extrapiramidal, cerebelo, sistema nervioso autónomo) debido a la presencia de inclusiones citoplasmáticas oligodendrogiales formadas por un plegamiento anómalo de  $\alpha$ -sinucleína, perteneciendo por tanto al grupo de las sinucleinopatías<sup>33</sup>. Se produce una degeneración neuronal y gliosis en sustancia negra, núcleos caudado y putamen, cerebelo, tracto piramidal, núcleo de Edinger-Westphal, locus coeruleus, oliva inferior, núcleo motor dorsal del vago, núcleo de Onuf y columna intermediolateral de la médula espinal<sup>28</sup>. Dependiendo de dónde predomine la degeneración neuronal, encontraremos unas manifestaciones clínicas predominantes u otras. Las primeras descripciones de Déjérine y Thomas en 1900 hacían referencia a la denominada en aquel entonces “*atrofia olivopontocerebelosa*”, que hoy correspondería a la AMS cerebelosa (AMS-C)<sup>34</sup>. Posteriormente, en la década de los sesenta se describió por parte de Shy y

Drager una variante en la que predominaba la sintomatología disautonómica, entonces denominada “*enfermedad de Shy-Drager*”<sup>35</sup>. Adams et al emplearon el término de “*degeneración estriatonigrica*” para referirse a una serie de casos que presentaban sintomatología parkinsoniana además de cerebelosa, disautonómica y piramidalismo en contexto de pérdida neuronal y gliosis en la sustancia negra, el estriado, la oliva inferior, el cerebelo y la protuberancia<sup>36</sup>. No fue hasta 1969 que Graham y Oppenheimer emplearon por primera vez el término de “*atrofia multisistémica*” para englobar estas entidades<sup>37</sup>.

Como es habitual en las enfermedades neurodegenerativas, su etiología es desconocida. Se cree que intervienen una combinación de factores externos ambientales y cierta predisposición genética.

La incidencia anual en la franja de edad de entre 55 y 99 años, es de aproximadamente 3 casos /100000 habitantes, sin diferencias entre sexos, y con una prevalencia en torno a 4-5/100000 habitantes, pero debe tenerse en cuenta que, de nuevo, se trata de una entidad infradiagnosticada<sup>38</sup>. Estudios anatomopatológicos han constatado que entre un 8-22% de pacientes diagnosticados en vida de enfermedad de Parkinson presentaban una anatomía patológica compatible con una AMS<sup>13</sup>. La edad habitual de debut de los síntomas es en torno a la sexta década de la vida (aunque se han descrito casos de inicio por debajo de los cuarenta años) y su supervivencia media es de entre 5 y 9 años<sup>39,40</sup>.

Los **criterios diagnósticos** vigentes en la actualidad se basan en los propuestos por **Quinn en 1989**<sup>41</sup> y posteriormente **revisados en 2008** en un segundo consenso<sup>42</sup>. Se establecen cuatro dominios clínicos necesarios para el diagnóstico de AMS: disfunción autonómica y alteraciones urinarias, parkinsonismo, disfunción cerebelosa, disfunción corticoespinal. En cada uno de los dominios se incluyen diferentes criterios clínicos, y se recogen también una serie de criterios de exclusión. En base a todo ello, se establecen tres niveles de certeza diagnóstica (definitiva, probable y posible) y se reconocen **dos posibles fenotipos**: cerebeloso (AMS-C) y parkinsonismo (AMS-p). Sin embargo, al examinar la validez de estos criterios diagnósticos, un estudio clínicopatológico constató que, en una primera visita, la sensibilidad para el diagnóstico de posible y probable AMS fue del 41% y el 18% respectivamente, ascendiendo al 92% y



63% en la última visita. Es más, en otro trabajo del Banco de Cerebros, sólo un 62% de casos diagnosticados en vida de posible o probable AMS presentaban una anatomía patológica compatible<sup>43</sup>. Todo ello llevó al Grupo de Estudio de AMS de la MDS a plantear una serie de cuestiones que hacen patente la necesidad de una nueva revisión de los criterios. Entre otras cuestiones, se plantea el hecho de que existe una heterogeneidad clínica que va más allá de los fenotipos clásicos de AMS-c y AMS-p<sup>43</sup>. En efecto, hay casos descritos con una combinación de síntomas cerebelosos y parkinsonianos (denominados por varios autores como AMS p+c) con una neuropatología mixta. Por otro lado, si bien inicialmente se creía que los pacientes con fallo autonómico puro (PAF) presentaban un elevado riesgo de conversión a enfermedad con cuerpos de Lewy, varios estudios han confirmado que es frecuente que el PAF acabe desencadenando también en una AMS. Finalmente, en los últimos años se han descrito **otras variantes de AMS** como pueden ser las formas de larga duración (> 15 años), formas de inicio joven (entre los 30-40 años) y tardío (>75 años), formas que se comportan como un síndrome corticobasal o con deterioro cognitivo, en ocasiones imitando a la demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy o incluso a la PSP<sup>44</sup>.

Ante estas dificultades para el diagnóstico clínico, determinadas pruebas de neuroimagen pueden ser de utilidad como técnicas de apoyo, si bien nuevamente la exactitud de las mismas es limitada en fases iniciales de la enfermedad, por lo que es necesario seguir avanzando en el empleo de nuevas técnicas que permitan incrementar la fiabilidad diagnóstica en fases más precoces. Tanto la RM cerebral como el PET de fluorodeoxiglucosa pueden mostrar atrofia o patrones de hipometabolismo (respectivamente) a nivel de cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio, tronco del encéfalo o putamen. Las técnicas de medicina nuclear con marcadores presinápticos (como el SPECT  $\beta$ -CIT mostrarán una hipocaptación patológica que, en muchas ocasiones, no nos permitirá diferenciar la AMS de una EP o de otros parkinsonismos atípicos. Las técnicas con marcadores postsinápticos (como el SPECT-IBZM) permitirán el diagnóstico diferencial con la EP pero no con otros parkinsonismos atípicos<sup>32</sup>. En esa línea, el SPECT miocárdico con <sup>123</sup>I-MIBG puede ser más útil para apoyar el diagnóstico de AMS al mostrar el comportamiento de la inervación autonómica

cardíaca postganglionar, que estará alterado (y, por tanto, observaremos una hipocaptación) en el caso de la EP mientras que aparecerá preservado en la AMS (captación normal)<sup>32</sup>. Algunos estudios electrofisiológicos también pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial, como los estudios de ortostatismo, análisis de la termorregulación, estudios de urodinamia... Lamentablemente, tanto estas técnicas como algunas de las de medicina nuclear propuestas no siempre están presentes en todos los centros y tampoco son fáciles de interpretar, por lo que de nuevo queda patente la necesidad de alguna prueba más de apoyo en fases iniciales de la enfermedad que ayude al clínico en el diagnóstico diferencial.

### ***Degeneración Corticobasal***

Descrita inicialmente en 1967 como “*degeneración corticodentatonígrica con acromasia neuronal*”<sup>45</sup>, en la literatura es posible encontrar otras denominaciones tales como “*degeneración cortical con neuronas balonadas cromatolíticas*” o “*síndrome corticobasal*”<sup>46</sup>, que no hacen más que reflejar la confusión existente en torno a esta entidad. El término **degeneración corticobasal (DCB)** fue empleado por primera vez en 1989<sup>47</sup> para referirse a una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada a nivel anatomopatológico por la presencia de una atrofia cortical parietal o frontoparietal generalmente asimétrica, pudiéndose observar también en ocasiones una despigmentación de la sustancia negra. Dicha atrofia responde a una degeneración neuronal y gliosis más prominentes en las regiones corticales descritas, si bien también puede estar presente en otras áreas como los ganglios basales, la *pars compacta* de la sustancia negra el núcleo dentado del cerebelo. Para el diagnóstico anatomopatológico será además necesaria la presencia de neuronas balonadas y acromáticas, es decir, neuronas que han perdido los grumos de Nissl, con dilatación y pérdida de tinción del citoplasma y núcleo en localización excéntrica. También es posible encontrar ovillos neurofibrilares intraneuronales en córtex cerebral, ganglios de la base y sustancia negra<sup>27</sup>. Es considerada, al igual que la PSP, una taupatía en la que existe una acumulación

de proteína anómala tau hiperfosforilada en inclusiones intraneuronales en forma de ovillos neurofibrilares, placas astrocíticas (características de la DCB) y cuerpos en espiral. Las tres isoformas de proteína tau que se agregan en filamentos en el caso de la DCB poseen el exón 10 (a diferencia de la enfermedad de Pick) y presentan 4 repeticiones del dominio de unión a microtúbulos, como ocurre en la PSP, por lo que se trata también de una taupatía 4R<sup>27</sup>.

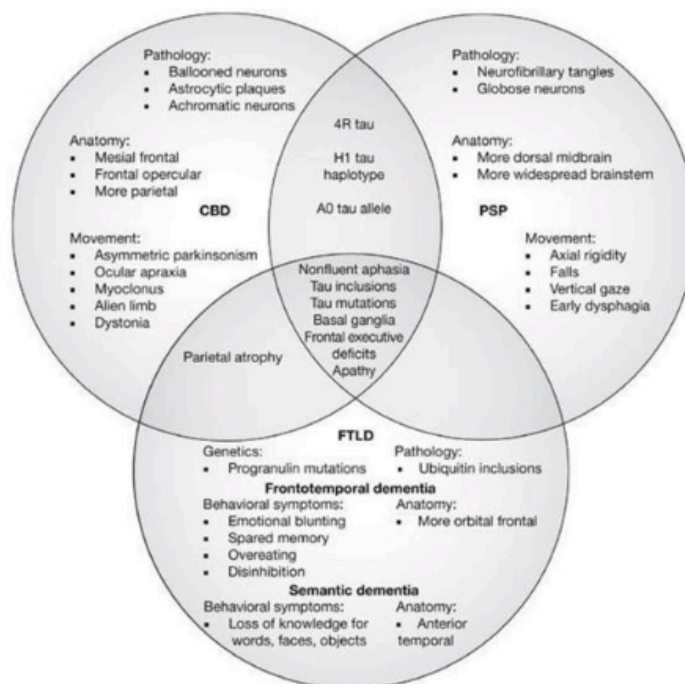
No se conoce su etiopatogenia ni se han identificado factores de riesgo ambientales claramente implicados, aunque se cree que juega un papel importante, al igual que en otros procesos neurodegenerativos, la inflamación y el estrés oxidativo. Aunque se trata habitualmente de una entidad esporádica, se han descrito algunos casos familiares, teniendo un importante papel el gen MAPT<sup>48,49</sup>.

El síndrome corticobasal pueda presentarse en contexto de diferentes etiologías y la DCB presenta importante heterogeneidad clínica, lo que puede contribuir a una infra o sobreestimación, según el caso, de los datos de incidencia y prevalencia. No obstante, se calcula una incidencia en torno a 0,62-0,92/100000 habitantes y una prevalencia de entre 4,9-7,3/100000 habitantes. Suele debutar entre la sexta y octava décadas de la vida, aunque se han descrito casos de debut a edades más jóvenes, con una discreta mayor incidencia en el sexo femenino según algunos autores<sup>27</sup>.

El **síndrome corticobasal (SCB) típico** suele caracterizarse por una marcada asimetría clínica con presencia de rigidez o acinesia, distonía de una extremidad, mioclonías corticales reflejas, apraxia orobucal, ideomotora o de una extremidad, déficits sensitivos corticales y fenómeno de miembro alien (más que una simple levitación). Pueden aparecer también piramidalismo, temblor postural o de acción y alteraciones oculomotoras. Sin embargo, en varios estudios anatomopatológicos se han descrito otras etiologías que pueden manifestarse con un SCB típico tales como la demencia frontotemporal, la PSP, la enfermedad de Alzheimer o incluso la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Como ya hemos comentado, existe una gran variabilidad clínica y se han identificado además **otros fenotipos** asociados a la patología característica de la DCB: el síndrome frontal conductual-espacial (con disfunción ejecutiva, cambios conductuales o de

personalidad y déficits visuoespaciales), afasia primaria progresiva variante no fluente o agramatical, síndrome PSP<sup>49,50</sup>. (Fig.2)

Para el diagnóstico se emplean los **criterios diagnósticos publicados en 2013**<sup>51</sup> que incluyen dos clasificaciones diagnósticas: la de *probable DCB*, con criterios más restrictivos (inicio gradual y curso progresivo, duración mínima de 1 año, edad de inicio  $\geq 50$  años, exclusión si 2 o más parientes afectados, fenotipos de SCB probable o variante conductual o afasia progresiva no fluente y al menos una característica de SCB) y de exclusión si existe una mutación genética en MAPT. La otra clasificación diagnóstica es menos selectiva y con menor concordancia con la patología típica de DCB aunque sí con la patología propia de una taupatía.



**Figura 2. Solapamiento clínico-patológico en las Taupatías**

**CBD:** degeneración corticobasal. **PSP:** parálisis supranuclear progresiva. **FTLD:** degeneración lobar frontotemporal. Extraído de *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 2:658-665<sup>50</sup>

El diagnóstico, por tanto, es fundamentalmente clínico y las pruebas complementarias sirven de apoyo. Las pruebas de neuroimagen (TC y RM cerebral) suelen ser normales en estadios iniciales, mostrando en fases más avanzadas una atrofia cortical asimétrica parietal o frontoparietal contralateral al lado más afecto. También es posible encontrar una atrofia de cuerpo calloso, una dilatación ventricular asimétrica, atrofia de ganglios basales, hiperintensidad en FLAIR subcortical frontoparietal y rolandica o en núcleo lenticular<sup>52</sup>. Los estudios con PET pueden mostrar un hipometabolismo cortical marcadamente asimétrico, de predominio en lóbulo parietal inferior, aunque también pueden verse afectos los lóbulos frontal y temporal superior y los ganglios de la base<sup>53</sup>. El SPECT <sup>123</sup>I-β-CIT muestra una hipocaptación asimétrica y puede ser útil para diferenciar la DCB de una demencia frontotemporal o una enfermedad de Alzheimer, si bien en ocasiones difícilmente ayuda al diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson u otros parkinsonismos atípicos<sup>54</sup>. Como en otros parkinsonismos atípicos, el SPECT-IBZM puede mostrar una hipocaptación en los ganglios basales contralaterales al lado más afecto, aunque de nuevo no nos permitirá establecer en base sólo a esta imagen un diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos.

Como hemos visto, existen múltiples patologías que pueden imitar una DCB, entre las que se encuentran los parkinsonismos atípicos pero también las demencias, por lo que nuevamente resulta de gran interés el poder disponer de nuevas técnicas complementarias que apoyen el diagnóstico clínico y permitan incrementar la fiabilidad del mismo.

### ***Demencia con Cuerpos de Lewy***

La **demencia con Cuerpos de Lewy (DCL)** es la segunda causa neurodegenerativa de demencia por detrás de la enfermedad de Alzheimer. En estudios anatomopatológicos de centros especializados puede llegar a suponer entre un 12% y un 36% del total de las demencias. En series clinicopatológicas poblacionales se ha descrito la presencia de cuerpos de Lewy también en un 10-15% de sujetos no dementes. La presencia de cuerpos de Lewy aumenta con la

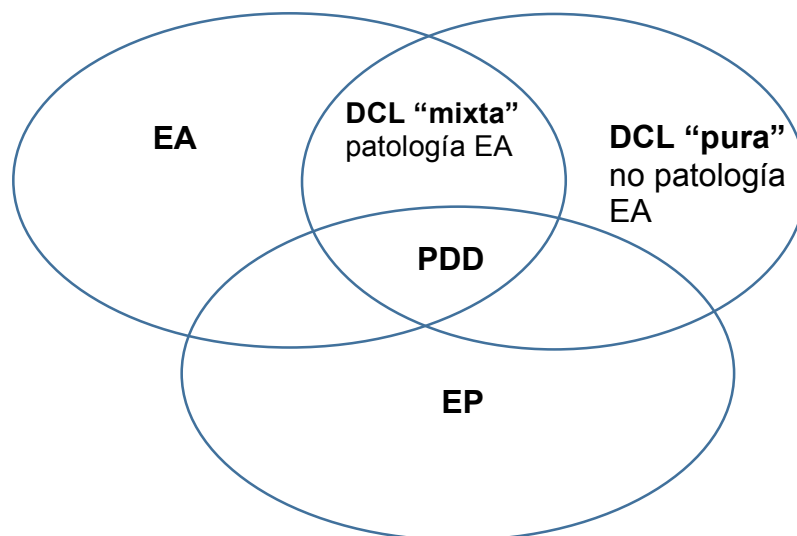
edad y tiende a asociarse también con mayor cantidad de lesiones degenerativas tipo Alzheimer<sup>55,56</sup>.

El hallazgo histológico característico de la enfermedad es la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas corticales. Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas, esféricas, constituidas por más de 20 componentes proteicos, siendo la  $\alpha$ -sinucleína su componente más específico<sup>57</sup>. La evaluación patológica se lleva a cabo, según recomendaciones del Grupo de Consenso<sup>58</sup>, mediante una escala semicuantitativa (de leve a muy grave) en cuatro áreas paralímbicas (núcleo basal de Meynert, córtex transentorrinal, amígdala y cíngulo) y tres neocorticales (frontal media, temporal superior y parietal inferior). Otro de los hallazgos específicos de la enfermedad son las neuritas distróficas de Lewy, siendo lo más típico su presencia en el hipocampo si bien pueden hallarse también en otras áreas como la sustancia negra, córtex cingular, entorrinar, área periamigdal<sup>59</sup>. En la DCL es frecuente observar también hallazgos anatomopatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer en una proporción variable. Según esto, se emplea el término de DCL “pura” si hay placas seniles difusas, ausencia de lesiones neuríticas y gliosis y escasa pérdida neuronal, y DCL “mixta” con placas neuríticas, ovillos neurofibrilares, abundante pérdida neuronal, gliosis y atrofia. Según las últimas recomendaciones del Consenso, el diagnóstico histológico establece la probabilidad de que los cuerpos de Lewy (en función de su cantidad y distribución) o la enfermedad de Alzheimer (según cantidad y distribución de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares) sean causantes del cuadro clínico, ya que existe un continuo en el que se solapan las características patológicas de ambas entidades<sup>60</sup>.

En cuanto a la clínica, el fenotipo puede variar en función de la distribución topográfica de las inclusiones y la evolución clínica, siempre dentro del mismo espectro clínicopatológico continuo. Es posible hallar casos con un fenotipo bien definido y otros con un solapamiento fenotípico. Se sabe que tanto en una DCL como en una EP con demencia existen cuerpos de Lewy en la corteza límbica y el neocórtex y se cree que la secuencia temporal de afectación patológica es diferente, al igual que ocurre con la secuencia temporal clínica. En efecto, clásicamente se ha propuesto que, en el caso de la DCL, la demencia debe

preceder a la clínica parkinsoniana o bien aparecer dentro del primer año desde el debut de los síntomas extrapiramidales mientras que en la EP la aparición de demencia es tardía. Según esto encontraremos casos con predominio de sintomatología cortical (deterioro cognitivo con síntomas psicológicos y conductuales), casos con predominio de clínica parkinsoniana y formas clínicas mixtas. El Consorcio sobre DCL aconseja mantener esta distinción de fenotipos desde el punto de vista de manejo clínico, terapéutico y de investigación, pero considerando siempre que forman parte de un espectro continuo. Existe también solapamiento fenotípico con la enfermedad de Alzheimer, puesto que ya hemos visto que pueden coexistir hallazgos patológicos de ésta, pudiendo presentarse ambas enfermedades como casos “puros” o con clínica y patología mixta<sup>27</sup>. (Fig.3)

La edad de debut de la enfermedad suele ser en torno a la séptima u octava décadas de la vida, con un predominio en el sexo masculino<sup>61</sup>.



**Figura 3. Solapamiento clínico-patológico entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy**

**EA:** enfermedad de Alzheimer. **DCL:** demencia con cuerpos de Lewy. **EP:** enfermedad de Parkinson. *Elaboración propia.*

La afectación cognitiva es progresiva (aunque se han descrito casos que cursan como una demencia rápidamente progresiva), siendo un rasgo muy característico y de alto valor diagnóstico las fluctuaciones en el rendimiento



cognitivo, aunque la frecuencia de aparición de éstas es muy variable según las series y su especificidad es baja dado que también pueden presentarse en otras demencias. Predominan los déficits atencionales, visuoperceptivos, visuoespaciales y existe una afectación frontal y disejecutiva, siendo menos prominentes los déficits de memoria episódica (salvo en los fenotipos mixtos en el que hay solapamiento con enfermedad de Alzheimer). También son frecuentes los síntomas psicóticos y conductuales, como las alucinaciones visuales (generalmente estructuradas y vívidas) con *insight* relativamente preservado, además de la ideación delirante (de perjuicio o delirios bien estructurados). Otros síntomas psicológicos y conductuales que pueden verse con relativa frecuencia son depresión, ansiedad, apatía, agitación psicomotriz, agresividad, alteraciones del ciclo sueño-vigilia. El trastorno de conducta durante la fase REM del sueño constituye otro de los síntomas habituales del que, además, existe ya suficiente evidencia científica para apoyar su presencia incluso en fases muy precoces (prodrómicas) de la enfermedad, al igual que ocurre en la EP. Otro síntoma premotor también presente, al igual que en otras sinucleinopatías, es la hiposmia. En cuanto al parkinsonismo, éste suele ser bilateral, simétrico y de carácter más leve que en la EP. Es más frecuente que se trate de un parkinsonismo rígido-acinético y, en menor medida, puede aparecer temblor. También es habitual la presencia de trastorno de la marcha y alteración de los reflejos posturales. La respuesta a levodopa suele ser parcial. pobre. En la DCL pueden aparecer síntomas disautonómicos tales como la hipotensión ortostática y alteraciones sudomotoras que pueden dar lugar a síncope o caídas. La incontinencia urinaria suele aparecer de manera más precoz que en la EP<sup>62</sup>.

El principal reto diagnóstico en esta entidad es el diagnóstico precoz y su diferenciación frente a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson u otros tipos de demencia. De hecho, se trata de una entidad probablemente infradiagnosticada en la práctica clínica debido al gran solapamiento clínico ya comentado. Los actuales **criterios diagnósticos del Consorcio Internacional de DCL** (basados en una revisión de los primeros criterios publicados en 1996)<sup>58</sup>, proponen tres características centrales o nucleares (fluctuaciones cognitivas, parkinsonismo y alucinaciones visuales), tres sugestivas (trastorno de conducta durante la fase REM del sueño, hipersensibilidad a neurolépticos e hipocaptación



de transportadores de dopamina en ganglios basales por SPECT o PET), además de otros diez rasgos menores o de apoyo. Estos criterios muestran una escasa sensibilidad, si bien la especificidad es bastante buena si se cumplen las características centrales y las sugestivas. A pesar de ello, la precisión diagnóstica en la práctica clínica diaria es aún baja pues, además del solapamiento clínico ya descrito, alguna de las características sugestivas puede no estar presente pues hasta un 3-9% de casos con DCL pueden tener un predominio de patología a nivel cortical y límbico sin afectación nigroestriatal y, por tanto, podrían cursar con SPECT FP-CIT normal<sup>31,32</sup>.

Debido a esta dificultad diagnóstica se ha propuesto el empleo de otros biomarcadores y técnicas complementarias de apoyo. Éste es el caso del electroencefalograma, en el que se ha descrito que el patrón de actividad de ondas lentas prominentes con ondas agudas transitorias en el lóbulo temporal puede ser una característica de soporte al diagnóstico. Otra potencial técnica de apoyo sería el estudio de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, concretamente se ha demostrado que la concentración de  $\alpha$ -sinucleína es significativamente menor en la DCL comparada con la enfermedad de Alzheimer, siendo especialmente útil para el diagnóstico diferencial con ésta aunque no sería de utilidad cuando se trata de diferenciar la DCL de otras sinucleinopatías. Los valores de tau total o fosforilada son inferiores a los obtenidos en la EA, pero el valor de esta determinación y de la de  $\beta$ -amiloide son limitados para establecer un diagnóstico diferencial<sup>63</sup>. Finalmente, otras técnicas de neuroimagen también han demostrado su utilidad, especialmente las de medicina nuclear. En técnicas de PET se ha demostrado un hipometabolismo occipital, destacando el “signo de la isla” del cíngulo posterior como hallazgo de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DCL<sup>64</sup>. La gammagrafía cardíaca con <sup>123</sup>I-MIBG es otra técnica prometedora para distinguir entre la DCL y la enfermedad de Alzheimer al observarse en la primera una hipocaptación por denervación simpática cardíaca postganglionar, aunque no nos va a permitir diferenciar la DCL de una EP<sup>65</sup>.

### **Diagnóstico Diferencial clínico entre la EP y los parkinsonismos atípicos**

En la tabla 2 se resumen algunos de los signos clínicos que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre la EP y los parkinsonismos atípicos.

<b>Tabla 2. Resumen de signos clínicos diferenciadores en los parkinsonismos atípicos</b>						
<b>Signos</b>	<b>EP</b>	<b>PSP</b>	<b>AMS-P</b>	<b>AMS-C</b>	<b>DCB</b>	<b>DCL</b>
<b>Bradicinesia</b>	+	+	+	+/-	+	+
<b>Rigidez</b>	+	+	+	+	+	+
<b>Temblor</b>	+	-	-	+/-	+/-	+
<b>Trastorno de la marcha</b>	+(t)	+	+	+	+(t)	+(t)
<b>Caídas precoces</b>	-	+	-	-	+/-	-
<b>Ataxia</b>	-	-	-	+	-	-
<b>Demencia</b>	+/(t)	+(p)	-	-	+/-	+(p)
<b>Disartria/Disfagia</b>	+/-	+	+	+	+	+/-
<b>Disfonía</b>	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-
<b>Apraxia palpebral</b>	-	+	+/-	+/-	+/-	-
<b>Miembro alienígena</b>	-	-	-	-	+	-
<b>Mloclonías</b>	+/-	-	+/-	+/-	+	+/-
<b>Neuropatía</b>	+/-	-	-	+/-	-	-
<b>Alteración oculomotora</b>	-	+	-	+	+/-	-
<b>Alteración del sueño REM</b>	+	-	-	+	-	+
<b>Inicio asimétrico</b>	+	-	+/-	-	+	+/-
<b>Unilateralidad persistente</b>	-	-	-	-	+	-
<b>Respuesta a levodopa</b>	+	+/-	+/-	-	-	+/-
<b>Discinesias por levodopa</b>	+	-	+/-	-	-	-
<b>Disautonomía</b>	+/(t)	+/-	+(p)	+/-	-	+/-

**Tabla 2. Signos clínicos diferenciadores en los parkinsonismos atípicos. Modificada de guías SEN 2019<sup>1</sup>**

**EP:** enfermedad de Parkinson. **PSP:** parálisis supranuclear progresiva. **AMS-p:** atrofia multisistémica variante parkinsonismo. **AMS-c:** atrofia multisistema variante cerebelosa. **DCB:** degeneración corticobasal. **DCL:** demencia con cuerpos de Lewy. (t): tardío. (p): precoz

### 1.1.2.3. OTROS PARKINSONISMOS NEURODEGENERATIVOS Y/O HEREDITARIOS

Aunque menos frecuentes en la práctica asistencial diaria, existe una serie de parkinsonismos degenerativos, alguno de ellos con un componente hereditario, que también deben considerarse a la hora de plantear el diagnóstico diferencial de un paciente con un síndrome rígido-acinético. En alguno de ellos el parkinsonismo será el signo guía de la enfermedad, mientras que en otros predominarán otros síntomas que pueden acompañarse también de síndrome rígido-acinético. (tabla 3).

**Tabla 3. Otros parkinsonismos neurodegenerativos y/o hereditarios**

Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneraciones por acúmulo de <i>hierro</i> ( <i>PKAN, PLAN, FTL, PANK-2, neuroferritinopatía, aceruloplasminemia</i> )
Neuroacantocitosis
Ataxias espinocerebelosas ( <i>SCA 1,2,3,17,21</i> )
Demencia frontotemporal con parkinsonismo
Atrofia dentatorubropalidoluisiana
Enfermedades por depósito ( <i>xantomatosis cerebrotendinosa, gangliosidosis GM 1 tipo III del adulto, ceroidlipofuscinosis del adulto</i> )
Enfermedades mitocondriales
Síndrome parkinsonismo-distonía ligada al cromosoma X ( <i>Lubag</i> )
Enfermedades priónicas ( <i>enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker</i> )
Complejo parkinsonismo-demencia-ELA de la isla de Guam

**Tabla 3. Otros parkinsonismos neurodegenerativos y/o hereditarios. Elaboración propia.**

### 1.1.3. OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Existen también una gran variedad de trastornos del movimiento hipercinéticos, caracterizados por la aparición de movimientos involuntarios anómalos.(tabla 4). Entre ellos, el más frecuente a nivel de consulta ambulatoria es el temblor, ya sea el temblor esencial (TE) u otras causas de temblor, a menudo secundarias. A continuación se revisarán con detalle el temblor y el síndrome de Gilles de la Tourette, ya que son dos de las patologías objeto de estudio en la presente tesis doctoral.

**Tabla 4. Trastornos del movimiento hipercinéticos**

Temblor
Distonía
Corea
Balismo
Atetosis
Mloclonías
Tics y síndrome de Gilles de la Tourette
Síndrome de Piernas Inquietas
Acatisia
Discinesias paroxísticas
Estereotipias
<i>Painful legs-moving toes</i>

**Tabla 4. Listado de trastornos del movimiento hipercinéticos. *Elaboración propia.***

#### 1.1.3.1. TEMBLOR

El temblor es un movimiento involuntario rítmico y oscilatorio de una zona corporal que, según en que circunstancia aparezca, puede clasificarse en:

- Temblor de reposo: aparece en situación de inactividad. Es el típico de la EP y otros parkinsonismos.
- Temblor de acción: .

- postural: aparece al mantener una postura antigravitatoria. Puede verse en el temblor esencial (TE) y en el fisiológico (8-12 Hz)
- intencional o cinético: se manifiesta al realizar un movimiento dirigido a un objetivo. Suele estar en relación a lesiones cerebelosas o de sus conexiones con el tálamo.

Es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes y, bajo el término de “temblor” se engloban un amplio espectro de entidades que se resumen en el **documento de consenso de la MDS publicado en 2018**<sup>66</sup>. De todos ellos, el TE y el temblor de la EP son los más estudiados, aunque existen otras entidades que se presentan también con relativa frecuencia en la práctica diaria tales como el temblor farmacológico, temblor ortostático, el temblor distónico y el temblor talámico.

### ***Temblor Esencial***

El TE es el trastorno del movimiento más frecuente, con una prevalencia estimada en el 1% de la población general y del 4% en mayores de 40 años. La prevalencia aumenta con la edad, sin predominio por sexos y es algo mayor en la raza blanca<sup>67</sup>. No obstante, estas cifras de prevalencia son muy variables entre estudios, en parte debido a la dificultad para el diagnóstico diferencial con el temblor de la EP o el temblor fisiológico aumentado empleando criterios diagnósticos clínicos, que puede contribuir a un sobre diagnóstico, o bien al hecho de que muchos individuos no consulten por el carácter paucisintomático, lo que conllevaría un infradiagnóstico.

Puede tratarse de una entidad esporádica o bien familiar, en la que se sugiere una herencia autosómica dominante que probablemente no sigue un patrón mendeliano. Se ha postulado también un posible fenómeno de anticipación genética, con una edad de debut más precoz en generaciones sucesivas. Otros autores también han observado un debut más precoz en pacientes con antecedentes familiares de temblor. Entre los genes involucrados, se han detectado familias con implicación de FET1, ETM1, ETM2. También se ha descrito la implicación de algunos polimorfismos como CYP2C19 y CYP2C9<sup>68</sup>

En cuanto a la etiopatogenia, el principal factor de riesgo para el TE será la historia familiar. Sin embargo, dado que existen también casos esporádicos se cree que pueden existir algunos factores ambientales involucrados, como podría ser la exposición a determinados tóxicos (pesticidas, plomo, mercurio, manganeso, harmano y harmina<sup>27</sup>).

Su fisiopatología es, aún a día de hoy, desconocida. Algunos estudios realizados con PET muestran alteraciones a nivel de cerebelo, núcleos olivares inferiores y la vía dentatotalámica<sup>69</sup>. Existen pocos estudios anatomopatológicos; en alguno de ellos no se han encontrado alteraciones relevantes mientras que en otros se han encontrado hallazgos sugestivos de otros parkinsonismos (EP, PSP) o aparición de cuerpos de Lewy, especialmente en el locus coeruleus. En algunos casos puntuales se ha descrito una pérdida segmentaria de células de Purkinje, con degeneración neuronal y reducción de fibras aferentes al núcleo dentado<sup>70</sup>.

El temblor característico es postural y/o de acción y puede tener cierto componente cinético, de predominio en miembros superiores (95%) y con una frecuencia de 4-12Hz (generalmente 6-8Hz). Dicho temblor también puede afectar a la cabeza (15-30%), lengua, mandíbulas, voz (15-30%) y miembros inferiores. Típicamente se exacerba en situaciones de estrés emocional o con sustancias estimulantes como la cafeína y mejora con la ingesta de alcohol. Hasta en un 18.8% según algunas series puede aparecer también temblor de reposo, lo que dificultará aún más el diagnóstico diferencial con la EP<sup>27</sup>.

Ocasionalmente, los pacientes con TE pueden presentar además alteraciones leves del tono o de la marcha, alteraciones olfatorias y auditivas, ansiedad, depresión y mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con controles de la misma edad.

El diagnóstico se establece fundamentalmente mediante **criterios diagnósticos clínicos, basados en el consenso de la MDS de 2018**<sup>66</sup>(*anexo 8*)

Se trata de una enfermedad de curso lentamente progresivo. Aunque se considera una entidad benigna, si el temblor es muy intenso puede llegar a ser muy incapacitante. Además, se ha asociado al TE con otras enfermedades neurológicas como la EP y la Distonía, ya que algunos estudios han demostrado

Tabla 5. Rasgos clínicos diferenciales entre TE y EP		
	TE	EP
Edad de debut	10-80	55-70
Historia familiar	++	+/-
Frecuencia del temblor	5-10 Hz	4-6 Hz
Características	Flexo-extensión	Prono-supinación
Reposo	↓	↑
Acción	↑	↓
Concentración	↑	↓
Escritura	↑	↓
Deambulaci3n	↓	↑
Alcohol	↓	-
Temblor postural	reemergente	sin latencia
Temblor cinético	+	+/-
Temblor de extremidades	bilateral,simétrico	asimétrico
Otras localizaciones	cara,labios,ment3n	cabeza, voz

Tabla 5. Rasgos clínicos diferenciales entre TE y EP. *Modificada de guías SEN 2019<sup>1</sup>*

que los pacientes con TE tienen un riesgo cuatro veces superior que la poblaci3n general de desarrollar una EP<sup>67</sup>.

El diagnóstico diferencial con la EP no siempre es fácil, ya que se han descrito casos en los que asocia temblor de reposo o en los que el temblor puede ser claramente asimétrico, aunque existen una serie de características clínicas que pueden ayudar a discriminar entre ambas entidades (tabla ). En caso de duda, puede ser útil el estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada presináptica mediante SPECT <sup>123</sup>I-FP-CIT , pues éste suele ser normal en el TE (aunque se han descrito casos con déficits leves de captaci3n putaminal).

## Otros temblores

Entre el resto de temblores, la etiología más frecuente en la práctica asistencial diaria es la inducida por fármacos. Otras etiologías que también pueden presentarse son las siguientes:

- Temblor inducido por fármacos
- Temblor de origen tóxico-metabólico
- Temblor primario de la escritura
- Temblor ortostático
- Temblor cerebeloso
- Temblor rúbrico o mesencefálico o de Holmes
- Temblor distónico
- Temblor talámico

### 1.1.3.2. TICS Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

#### ***Tics***

Los tics son contracciones musculares involuntarias breves, bruscas, repetitivas, arrítmicas y estereotipadas que provocan movimientos (tics motores) o sonidos (tics vocales), que se localizan con mayor frecuencia en la región craneocervical. Se clasifican en **tics simples o complejos**. Los simples se producen cuando afectan a un solo grupo pequeño de músculos, ocasionando un movimiento breve o espasmódico o un sonido único. Los tics complejos aparecen por la contracción de varios grupos musculares organizados de manera coordinada, por lo que el tic recuerda a un movimiento voluntario rápido o a un sonido elaborado<sup>71</sup>.

Los tics son un trastorno del movimiento muy frecuente, hasta un 15% de la población general puede tener tics en algún momento de su vida. En la mayoría de casos se presentan en la infancia, son transitorios y no condicionan un problema para el paciente. Sin embargo, en algunos casos son el inicio de un trastorno crónico. En la tabla 6 se recogen las principales causas de tics.



<b>Tabla 6: Causas de tics</b>
<b>Trastornos primarios</b>
Tics simples transitorios de la infancia
Tics crónicos de la infancia
Síndrome de Gilles de la Tourette
Tourettismo de inicio en la edad adulta
<b>Trastornos secundarios</b>
Enfermedades neurodegenerativas
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Neuroacantocitosis
Neurodegeneraciones por acúmulo de hierro
Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Rett
Síndromes por alteración del desarrollo
Síndrome de Down
Premutación del cromosoma X frágil
Trastorno del espectro autista
Drogas y tóxicos
Monóxido de carbono
Cocaína, anfetaminas
Metilfenidato
Anticomieles
Infecciones
Corea de Sydenham
PANDAS
Lesiones estructurales cerebrales
Encefalopatía hipóxico-anóxica
Lesiones en ganglios basales (caudado)

**Tabla 6. Causas de tics.** *Elaboración propia.*

### **Síndrome de Gilles de la Tourette**

Aunque el término fue empleado por primera vez en 1885 tras la descripción por George Gilles de la Tourette de nueve casos<sup>72</sup>, el cuadro clínico ya había

sido identificado previamente en Francia en 1825 en la marquesa de Dampier. Se trata de un trastorno neuropsiquiátrico crónico caracterizado por la presencia de tics motores y vocales de inicio en la infancia y que, en un 50% de casos, puede acompañarse de síntomas neuropsiquiátricos. Su prevalencia global se estima alrededor del 1% de la población general, siendo más frecuente en el sexo masculino con una proporción 4:1. La edad de aparición suelen ser los 5-7 años; en general, los síntomas suelen aumentar a lo largo de la infancia y alcanzar la máxima expresión en la adolescencia, volviendo a disminuir en la edad adulta<sup>73</sup>.

Se ha encontrado historia familiar positiva en un 51.7% de casos, lo que sugiere un posible origen genético, si bien el mecanismo de herencia es aún a día de hoy desconocido, sugiriéndose una herencia poligénica con varios locus implicados<sup>74</sup>. Además, la expresión clínica es muy variable, lo que apoya la hipótesis de la complejidad genética y el hecho de que quizás el fenotipo pueda estar determinado también por otros factores como el sexo del transmisor (fenómeno de “imprinting”) o algunos factores ambientales.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados son también desconocidos. Mediante estudios electrofisiológicos se sabe que existe una disfunción del circuito cortico-estriato-tálamo-cortical que es crítica para el desarrollo de la enfermedad<sup>75,76</sup>. Los estudios de neuroimagen también apoyan esta hipótesis; mediante técnicas volumétricas con RM se ha visto que los pacientes con SGT tienen una reducción de volumen en caudado, lenticular, córtex prefrontal, premotor y órbita-frontal<sup>77</sup>. Las técnicas de neuroimagen funcional han permitido observar que la presencia de tics se acompaña de una activación del córtex prefrontal, frontal, premotor, motor, cíngulo, ganglios basales y tálamo. Asimismo, con la supresión de los tics se produce una disminución de señal en globo pálido, putamen y tálamo, mientras que existe una activación en caudado y córtex prefrontal<sup>78</sup>. Los trabajos realizados con técnicas de “diffusion tensor imaging” (DTI) han mostrado alteraciones claras en la conectividad entre los ganglios basales y el córtex<sup>79</sup>. Otros estudios llevados a cabo con SPECT y PET han identificado diferencias en el metabolismo basal de los pacientes con SGT, mostrando incrementos de la actividad en el área motora suplementaria,

premotora lateral bilateral y mesencéfalo, y un descenso de actividad en caudado, tálamo, lenticular e hipocampo<sup>80</sup>.

En relación a estas disfunciones del circuito cortico-estriato-tálamo-cortical, también se han detectado cambios a nivel neurobioquímico que principalmente conducen a una disregulación e hiperactividad de las transmisiones dopaminérgicas. Así, se ha constatado que la liberación fásica de dopamina presináptica en ganglios basales está elevada en un 21-50% de pacientes con SGT comparado con sujetos sanos<sup>81,82</sup>.

En los escasos estudios anatomopatológicos publicados se describen una reducción del número de neuronas en globo pálido externo y caudado, así como una reducción de interneuronas colinérgicas en caudado, putamen y en las regiones sensorimotoras de asociación, lo que de nuevo indicaría una disfunción del control corticotalámico de la actividad estriatal<sup>83</sup>.

En cuanto a la **clínica**, la característica motora fundamental son los tics. En el SGT, la gravedad de los tics es variable, con curso fluctuante, cambios en la fenomenología de los tics y exacerbaciones en periodos de mayor estrés. Lo más habitual es que los tics se acompañen de una serie de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos; según algunos estudios, sólo un 8-12% de pacientes no presentan dicha sintomatología. Las alteraciones más frecuentes son el *trastorno por déficit de atención e hiperactividad* (TDAH), el *trastorno obsesivo-compulsivo* (TOC), la *ansiedad* y la *depresión*. Se han identificado también otros síntomas coexistentes tales como los ataques de ira, inestabilidad emocional, ansiedad, fobias, conductas impulsivas, conductas autolesivas, coprolalia/copropraxia, conducta oposicional desafiante o abuso de drogas<sup>84,85</sup>. Se ha propuesto que todo este espectro de síntomas psicopatológicos puede ayudar a subclasificar el SGT en **tres fenotipos**: SGT puro (únicamente con tics motores y vocales), SGT “en toda regla” (incluye eco-, pali- y coprofenómeno) y SGT-plus (en el que coexisten TDAH, TOC, conductas autolesivas, ansiedad, depresión o trastornos de personalidad)<sup>86,87</sup>. En la mayoría de pacientes, son precisamente estos síntomas y no los tics los que más repercusión tienen en su calidad de vida.

El diagnóstico del SGT es básicamente clínico, pues no existe ningún parámetro analítico ni prueba de neuroimagen que permita por sí sola establecer el diagnóstico. Las presentaciones clásicas son fácilmente reconocibles, pero el

diagnóstico y diagnóstico diferencial puede resultar complejo cuando se solapan las características de los tics con otras acciones voluntarias o con sintomatología psiquiátrica compleja. Los primeros **criterios diagnósticos** se establecieron en 1993, pero actualmente los más empleados son los recogidos en la quinta revisión del “**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**” (**DSM-5**), actualizados en **2013** (*anexo 9*). Éstos difieren de los anteriores en que el SGT es clasificado como un trastorno del neurodesarrollo, mientras que los trastornos de tics primarios se enclavan en la subcategoría de trastornos motores. Para establecer el diagnóstico será necesaria la presencia de múltiples tics motores y al menos 1 tic vocal presentes en algún momento durante la enfermedad (no necesariamente de manera simultánea), que pueden fluctuar en cuanto a frecuencia e intensidad pero deber persistir durante al menos 1 año desde el inicio, con un debut antes de los 18 años y que no se justifiquen por el consumo de sustancias u otras condiciones médicas<sup>88</sup>. Se han propuesto además una serie de características de apoyo al diagnóstico, como son la sensación premonitoria, sugestibilidad, supresibilidad, eco-, pali- o coprofenómeno, presencia de comorbilidades psiquiátricas típicas o una historia familiar positiva<sup>88</sup>.

Debido precisamente a toda la comorbilidad psiquiátrica, el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy complicado en ocasiones e incluye, entre otros, las mioclonías, corea, distonía, estereotipias y los trastornos del movimiento funcionales. Debe plantearse también el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con tics u otros trastornos del movimiento y, en ocasiones, con sintomatología psiquiátrica, tales como la corea de Sydenham, corea de Huntington, Neuroacantocitosis, enfermedad de Wilson, trastornos del desarrollo, exposición a tóxicos o el síndrome PANDAS (“Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections”)<sup>88,89</sup>.

## 1.2. SECCIÓN II: TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN CONVENCIONAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Según hemos revisado en el apartado anterior, el diagnóstico de la EP, de la mayor parte de los parkinsonismos y de otros trastornos del movimiento se basa fundamentalmente en criterios de diagnóstico clínico. No obstante, debido al importante solapamiento fenotípico que puede existir entre todos ellos el diagnóstico clínico puede llegar a ser complicado, especialmente en fases iniciales de la enfermedad.

Por otro lado, la precisión diagnóstica es fundamental puesto que las intervenciones terapéuticas y el pronóstico pueden diferir notablemente entre una entidad y otra. Asimismo, el establecimiento de un adecuado diagnóstico precoz puede contribuir a mejorar el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades y puede incrementar la eficacia de algunas estrategias terapéuticas en fase de investigación. Se sabe que, en la enfermedad de Parkinson por ejemplo, cuando se establece el diagnóstico clínico ya se han perdido hasta un 50% de las neuronas dopaminérgicas, por lo que es necesario disponer de biomarcadores que permitan optimizar el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas en fases más precoces. En este contexto, las técnicas de neuroimagen pueden constituir una herramienta de soporte muy útil en algunos casos.

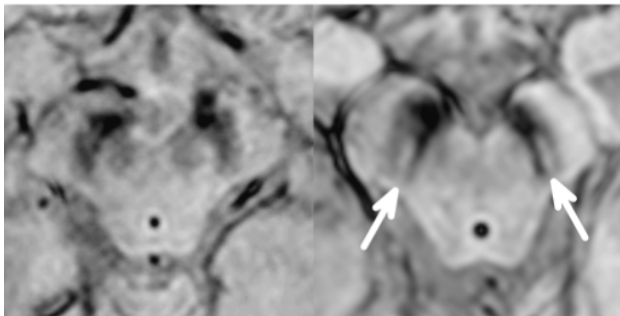
### 1.2.1. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL BASADAS EN RESONANCIA MAGNÉTICA

#### ***RM estructural***

Los últimos avances tecnológicos en RM han permitido la descripción de varios signos o hallazgos radiológicos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial en los trastornos del movimiento.

En la EP es posible identificar en secuencias T2 depósitos de hierro en la sustancia negra (SN). Con técnicas de mayor resolución y secuencias T2/SWI

se ha descrito que la ausencia del “signo de la cola de golondrina” o “*swallow tail sign*” permite una precisión diagnóstica de hasta el 90% para la EP y la DCL. Se produce por la pérdida del nigrosoma 1 en el tercio posterior de la SN<sup>90</sup>.(fig.4) No obstante, estas técnicas de alta resolución (RM 3T y 7T) no están al alcance de todos los centros y la imagen puede ir acompañada de artefactos de movilidad y por la alta intensidad de la señal depositada.



**Figura 4.** Imágenes de RM, corte axial, secuencias SWI.

**A.** Pérdida de nigrosoma 1 en EP.

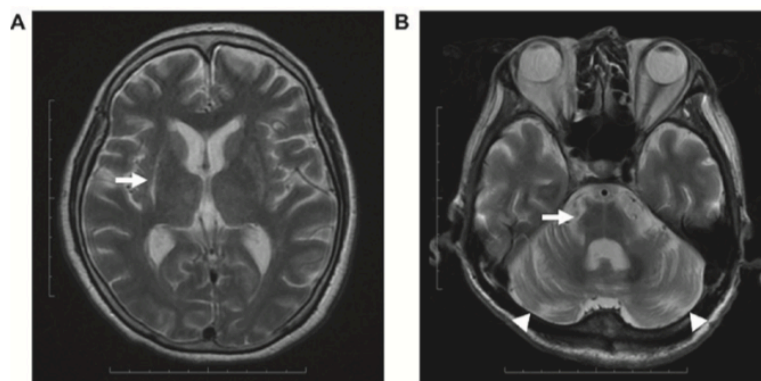
**B.** Flechas blancas indican el “*swallow-tail sign*” por nigrosoma 1 intacto en individuo sano

*Extraída y modificada de Schwarz et al. PLoS one. 2014.*

**A.**

**B.**

En la AMS puede observarse el “signo del ribete putaminal” con un realce hiperintenso en secuencias FLAIR y T2 debido a gliosis reactiva o el “signo de la cruz” en el que se observa una hiperintensidad en la protuberancia y el pedúnculo cerebral medio debido a la degeneración de las fibras pontocerebelosas.(fig.5) Estos signos radiológicos, aunque altamente específicos, son muy poco sensibles en la práctica clínica diaria. En secuencias T2 con técnicas de alta resolución podría visualizarse un mayor depósito de hierro a nivel de putamen<sup>91</sup>.



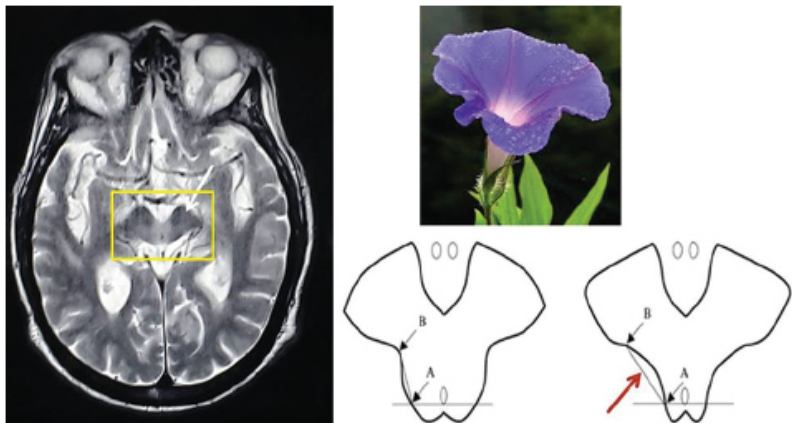
**Figura 5.** Imágenes de RM en AMS, cortes axiales. A. Secuencia T2, **ribete putaminal hiperintenso** (flecha). B. Secuencia T2, **signo de la cruz**. *Extraída de Nishimori M. et al. Biomedical reports 2018; 8:523-528.*

En la PSP se han descrito el “signo del colibrí” en cortes sagitales por atrofia del mesencéfalo (fig.6) y el “*morning glory sign*”, en el que es posible visualizar una concavidad del margen lateral del tegmento a nivel mesencefálico en un corte axial en T2<sup>92,93</sup>.(fig.7) Nuevamente se trata de signos con una especificidad cercana al 100% pero escasamente sensibles. . En secuencias T2 con técnicas de alta resolución pueden identificarse depósitos de hierro en globo pálido, tálamo y núcleo rojo.



**Figura 6. Imagen de RM en PSP, corte sagital T2 “signo del colibrí”.**

*Extraída de Cotes MA.et al. Rev Argent Radiol 2015*



**Figura 7. Imagen de RM en PSP, corte axial T2. “morning glory sign”. Flecha roja indica la concavidad lateral del tegmento mesencefálico.**

*Extraída de Jalal MJ.et al. Menoufia Med Jour 2017.*

Una característica radiológica habitual en los pacientes con DCB es la atrofia claramente asimétrica del córtex frontoparietal contralateral al lado más sintomático, si bien no es específica de esta entidad. También es posible encontrar una atrofia de cuerpo calloso, una dilatación ventricular asimétrica,



atrofia de ganglios basales, hiperintensidades en secuencias FLAIR a nivel subcortical, frontoparietal y rolándica o en núcleo lenticular<sup>27</sup>

En la DCL el patrón de atrofia más característico suele ser a nivel temporal, occipital y parietal, con relativa preservación del hipocampo (lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer), aunque estos hallazgos también pueden observarse en pacientes con EP con demencia.

Las técnicas de neuroimagen estructural convencional no han mostrado hallazgos relevantes en pacientes con temblor esencial o síndrome de Gilles de la Tourette. Sí pueden ser útiles para identificar lesiones vasculares crónicas (infartos lacunares ganglio-basales, leucoencefalopatía hipóxico-isquémica) en el caso de los parkinsonismos vasculares o bien para visualizar una dilatación del sistema ventricular en el caso de una hidrocefalia crónica del adulto. No obstante, la presencia de éstas no descarta evidentemente la posible coexistencia de otra enfermedad neurodegenerativa primaria asociada, lo cual podría ocurrir con relativa frecuencia puesto que la edad es un factor de riesgo común para todas ellas.

### ***RM volumétrica***

Las técnicas de morfometría basada en voxel han permitido cuantificar de manera automatizada el grosor cortical y subcortical y, de este modo, identificar cambios en ocasiones imperceptibles mediante RM convencional. Lamentablemente, son pocos los centros que pueden disponer de esta tecnología como soporte a la práctica asistencial habitual, utilizándose en mayor medida en el campo de la investigación.

En la EP se han descrito reducciones de volumen con respecto a controles sanos en córtex orbitofrontal, ventrolateral, prefrontal, hipocampo, cíngulo anterior, giro temporal superior, tracto y bulbo olfatorio<sup>94</sup>. En la AMS, la reducción de volumen se ha identificado a nivel de putamen, cerebelo y protuberancia. Los patrones de atrofia más habitualmente descritos en PSP frente a controles sanos afectan al córtex prefrontal, frontal, insular, premotor,



área motora suplementaria, hipocampo y regiones parahipocampales, pulvinar, tálamo, colículo, mesencéfalo, protuberancia y estriado<sup>95,96</sup>. En la DCB se ha constatado una mayor atrofia global que en la PSP y, con respecto a controles sanos, se han identificado patrones de mayor atrofia en córtex frontal bilateral (incluyendo área motora suplementaria), prefrontal dorsolateral, giro pre/postcentral, estriado y tronco encefálico. En la DCL, como se ha comentado anteriormente, es característica la atrofia a nivel parietal, occipital y temporal (con relativa preservación del hipocampo). En el TE no se han identificado en general patrones de reducción de volumen regional a nivel de sustancia gris o blanca, aunque en aquellos pacientes que presentan temblor intencional sí se ha observado una expansión relativa de sustancia gris bilateral en la unión temporoparietal y en el córtex occipital medial derecho<sup>1,27</sup>.

Si bien los patrones de atrofia descritos pueden ser útiles al comparar un grupo de pacientes con respecto a un grupo de individuos sanos, es difícil trasladar estos patrones a un individuo concreto y, por otro lado, pueden no ser útiles para intentar establecer un diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos u otras enfermedades neurodegenerativas.

### ***RM con secuencias de tensor de difusión***

Se trata de técnicas novedosas que analizan la orientación e integridad de los tractos de sustancia blanca mediante la medida de la difusión de moléculas de agua en las fibras neurales. Permiten estimar tanto el grado de direccionalidad con el uso de la anisotropía (anisotropía fraccional o FA) como el movimiento general de las moléculas (difusividad media o MD y coeficiente de difusión aparente o ADC). Son técnicas muy sensibles debido a que permiten identificar cambios significativos a nivel de tractos de manera más precoz que la aparición de atrofia mediante las técnicas convencionales de RM estructural.

La mayoría de trabajos coinciden en constatar que en la EP se produce una reducción de la FA en la SN. Por otro lado, en la AMS se han observado cambios a nivel de anisotropía regional infratentorial, así como un aumento de la

difusividad en el putamen en comparación con los pacientes con EP y PSP<sup>97</sup>. En la PSP se ha detectado un aumento del coeficiente de difusión regional en el mesencéfalo, globo pálido, pedúnculo cerebeloso superior y núcleo caudado<sup>97</sup>. La DCL se caracteriza por un aumento de la MD en la amígdala y un descenso de FA en el fascículo longitudinal inferior<sup>98</sup>. En la DCB se ha observado un aumento del ADC en el tálamo motor, el giro pre y postcentral ipsilateral al córtex frontoparietal afecto y en el área motora suplementaria bilateral, junto con un descenso de FA en el giro precentral y en el área motora suplementaria<sup>99</sup>. Se ha publicado que en los pacientes con TE, en comparación con controles sanos, existen incrementos de MD en la sustancia blanca frontoparietal derecha y en la sustancia blanca talámica, troncoencefálica y cerebelosa bilateral<sup>100</sup>. En el síndrome de Tourette se ha descrito una reducción de FA en el globo pálido y en el tálamo, con aumentos de ADC en el caudado, putamen y tálamo bilateral<sup>101</sup>.

A pesar de que cada vez son más numerosas las publicaciones con respecto al uso de las técnicas de RM con secuencias de tensor difusión, estas técnicas tienen un escaso papel aún a día de hoy en la práctica clínica diaria pues se siguen empleando fundamentalmente en estudios de investigación.

### ***RM con espectroscopia***

La espectroscopia por RM permite la medición de la concentración de ciertas moléculas implicadas en el funcionamiento cerebral y la integridad neuronal, tales como el N-acetilaspártato (NAA), un indicador de “salud neuronal”<sup>1</sup>. Ámpliamente utilizadas en el estudio de los tumores cerebrales, su uso en el campo de los trastornos del movimiento y las enfermedades neurodegenerativas se ha centrado en estudios experimentales. No obstante, algunos de los trabajos llevados a cabo muestran resultados contradictorios, por lo que es difícil extraer conclusiones que puedan aplicarse a la práctica clínica habitual.

En la siguiente tabla se resumen los principales hallazgos por RM descritos anteriormente:

<b>Tabla 7. Hallazgos radiológicos en la EP y otros trastornos del movimiento</b>			
	<b>RM estructural</b>	<b>RM volumétrica</b>	<b>RM DTI</b>
<b>EP</b>	Fe en SNpc "Swallow tail sign"	↓ volumen orbitofrontal, ventrolateral, hipocampo, cíngulo anterior, giro temporal superior, tracto y bulbo olfatorio	↓ FA en SN
<b>AMS</b>	Ribete putaminal Signo de la cruz	↓ putamen, cerebelo y protuberancia	↓ FA infratentorial ↑ MD putamen
<b>PSP</b>	Signo del colibrí "Morning glory sign"	↓ prefrontal, frontal, insular, premotor, área motora suplementaria, hipocampo y regiones parahipocampales, pulvinar, tálamo, colículo, mesencéfalo, protuberancia y estriado	↑ ADC mesencéfalo, globo pálido, pedúnculo cerebeloso superior y núcleo caudado
<b>DCB</b>	Atrofia asimétrica frontoparietal	↓ frontal bilateral, prefrontal dorsolateral, giro pre/postcentral, estriado y tronco encefálico	↓ FA giro precentral y área motora suplementaria ↑ ADC tálamo, giro pre y postcentral ipsilateral, área motora suplementaria bilateral
<b>DCL</b>	Atrofia temporoparietooccipital Signo de la isla del cíngulo posterior	↓ parietal, occipital y temporal	↓ FA fascículo longitudinal inferior ↑ MD amígdala
<b>TE</b>	-	↓ unión temporoparietal y en el córtex occipital medial derecho	↑ MD sustancia blanca frontoparietal derecha, talámica, troncoencefálica y cerebelosa bilateral
<b>SGT</b>	-		↓ FA globo pálido y tálamo ↑ ADC caudado, putamen y tálamo bilateral

**Tabla 7. Hallazgos radiológicos en la EP y otros trastornos del movimiento**

EP: enfermedad de Parkinson. AMS: atrofia multisistema. PSP: parálisis supranuclear progresiva. DCB: degeneración corticobasal. DCL: demencia con cuerpos de Lewy. TE: temblor

esencial. SGT: síndrome de Gilles de la Tourette. FA: anisotropía fraccionada. MD: difusividad media. ADC: coeficiente de difusión aparente. *Elaboración propia*

### 1.2.2. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

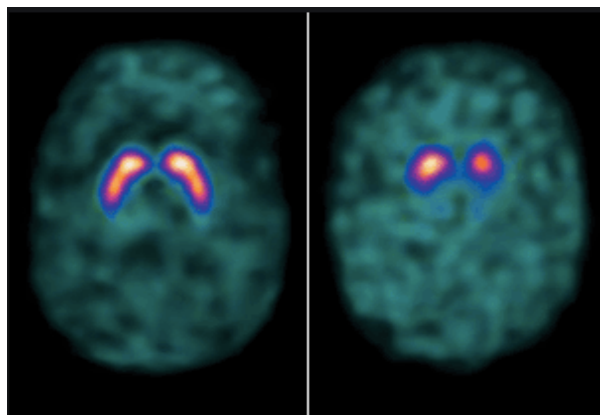
El uso de las técnicas de neuroimagen funcional en el diagnóstico diferencial de los trastornos del movimiento y las enfermedades neurodegenerativas se ha incrementado de manera significativa en los últimos años gracias al desarrollo de equipos de última generación que han optimizado la resolución de la imagen y susensibilidad. Estas técnicas detectan cambios debidos a la disfunción de neurotransmisores, cambios en el metabolismo, flujo cerebral, neuroinflamación y agregación proteica, con lo que no solo constituyen una herramienta complementaria útil para el diagnóstico diferencial sino que también permiten profundizar en los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Las más empleadas son los equipos de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), que habitualmente incorporan una TC o una RM para mejorar la visualización de las estructuras cerebrales. Pueden emplearse para el estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada pre o postsináptica, para el análisis del flujo o metabolismo cerebral o incluso para el estudio del depósito de agregados proteicos anómalos.

#### ***Estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada presináptica***

En la EP, la mayoría de técnicas se han centrado en el estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada presináptica, ya sea mediante SPECT, donde el radiotrazador más empleado es el  $^{123}\text{I}$ -ioflupano ( $^{123}\text{I}$ -I-FP-CIT) (DATScan®) o mediante PET, donde se suele utilizar la  $^{18}\text{F}$ -DOPA. El hallazgo más característico es una hipocaptación asimétrica del estriado (predominio contralateral al lado clínicamente más afecto), con un gradiente rostro-caudal en el que el putamen posterior está más afectado que el caudado, que suele

alterarse en fases más avanzadas de la enfermedad.(fig.8) La SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT presenta un valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de la EP superior al 90% y es infrecuente la presencia de falsos positivos, que podrían aparecer en relación a interacciones farmacológicas (estimulantes del SNC; algunos antidepresivos como bupropion o radafaxina, agonistas adrenérgicos (fenilefrina, norepinefrina), anticolinérgicos, opioides, anestésicos). Las guías para el diagnóstico de la EP de la EFNS le otorgan un nivel de recomendación IA<sup>1</sup>.



**Figura 8. Imágenes de SPECT  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT**  
A. Normal B. Patológico.

Estas técnicas son útiles para el diagnóstico diferencial con aquellos parkinsonismos o trastornos del movimiento en los que no existe degeneración dopaminérgica nigroestriada presináptica, como es el caso del TE, los parkinsonismos farmacológicos, parkinsonismos funcionales, distonía con respuesta a levodopa o el diagnóstico diferencial entre la demencia con cuerpos de Lewy (donde veremos también una hipocaptación) y la enfermedad de Alzheimer. En el parkinsonismo vascular solo será útil si no existen lesiones isquémicas crónicas a nivel de los ganglios basales, pues éstas provocarán también una hipocaptación.

Sin embargo, dado que en los parkinsonismos atípicos también existe una neurodegeneración nigroestriada presináptica, no permitirán diferenciar entre éstos y una EP. Se han descrito algunas diferencias tales como que en los parkinsonismos atípicos existe una hipocaptación uniforme y bastante simétrica tanto en caudado como putamen o que puede haber un aumento de la captación

extraestriatal, pero dichas diferencias no son significativas para ayudar al diagnóstico diferencial.

### ***Estudio de la vía dopaminérgica nigroestriada postsináptica***

La técnica más empleada para el estudio de esta vía es el SPECT con 3-yodo-6-metoxibenzamida marcado con  $^{123}\text{I}$  o IBZM. Éste presenta una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 localizados en caudado y putamen. En fases iniciales de la enfermedad observaremos una captación normal en la EP, y en la demencia con cuerpos de Lewy, mientras que los pacientes con parkinsonismo atípico mostrarán una reducción de la captación ya desde el inicio. Como inconvenientes de la técnica, no permite discriminar entre los diferentes parkinsonismos atípicos entre sí y, además, su resultado se puede ver interferido por el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, por lo que deben ser retirados 12-24 horas antes de su realización<sup>1,31</sup>. Además, a diferencia del SPECT de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, su disponibilidad es más limitada.

### ***Estudio de la inervación simpática miocárdica***

Tanto en la EP como en la DCL se ha descrito una importante afectación autonómica por denervación de terminales nerviosas postganglionares a nivel presináptico que puede estar presente incluso en fases precoces de la enfermedad. El meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) es un análogo análogo de la guanitidina que se comporta como un análogo de la noradrenalina, por lo que su unión a terminaciones nerviosas permite la valoración de la inervación simpática. En base a ello, se ha empleado el SPECT o gammagrafía cardíaca con  $^{123}\text{I}$ -MIBG con el que es posible calcular la ratio mediastino:corazón de captación cardíaca. En la EP y la DCL se observa una captación nula o muy disminuida a nivel miocárdico, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial con sujetos controles con una sensibilidad de 73.3% en fases precoces y del 89.8% a partir de los 3 años de evolución. En el caso de la DCL, presenta una sensibilidad del

98% y una especificidad del 94% para el diagnóstico diferencial con otras causas de demencia<sup>31,102</sup>.

Aunque a priori podría parecer también una técnica útil para el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos, se han descrito también alteraciones (aunque en un porcentaje bajo de casos) en otros parkinsonismos atípicos como la PSP o la AMS, por lo que debe emplearse con cautela en este sentido. Asimismo, hay que tener en cuenta que otras causas de denervación postganglionar como podría ser una diabetes mellitus complicada pueden mostrar también resultados alterados, lo que podría dificultar su interpretación.

### ***Estudio del metabolismo cerebral***

Éste se lleva a cabo fundamentalmente mediante el empleo de PET. El radioligando más utilizado para el estudio del metabolismo en distintas regiones cerebrales es la <sup>18</sup>F-desoxiglucosa (FDG). Aunque también se han detectado patrones de cambios metabólicos relevantes en los trastornos del movimiento y las otras neurodegenerativas, su uso en la práctica habitual está mucho más extendido en el diagnóstico diferencial de las demencias.

Como alteraciones más relevantes, en la EP se han descrito patrones de hipometabolismo a nivel de córtex motor y premotor junto con hipermetabolismo en tálamo y núcleo lenticular. En cambio, en los parkinsonismos atípicos existe ya en fases muy iniciales un hipometabolismo lenticular que permite diferenciarlos de la EP. En la AMS-p existe un hipometabolismo en caudado, putamen, globo pálido y cerebelo, siendo éste último mucho más marcado en la AMS-c, donde además existe también un hipometabolismo talámico. Este patrón ha mostrado una elevada especificidad, cercana al 100%, con una sensibilidad que ronda el 95% y un valor predictivo positivo del 88% en fases precoces, por lo que es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos y con otras neurodegenerativas que cursan con ataxia. En la PSP se observa un hipometabolismo en córtex prefrontal medial, caudado, tálamo, mesencéfalo y cíngulo anterior, con una sensibilidad del 88%, una

especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 91%. En la DCB se ha descrito un patrón hipometabólico asimétrico a nivel de córtex frontal, parietal, temporal, tálamo y estriado, aunque pueden verse también alteraciones similares a las descritas en la PSP. En la DCL se observa un hipometabolismo occipital, lateral, prefrontal y parietotemporal, siendo característico el “signo de la isla cingulada” por preservación del córtex cingulado posterior y que puede ayudar al diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer<sup>1,31</sup>.

En el TE, los estudios con PET han mostrado un hipermetabolismo bilateral a nivel de cerebelo, núcleos dentados y núcleo rojo, así como pálido, tálamo y áreas sensitivo-motoras contralaterales. También se han descrito cambios metabólicos a nivel de la oliva bulbar<sup>103,104</sup>.

En general, las técnicas de PET son más sensibles y específicas que las de SPECT en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento, pero su uso a día de hoy en práctica clínica habitual no está generalizado debido al elevado coste y requerimientos para su instalación (entre otros, la disponibilidad cercana de un ciclotrón).

### ***Estudio de los depósitos de agregados proteicos***

En los últimos años se han desarrollado técnicas que emplean también la PET para la detección de agregados proteicos insolubles que se depositan de manera anómala en algunas enfermedades neurodegenerativas. Sin duda el que cuenta con un mayor recorrido y se puede emplear en práctica clínica diaria es la PET para detectar depósitos de  $\beta$ -amiloide anómalos a nivel cerebral. Éste resulta muy útil para establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en fases prodrómicas o en formas clínicas atípicas de inicio temprano. Sin embargo, su elevado coste económico y las limitaciones encuancto a su instalación ya comentadas hacen que su uso no se haya extendido y se limite a algunos centros especializados.



En el ámbito de los trastornos del movimiento y otras enfermedades neurodegenerativas se han desarrollado otras técnicas de PET para la detección de depósitos de proteína Tau y, en fase más preliminar,  $\alpha$ -sinucleína, si bien sus resultados aún no permiten el empleo más allá del campo de la investigación.

En la tabla 8 se resumen los hallazgos más significativos en la EP y otros trastornos del movimiento por neuroimagen funcional.

Tabla 8. Hallazgos por neuroimagen funcional en la EP y otros trastornos del movimiento				
	SPECT $^{123}\text{I}$ -FP-CIT/ PET $^{18}\text{F}$ -DOPA	SPECT $^{123}\text{I}$ -IBZM	SPECT $^{123}\text{I}$ -MIBG	PET $^{18}\text{F}$ FDG
<b>EP</b>	↓ putamen,caudado	N/↑ estriado	↓ o ausente	N/ ↑putamen
<b>AMS- p</b>	↓ putamen,caudado	↓estriado	N/ ↓	↓putamen,pálido,caudado,cerebelo
<b>AMS- c</b>	↓ putamen,caudado	↓estriado	N/ ↓	↓cerebelo,putamen, pálido, caudado,tálamo
<b>PSP</b>	↓ caudado,putamen	↓estriado	N/ ↓	↓mesencéfalo, prefrontal, tálamo, caudado, cíngulo anterior
<b>DCB</b>	↓estriado asimétrica	N	N/ ↓	↓ asimétrica frontal,parietal,temporal,tálamo y estriado
<b>DCL</b>	↓estriado	↓estriado	↓ o ausente	↓occipital, prefrontal,parietotemporal
<b>TE</b>	N/↓ putamen leve	N	N	↑cerebelo,dentados,rojo,pálido, tálamo,áreas sensitivo-motoras contralaterales, ↓ oliva bulbar

**Tabla 8. Hallazgos por neuroimagen funcional en la EP y otros trastornos del movimiento**

EP: enfermedad de Parkinson. AMS: atrofia multisistema. PSP: parálisis supranuclear progresiva. DCB: degeneración corticobasal. DCL: demencia con cuerpos de Lewy. TE: temblor esencial. SGT: síndrome de Gilles de la Tourette. N: normal. *Adaptada de Guías SEN 2019<sup>1</sup>.*

### **1.3. SECCIÓN III: LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

#### **1.3.1. TRASFONDO HISTÓRICO**

La sonografía transcraneal surge de la aplicación de los ultrasonidos al estudio transcraneal en varias enfermedades neurológicas. Se trata de una técnica de imagen no invasiva, inicialmente desarrollada en el campo de las enfermedades cerebrovasculares, ámbito en el que sigue presentando el mayor número de aplicaciones entre las que destacan el estudio vascular de la circulación extra e intracraneal y el diagnóstico de paro circulatorio cerebral como herramienta de apoyo al diagnóstico de muerte encefálica.

Fue a partir de la década de los noventa en que dicha técnica comenzó a emplearse también para la visualización del parénquima cerebral, especialmente en el estudio de las estructuras cerebrales profundas.

Becker 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<sup>105</sup>.

Desde entonces, han sido numerosos los estudios que han demostrado su utilidad para el estudio de diferentes estructuras cerebrales profundas como los ganglios basales, el tronco encefálico o el sistema ventricular, especialmente en el ámbito de los trastornos del movimiento. Su escasa invasividad, bajo coste económico, rápida ejecución, fácil movilización del equipamiento requerido (es posible su realización a la cabecera del paciente e incluso con equipamiento portátil) y alta resistencia a los artefactos de movimiento la convierten en una técnica ventajosa con respecto a otras técnicas de neuroimagen como la RM o la TC. Además, permite observar algunas alteraciones que no es posible visualizar con otras técnicas de neuroimagen convencional, lo que ha contribuido a la extensión de sus aplicaciones en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

Entre todos los trabajos publicados hasta la fecha, destacan los que se han centrado en el estudio de la EP, en la que el hallazgo más característico descrito ha sido la hiperecogenicidad de la sustancia nigra (SN), presente en un 90% de pacientes con EP y sólo observable en un 10% de individuos sanos. Dicho hallazgo ha sido propuesto como de gran utilidad para el diagnóstico de la EP, el diagnóstico diferencial de ésta frente a otros parkinsonismos o al TE<sup>106</sup>. Esta alteración también ha sido propuesta como biomarcador de imagen en la fase premotora de la EP<sup>107,108</sup>. Es más, estudios recientes han demostrado que la hiperecogenicidad de la SN se mantiene estable a lo largo del tiempo y no existe relación entre ésta y la severidad de la enfermedad<sup>109</sup>.

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<sup>110,111</sup>. La hiperecogenicidad del núcleo lenticular se ha observado en pacientes con distonía<sup>112,113</sup> y puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad de Wilson<sup>114</sup>, 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<sup>113</sup>. La hipoecogenicidad de los núcleos del rafe ha sido descrita en el 70 % de pacientes con síndrome depresivo.<sup>113,115</sup> 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.

### 1.3.2. METODOLOGÍA Y TÉCNICA DEL ESTUDIO SONOGRÁFICO

Dado el creciente y prometedor uso de la técnica en los últimos años en el ámbito del diagnóstico diferencial de las enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento, en la Reunión de la Sociedad Europea de Neurosnología y Hemodinámica cerebral (ESNCH) celebrada en 2004 se

estableció un grupo de trabajo en el que se llegó a un consenso para estandarizar la metodología y definir las aplicaciones clínicas<sup>115</sup>.

Una de las principales recomendaciones para incrementar la fiabilidad de la técnica es que la exploración sea llevada a cabo por un explorador experimentado. Existen también unos requerimientos mínimos en cuanto al equipamiento a utilizar y una metodología estandarizada y recomendable de estudio que revisaremos a continuación.

### 1.3.2.1. EQUIPAMIENTO Y CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Es aconsejable el empleo de un sistema de ultrasonidos equipado con un transductor multielemento de 2.0 a 3.5 MHz (habitualmente 2.5 MHz), de sonda matricial y con la mayor densidad de cristales posible. Se aconseja comenzar el estudio con una profundidad de 14-16 cm e ir adaptando posteriormente la misma si fuera necesario, con un rango dinámico que oscile entre 45-55 dB. Hay que tener en cuenta que la mayor resolución focal se obtiene a 5-9 cm y que la resolución axial será 2-3 veces superior a la lateral debido a las características físicas de los haces de ultrasonidos. La resolución axial actual de la mayoría de equipos está en torno a 0.7 x 1.1mm ya que suelen incorporar sistemas de post-procesamiento de imagen. Es aconsejable también la supresión moderada de señales de baja ecogenicidad y aplicar el modo de imagen de armónicos en lugar del modo convencional pues permite aumentar el contraste entre las diferentes estructuras, especialmente si son de pequeño tamaño. De manera manual y en función de la visualización en tiempo real pueden ir adaptándose otros parámetros en función de las necesidades o preferencias del explorador, como la ganancia o el brillo de la imagen (tabla 9).

Las estructuras cerebrales profundas pueden visualizarse como iso, hipo o hiperecogénicas en función de si la intensidad de señal ecogénica es similar, está disminuida o aumentada en relación al tejido circundante. La ecogenicidad de las estructuras dependerá, además de las características del propio tejido, de la ventana acústica y los parámetros sonográficos empleados, por lo que es fundamental la experiencia con la técnica para la fiabilidad del estudio.

<b>Tabla 9 : Ajustes recomendados del sistema de ultrasonidos para estudio transcraneal</b>	
<b>Parámetros</b>	<b>Ajustes</b>
<b>Ultrasonógrafo</b>	
Profundidad de imagen	14-16 cm e ir adaptando
Rango dinámico	45-55 dB
Post-procesamiento	Supresión moderada de ecos de baja señal
Ganancia	Adaptación manual /automatizada según preferencias
Brillo de imagen	Adaptación manual/automatizada según preferencias
<b>Transductor</b>	
Densidad de cristales	Tan alta como sea posible, idealmente sonda matricial
Frecuencia de insonación	2.0-3.5 MHz (ideal 2.5 MHz)

**Tabla 9. Ajustes recomendados del sistema de ultrasonidos.** Adaptada de Walter U, et al. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 322-331<sup>115</sup>

### 1.3.2.2. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

El paciente debe posicionarse en decúbito supino y el examinador se colocará detrás de la cabeza del paciente. Se aconseja llevar a cabo la exploración en una habitación oscurecida. Se coloca la sonda para insonar por vía transtemporal, en el área preauricular paralela a la línea orbito-meatal para obtener un plano de estudio axial. En función del grado de inclinación rostro-caudal que se aporte al transductor, será posible el estudio en diferentes planos de interés. Se recomienda como indicador de buena calidad de imagen la visualización de la calota craneal contralateral en toda su extensión. (fig.9)



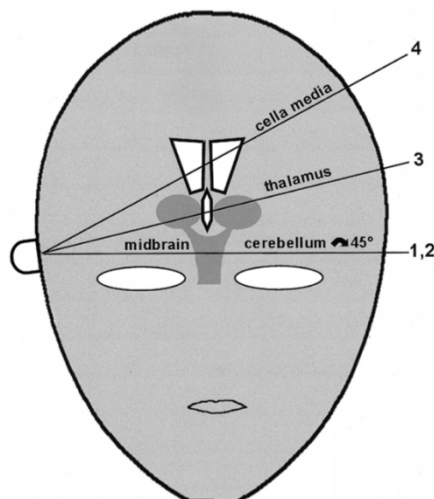
A.



B.

**Figura 9.**A.Posición del sujeto a estudio y el investigador durante el estudio sonográfico.  
B. Posición del transductor vía transtemporal. *Extraído de Walter U et al.Ultrasound Med Biol, 2007<sup>113</sup>.*

En el estudio de las estructuras cerebrales profundas en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, se han propuesto fundamentalmente diferentes planos de estudio axiales, si bien para el estudio concreto de otra patologías pueden también emplearse planos de estudio coronales o sagitales a través de la ventana transfrontal.(fig.10)



**Figura 10.** Representación de la inclinación del transductor para los diferentes planos de estudio (mesencefálico, talámico o diencefálico, cella media).

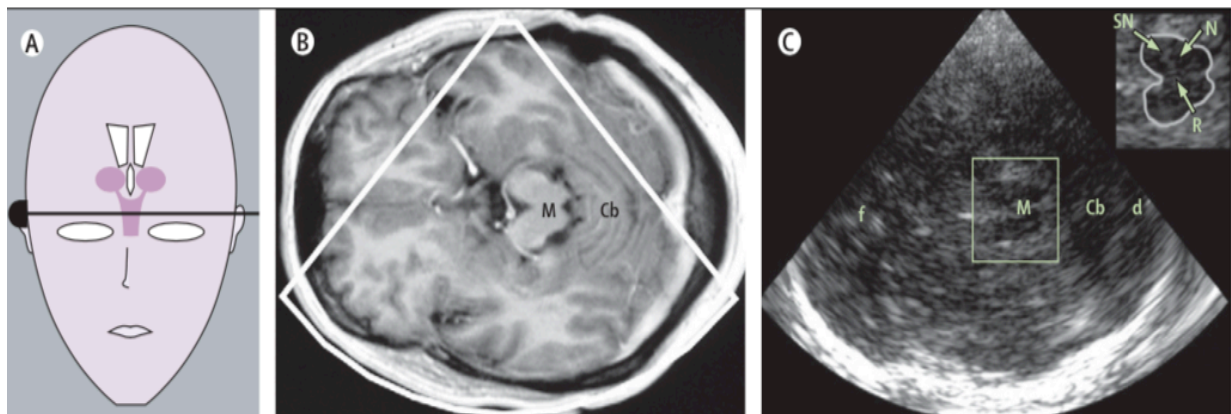
*Extraído de Walter U et al.Ultrasound Med Biol 2007<sup>113</sup>.*

Los planos de estudio empleados con mayor frecuencia en el eje axial son:

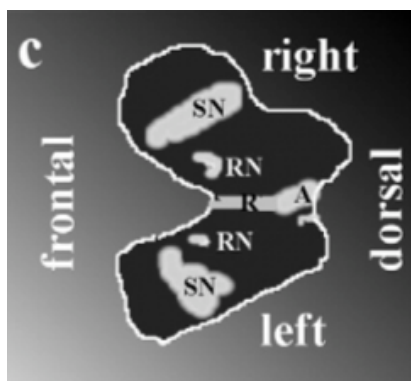
**A. PLANO MESENCEFÁLICO**

Se estudia alineando la sonda en paralelo con la línea orbitomeatal.

En primer lugar, en el centro del plano identificaremos el mesencéfalo como una estructura hipo/anecogénica con forma de “alas de mariposa” rodeada de la hiperecogenicidad de las cisternas basales perimesencefálicas (ambiens, cuadrigémina y supraselar). Dentro del mesencéfalo podremos identificar varias estructuras hiperecogénicas: la sustancia negra, el núcleo rojo y la línea de los núcleos del rafe.(fig.11,12)



**Fig.11. Plano axial mesencefálico.** A. Representación de la posición de la sonda. B. Imagen axial de RM. C. Imagen axial por sonografía transcraneal. *Extraído de Berg et al. Lancet Neurol 2008*<sup>106</sup>



**Fig.12. Representación de estructuras dentro del mesencéfalo.** *Extraído de Walter et al., Ultrasound Med Biol 2007*<sup>137</sup>

Las estructuras de interés en este plano serán las siguientes:

- La Sustancia Negra (SN)

Aparece como una estructura parcheada, con forma de banda o incluso ovalada de aspecto hiperecogénico. Si aparece de forma parcheada, se recomienda seleccionar la imagen más compacta y, si es necesario, ampliarla x 2 o x 3 para una mejor visualización. Se debe medir el área de SN ipsilateral a la insonación para evitar la distorsión provocada por otras señales ecoicas procedentes de las cisternas basales circundantes, de modo que el estudio completo se llevará a cabo por ambos lados. Otro artefacto que frecuentemente puede ser confundido con la SN es el núcleo rojo; como veremos, éste se sitúa más dorsal y medial a la SN. Se recomienda corroborar que el área hiperecogénica identificada corresponde a la SN realizando una mínima inclinación a un plano superior y a otro inferior; el núcleo rojo desaparecerá mientras que si la estructura sigue siendo visible, corresponderá a la SN.

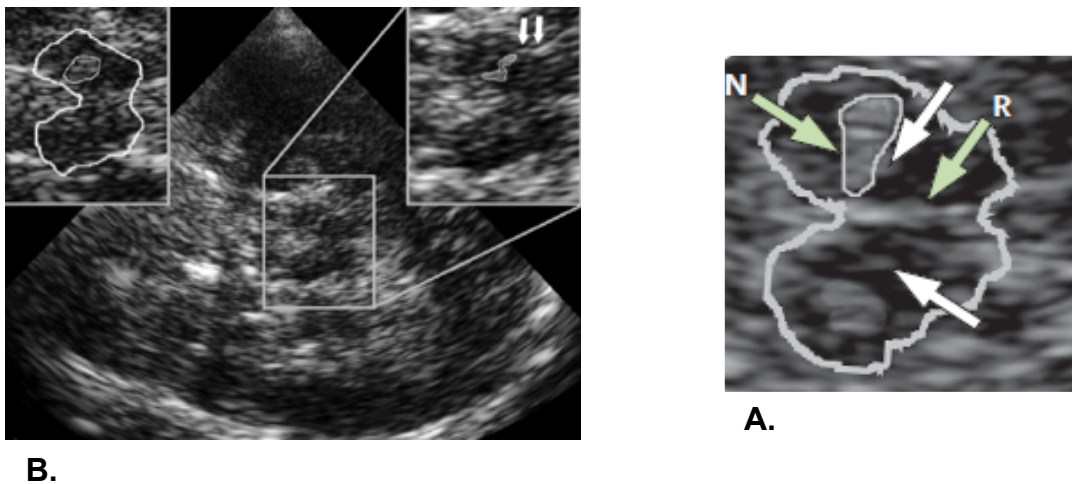
Para el estudio de la SN se han propuesto dos métodos de evaluación, una escala visual semicuantitativa (tabla 10) y la medición planimétrica.

Tabla 10: Estudio de la SN mediante escala visual semicuantitativa	
Grado	Características
I	SN isoecogénica con respecto al parénquima circundante
II	SN con señal hiperecogénica identificable pero muy débil
III	SN con señal hiperecogénica moderada, menor que las cisternas perimesencefálicas
IV	SN hiperecogénica a igual intensidad que las cisternas perimesencefálicas
V	SN hiperecogénica con intensidad superior a las cisternas perimesencefálicas

Tabla 10. Estudio de la SN mediante escala visual. Adaptado de Skoloudik et al. *Ultrasound Med Biol* 2007<sup>116</sup>



El método de medida más validado y ampliamente utilizado es la medida planimétrica, delimitando y rodeando de manera manual el área de SN en el plano axial. En el ecógrafo se selecciona la herramienta de medición de área y el equipo calcula de manera automática el valor correspondiente en  $\text{cm}^2$ . Algunos autores proponen la suma de áreas de ambos lados o incluso la media entre ambos, pero la mayoría de trabajos coinciden en que debe realizarse una medida independiente de cada uno de los lados. Es aconsejable también la toma de varias medidas independientes<sup>115</sup>. (fig.13)



**Figura 13. A.** Plano axial mesencefálico identificando la SN dentro del mesencéfalo.  
**B.** Imagen centrada en el mesencéfalo donde se identifican la SN (N), los núcleos del rafe(R) y los núcleos rojos (flechas blancas). *Extraído de Berg et al. Lancet Neurol 2008*<sup>106</sup>

La SN siempre va a aparecer hiperecogénica en la población general, y va a ser el área de la misma la que nos va a permitir definir, a partir de un punto de corte determinado, si un individuo presenta un valor de área normal o patológico (que denominaremos SN hiperecogénica). Grupos de trabajo expertos han propuesto el uso de los percentiles p75 y p90 en la población general como puntos de corte para clasificar a los individuos de la siguiente manera:

- Área de SN normal: inferior al percentil 75
- Hiperecogenicidad leve-moderada: entre el percentil 75 y el 90
- Hiperecogenicidad marcada: superior al percentil 90

Los percentiles deberán establecerse para cada laboratorio de ultrasonografía puesto que pueden diferir en función del equipo de ultrasonidos y debido a la posible variabilidad interexplorador. Se aconseja el estudio de al menos 50 individuos sanos para establecer los puntos de corte de cada laboratorio. No obstante, existen ya publicaciones en las que se definen los puntos de corte para la mayoría de fabricantes de ecógrafos disponibles en el mercado. En general, el punto de corte propuesto como hiperecogenicidad marcada se establece en 0.25 cm<sup>2</sup> en equipos de última generación y en 0.20 cm<sup>2</sup> en equipos más antiguos<sup>115</sup>.(tabla 11).

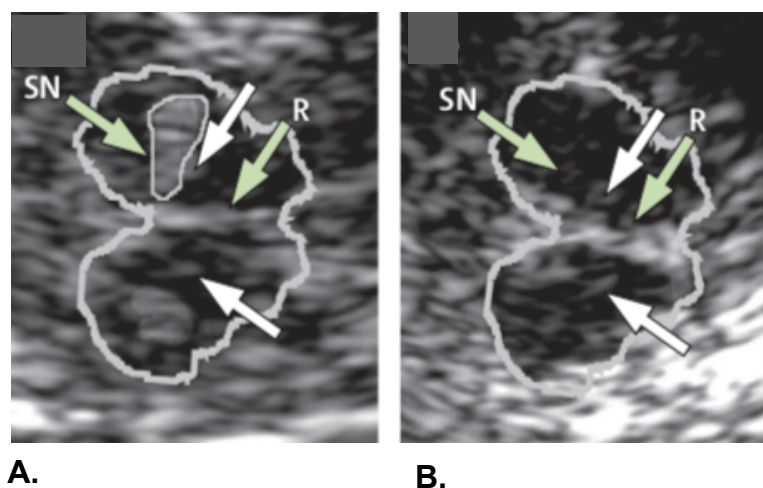
Tabla 11. Puntos de corte propuestos en la literatura para cada ecógrafo					
Ecógrafo	Frecuencia (MHz)	Punto de corte (cm <sup>2</sup> ) SN Hiperecogénica		Referencias	
		Moderada	Marcada		
<b>Aloka/Prosound Alpha 10</b>	UST52 105/ 2.5	≥ 0.19	≥ 0.25	Mijajlovic et al.	
<b>Esaote/MyLab 25 Gold</b>	PA240 / 2.5	≥ 0.20	≥ 0.25	Go et al.	
<b>Esaote/MyLab Twice</b>	PA240 / 2.5	≥ 0.24	≥ 0.30	Walter U et al.	
<b>General Electric/Logic 7</b>	3S / 2.5	-	≥ 0.24	Stockner et al.	
<b>General Electric/Logic 9</b>	3S / 2.5	≥ 0.20	-	Fdotova et al.	
<b>Philips/HDI 5000 SonoCT</b>	P2-4 / 2.5	≥ 0.20	-	Kim et al.	
<b>Philips/HP Sono s 5500</b>	S4 /2.0-2.5	≥ 0.20	≥ 0.27	Mehnert et al.	
				Hagenah et al.	
<b>Siemens/ Acuson Antares</b>	PX4.1 / 2.5	≥ 0.24	≥ 0.30	Van de Loo et al.	
				Glaser et al.	
<b>Siemens/ Sonoline Elegra</b>	2.5PL20 / 2.6	≥ 0.20	≥ 0.25	Berg et al.	
<b>Toshiba Aplio XG</b>	PST-20CT/ 2.5	≥ 0.16	≥ 0.22	Vivo-Orti et al.	

Tabla 11. Puntos de corte para cada ecógrafo. Extraída de Walter U et al. *Ultraschall in Med* 2014<sup>115</sup>

Por otro lado, se ha descrito la presencia de un área de SN hipocogénica en pacientes con síndrome de piernas inquietas. En los trabajos publicados, se propone un punto de corte  $\leq 0.10 \text{ cm}^2$  para considerar un área hipocogénica, si bien este aspecto no está tan bien estudiado como el área hipercogénica<sup>110,111,117</sup>, (fig.9)

- Los núcleos del rafe

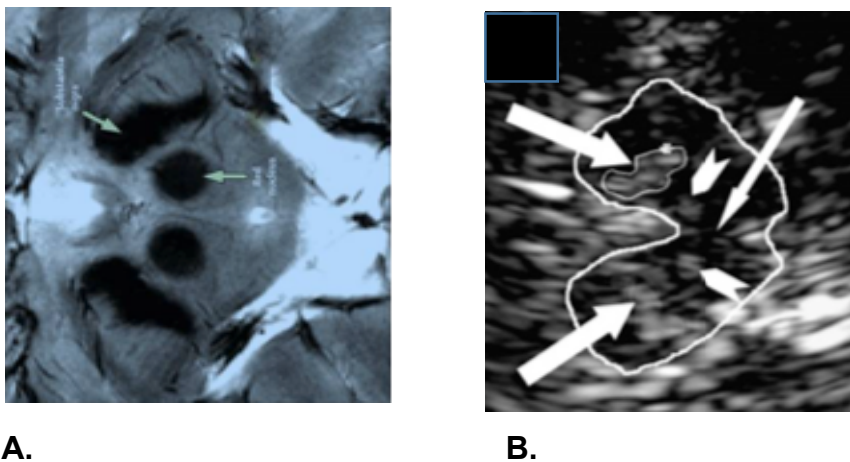
En el 90-95 % de la población normal, los núcleos del rafe se ven como una línea ligeramente hipercogénica que cruza la línea media mesencefálica. La ecogenicidad del rafe medio se puede medir de una manera semicuantitativa, usando la ecogenicidad del núcleo rojo y de las cisternas basales como referencia. No obstante, la medida más empleada es cualitativa en función de si se observa o no la línea correspondiente a los núcleos del rafe. En un 5-10 % de la población sana y en un 50-70 % de los pacientes con depresión, se puede detectar una ecogenicidad reducida del rafe<sup>118</sup>, observándose una interrupción o bien una ausencia de la línea hipercogénica normal; en ambos casos, hablaremos de hipocogénidad del rafe.<sup>118,119</sup> (fig.14)



**Figura 14. A.** SN: sustancia nigra hipercogénica. R: núcleos del rafe. **B.** SN sustancia nigra hipocogénica. R:núcleos del rafe.Extraído de Berg et al., *Lancet Neurol* 2008.<sup>106</sup>

- El núcleo rojo (NR)

Es la estructura cerebral más rica en hierro, lo que se cree que contribuye a que se identifique fácilmente en la población general como una estructura hiperecogénica. Se distingue fácilmente de la SN por su menor tamaño, forma circular y localización más medial y algo más posterior; no obstante, uno de los errores más frecuentes en exploradores no experimentados es confundir el área de SN con el área del NR. Se han identificado sujetos sanos y pacientes con síndrome de piernas inquietas con un aumento de señal en el NR, aunque se desconoce aún su significado.<sup>120</sup> No se han descrito alteraciones ecogénicas en esta estructura que sean de utilidad en el estudio de otros trastornos del movimiento.(fig.15)

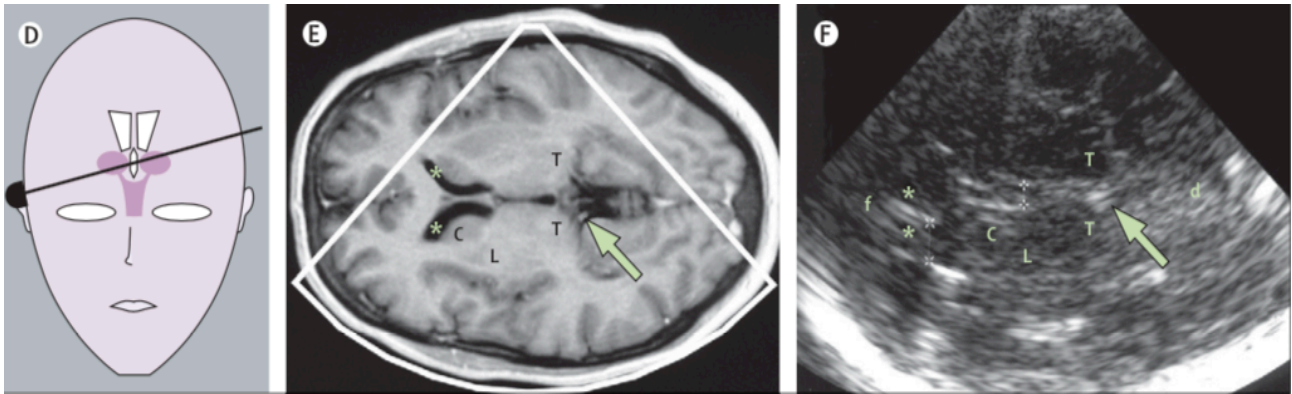


**Figura 15. A. Plano axial mesencefálico por RM** identificando la sustancia nigra y los núcleos rojos (flechas verdes). **B.Plano axial mesencefálico por sonografía transcraneal** identificando la sustancia nigra (flechas gruesas de mayor longitud, los núcleos rojos (flechas gruesas de menor longitud) y la línea discontinua de los núcleos del rafe (flecha más estrecha). *Extraído de Walter et al. J Neurol Sci 2010*<sup>121</sup>

**B. PLANO DIENCEFÁLICO O TALÁMICO**

Tras colocar la sonda en el plano mesencefálico, ésta se debe inclinar unos 10° -20° hacia arriba para identificar el plano talámico. Como guía de referencia en este plano debe visualizarse la glándula pineal como una región hiperecogénica debido a su frecuente calcificación.

En este plano podremos estudiar el diámetro del tercer ventrículo, el del asta frontal del ventrículo lateral contralateral y la ecogenicidad de los ganglios basales contralaterales.(fig.16)



**Figura 16.. Plano axial diencefálico/talámico. D.** Representación de la posición de la sonda con una leve inclinación hacia arriba. **E.** Imagen axial de RM. **F.** Imagen axial por sonografía transcraneal. T:tálamos. L: núcleo lenticular. C: núcleo caudado. \* adyacente a f: astas frontales de ventrículo lateral. *Extraído de Berg et al. Lancet Neurol 2008*<sup>106</sup>

- Tercer ventrículo

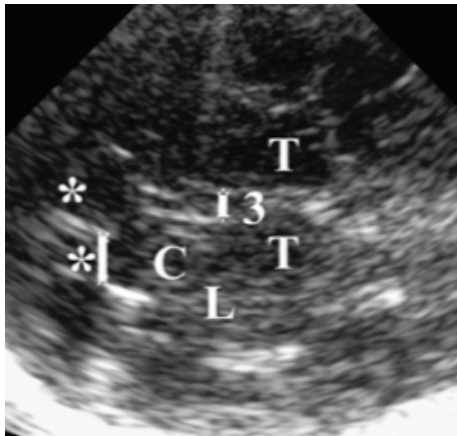
Se visualiza como una zona hipo/anecogénica que aparece en la línea media delantera de la glándula pineal, delimitada por dos líneas hipoerecogénicas paralelas a línea media correspondientes al epéndima<sup>122</sup>. La mayoría de autores proponen la medida del mayor diámetro transverso entre la pared interna de ambas líneas, aunque en algunos trabajos se ha propuesto también la medición del diámetro mínimo.<sup>123</sup> Es recomendable realizar la medición desde ambos lados para asegurar una mayor precisión y reproducibilidad.

Varios trabajos han establecido una buena correlación entre esta medida y las medidas realizadas por TC y RM.<sup>124</sup> (fig.17)

- Asta frontal del ventrículo lateral

Con una muy leve inclinación craneal de la sonda pero aún en el mismo plano, aparece el asta frontal del ventrículo lateral contralateral como una zona

triangular hipo/anecogénica nuevamente delimitada entre dos líneas hiperecogénicas correspondientes al epéndima. Se aconseja realizar la medida del diámetro transverso entre la pared interna de ambas líneas y desde ambos lados<sup>122</sup>. (fig.17)



**Figura 17.. Plano axial diencefálico.**

3: tercer ventrículo. T: tálamos. C: caudado. L: lenticular. \*: asta frontal del ventrículo lateral. R:núcleos del rafe.

*Extraído de Walter et al. J Neurol Sci 2010*<sup>121</sup>

El tamaño ventricular (tanto del tercer ventrículo como del asta frontal del ventrículo lateral) aumenta con la edad, y se ha propuesto como un posible marcador de atrofia cortical y/o subcortical y posible predictor de deterioro cognitivo.<sup>124,125,126</sup>

Existen ya varias publicaciones con los valores de normalidad en función de la edad para dichas medidas.(tabla 12)

Como detallaremos en otro apartado de este trabajo, su medición también puede resultar de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de la EP frente a otros parkinsonismos atípicos.

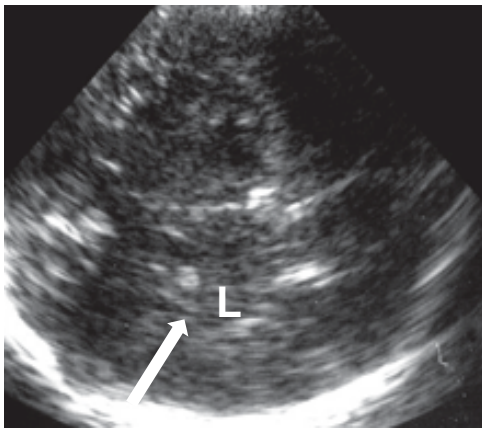
<b>Tabla 12. Valores de normalidad del tamaño ventricular según la edad</b>			
<b>Edad</b>	<b>Tercer ventrículo</b>	<b>Ventrículo lateral (Asta Frontal)</b>	<b>Ventrículo lateral (Celda media)</b>
<b>20-60 años</b>	< 7 mm	< 17 mm	≤ 19 mm
<b>≥ 60 años</b>	< 10 mm	< 20 mm	≤ 22 mm

**Tabla 12. Valores de normalidad ventricular.** Adaptada de Walter U et al. *Ultrasound Med Biol* 2007<sup>115</sup>



- Ecogenicidad de los ganglios basales

En este mismo plano pueden identificarse el tálamo, núcleo lenticular y núcleo caudado contralaterales. En este caso habitualmente se realiza una valoración cualitativa. En condiciones normales no suelen visualizarse debido a que son estructuras isoecogénicas con el parénquima y sustancia blanca adyacente y, por tanto, invisibles. Si se observa un aumento de señal ecogénica en la zona delimitada entre el lateral del tercer ventrículo y la parte inferior del asta frontal del ventrículo lateral, se considerará como hiperecogenicidad de dichas estructuras y, por tanto, será un hallazgo patológico. Algunos autores han intentado emplear una escala semicuantitativa o incluso cuantificar el área de cada estructura, especialmente el núcleo lenticular, aunque esta medición no ha prosperado.<sup>127</sup> (fig.18)



**Figura 18.. Plano axial diencefálico.**

L: núcleo lenticular hiperecogénico señalado por la flecha.

*Modificado de Berg et al. Lancet Neurol 2008<sup>106</sup>*

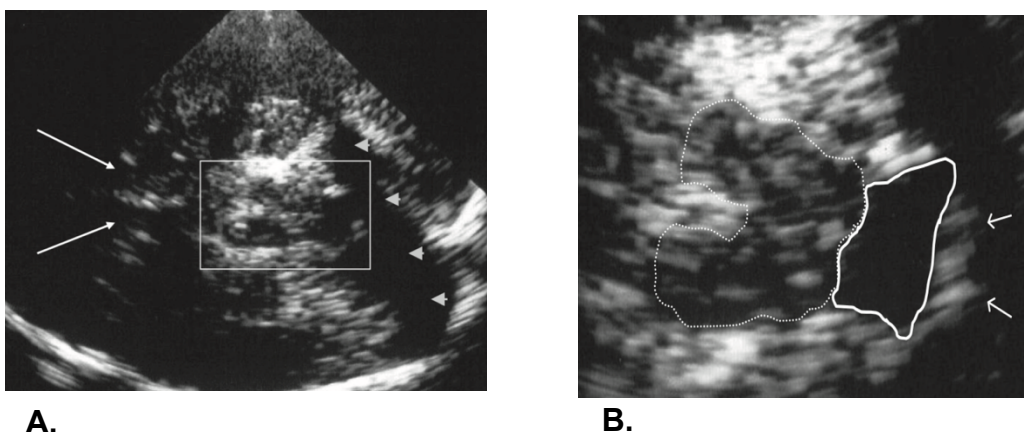
La hiperecogenicidad del núcleo lenticular ha sido descrita en un mayor porcentaje de pacientes con parkinsonismos atípicos<sup>106</sup>, distonías<sup>127</sup> y enfermedad de Wilson<sup>114,128</sup>, si bien también puede estar presente en un 10-25% de pacientes con EP y en un 8-13% de individuos sanos.<sup>101</sup> En cuanto al núcleo caudado, su hiperecogenicidad sólo se ha descrito en un 5% de individuos sanos y es un hallazgo presente también con mayor frecuencia en los parkinsonismos atípicos y, sobre todo, en la enfermedad de Huntington<sup>129</sup>.

### C. PLANO DE LA CELDA MEDIA

En algunos trabajos publicados en la literatura científica se denomina de este modo al plano resultante de una inclinación de la sonda desde la posición inicial unos 25° hacia arriba y en dirección frontal. La mayoría de autores, sin embargo, lo incluyen en el plano diencefálico ya que este se adquiere angulando entre 10-20° la sonda hacia arriba<sup>115</sup>. Permite, al igual que el plano diencefálico, el estudio del asta frontal del ventrículo lateral contralateral.

### D. PLANO CEREBELOSO / FOSA POSTERIOR

Desde el plano mesencefálico, se debe girar la sonda con la parte dorsal hacia abajo unos 45° e inclinarla entre 10° y 15° hacia arriba para visualizar la fosa posterior, donde en condiciones normales puede identificarse el cerebelo. Sólo si existe atrofia cerebelosa será posible visualizar una estructura circular hipo o anecoica correspondiente al cuarto ventrículo<sup>115,130</sup>. También se ha descrito una hiperecogenicidad patológica del núcleo dentado en pacientes con ataxia espinocerebelosa. El estudio en este plano es complejo y sólo se ha empleado en el estudio de las ataxias heredodegenerativas.<sup>115,130</sup>(fig.19)



**Figura 19. Plano cerebeloso/fosa posterior. A.** Imagen sonográfica de todo el plano. Encuadrado el mesencéfalo y sombra hipoecogénica posterior correspondiente al cuarto ventrículo. Flechas de mayor longitud señalando astras frontales de ventrículos laterales.

**B.** Ampliación del área encuadrada, incluyendo mesencéfalo y sombra hipoecogénica rodeada en blanco correspondiente al cuarto ventrículo. Flexhas señalando el parénquima cerebeloso adyacente. *Extraído de Krogius et al. Int Rev Neurobiol 2010*<sup>130</sup>.



### 1.3.3. LIMITACIONES DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL

La ultrasonografía transcraneal es una técnica de imagen inocua, de rápida ejecución por un explorador experimentado, practicable a la cabecera del paciente y de bajo coste económico que permite un estudio fiable y con una adecuada resolución de las estructuras cerebrales profundas y la convierte en una herramienta adicional de apoyo al diagnóstico en el campo de los trastornos del movimiento. Por sus características, podría ser fácilmente aplicable en la práctica clínica diaria incluso en centros en los que no se disponga de otros recursos de alta tecnología.

Sin embargo, a pesar de estas indudables ventajas no está exenta de limitaciones. Una de las principales es la imposibilidad de llevar a cabo un estudio adecuado si el sujeto no presenta una ventana ósea transtemporal óptima, lo que según la literatura científica puede ocurrir en hasta un 10-20% de individuos de raza caucásica pero que puede elevarse hasta el 15-60% en la raza asiática.<sup>106,115</sup> Otro de los inconvenientes es que la fiabilidad de la técnica depende en gran medida de la experiencia del explorador y se ha constatado que puede existir una gran variabilidad interexplorador en el caso de que no haya una adecuada formación previa. No obstante, se ha demostrado una elevada correlación interexplorador cuando la técnica se desarrolla por investigadores experimentados.<sup>131</sup> La calidad de la imagen dependerá también de la calidad del equipo del ultrasonidos, si bien la mayoría de los equipos de última generación ofrecen una alta resolución de imagen y permiten aplicar los armónicos y modificar una serie de parámetros tales como la ganancia o el brillo que mejoran de manera notable dicha resolución. Por último, además de la posible variabilidad interexplorador existe una variabilidad en cuanto a los valores de referencia a aplicar como punto de corte patológico para las variables sonográficas cuantitativas. Si bien como hemos visto existen publicaciones que recogen diferentes puntos de corte para varios equipos disponibles en la actualidad, es recomendable establecer para cada laboratorio sonográfico los propios valores de referencia según las recomendaciones detalladas anteriormente en el apartado de metodología<sup>115,116</sup>.

### 1.3.4. HALLAZGOS DE INTERÉS EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

#### 1.3.4.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON

##### ***Hiperecogenicidad de la SN en la EP***

Desde que Becker publicara por primera vez en 1995 la hiperecogenicidad de la SN en la EP, han sido numerosos los estudios publicados que han corroborado dicho hallazgo. Se ha descrito su presencia en aproximadamente un 90% de pacientes con EP (hiperecogenicidad moderada en 20-25% de casos y marcada en 73-79%)<sup>132,133</sup> frente a un 9% de sujetos sanos.<sup>136</sup>

Se ha descrito que el área de SN hiperecogénica en la EP es superior en el hemimesencéfalo contralateral al lado más afecto a nivel clínico. También se ha constatado que el tamaño del área de SN hiperecogénica se mantiene estable a lo largo de la enfermedad y, por tanto, no se asocia con la severidad de la misma ni puede ser empleada como un marcador de progresión.<sup>108,109</sup>

Se desconoce aún el significado exacto del aumento de señal ecogénica de la SN. Los primeros trabajos postulaban la hipótesis de que se tratara de un signo de degeneración neuronal y gliosis, pero diferentes trabajos con correlación por neuroimagen y estudios anatomopatológicos sugieren que el aumento de la señal ecoica pueda estar relacionada con una alteración en el depósito tisular de hierro local, la activación de la glia, la aparición de agregados proteicos y los cambios en la composición de la sustancia nigra. El acúmulo de otros metales pesados como el cobre o el manganeso produce, efectivamente, un aumento de la ecogenicidad tisular. Es más, se ha descrito una asociación entre mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del hierro (como la ferritina o la ceruloplasmina) y una hiperecogenicidad de la SN.<sup>134,135</sup> En contra de la teoría de la degeneración neuronal iría el hecho de que el área de SN se mantenga estable durante el curso de la enfermedad<sup>108,109</sup>, se haya asociado a otros biomarcadores prodrómicos de la EP<sup>107</sup> y, de este modo, se haya asociado

a un riesgo aumentado de desarrollar EP en la población general y haya sido descrita hasta en un 58-90% de portadores asintomáticos de mutaciones genéticas como LRRK2.<sup>136,137</sup> Por lo tanto, podría tratarse de un marcador de vulnerabilidad y predisposición al desarrollo de una EP.

Se ha propuesto que la hiperecogenicidad de la SN pueda constituir un biomarcador precoz de disfunción nigroestriatal y de la EP. En este sentido, algunos trabajos ya han constatado su asociación con otros marcadores prodrómicos de la EP como el trastorno de conducta durante la fase REM del sueño<sup>138</sup> o la hiposmia<sup>139</sup>. Algunos trabajos, especialmente los dirigidos por D.Berg, S.Behnke y colaboradores en los que se ha realizado un seguimiento prospectivo a 5 años de una cohorte de >1800 individuos sanos, han calculado que los sujetos sanos portadores de una hiperecogenicidad de la SN pueden tener un riesgo relativo hasta 20 veces superior al de la población general de sufrir una EP ,(RR 20.6 (6-71.1)IC 95%)<sup>109</sup> y este riesgo se puede incrementar hasta el 48,39 si se asocia además a otros marcadores premotores como la presencia de hiposmia, trastorno de conducta durante la fase REM del sueño o depresión.<sup>140</sup>

### **Otros hallazgos sonográficos en la EP**

El estudio sonográfico transcraneal en la EP se ha centrado fundamentalmente en la evaluación de la SN, aunque también han sido analizadas en esta entidad otras estructuras cerebrales profundas.

Aunque son escasos los trabajos publicados al respecto, algunos autores han demostrado que los pacientes con EP pueden presentar una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe hasta en un 16% de casos en pacientes sin síntomas depresivos, aumentando este porcentaje hasta el 38% en los pacientes que sufren depresión.<sup>118</sup>

El tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo no suele verse afectado en la EP, habiéndose propuesto como hallazgo más sugestivo de otros parkinsonismos atípicos (especialmente la PSP). No obstante, la presencia

de una dilatación patológica del mismo se ha descrito en hasta un 12% de pacientes con EP mayores de 60 años.<sup>141</sup>

Tampoco ha sido estudiado muy ampliamente el tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral; existen pocos datos en cuanto a la frecuencia de una dilatación del mismo en la EP y sin embargo nuevamente se ha propuesto la dilatación del ventrículo lateral como un hallazgo más habitual en algunos parkinsonismos atípicos que cursen con atrofia cortical.

Finalmente, existe variabilidad según los autores en cuanto a la presencia de una hiperecogenicidad (ya sea uni o bilateral) del núcleo lenticular, con porcentajes que oscilan entre el 9.8 y el 30%. En cambio, es un hallazgo como veremos más frecuente en algunos parkinsonismos atípicos, donde puede alcanzar el 70-90% de casos, o en otros trastornos del movimiento como la Disonía, la enfermedad de Wilson u otras enfermedades por depósito de metales como hierro o manganeso.<sup>127,128,141,142</sup>

### ***Otras aplicaciones en la EP***

Aunque de manera muy anecdótica, se ha propuesto también el uso de la sonografía transcraneal en la EP en el campo de la cirugía estereotáxica. Walter y colaboradores publicaron en 2010 su primera experiencia de cirugía estereotáxica guiada sonográficamente para los implantes en estructuras cerebrales profundas en los trastornos del movimiento.<sup>143</sup> El mismo grupo propuso en 2011 el uso de la técnica ecográfica para la localización de los electrodos de estimulación cerebral profunda de manera segura y fiable. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas de estimulación cerebral profunda el uso de la sonografía transcraneal no se ha extendido más allá de estas experiencias.<sup>144</sup>

#### **1.3.4.2. PARKINSONISMOS ATÍPICOS**

La ultrasonografía transcraneal también ha sido empleada en el estudio de otros parkinsonismos, habiéndose propuesto como una herramienta

útil en el diagnóstico diferencial de la EP con los parkinsonismos atípicos. A grandes rasgos, en los parkinsonismos atípicos es menos frecuente el hallazgo de una SN hiperecogénica y, en cambio, son más característicos otros hallazgos como la dilatación del tamaño ventricular o bien la hiperecogenicidad del núcleo lenticular. A continuación revisaremos los hallazgos más relevantes descritos en cada uno de ellos.

### ***Atrofia Multisistema***

En esta entidad es muy infrecuente el hallazgo de una SN hiperecogénica, incluso en la variante parkinsoniana (AMS-p). Sí se ha propuesto como un hallazgo muy sugestivo de AMS o PSP la presencia de una hiperecogenicidad del núcleo lenticular (presente en hasta el 80% de casos),<sup>141,145</sup> de manera que algunos autores han constatado que la combinación de una SN normoecogénica y una hiperecogenicidad del lenticular presenta un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para el diagnóstico de AMS vs el diagnóstico de EP.<sup>145</sup> También se ha descrito con mayor frecuencia que en la EP el aumento significativo de tamaño del tercer ventrículo y del asta frontal del ventrículo lateral. En cuanto a los núcleos del rafe, son pocos los trabajos que hayan analizado esta estructura en la AMS por lo que los datos disponibles no son concluyentes.

### ***Parálisis Supranuclear Progresiva***

Al igual que en la AMS, tampoco es habitual en este caso la presencia de una SN hiperecogénica, siendo igualmente más frecuente que en la EP el hallazgo de un núcleo lenticular hiperecogénico tal y como se ha comentado en el apartado anterior, y que puede alcanzar hasta el 80% de casos.<sup>141,145</sup> No obstante, si hay un hallazgo sonográfico característico de la PSP es sin duda el aumento de tamaño del tercer ventrículo; la combinación de éste con una hiperecogenicidad del núcleo lenticular supone un VPP del 94% para el diagnóstico diferencial de PSP vs EP.<sup>145</sup> En la PSP no es habitual encontrar un

aumento de tamaño del asta frontal del ventrículo lateral. De nuevo el estudio de los núcleos del rafe en esta entidad no se ha llevado a cabo con profundidad, aunque los escasos trabajos publicados proponen una frecuencia de hipoecogenicidad del rafe similar a la de la población general.

### ***Demencia con Cuerpos de Lewy***

En esta entidad se ha descrito una frecuencia más elevada que en otros parkinsonismos de hiperecogenicidad de SN, con frecuencias que alcanzan hasta el 100% de los casos y con tamaño medios del área de SN hiperecogénica superiores a los descritos en la EP ( $\geq 0.30\text{cm}^2$ ). Otra diferencia que se ha propuesto con respecto a la EP es una menor asimetría en el tamaño del área de SN hiperecogénica. También se ha constatado un aumento significativo del tamaño ventricular, del tercer ventrículo y especialmente del asta frontal del ventrículo lateral, probablemente en relación a la atrofia corticosubcortical más frecuente en esta entidad que en la EP; sin embargo, el tamaño ventricular en la DCL es similar a los casos de EP con demencia. La hipoecogenicidad de los núcleos del rafe y la hiperecogenicidad del núcleo lenticular aparece en cifras similares a las descritas para la EP.<sup>146</sup> NO obstante, el número de trabajos publicados con respecto al estudio sonográfico de la DCL es realmente anecdótico y no se han analizado los hallazgos ecográficos en función de si el fenotipo de DCL se acompaña o no de parkinsonismo. En efecto, hay formas descritas de DCL con afectación puramente cognitiva en las que quizás no se observen las mismas alteraciones a nivel de SN que en las formas con sintomatología parkinsoniana, lo debe tenerse en cuenta a la hora de extraer conclusiones al respecto.

### ***Degeneración Corticobasal (DCB)***

De nuevo son escasos los trabajos que han estudiado esta enfermedad desde el punto de vista sonográfico, destacando básicamente los liderados por D.Berg y U.Walter.<sup>143,145,147</sup> Al igual que ocurre en la DCL, también

en la DCB se ha descrito una frecuencia elevada de SN hiperecogénica (88%) con tamaños medios de área superiores a los descritos en la EP ( $\geq 0.30\text{cm}^2$ ) y, curiosamente, sin asimetrías relevantes (a pesar de que la sintomatología parkinsoniana en esta entidad suele ser típicamente asimétrica). En cuanto al tamaño ventricular, en algún trabajo se ha descrito un aumento significativo del tercer ventrículo sólo en un 6% de casos con DCB, de modo que la presencia de una hiperecogenicidad de la SN con un tamaño normal del tercer ventrículo presenta un VPP del 80% para el diagnóstico de DCB vs PSP, la principal entidad con la que existe un importante solapamiento clínico y una mayor dificultad para el diagnóstico diferencial.<sup>145</sup> El tamaño del asta frontal del ventrículo lateral no ha sido explorado a fondo, habiéndose reportado solo tamaños medios y porcentajes de dilatación similares a los descritos en la PSP. La presencia de una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe es anecdótica, y la hiperecogenicidad del lenticular aparece en torno a 80% casos, porcentaje similar al descrito en la PSP.<sup>147</sup>

### 1.3.4.3. PARKINSONISMOS SECUNDARIOS

#### ***Parkinsonismo vascular***

Los pacientes con parkinsonismo vascular presentan un porcentaje de SN hiperecogénica similar al descrito para la población general (en torno al 10%).<sup>148</sup> Del mismo modo, el tamaño medio ventricular (tanto del tercer ventrículo como de ventrículos laterales) suele ser normal y, al igual que ocurre en individuos sanos, puede aumentar con la edad pero siempre dentro del rango de normalidad. Los únicos hallazgos destacables que se han propuesto han sido un porcentaje de hiperecogenicidad del núcleo lenticular superior al descrito para la población general pero sin alcanzar el 80% descrito en parkinsonismos atípicos como la AMS o la PSP<sup>148</sup> y un aumento significativo del índice de pulsatilidad.<sup>149</sup> La ecogenicidad de los núcleos del rafe, nuevamente poco explorada, se comporta de manera muy similar a la población sana. Las lesiones vasculares que puedan presentar los pacientes con parkinsonismo vascular no

se identifican como alteraciones de señal ecogénica en el estudio del parénquima cerebral mediante sonografía transcraneal, lo cual supone una ventaja con respecto a las técnicas de neuroimagen funcional en las que podría visualizarse una hipocaptación o hipometabolismo en relación a dichas lesiones vasculares.

### ***.Parkinsonismo farmacológico***

En cuanto al parkinsonismo farmacológico, es escasa la evidencia disponible hasta la fecha. Algunos autores han demostrado la presencia de una SN hipoerecogénica en pacientes psiquiátricos que desarrollan parkinsonismo farmacológico frente a los que no lo desarrollan.<sup>150</sup> Sin embargo, otros autores postulan que algunos de los casos con SN hiperecogénica corresponden a individuos con EP presintomática que ha debutado tras la administración de un fármaco con efectos adversos extrapiramidales y no se trata de casos con auténtico parkinsonismo farmacológico reversible, en los que el área de SN se encuentra dentro del rango de normalidad.<sup>151,152</sup> No existen datos suficientes para conocer cómo se comportan el resto de hallazgos sonográficos en el grupo de pacientes con parkinsonismo farmacológico, pero es de suponer que en los casos en que se trate de un auténtico parkinsonismo reversible se comportarán de manera similar a la población general mientras que en aquellos casos que correspondan a una EP presintomática puedan aparecer alteraciones similares a las descritas en la EP.

Los hallazgos descritos en la EP, los parkinsonismos atípicos y parkinsonismos secundarios aparecen resumidos en la siguiente tabla:



<b>Tabla 13. Hallazgos sonográficos en la EP y otros parkinsonismos</b>					
<b>Diagnóstico</b>	SN	III	Ventrículo	Hipereco	Hipoeco
	hipereco	ventrículo	lateral	lenticular	rafe
<b>EP</b>	+++	N/+	N/+	+	++
<b>AMS</b>	N/+	+	+++	+++	-
<b>PSP</b>	N/+	+++	+	+++	-
<b>DCL</b>	++++	++	+++	+	-
<b>DCB</b>	++++	+	++	+	-
<b>PVascular</b>	N	N	N	++	-
<b>PFarmacológico</b>	N/++	N/+	N/+	+	++

Tabla 13. Hallazgos sonográficos en EP y parkinsonismos. *Elaboración propia.*

#### 1.3.4.4. OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

El ámbito en el que más ampliamente ha sido empleada la sonografía transcraneal es sin duda el de la EP y los parkinsonismos, pero también existen trabajos publicados en la literatura científica explorando su uso en otras entidades. Entre ellas destacan especialmente el diagnóstico diferencial entre la EP frente al temblor esencial, la enfermedad de Wilson, Corea de Huntington o la Disonía.

##### ***Temblor Esencial***

Numerosos autores han detectado prevalencias de SN hiperecogénica ligeramente superiores a las de la población general, con cifras que oscilan entre un 13-16%.<sup>153,154,155</sup> Este dato cobra sentido puesto que se conoce que los pacientes con TE tienen un riesgo 3-4 veces superior al de la población general de desarrollar una EP, por lo que la SN hiperecogénica patológica podría ser útil para identificar los individuos a riesgo. De hecho, existe algún trabajo en el que se ha realizado un seguimiento a 6 años de pacientes con TE y se ha determinado que la presencia de una SN hiperecogénica confiere un riesgo relativo de 7.0 (IC 95%, 1.62-30.34) para el desarrollo de una EP.<sup>156</sup> El

grupo de D.Berg y colaboradores<sup>106</sup> constata que en esta entidad no suele haber hiperecogenicidad del lenticular o dilatación del tercer ventrículo, pero éstos y otros hallazgos sonográficos no han sido ámpliamente estudiados por otros grupos.

### ***Distonía***

Como hallazgo característico se ha descrito una hiperecogenicidad del núcleo lenticular en más de un 75% de pacientes con distonía idiopática cervical o de miembros superiores. En un 31% de pacientes con distonía facial se ha demostrado la existencia de una SN hiperecogénica, mientras que dicho hallazgo no ha sido constatado en la distonía tardía.<sup>127,157,158</sup> Estudios postmortem han demostrado que los pacientes con distonía presentan un aumento en la concentración de cobre en el globo pálido y el putamen, precisamente las estructuras en las que se objetiva una hiperecogenicidad sonográfica.<sup>158</sup> También se ha llevado a cabo algún trabajo muy preliminar en el que se ha demostrado la posibilidad de monitorizar el implante de electrodos de estimulación cerebral profunda en el globo pálido interno mediante sonografía transcraneal.<sup>159</sup> No obstante, los trabajos publicados con distonía, no obstante, son muy escasos y no disponemos de datos referentes al resto de hallazgos sonográficos.

### ***Otros trastornos del movimiento (Wilson, Huntington, Ataxias)***

Actualmente existen solo publicaciones anecdóticas con respecto al estudio sonográfico de otros trastornos del movimiento. En la enfermedad de Wilson se ha descrito una hiperecogenicidad del núcleo lenticular presente incluso en pacientes sin clínica neurológica pero que aparece de una manera más extensa y correlaciona con la severidad de la clínica cuando aparece la sintomatología neurológica.<sup>128</sup> En la Corea de Huntington se ha constatado una hiperecogenicidad del núcleo caudado, un aumento significativo del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral y una hiperecogenicidad de la SN hasta en un 25% de casos.<sup>129</sup> En algunas ataxias heredo generativas como la SCA 3 se ha

descrito una SN hiperecogénica acompañada de una hiperecogenicidad del núcleo lenticular (menos frecuente que en los parkinsonismos atípicos) y una dilatación ventricular, especialmente afectando al tercer y cuarto ventrículos.<sup>130</sup>

La siguiente tabla recoge los hallazgos sonográficos más frecuentemente descritos en otros trastornos del movimiento

<b>Tabla 14. Hallazgos sonográficos en otros trastornos del movimiento</b>					
<b>Diagnóstico</b>	<b>SN hipereco</b>	<b>III ventrículo</b>	<b>Ventrículo lateral</b>	<b>Hipereco lenticular</b>	<b>Hipoeco rafe</b>
<b>TE</b>	N/+	N	N	N	-
<b>Distonía</b>	N/+	-	-	+++	-
<b>Wilson</b>	N/+	-	-	++++	-
<b>Huntington</b>	N	++	+++	+++ (caudado)	-
<b>SCA 3</b>	++	+++ (y IV)	++	+	-

Tabla 14. Hallazgos sonográficos en otros trastornos del movimiento. *Elaboración propia.*

#### 1.3.4.5. HALLAZGOS SONOGRÁFICOS EN OTRAS PATOLOGÍAS

En el síndrome de Piernas Inquietas se ha demostrado una hipoecogenicidad de la SN en más del 90% de pacientes (típicamente descrita como un área de SN hiperecogénica  $\leq 0.10\text{cm}^2$ ), con un VPP del 94% para su diagnóstico diferencial frente a controles sanos.<sup>117,120</sup> Se ha visto que esta hipoecogenicidad se asocia con una historia familiar positiva pero con correlaciona con la edad de debut, la duración de la enfermedad o la gravedad de la sintomatología.<sup>117,120</sup> El hallazgo sería congruente con la teoría fisiopatológica de un déficit del almacenaje de hierro en el cerebro.

El grupo de Walter y colaboradores han descrito en pacientes con depresión hallazgos sonográficos muy similares a los descritos en la EP. Hasta un 40% de pacientes con depresión pueden presentar una SN hiperecogénica.

No obstante, el hallazgo más frecuentemente reportado en la literatura en este grupo de pacientes ha sido la hipoecogenicidad de los núcleos del rafe, presente en hasta un 53% de casos.<sup>119</sup>

La sonografía transcraneal también se ha propuesto como herramienta útil para la medición del tamaño ventricular en la hidrocefalia crónica del adulto



## 2. JUSTIFICACIÓN



## 2. JUSTIFICACIÓN

Tal y como se ha revisado en la introducción, y a pesar de los notables avances en cuanto al conocimiento de la fisiopatología y el desarrollo de nuevas tecnologías, el diagnóstico de la EP y de la mayor parte de los otros trastornos del movimiento se basa fundamentalmente en criterios de diagnóstico clínico. Sin embargo, existe un importante solapamiento fenotípico e incluso anatomopatológico en algunos casos que hace que puede llegar a dificultar en gran medida el diagnóstico clínico, especialmente en fases iniciales de la enfermedad. Hemos visto, gracias a estudios con confirmación patológica, que incluso en centros expertos en trastornos del movimiento el error diagnóstico puede alcanzar hasta el 24% en el caso de la EP.<sup>13</sup>

Por otro lado, la precisión diagnóstica es fundamental puesto que las intervenciones terapéuticas y el pronóstico pueden diferir notablemente entre una entidad y otra. Asimismo, el establecimiento de un adecuado diagnóstico precoz puede contribuir a mejorar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas enfermedades y puede incrementar la eficacia de algunas estrategias terapéuticas en fase de investigación. Se sabe que, en la EP por ejemplo, cuando se establece el diagnóstico clínico ya se han perdido hasta un 50% de las neuronas dopaminérgicas, por lo que es necesario disponer de biomarcadores que permitan optimizar el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas en fases más precoces.

Las técnicas de neuroimagen pueden constituir una herramienta de soporte diagnóstico muy útil en algunos casos. Sin embargo, son técnicas que en ocasiones no están exentas de cierta invasividad (inyección de medios de contraste, radiotrazadores, contraindicaciones ante un potente campo magnético) y pueden requerir un tiempo prolongado para su ejecución. Es más, a menudo algunas de estas técnicas no están al alcance de todos los centros debido a su elevado coste económico.

En este contexto, la ultrasonografía transcraneal ha surgido como una herramienta no invasiva, de rápida ejecución (incluso a la cabecera del paciente) y bajo coste económico (por lo que puede estar al alcance de muchos centros)



de gran utilidad como técnica complementaria para el diagnóstico diferencial en los trastornos del movimiento.

Su uso más extendido hasta la fecha ha sido, como hemos visto, en el estudio de la enfermedad de Parkinson y el diagnóstico diferencial con los parkinsonismos. En este ámbito, se han estudiado especialmente el área de SN pero también otros hallazgos sonográficos como la ecogenicidad del núcleo lenticular o de los núcleos del rafe o el tamaño ventricular.<sup>106,108,109,115</sup> Se ha intentado analizar la asociación entre los hallazgos sonográficos y algunas variables clínicas tales como la puntuación en la escala UPDRS-III (*anexo 10*) o el estadio Hoehn y Yahr (*anexo 11*)<sup>160</sup>, la presencia de síndrome depresivo<sup>115,121</sup>, deterioro cognitivo<sup>121,126,146</sup> o alucinaciones visuales<sup>161</sup>, pero son muy escasos los trabajos que han intendo explorar la asociación entre otras variables sonográficas y clínicas<sup>121,160,162</sup>.

También se ha estudiado, aunque de manera menos extendida, el uso de la técnica para el diagnóstico diferencial de la EP frente al TE o los parkinsonismos secundarios basándose fundamentalmente en el estudio de la SN<sup>153,155</sup>. Son escasos los trabajos que han analizado otros hallazgos sonográficos en TE o en parkinsonismos secundarios<sup>145,163</sup>. Asimismo, la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha se centran en el estudio de estas enfermedades en fases más avanzadas, cuando el diagnóstico clínico está claramente establecido. Existe muy poca evidencia científica basada en estudios realizados en práctica clínica diaria y en fases iniciales de la enfermedad,<sup>145,164,165</sup> y los trabajos publicados al respecto nuevamente se centran especialmente en el análisis de la SN, el tamaño del tercer ventrículo y la ecogenicidad del núcleo lenticular, sin realizar un análisis exhaustivo de todas las variables ecográficas potencialmente analizables.

De manera más anecdótica se ha explorado la utilidad de la ultrasonografía transcraneal en el estudio de otros trastornos del movimiento tales como la distonía<sup>127,157,158</sup>, la enfermedad de Wilson<sup>128</sup>, la corea de Huntington<sup>129</sup> o las ataxias<sup>130</sup>. Existen otros trastornos del movimiento hipercinéticos como los tics, el síndrome de Gilles de la Tourette, las mioclonías o la acatisia en los que no se han llevado a cabo estudios sonográficos.

Igualmente anecdóticos son los trabajos en los que se ha propuesto la aplicación de la sonografía transcraneal para monitorizar de una manera segura y fiable la colocación de los electrodos de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico para la enfermedad de Parkinson<sup>143,144</sup> y en el globo pálido interno para la distonía<sup>159</sup>. En los tres trabajos publicados al respecto el tamaño muestral es muy reducido y no se establece ninguna comparación con las técnicas de neuroimagen convencional.

En base a lo expuesto, consideramos que puede ser relevante el estudio de todas las variables sonográficas potencialmente analizables en la EP, otros parkinsonismos y otros trastornos del movimiento hipercinéticos en fases iniciales de la enfermedad y en un análisis basado en la práctica clínica diaria. Asimismo, planteamos que puede resultar también interesante el estudio de una posible correlación entre todas las variables sonográficas y algunos parámetros clínicos de la EP, así como la ampliación de los conocimientos adquiridos con sonografía transcraneal en el implante de electrodos de estimulación cerebral profunda o en el campo de otros trastornos del movimiento hipercinéticos.



## 3. HIPÓTESIS



### **3. HIPÓTESIS**

La sonografía transcraneal es útil en la práctica clínica diaria de una Unidad de Trastornos del Movimiento para el estudio de la enfermedad de Parkinson, su diagnóstico diferencial con otros cuadros que cursen con temblor y/o parkinsonismo y el estudio de otros trastornos del movimiento hipercinéticos como el síndrome de Gilles de la Tourette



## 4. OBJETIVOS





## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la utilidad de la sonografía transcraneal para el diagnóstico diferencial de la EP frente a otras causas de temblor y/o parkinsonismo en la práctica asistencial diaria de una Unidad de Trastornos del Movimiento

### 4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar, en la EP, si alguna de las variables sonográficas estudiadas puede ser útil como marcador de una mayor gravedad de la sintomatología motora, si puede ayudar a discriminar el predominio de una sintomatología motora concreta o si puede ayudar a identificar diferentes subtipos clínicos de la misma enfermedad.
2. Evaluar el uso de la sonografía transcraneal para la comprobación postoperatoria precoz de un adecuado implante de electrodos de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico de pacientes con EP y compararla con las técnicas de neuroimagen convencional (TC y RM cerebral)
3. Analizar los hallazgos sonográficos presentes en un grupo de pacientes con otro trastorno del movimiento hiperkinético como el síndrome de Gilles de la Tourette en comparación con un grupo control de sujetos sanos



## 5. MÉTODOS



## 5. MÉTODOS

El desarrollo de los objetivos planteados en esta tesis se ha llevado a cabo mediante la realización de cuatro trabajos de investigación con diferentes grupos muestrales en los que todos los pacientes eran procedentes de la consulta externa de la Unidad de Trastornos del Movimiento (UTM) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. El reclutamiento y la realización de todas las investigaciones se llevó a cabo en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2012.

Ha existido una metodología común en todos ellos en cuanto al estudio sonográfico y el análisis estadístico, si bien en cada uno de los trabajos existen algunas peculiaridades con respecto a los sujetos de estudio, el protocolo de estudio y el análisis de algún parámetro sonográfico adicional concreto que se revisarán de manera más exhaustiva en el apartado correspondiente a cada uno de los trabajos.

En este apartado se detallan los aspectos de metodología comunes.

### 5.1. METODOLOGÍA COMÚN DE ESTUDIO SONOGRÁFICO

Todos los sujetos fueron examinados mediante sonografía transcraneal por un único investigador ciego a los parámetros clínicos. Las imágenes eran guardadas y analizadas posteriormente por el mismo explorador para intentar preservar el ciego. El explorador contaba con una experiencia previa de  $\geq 4$  años en el estudio neurosonológico del parénquima en enfermedades neurodegenerativas.

El estudio sonográfico se llevó a cabo con un sistema de ultrasonido General Electric Vivid 7 Pro con un transductor multielemento de 2,5 MHz de sonda matricial (General Electric Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido). Se siguieron las recomendaciones de estudio propuestas por el grupo de trabajo de la Reunión de la ESCNH del 2004<sup>115</sup>: se aplicaron un rango dinámico de 45

dB, una profundidad de penetración de 14 cm., estudio con armónicos para eliminar el mayor ruido de fondo posible y optimizar los contrastes y se adaptaron brillo y ganancia según fuera necesario.

Se determinó la presencia de una ventana ósea transtemporal adecuada en la zona preauricular a través del arco cigomático y paralela a la línea orbiomeatal. La exploración se realizó desde ambos lados y siempre por el mismo investigador para evitar la variabilidad interindividual.

Se realizó un estudio morfológico para identificar las estructuras cerebrales profundas según las recomendaciones descritas anteriormente en otros estudios<sup>106,113,115</sup>.

Se analizaron las siguientes variables ecográficas, según los planos de estudio más empleados en la literatura:

- ***Plano mesencefálico:***
  - Área de SN hiperecogénica

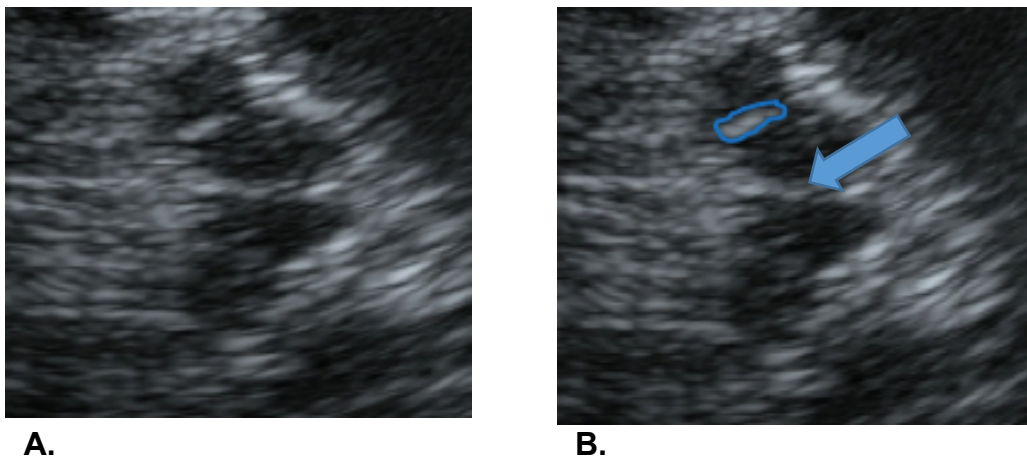
Se identificaba la estructura hiperecogénica dentro del mesencéfalo ; si ésta aparecía de forma parcheada, se seleccionaba la imagen más compacta. Se realizaba una medición planimétrica delimitando manualmente el área hiperecogénica. Se recogían 3 medidas independientes para cada lado de insonación y se seleccionaba para el análisis la media de estas 3 medidas, en cm<sup>2</sup>.(fig.20)

Nuevamente siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo de la reunión de la ESNCH del 2004<sup>115</sup>, en un subgrupo de estudio de controles sanos se calcularon los percentiles p75 y p90 como puntos de corte para identificar el área de SN a considerar como patológica y poder clasificar a los individuos de la siguiente manera:

- Área de SN normal: inferior al percentil 75
- Área de SN patológica: superior al percentil 90

- Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe

Se identificaron los núcleos del rafe como una línea ligeramente hiperecogénica que cruza la línea media mesencefálica.(fig.20) Se analizó como una variable cualitativa dicotómica, de acuerdo con las recomendaciones de expertos a nivel internacional, considerándose ecogenicidad normal si era posible identificar dicha línea o hipoecogenicidad en caso de que ésta estuviera interrumpida o ausente.



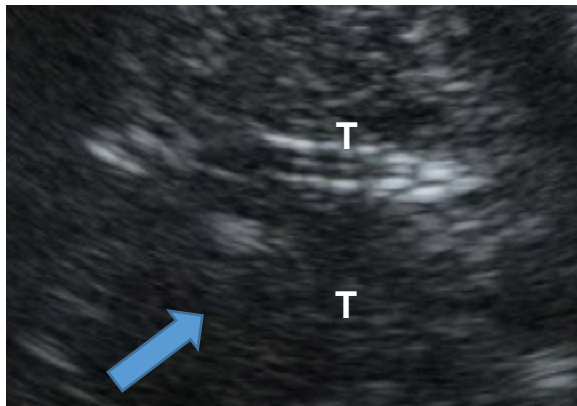
**Fig.20. Plano axial mesencefálico. A.** Imagen del mesencéfalo. **B.** Área delimitada en azul: SN. Flecha: núcleos del rafe. *Elaboración propia.*

- **Plano diencefálico/talámico:**

- Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

Se realizó una valoración cualitativa dicotómica, de nuevo siguiendo las recomendaciones internacionales y tal y como es habitual en los trabajos publicados hasta la fecha. Se consideró hiperecogenicidad del lenticular si se observaba un aumento de señal ecogénica en la zona delimitada entre el lateral del tercer ventrículo y la parte inferior del asta frontal del ventrículo lateral (fig.21); en caso de observarse un área hipoecogénica en dicha localización, se le daba un valor de normalidad.

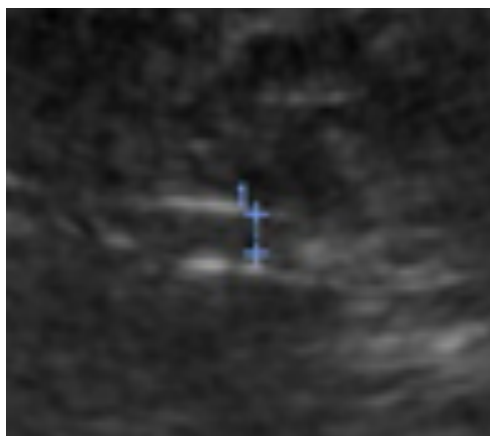




**Fig.21. Plano axial diencefálico.** T: tálamos. Flecha: núcleo lenticular hiperecogénico. *Elaboración propia*

○ Tamaño del diámetro del tercer ventrículo

Se identificaron las dos líneas hipocogénicas paralelas a la línea media y la zona hipocogénica entre ambas, por delante de la glándula pineal. Se realizó una medición (en cm) trazando una línea perpendicular en la zona de mayor diámetro transverso entre la pared interna de cada una de las líneas.(fig.22A) Se recogió esta medida para cada uno de los lados de insonación y se calculó la media entre ambas medidas para establecer el valor que finalmente se empleó para el análisis.



**A.**



**B.**

**Fig.22. Plano axial diencefálico.** **A:** línea azul indica la medición del diámetro transverso del tercer ventrículo. **B:** la línea azul indica la medición del diámetro transverso del asta frontal del ventrículo lateral. *Elaboración propia*

○ Tamaño de astas frontales de ventrículos laterales

Inclinando ligeramente la sonda en dirección craneal pero aún en el mismo plano, se identificó una zona hipoecogénica nuevamente delimitada entre dos líneas hiperecogénicas correspondientes al epéndima. Se realizó la medición (en cm) del diámetro transversal entre la pared interna de ambas líneas y desde ambos lados y se empleó la media de ambas medidas como valor a analizar.(fig.22B)

## 5.2. METODOLOGÍA COMÚN DE RECOGIDA DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

En todos los sujetos se realizó una recogida de variables demográficas y clínicas en base a los datos recogidos en la historia clínica hospitalaria, salvo en el caso de los controles sanos en que se realizó un interrogatorio dirigido. Las variables fueron revisadas e introducidas en una base de datos independiente a la base de datos de las variables sonográficas; para el análisis posterior se procedió a la fusión de ambas.

Como variables comunes en todos los trabajos se recogieron:

- Edad (años)
- Sexo
- Tiempo de evolución (meses)

La evaluación mediante las escalas de valoración empleadas en la EP en alguno de los trabajos de la investigación (UPDRS-III, Hoehn y Yahr)(*anexos 10 y 11*) se llevó a cabo por neurólogos expertos en trastornos del movimiento y según práctica clínica rutinaria, por lo que en algunos casos fue posible su evaluación en "OFF" medicación pero en otros casos (especialmente en pacientes no fluctuantes) no fue posible en este estado.

Los diagnósticos clínicos fueron establecidos por neurólogos expertos en trastornos del movimiento en base a los criterios internacionalmente aceptados y vigentes en aquella fecha (*anexos*) y, en el caso que fuera necesario según práctica clínica habitual, se llevaron a cabo las exploraciones complementarias adicionales requeridas.

### 5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos demográficos, clínicos y hallazgos sonográficos se presentan en medias, desviaciones estándar, medianas, rangos intercuartílicos, números y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se establecen mediante test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas. Para las comparaciones de variables cuantitativas, se han empleado el test H de Kruskal-Wallis y el de U de Mann-Whitney para las comparaciones por pares.

En el análisis multivariante se han empleado pruebas de regresión logística binaria. Los modelos de regresión logística se ajustaron por edad, sexo y por todas las variables que mostraron una  $p < 0.05$  en el análisis univariado. Los resultados de los modelos de regresión logística se expresaron en forma de cociente de probabilidades (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (CI). Para determinar la rentabilidad diagnóstica de la prueba para un diagnóstico concreto se han calculado sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, todos expresados en porcentajes. El análisis de los puntos de corte para determinar el valor más sensible y específico para predecir un resultado se ha llevado a cabo mediante curvas ROC. Se ha empleado el coeficiente de correlación de Spearman para medir la dependencia estadística entre pares de observaciones y se han creado gráficos de dispersión para mostrar la dependencia entre los pares de observaciones. Se ha aplicado un error de tipo I del 5% en todos los análisis. El nivel de significación  $\alpha: 0.05$  se ajustó para realizar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se ha empleado el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM, NYC, USA).





## 6. RESULTADOS



## 6.1. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN 1:

*EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA  
TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO  
DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON  
EN LA PRÁCTICA DIARIA DE UNA UNIDAD DE  
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO*



Para el desarrollo de esta primera investigación se han llevado a cabo tres trabajos con diferentes grupos muestrales:

6.1.1. Estudio sonográfico transcraneal en un grupo control para la determinación de los valores de normalidad y rango patológico de las variables sonográficas cuantitativas estudiadas

6.1.2. Estudio sonográfico transcraneal para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson con otros subgrupos de pacientes con diagnóstico ya establecido en la práctica clínica diaria de una UTM

6.1.3 Estudio sonográfico transcraneal para el diagnóstico diferencial en un subgrupo de pacientes con parkinsonismo y/o temblor sin diagnóstico establecido en la práctica clínica diaria de una UTM

### 6.1.1. ESTUDIO SONOGRÁFICO TRANSCRANEAL EN UN GRUPO CONTROL PARA DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE NORMALIDAD Y RANGO PATOLÓGICO DE LAS VARIABLES SONOGRÁFICAS DE ESTUDIO

Se han publicado en la literatura científica algunos puntos de corte para muchos de los ecógrafos disponibles actualmente en el mercado con los que considerar el valor de algunas variables sonográficas cuantitativas como patológicos, tal y como se revisó en la introducción de esta tesis. NO obstante, en este trabajo nos planteamos realizar un análisis para determinar los puntos de corte con nuestro equipamiento sonográfico y en nuestro medio, pues cabía la posibilidad de que estos pudieran diferir de los propuestos por otros autores.

#### Metodología

##### ***Sujetos de estudio***

En base a las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo de la Reunión de la ESNCH celebrada en 2004 y posteriormente publicadas, se consideró el estudio ecográfico en un mínimo de 50 voluntarios sanos. Considerando además que, según la literatura científica, un 15-20% de sujetos sanos presentan una ventana ósea transtemporal subóptima que no permite el estudio sonográfico, se calculó un tamaño muestral de 65 sujetos sanos.

Todos los participantes debían carecer de historia personal o familiar positiva para cualquier enfermedad neurodegenerativa o trastorno del movimiento. Se intentó escoger individuos de diferentes décadas de edad para lograr una representación más variada en ese sentido, y en su mayoría correspondían a los cónyuges, familiares o acompañantes de los pacientes procedentes de nuestra UTM que participaron en otros trabajos desarrollados en esta tesis. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito en todos los casos.

### ***Variables demográficas y clínicas basales***

Se recogieron variables demográficas tales como edad (años) y sexo y se corroboró con un interrogatorio dirigido la ausencia de antecedentes personales y/o familiares de trastornos del movimiento o enfermedad neurodegenerativa.

Se realizó un interrogatorio dirigido para descartar también la presencia de posibles síntomas no motores premotores de la EP (hiposmia, estreñimiento crónico, trastorno de conducta durante la fase REM del sueño, sensaciones presenciales o de pasaje).

### ***Metodología de estudio sonográfico***

Se realizó una exploración sonográfica transcraneal por parte de un mismo explorador experimentado en la técnica y siguiendo las directrices de metodología común de estudio ya detalladas en un apartado anterior de esta tesis. Se analizaron las siguientes variables:

- Presencia de una adecuada ventana ósea transtemporal
- Plano mesencefálico:
  - Área de SN hipercogénica: se calcularon media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y percentil 90
  - Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe
- Plano diencefálico
  - Tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo
  - Tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral
  - Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

## Resultados

### **Características demográficas**

De los 65 sujetos reclutados inicialmente, hubo que excluir dos casos: uno de ellos por presentar antecedentes familiares de temblor no referidos previamente y otro caso por presentar un trastorno de la marcha no estudiado previamente, con lo que los sujetos que se sometieron a estudio sonográfico fueron 63.

De los 63 sujetos estudiados, 32 eran varones (50.8%). La edad media de la muestra fue de  $55.85 \pm 16,67$  años;  $60.5 [39.25-69]$  años.

### **Hallazgos sonográficos**

11 sujetos (17.46%), de los cuales 7 fueron mujeres, no presentaron una ventana ósea transtemporal adecuada para una exploración sonográfica. La muestra a analizar se redujo de este modo a 52 individuos sanos.

- Plano mesencefálico

El área media de SN hiperecogénica derecha fue de  $0.18 \pm 0.19 \text{ cm}^2$  y la izquierda de  $0.19 \pm 0.22 \text{ cm}^2$ , sin observarse diferencias en cuanto a sexo ( $p=0.469$ ). El percentil 90 de la SN hiperecogénica derecha fue de  $0.245 \text{ cm}^2$  y el de la izquierda fue de  $0.24 \text{ cm}^2$ . Ambas son cifras congruentes con el punto de corte  $\geq 0.24 \text{ cm}^2$  propuesto en la literatura científica por Stockner et al. para un equipo sonógrafo General Electrics Logic 7 muy similar al empleado en nuestro estudio. Por ello, se consideró como punto de corte para considerar patológica un área de SN hiperecogénica el de  $\geq 0.24 \text{ cm}^2$ . No se observó ninguna correlación entre el área de SN hiperecogénica y la edad para ninguno de los lados de estudio.

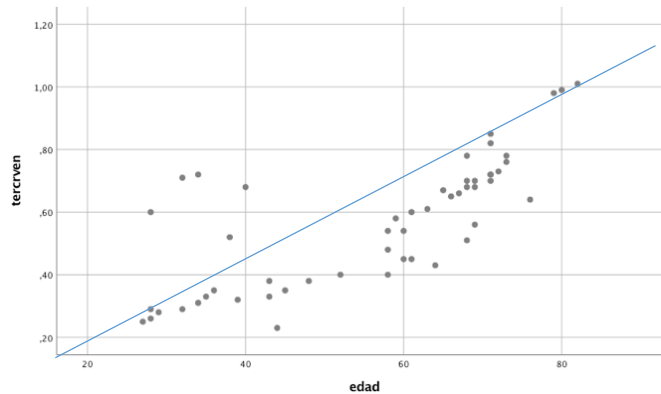
Se observó la presencia de una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe en 7 (13.46%) sujetos, de nuevo sin diferencias en cuanto a sexo ( $p=0.320$ ).

El resto de datos referentes al estudio en este plano aparecen reflejados en la tabla 15.

- Plano diencefálico

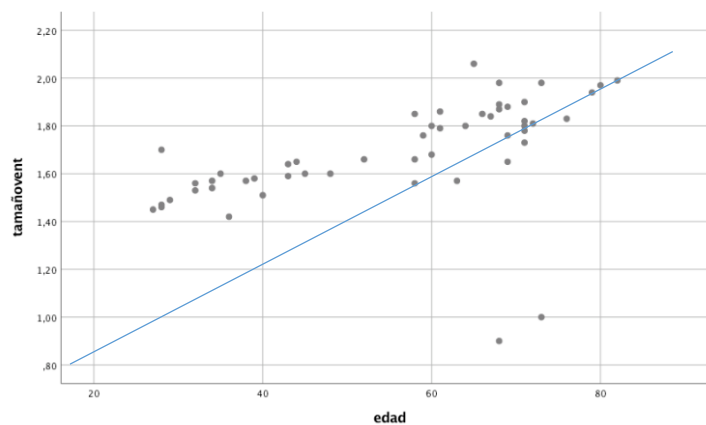
El tamaño medio del diámetro transverso del tercer ventrículo fue de  $0.56 \pm 0.2$  cm, sin observarse diferencias entre sexos.

Sí se observó una correlación significativa con la edad ( $r=0.778$ ,  $p=0.0001$ )(fig.23)



**Fig.23.** Gráfico de dispersión de puntos. **Correlación entre tamaño del tercer ventrículo y edad .**

Para el diámetro transverso del asta frontal del ventrículo lateral, el tamaño medio fue de  $1.69 \pm 0.22$  cm, de nuevo sin diferencias entre sexos. También en esta ocasión se observó una correlación significativa con la edad ( $r=0.690$ ,  $p=0.0001$ )(fig.24)



**Fig.24.** Gráfico de dispersión de puntos. **Correlación entre tamaño del ventrículo lateral y edad .**

Dado que tanto el tamaño del tercer ventrículo como el del asta frontal del ventrículo lateral correlacionaron con la edad, considerando que la edad media de debut de gran parte de los parkinsonismos atípicos suele ser a partir de los 60 años y de acuerdo con lo propuesto en la literatura científica, se dividió la muestra en dos grupos para establecer los puntos de corte patológicos: < 60 años y ≥ 60 años:

- < 60 años: n= 24 (46.2%)
- ≥ 60 años: n=28 (53.8%)

Los valores de tamaño ventricular obtenidos en estos subgrupos se muestran en la siguiente tabla:

<b>Tabla 15: valores de tamaño ventricular por subgrupos de edad</b>						
	< 60 años			≥ 60 años		
	Media	Rango IQ	p 90	Media	Rango IQ	p 90
<b>III v</b>	0.42 ± 0.15	0.36[0.29-0.53]	0.69	0.69 ± 0.15	0.69 [0.6-0.77]	0.98
<b>V lateral</b>	1.58 ± 0.1	1.57[1.51-1.64]	1.73	1,78 ± 0.26	1.82 [1.76-1.9]	1.98

**Tabla 15.** Resultados expresados en media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico(IQ) y percentil 90 (p90). Variables cuantitativas expresadas en cm. IIIv: tamaño del tercer ventrículo V lateral: tamaño del asta frontal del ventrículo lateral.

Finalmente en este plano, se observó una hiperecogenicidad del núcleo lenticular en sólo 2 (3.85%) casos.

El resto de datos referentes al estudio sonográfico en este plano aparecen reflejados en la siguiente tabla:

<b>Tabla 16: Hallazgos sonográficos en grupo control sano</b>	
<b>SN derecha</b>	0.18 ± 0.19; 0.18 [0.16-0.21]
<b>SN izquierda</b>	0.19 ± 0.22; 0.187 [0.16-0.22]
<b>Tamaño III v</b>	0.56 ± 0.2; 0.59 [0.38-0.71]
<b>Tamaño v lat</b>	1.69 ± 0.22; 1.69 [1.57-1.85]
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	7 (13.46%)
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	2 (3.85%)

**Tabla 16.** Resultados expresados en media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Variables cuantitativas expresadas en cm<sup>2</sup> y cm.

En este primer trabajo con una muestra de 62 controles sanos (50.8% varones) de  $55.85 \pm 16,67$  años de edad media observamos una ventana ósea transtemporal subóptima en un 17.46% de casos. Se observó una correlación significativa entre el tamaño ventricular (tanto del tercero como del ventrículo lateral) y la edad, en línea con otras publicaciones. Se establecieron puntos de corte para considerar patológico un valor de las variables cuantitativas estudiadas muy similares a los descritos en la literatura científica ( $\geq 0.24\text{cm}^2$  para la SN hiperecogénica y, en  $\geq 60$  años de edad,  $\geq 0.98 \pm \text{cm}$  para el tamaño del tercer ventrículo y  $\geq 1.98 \pm \text{cm}$  para el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral). Se observó hipoecogenicidad de los núcleos del rafe en un 13.46% de individuos e hiperecogenicidad gangliobasal en un 3.85% de sujetos.

## 6.1.2. ESTUDIO SONOGRÁFICO TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON CON OTROS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO YA ESTABLECIDO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DE UNA UNIDAD DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

### Metodología

#### ***Sujetos de estudio***

Se incluyeron 355 pacientes que realizaban seguimiento en la consulta externa de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2009 y 2011 por un síndrome parkinsoniano, una demencia con cuerpos de Lewy o un Temblor Esencial. Se trataba de pacientes  $\geq 18$  años de edad que otorgaron su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio.

La muestra estaba compuesta por los siguientes subgrupos de pacientes:

- Pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de la UKBBPD de Londres para EP (*anexo 1*)
- Pacientes que cumplían los criterios diagnósticos del “National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP “(NINDS-SPSP) para PSP<sup>30</sup> (*anexo 4*)
- Pacientes que cumplían los criterios diagnósticos del Consenso Internacional revisados en 1999 para AMS<sup>42</sup> (*anexo 5*)
- Pacientes que cumplían los criterios diagnósticos para TE<sup>66</sup> (*anexo 8*)
- Pacientes que cumplían los criterios diagnósticos para DCL<sup>58</sup> (*anexo 7*)
- Pacientes que no cumplían criterios diagnósticos para ninguno de los anteriores y en los que se sospechaba un parkinsonismo secundario (vascular o farmacológico)



### **Metodología de estudio sonográfico**

Se aplicó la metodología de estudio común a los cuatro trabajos que se desarrollan en esta tesis y que ya se detalló en un apartado anterior. Se analizaron las siguientes variables:

- Presencia de una adecuada ventana ósea transtemporal
  
- Plano mesencefálico:
  - Área de SN hiperecogénica:
    - punto de corte para valor patológico  $\geq 0.24\text{cm}^2$
  - Hipocogenicidad de los núcleos del rafe
  
- Plano diencefálico
  - Tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo:
    - punto de corte para valor patológico  $< 60$  años :  $\geq 0.69\text{cm}$
    - punto de corte para valor patológico  $\geq 60$  años :  $\geq 0.98\text{cm}$
  - Tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral
    - punto de corte para valor patológico  $< 60$  años :  $\geq 1.63\text{cm}$
    - punto de corte para valor patológico  $\geq 60$  años :  $\geq 1.98\text{cm}$
  - Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

### **Variables demográficas y clínicas basales**

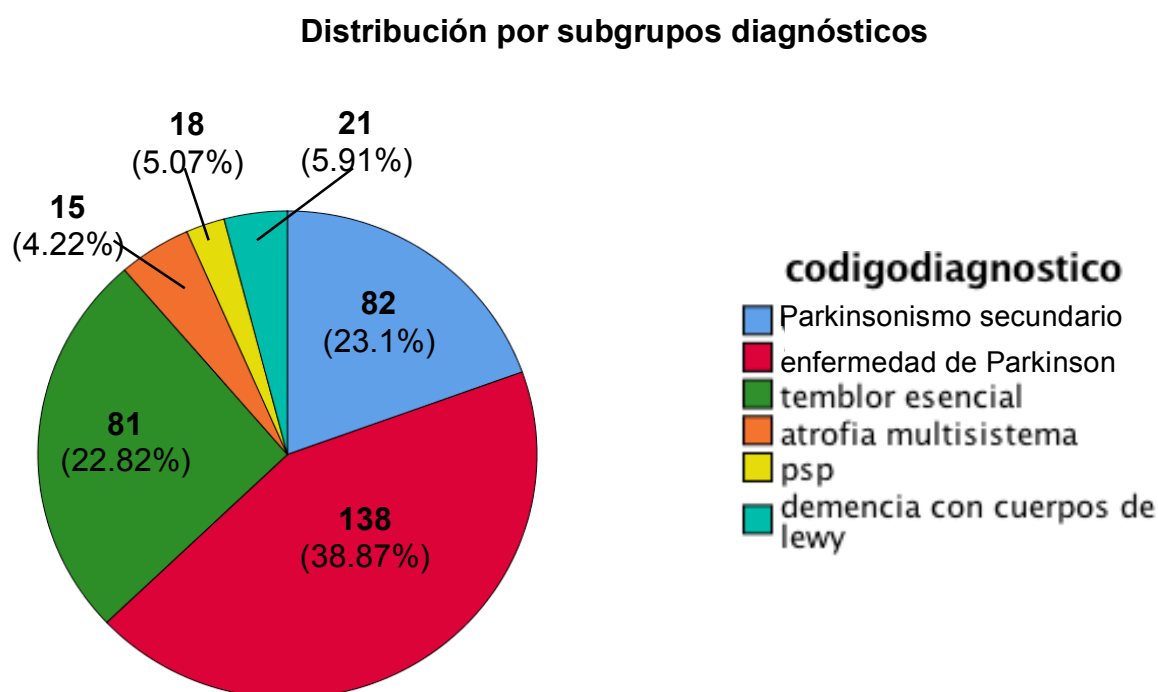
Se recogieron características demográficas y basales de la muestra tales como edad (años), sexo, tiempo de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la sonografía transcraneal (meses).

## Resultados

### **Características demográficas y clínicas basales**

La edad media de la muestra global de 355 pacientes fue de  $69.1 \pm 9.78$  años. 186 (52.39%) de ellos eran varones. La duración media de la enfermedad fue de  $65.44 \pm 108.243$  meses de evolución.

La distribución por subgrupos diagnósticos fue la siguiente (fig.25): 138 pacientes (38.87%) con EP, 81 (22.82%) con TE, 15 (4.22%) con AMS, 18 (5.07%) con PSP, 21 (5.91%) con demencia con Cuerpos de Lewy, 82 (23.1%) con parkinsonismo secundario.



**Fig.25. Distribución por subgrupos diagnósticos.** Las porciones representan los números absolutos y % de distribución de los diferentes subgrupos diagnósticos.

Entre los diferentes subgrupos diagnósticos se encontraron diferencias en cuanto a la edad ( $p=0.037$ ) y tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta la realización de la sonografía transcranial ( $p=0.003$ ).

Los datos aparecen resumidos en la tabla 17.

**Tabla 17. Características demográficas y subgrupos diagnósticos**

Diagnóstico	EP	TE	AMS	PSP	DCL	PS	p
<b>n(%)</b>	138 (38.8%)	81 (22.82%)	15 (4.22%)	18 (5.07%)	21 (5.91%)	82 (23.1%)	
<b>Edad</b>	69,52 ± 8,57	68.38 ± 10.76	64.53 ± 10.76	74.63 ± 83.8	75.82 ± 4.28	68.74 ± 11.58	<b>0.037</b> φ
<b>Sexo</b>	73 (52.9%) varones	47 (58%) mujeres	10 (66.7%) mujeres	10 (55.5%) varones	13 (61.9%) varones	51 (62.2%) varones	0.12 χ
<b>Tiempo evolución</b>	56,02 ± 90,16	111.35 ± 163.92	56 ± 31.4	41 ± 34.89	33.17 ± 15.95	39.11 ± 47.23	<b>0.003</b> φ

**Tabla 17.** Resultados expresados en media, desviación estándar y frecuencias absolutas y relativas. EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. AMS: atrofia multisistema. PSP: parálisis supranuclear progresiva. DCL: demencia con Cuerpos de Lewy. PS: parkinsonismo secundario. φ Test de ANOVA. χ chi-cuadrado

Tras realizar la corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples, no se observaron diferencias entre los diferentes subgrupos en cuanto a la edad. Se constató que el subgrupo de pacientes con temblor esencial mostraba diferencias en cuanto al tiempo de evolución (en meses) con respecto al subgrupo con enfermedad de Parkinson (111.35 ± 163.92 en TE vs 56,02 ± 90,16 en EP, p=0.008) y el subgrupo con parkinsonismo (111.35 ± 163.92 en TE vs 39.11 ± 47.23 en PS, p=0.003).

### **Hallazgos sonográficos**

Un total de 71 pacientes (20.32%) no mostraron una buena ventana transtemporal ósea que permitiera el estudio de al menos uno de los lados, por lo que fueron descartados para el análisis de los hallazgos sonográficos, quedando la muestra reducida a 284 pacientes. La tabla 18 muestra los pacientes excluidos en cada grupo diagnóstico; no se observaron diferencias entre ellos (p=0.292).

Tabla 18. Casos excluidos por ventana transtemporal subóptima según grupo diagnóstico							
EP (n=138)	TE (n=81)	AMS (n=15)	PSP (n=18)	DCL (n= 21)	PS (n=82)	Total (n=355)	p
27 (19.56%)	14 (17.28%)	3 (20%)	4 (22.22%)	4 (19.05%)	15 (18.29%)	71 (20%)	0.292 $\delta$

**Tabla 18.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

Considerando los puntos de corte de normalidad establecidos en el grupo control sano en el trabajo anterior, del total de 284 pacientes estudiados, 124 (53%) pacientes mostraron una hiperecogenicidad de la SN en al menos uno de los lados de insonación. Se observó un aumento patológico del tamaño del tercer ventrículo en 33 (13.8%) casos y un aumento del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral en 51 (23%) casos.

Se observó hiperecogenicidad del núcleo lenticular en 41 (14.44%) pacientes, siendo ésta bilateral en 15 (5.28%) casos, y 48 (16.9%) pacientes mostraron hipoeecogenicidad de los núcleos del rafe.

La tabla 19 muestra la proporción de pacientes con valores patológicos en cada subgrupo diagnósticos, así como la cuantificación estadística de sus diferencias.

En cuanto a los valores cuantitativos, en la muestra global el área de SN hiperecogénica media fue de  $0.24 \pm 0.11 \text{ cm}^2$  para el lado derecho y de  $0.24 \pm 0.09 \text{ cm}^2$  para el lado izquierdo. El tamaño medio del diámetro del tercer ventrículo fue de  $0.46 \pm 0.35 \text{ cm}$  y el del asta frontal del ventrículo lateral,  $1.78 \pm 0.74 \text{ cm}$ .

Los resultados descriptivos de los hallazgos por subgrupos quedan recogidos en la tabla 20. Se observaron diferencias significativas entre los subgrupos diagnósticos en todos los parámetros sonográficos analizados excepto la presencia de una inadecuada ventana transtemporal ósea.

**Tabla 19. Casos con valores patológicos para variables sonográficas según subgrupo diagnóstico**

Hallazgo	EP (n=111)	TE (n=67)	AMS (n=12)	PSP (n=14)	DCL (n=17)	PS (n=67)	p
<b>SN</b>	98 (88.3%)	5 (7.9%)	5 (41.7%)	5 (35.7%)	4 (23.5%)	7 (10.4)	<b>0.0001</b> $\delta$
<b>III v</b>	12 (10.8%)	3 (4.8%)	9 (75%)	10 (71.4%)	4 (23.5%)	4 (5.9%)	<b>0.0001</b> $\delta$
<b>V lateral</b>	22 (19.8%)	5 (7.9%)	12 (100%)	4 (28.6%)	10 (58.8%)	8 (11.9%)	<b>0.0001</b> $\delta$
<b>Hipereco lenticular</b>	13 (9.4%)	4 (4.9%)	9 (60%)	8 (50%)	4 (36.4%)	7 (11.3%)	<b>0.0001</b> $\delta$
<b>Hipoeco rafe</b>	29 (26.3%)	1 (1.2%)	1 (6.7%)	3 (16.6%)	5 (45.5%)	9 (13.43%)	<b>0.001</b> $\delta$

**Tabla 19.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas. EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. AMS: atrofia multisistema. PSP: parálisis supranuclear progresiva. DCL: demencia con Cuerpos de Lewy. PS: parkinsonismo secundario. SN: Sustancia Nigra hiperecogénica patológica. IIIv: tamaño tercer ventrículo patológico. V lateral: tamaño asta frontal ventrículo lateral patológico. Hipoeco rafe: hipoecogenicidad de los núcleos del rafe.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

A pesar de tratarse de una comparación entre varios subgrupos, al no cumplirse las condiciones de Cochran por frecuencias esperadas menores a 5, se empleó el test exacto de Fisher. Se aplicó también la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples y se observaron diferencias entre algunos subgrupos en el área de SN hiperecogénica y el tamaño del tercer ventrículo. Las tablas 21 y 22 recogen las diferencias entre algunos subgrupos en función de la variable sonográfica estudiada.

Tabla 20. Hallazgos sonográficos según subgrupos diagnósticos				
Diagnóstico	SN Derecha (cm <sup>2</sup> )	SN Izquierda (cm <sup>2</sup> )	Tercer ventriculo (cm)	Ventrículo lateral (cm)
<b>Global</b>	0.24±0.11	0.24±0.09	0.46±0.35	1.78±0.74
<b>n=355</b>	0.22[0.17-0.31]	0.23[0.18-0.3]	0.32[0.2-0.58]	.6[1.1-1.88]
<b>EP</b>	0.31±0.09	0.30±0.08	0.43±0.30	1.08±0.52
<b>n=138</b>	0.31[0.27-0.37]	0.30[0.26-0.35]	0.32[0.23-0.54]	1.56[1.03-1.85]
<b>TE</b>	0.17±0.8	0.17±0.07	0.35±0.24	1.4±0.44
<b>n=81</b>	0.17[0.12-0.19]	0.17[0.14-0.19]	0.27[0.18-0.51]	1.49[1.02-1.82]
<b>AMS</b>	0.22±0.08	0.23±0.06	0.91±0.51	2.1±0.15
<b>n=15</b>	0.23[0.19-0.25]	0.23[0.2-0.26]	0.92[0.46-1.2]	2.09[1.99-2.15]
<b>PSP</b>	0.22±0.07	0.21±0.03	1.32±0.34	1.95±0.19
<b>n=18</b>	0.23[0.2-0.24]	0.22[0.18-0.24]	1.5[1.01-1.6]	2.03[1.89-2.14]
<b>DCL</b>	0.24±0.37	0.23±0.52	0.95±0.23	1.85±0.21
<b>n=21</b>	0.25[0.21-0.26]	0.21[0.17-0.26]	0.45[0.21-0.64]	1.9[1.76-1.95]
<b>PS</b>	0.19±0.07	0.19±0.07	0.43±0.32	1.46±0.42
<b>n=82</b>	0.18[0.14-0.22]	0.18[0.16-0.21]	0.31[0.21-0.56]	1.51[1.12-1.75]
<b>P</b>	<b>0.001 ε</b>	<b>0.001 ε</b>	<b>0.008 ε</b>	<b>0.017 ε</b>

**Tabla 20.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico. Medidas en cm<sup>2</sup> y cm. EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. AMS: atrofia multisistema. PSP: parálisis supranuclear progresiva. DCL: demencia con Cuerpos de Lewy. PS: parkinsonismo secundario. ε H de Kruskal-Wallis

Tabla 21. Diferencias entre subgrupos según SN (corrección de Bonferroni)			
		Temblor Esencial	Parkinsonismos secundarios
<b>Enfermedad</b>	SN Derecha	p=0.0001	p=0.0001
<b>de Parkinson</b>	SN Izquierda	p=0.0001	p=0.0001

**Tabla 21.** Diferencias entre sugrupos según SN tras aplicar la corrección de Bonferroni Resultados expresados en rango IQ, IC 95%.

<b>Tabla 22. Diferencias entre subgrupos en tamaño del tercer ventrículo (corrección de Bonferroni)</b>				
	Enfermedad de Parkinson	Parkinsonismos secundarios	Temblor Esencial	Demencia con cuerpos de Lewy
<b>Atrofia multiistema</b>	p=0.0001	p=0.0001	p=0.0001	p=0.006
<b>PSP</b>	p=0.0001	p=0.0001	p=0.0001	p=0.0001

**Tabla 22. Diferencias entre sugrupos según tercer ventrículo tras aplicar la corrección de Bonferroni** Resultados expresados en rango IQ, IC 95%.

Dado que se detectaron diferencias en cuanto a edad y tiempo de evolución de la enfermedad entre los diferentes subgrupos diagnósticos, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para determinar si alguno de los parámetros sonográficos pudiera correlacionar con alguna de estas variables. Tanto el tamaño del tercer ventrículo y el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral mostraron una correlación muy débil con la edad, tal y como queda reflejado en la siguiente tabla (23).

<b>Tabla 23. Análisis con modelos de regresión lineal</b>			
	Edad		Tiempo evolución
<b>SN Derecha</b>	p=0.161		p=0.231
<b>SN Izquierda</b>	p=0.23		p=0.369
<b>Tamaño Illv</b>	<b>p=0.001</b>	<b>r= 0.240</b>	p=0.449
<b>Tamaño vlat</b>	<b>p=0.017</b>	<b>r= 0.157</b>	p=0.337

**Tabla 23. Análisis efectuado con modelos de regresión lineal.** Se muestran los valores de la Rho (r) -correlación de Spearman y el nivel de significación estadística (p).

### ***Análisis por subgrupos diagnósticos***

A continuación se llevó a cabo un análisis por subgrupos diagnósticos.

- *Enfermedad de Parkinson*

No se observaron diferencias en el subgrupo de pacientes con EP con respecto al resto en cuanto a edad, sexo o tiempo de evolución de los síntomas.

El subgrupo de pacientes con EP mostró un área de SN hiperecogénica (en  $\text{cm}^2$ ) significativamente mayor al resto de pacientes de la muestra (área derecha EP  $0.31 \pm 0.09$  vs  $0.19 \pm 0.08$ ,  $p=0.0001$ ; área izquierda EP  $0.30 \pm 0.08$ , vs  $0.19 \pm 0.07$ ,  $p=0.001$ ). En los pacientes con EP fue más frecuente la presencia de una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe que en el resto de la muestra de pacientes (29 (26.13%) casos EP vs 19 (10.98%) casos en el resto de pacientes,  $p=0.035$ ). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de una ventana transtemporal ósea inadecuada, en el tamaño ventricular (ni tercero ni astas frontales de ventrículos laterales) ni en la presencia de una hiperecogenicidad uni o bilateral del núcleo entre el subgrupo de EP y el global del resto de la muestra.

Los resultados aparecen reflejados en la siguiente tabla (24).

Al realizar el análisis multivariante y corregir por edad, sexo y tiempo de evolución, el área de SN derecha (OR 33.74 (IC 95% 9.7-116.27),  $p=0.0001$ ), el área de SN izquierda (OR 34.85 (IC 95% 13.3-188.73),  $p=0.001$ ) y la hipoecogenicidad del rafe (OR 0.395 (IC 95% 0.1806-0.837),  $p=0.015$ ) se asociaron de manera independiente al diagnóstico de la EP.



Tabla 24. Comparación entre EP y el resto de pacientes			
Hallazgos	EP (n=138)	Resto (n=217)	p
<b>Edad (años)</b>	69.5 ± 8.57	68,78 ± 10.96	0.869 $\mu$
<b>Sexo masculino</b>	73(52.9%)	74(41.6%)	0.066 $\chi$
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	56.02 ± 90.16	74.63 ± 121.71	0.372 $\mu$
<b>Inadecuada ventana</b>	27(19.56%)	44 (20.28%)	0.505 $\chi$
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.31±0.09 0.31[0.27-0.37]	0.19±0.08 0.18[0.14-0.22]	<b>0.0001</b> $\mu$
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.30±0.08 0.30[0.26-0.35]	0.19±0.07 0.18[0.15-0.21]	<b>0.001</b> $\mu$
<b>Tamaño IIIv (cm)</b>	0.43±0.30 0.32[0.23-0.54]	0.48±0.39 0.32[0.20-0.61]	0.674 $\mu$
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.08±0.52 1.56[1.03-1.85]	1.55±0.46 1.63[1.14-1.92]	0.249 $\mu$
<b>Hipereco lenticular</b>	13 (9.4%)	28 (16.18%)	0.153 $\chi$
<b>Hipoeco. rafe</b>	29 (26.13%)	19 (10.98 %)	<b>0.035</b> $\chi$

**Tabla 24.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. EP: enfermedad de Parkinson.  $\chi$  chi-cuadrado.  $\mu$  U-Mann-Whitney

- Temblor Esencial

En cuanto a las características demográficas y clínicas basales, el grupo de pacientes con TE presentaba un mayor tiempo de evolución de los síntomas ( $111.35 \pm 163.92$  vs  $50.39 \pm 75.49$ ,  $p = 0.006$ ) que el resto de pacientes.

Al analizar las variables sonográficas, se constató que el grupo de pacientes con TE presentaban una menor área de SN hiperecogénica, menor tamaño ventricular (tercer ventrículo y ventrículos laterales) y una menor

frecuencia de hipocogenicidad de los núcleos del rafe e hiperecogenicidad lenticular que el global del resto de la muestra. Por tanto, el grupo de pacientes con TE mostraban de manera significativa una menor presencia de todos los hallazgos sonográficos considerados como patológicos. Se pueden comprobar los valores para cada variables en la tabla que se muestra a continuación: (tabla 25)

<b>Tabla 25. Comparación de hallazgos sonográficos entre TE y el resto de pacientes</b>			
<b>Hallazgos</b>	<b>TE (n=81)</b>	<b>Resto (n=274)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	68.07 ± 10.93	69.47 ± 9.61	0.469 $\mu$
<b>Sexo masculino</b>	34(41.5%)	113(48.3%)	0.306 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	111.35 ± 163.92	50.39 ± 75.49	<b>0.006</b> $\mu$
<b>Inadecuada ventana</b>	18 (22%)	53 (19.34%)	0.763 $\chi$
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.17±0.8 0.17[0.12-0.19]	0.27±0.1 0.28[0.20-0.34]	<b>0.0001</b> $\mu$
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.17±0.07 0.17[0.14-0.19]	0.26±0.09 0.27[0.20-0.32]	<b>0.0001</b> $\mu$
<b>Tamaño Illv (cm)</b>	0.35±0.24 0.27[0.18-0.51]	0.5±0.38 0.35[0.23-0.68]	<b>0.007</b> $\mu$
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.4±0.44 1.49[1.02-1.82]	1.91±0.96 1.65[1.16-1.94]	<b>0.02</b> $\mu$
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	4 (4.9%)	37 (21.38%)	<b>0.024</b> $\delta$
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	1 (1.2%)	47 (27.17 %)	<b>0.0001</b> $\delta$

**Tabla 25.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. TE:Temblo Esencial.  $\chi$  chi-cuadrado.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.  $\mu$  U-Mann-Whitney

Se efectuó un análisis multivariante ajustando por edad, sexo y tiempo de evolución. Un menor tamaño de área de SN derecha (OR -13.42 (IC 95% -15.7-2.4)  $p=0.0001$ ), de SN izquierda (OR -15.99 (IC 95% -23.9-3.2)  $p=0.0001$ ) y la hipoecogenicidad lenticular (OR 18.26 (IC 95% 1.77-188.61),  $P=0.015$ ) resistieron el análisis.

- *Atrofia multisistema*

No se observaron diferencias con el resto de pacientes en cuanto a las características demográficas y basales recogidas (edad, sexo y tiempo de evolución).

En el subgrupo de pacientes con AMS se observó un mayor tamaño ventricular (en cm) comparado con el resto de pacientes. En cuanto al tercer ventrículo en pacientes con AMS el tamaño fue de  $0.91\pm 0.51$  vs  $0.43\pm 0.33$  en el resto de pacientes ( $p=0.0001$ ). Para el ventrículo lateral, el tamaño en los pacientes con MSA fue de  $2.1\pm 0.15$  vs  $1.76\pm 0.98$  en el resto ( $p=0.0001$ ). Los pacientes con MSA mostraron con mayor frecuencia una hiperecogenicidad lenticular (9 (60%) casos MSA vs 32 (11.76%) casos en el resto de la muestra,  $p=0.0001$ ). En este subgrupo no se observaron diferencias significativas con respecto al resto de pacientes en ninguno de los otros parámetros sonográficos estudiados.(tabla 26)

Al realizar el análisis multivariante y ajustar por edad, sexo y tiempo de evolución, un mayor tamaño del tercer ventrículo (OR 16.3 (IC 95% 3.9-68.18),  $p=0.0001$ ) y la hiperecogenicidad lenticular (OR 3.4 (IC 95% 1.6-18.2),  $p=0.0001$ ) aparecieron como predictores independientes del diagnóstico de AMS.

<b>Tabla 26. Comparación de hallazgos sonográficos entre AMS y el resto de pacientes</b>			
<b>Hallazgos</b>	<b>AMS (n=15)</b>	<b>Resto (n=340)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	64.53 ± 10.76	69.33 ± 9.9	0.057 $\mu$
<b>Sexo masculino</b>	5(33.3%)	142(47.2%)	0.427 $\delta$
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	56 ± 31.4	66.73 ± 111.25	0.167 $\mu$
<b>Inadecuada ventana</b>	3 (20%)	68 (20.28%)	0.131 $\delta$
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.22±0.08 0.23[0.19-0.25]	0.24±0.1 0.22[0.17-0.32]	0.797 $\mu$
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.23±0.06 0.23[0.2-0.26]	0.24±0.09 0.22[0.17-0.30]	0.675 $\mu$
<b>Tamaño Illv (cm)</b>	0.91±0.51 0.92[0.46-1.2]	0.43±0.33 0.31[0.20-0.55]	<b>0.0001</b> $\mu$
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	2.1±0.15 2.09[1.99-2.15]	1.76±0.98 1.57[1.08-1.85]	<b>0.0001</b> $\mu$
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	9 (60%)	32 (11.76%)	<b>0.0001</b> $\delta$
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	1 (6.7%)	47 (17.28 %)	0.468 $\delta$

**Tabla 26.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. AMS: atrofia multisistema.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.  $\mu$  U-Mann-Whitney

- *Parálisis Supranuclear Progresiva*

Tampoco en este caso se observaron diferencias en cuanto a edad, sexo o tiempo de evolución con respecto al resto de pacientes.

Al comparar a nivel sonográfico el subgrupo de pacientes con PSP con el resto de la muestra se obtuvieron resultados muy similares a los observados en el subgrupo de AMS. Los pacientes con PSP mostraron un mayor tamaño ventricular (en cm) comparado con el global del resto de pacientes. Para el tercer

ventrículo en pacientes con PSP el tamaño fue de  $0.91 \pm 0.51$  vs  $0.43 \pm 0.32$  en el resto de pacientes ( $p=0.0001$ ). Para el ventrículo lateral, el tamaño en los pacientes con PSP fue de  $2.1 \pm 0.15$  vs  $1.77 \pm 0.96$  en el resto ( $p=0.003$ ). Los pacientes con PSP también presentaban con mayor frecuencia una hiperecogenicidad lenticular (8 (50%) casos PSP vs 32 (12.13%) casos en el resto de la muestra,  $p=0.002$ ). En este subgrupo tampoco se observaron diferencias significativas con respecto al resto de pacientes en ninguno de los otros parámetros sonográficos estudiados.(tabla 27)

<b>Tabla 27. Comparación de hallazgos sonográficos entre PSP y el resto de pacientes</b>			
<b>Hallazgos</b>	<b>PSP (n=18)</b>	<b>Resto (n=340)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	74.63 ± 8.38	68.96 ± 9.99	0.085 μ
<b>Sexo masculino</b>	9(50%)	143(46.4%)	0.9 δ
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	41 ± 34.88	66.89 ± 110.03	0.848 μ
<b>Inadecuada ventana</b>	4 (22.2%)	68 (20.28%)	0.1 δ
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.22±0.07 0.23[0.2-0.24]	0.24±0.1 0.22[0.17-0.31]	0.430 μ
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.21±0.03 0.22[0.18-0.24]	0.24±0.09 0.23[0.18-0.30]	0.659 μ
<b>Tamaño Illv (cm)</b>	1.32±0.34 1.5[1.01-1.6]	0.43±0.32 0.31[0.20-0.55]	<b>0.0001 μ</b>
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.95±0.19 2.03[1.89-2.14]	1.77±0.96 1.58[1.09-1.87]	<b>0.003 μ</b>
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	8 (50%)	33 (12.13%)	<b>0.002 δ</b>
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	3 (16.6%)	47 (17.28 %)	0.196 δ

**Tabla 27.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. PSP: parálisis supranuclear progresiva δ prueba exacta de Fisher. μ U-Mann-Whitney

En el análisis multivariante ajustando por edad, sexo y tiempo de evolución, un mayor tamaño del tercer ventrículo (OR 192.9 (IC 95% 11.46-3246.72),  $p=0.0001$ ) y la hipoecogenicidad del rafe (OR 0.148 (IC 95% 0.023-0.94),  $p=0.043$ ) se asociaron de manera independiente al diagnóstico de PSP.

- Demencia con cuerpos de Lewy

En el subgrupo de pacientes con DCL, sólo se observó un aumento significativo del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral (en cm) comparado con el global del resto de pacientes (en DCL el tamaño fue de  $1.85\pm 0.21$  vs  $1.78\pm 0.98$  en el resto,  $p=0.048$ ).

NO hubo diferencias con el resto de pacientes como grupo en ninguno de los otros hallazgos sonográficos. (tabla 28)

- Parkinsonismo secundario

El subgrupo de pacientes con PS (vascular y/o farmacológico) presentó un menor tiempo de evolución que el resto de pacientes ( $39.11 \pm 47.72$  vs  $72.8 \pm 118.14$ ,  $p=0.014$ ).

Los pacientes con PS mostraban áreas de SN hiperecogénica (en  $\text{cm}^2$ ) significativamente inferiores al resto del global de la muestra. En el lado derecho, la SN en pacientes con PS fue de  $0.17\pm 0.8$  vs  $0.25\pm 0.1$  en el resto de pacientes ( $p=0.0001$ ). En el lado izquierdo la SN en PS fue de  $0.19\pm 0.07$  vs  $0.25\pm 0.92$  en el resto ( $p=0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en el resto de variables sonográficas estudiadas. (tabla 29)

En el análisis multivariante ajustando por edad, sexo y tiempo de evolución, un menor tamaño de área de SN derecha (OR -9.6 (IC 95% -12.72-2.7),  $p=0.0001$ , OR ) y de área de SN izquierda (OR -7.35 (IC 95% -7.41-2.7),  $p=0.007$ ) se asociaron a PS frente al resto de pacientes.

<b>Tabla 28. Comparación de hallazgos sonográficos entre DCL y el resto de pacientes</b>			
<b>Hallazgos</b>	<b>DCL (n=18)</b>	<b>Resto (n=340)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	75.82 ± 4.28	68.86 ± 10.04	<b>0.015</b> μ
<b>Sexo masculino</b>	12(72,7%)	139(45.6%)	0.121 δ
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	33.17 ± 15.96	66.96 ± 109.89	0.818 μ
<b>Inadecuada ventana</b>	4 (22.2%)	68 (20.28%)	0.258 δ
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.24±0.4 0.25[0.21-0.26]	0.24±0.1 0.22[0.17-0.32]	0.804 μ
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.21±0.05 0.21[0.17-0.26]	0.24±0.09 0.23[0.18-0.30]	0.573 μ
<b>Tamaño Illv (cm)</b>	0.45±0.23 0.45[0.21-0.64]	0.45±0.35 0.32[0.20-0.58]	0.670 μ
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.85±0.21 1.90[1.76-1.95]	1.78±0.98 1.58[1.09-1.87]	<b>0.048</b> μ
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	8 (50%)	33 (12.13%)	0.1 δ
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	3 (16.6%)	47 (17.28 %)	0.603 δ

**Tabla 28.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas..δ prueba exacta de Fisher. μ U-Mann-Whitney

<b>Tabla 29. Comparación de hallazgos sonográficos entre PS y el resto de pacientes</b>			
<b>Hallazgos</b>	<b>PS (n=82)</b>	<b>Resto (n=273)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	68,74 ± 11.58	69.19 ± 9.58	0.827 $\mu$
<b>Sexo masculino</b>	23(37.1%)	124(48.8%)	0.118 $\chi$
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	39.11 ± 47.72	72.8 ± 118.14	<b>0.014 <math>\mu</math></b>
<b>Inadecuada ventana</b>	15(18.29%)	56 (20.51%)	0.093 $\delta$
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.19±0.07 0.18[0.14-0.22]	0.25±0.1 0.25[0.17-0.33]	<b>0.0001 <math>\mu</math></b>
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.19±0.07 0.18[0.16-0.21]	0.25±0.09 0.25[0.18-0.32]	<b>0.001 <math>\mu</math></b>
<b>Tamaño Illv (cm)</b>	0.43±0.32 0.31[0.21-0.56]	0.46±0.36 0.35[0.20-0.58]	0.305 $\mu$
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.46±0.42 1.51[1.12-1.75]	1.84±0.99 1.62[1.1-1.89]	0.618 $\mu$
<b>Hiperecogenicidad GB</b>	7 (11.3%)	34 (15.67%)	0.630 $\delta$
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	9 (13.43%)	39 (17.98%)	0.176 $\delta$

**Tabla 29.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. PS: parkinsonismo secundario  $\chi$  chi-cuadrado.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.  $\mu$  U-Mann-Whitney

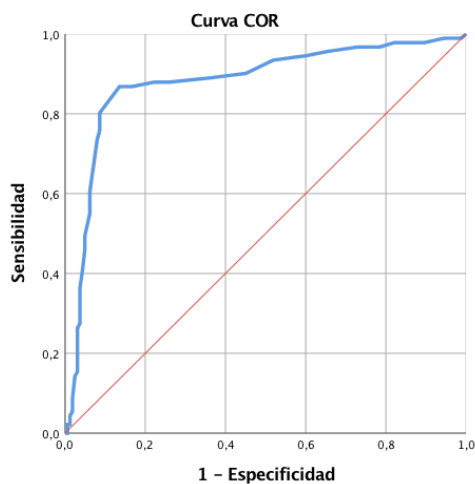
### **Análisis con curvas ROC**

En base a estos resultados, realizamos un análisis de curvas ROC con objeto de establecer un punto de corte en algunas de las variables sonográficas a partir del cual pudiéramos predecir un diagnóstico concreto.



En el caso del diagnóstico de EP frente al resto, se realizó el análisis para el área de SN hiperecogénica ya que en este subgrupo había aparecido como el valor significativamente más diferente con respecto al resto de diagnósticos. Las curvas ROC mostraron un punto de corte de 0,255cm<sup>2</sup> en el lado derecho y 0,245cm<sup>2</sup> en el izquierdo como el más sensible (80.2% derecho, 78% izquierdo) y específico (91.4% derecho, 90.6% izquierdo) para predecir el diagnóstico de la EP con un área bajo la curva de 0,879(IC 95% 0.83-0.929,p=0,0001) para el lado derecho y 0.887(IC 95% 0.839-0.935, p=0,0001) para el izquierdo.(fig.26A y B)

### SN Derecha en EP

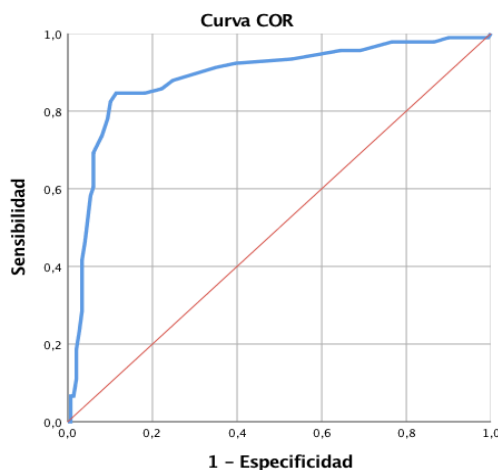


#### SN DERECHA

Punto de corte:0.255cm<sup>2</sup>  
 Área 0.879(IC 95% 0.83-0.929)  
 P=0.0001  
 Sensibilidad 80.2%,Especificidad 91.4%  
 Especificidad 87.3%

Fig.26A. Análisis de Curvas ROC de la SN derecha para EP

### SN Izquierda en EP



#### SN IZQUIERDA

Punto de corte:0.245cm<sup>2</sup>  
 Área 0.887(IC 95% 0.839-0.935)  
 P=0.0001  
 Sensibilidad 78%, Especificidad 90.6%  
 Especificidad 82.6%

Fig.26B. Análisis de Curvas ROC de la SN izquierda para EP

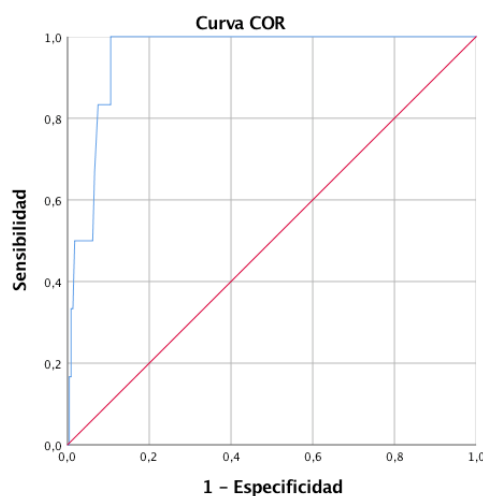
Este valor se aproxima mucho al valor obtenido como percentil 90 en nuestro grupo control sano (SN derecha 0.245cm<sup>2</sup>, SN izquierda 0.24cm<sup>2</sup>) y al propuesto por otros autores (Stockner et al,  $\geq 0.24\text{cm}^2$ ) para equipos sonógrafos muy similares al nuestro como punto de corte para considerar un área de SN como patológica.

Al analizar el tamaño del tercer ventrículo (y teniendo en cuenta su asociación débil con la edad), obtuvimos un valor de corte de 0.87cm (100% sensibilidad (S), 89.4% especificidad (E)) y un área bajo la curva de 0,955 (IC 95% 0.919-0.992, p=0.0001) para predecir el diagnóstico de PSP frente al resto.(fig.27)

Al analizar el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral, obtuvimos un valor de corte de 1,84cm (100%S, 73.3%E) y un área bajo la curva de 0,868 (IC 95% 0.794-0.942, p=0.002) para predecir el diagnóstico de PSP frente al resto y un valor de corte de 1,94cm (100%S, 85.7%E) con un área bajo la curva de 0,926 (IC 95% 0.89-0.962, p= 0.0001)para predecir el diagnóstico de AMS.(fig.28A,B)

### Tercer Ventrículo

PSP



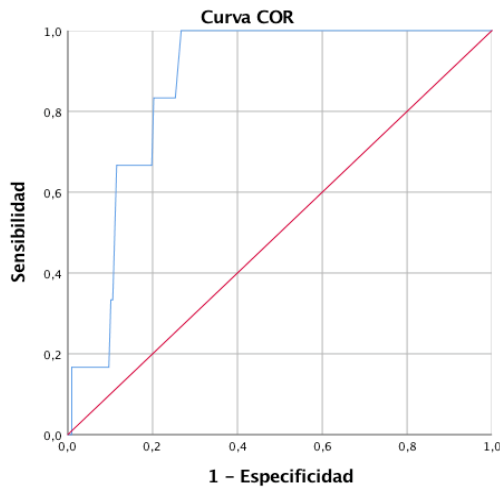
**PSP**

Punto de corte: 0.87 cm  
Área 0.955 (IC 95% 0.919-0.992)  
p=0.0001  
Sensibilidad 100%, Especificidad 89.4%

Fig.27 Análisis de Curvas ROC del tercer ventrículo para PSP

### Asta frontal del ventrículo lateral

PSP

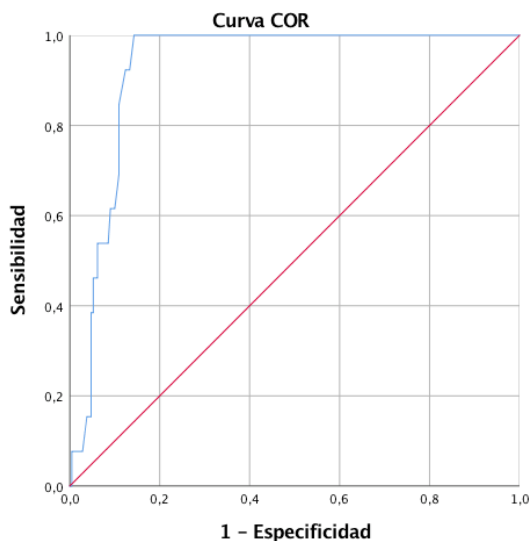


**PSP**

Punto de corte: 1.84 cm  
Área 0.868 (IC 95%, 0.794-0.942)  
p=0.002  
Sensibilidad 100%, Especificidad 73.3%  
Especificidad 73.3%

Fig.28. A. Análisis de Curvas ROC del ventrículo lateral para PSP

AMS



**AMS**

Punto de corte: 1.94 cm  
Área 0.926 (IC 95%, 0.89-0.962)  
p=0.0001  
Sensibilidad 100%, Especificidad 85.7%  
Especificidad 85.7%

Fig.28. B. Análisis de Curvas ROC del ventrículo lateral para AMS

### 6.1.3.APLICACIÓN DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON PARKINSONISMO Y/O TEMBLOR SIN DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO

En el siguiente trabajo se evaluó la utilidad de la sonografía transcraneal como herramienta complementaria para el diagnóstico diferencial de un conjunto de pacientes que presentaban temblor o síndrome parkinsoniano pero que no cumplían aún todos los criterios diagnósticos para ninguna etiología concreta.

#### Metodología

##### ***Sujetos de estudio***

Se estudiaron de manera consecutiva 94 pacientes que realizaban seguimiento en la consulta externa de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2009 y 2011 por un síndrome parkinsoniano rígido-acinético o un cuadro de temblor que no contaban aún con un diagnóstico clínico establecido por no cumplir los criterios diagnósticos internacionalmente establecidos para EP<sup>14</sup>, TE<sup>66</sup> AMS<sup>42</sup>, PSP<sup>30</sup> o DCL<sup>58</sup>.

Se trataba de pacientes  $\geq$  18 años de edad que otorgaron su consentimiento informado por escrito.

##### ***Metodología de estudio sonográfico***

Se aplicó la metodología de estudio común a los cuatro trabajos que se desarrollan en esta tesis y que ya se detalló en un apartado anterior. En esta ocasión, como puntos de corte para considerar un valor patológico se emplearon los publicados en la literatura científica. Se analizaron las siguientes variables:

- Presencia de una adecuada ventana ósea transtemporal
- Plano mesencefálico:

- Área de SN hipercogénica
  - patológica  $\geq 0.24 \text{ cm}^2$
- Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe
  
- Plano diencefálico
  - Tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo
    - patológico en  $< 60$  años:  $\geq 0.7 \text{ cm}$
    - patológico en  $\geq 60$  años:  $\geq 1 \text{ cm}$
  - Tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral
    - patológico en  $< 60$  años:  $\geq 1.7 \text{ cm}$
    - patológico en  $\geq 60$  años:  $\geq 2 \text{ cm}$
  - Hiperecogenicidad de los ganglios de la base
  -

### **Variables demográficas y clínicas basales**

Se recogieron características demográficas y basales de la muestra tales como edad (años), sexo, tiempo de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas (meses).

Se realizó un seguimiento a 2 años en el que se reevaluaron todos los casos y fueron reclasificados en un subgrupo diagnóstico siempre que cumplieran los criterios diagnósticos internacionales mencionados en la introducción de este trabajo para EP<sup>14</sup>, TE<sup>66</sup> AMS<sup>42</sup>, PSP<sup>30</sup> o DCL<sup>58</sup>

## **Resultados**

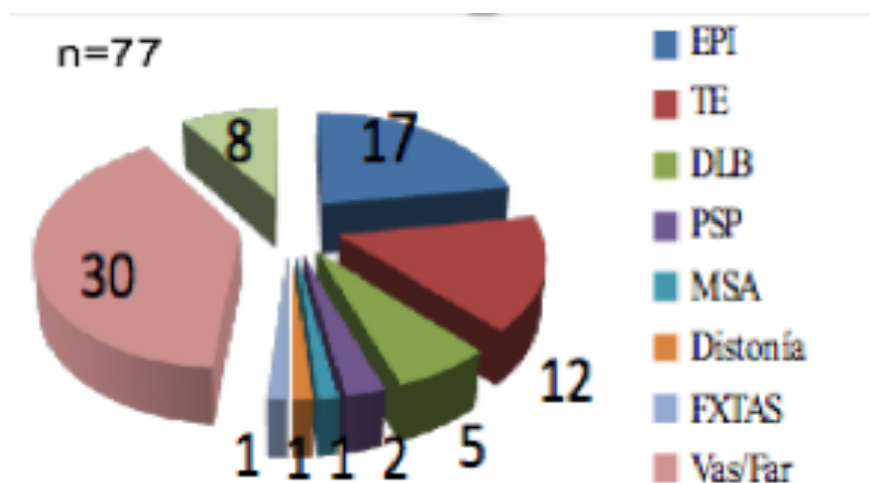
### ***Características demográficas basales y diagnóstico etiológico***

De la muestra inicial de 94 casos, un 82% presentó una ventana transtemporal ósea óptima que permitiera el estudio sonográfico al menos desde uno de los lados, por lo que la muestra a estudio se redujo finalmente a 77 casos.

Se estudiaron 77 pacientes con una edad media de  $69 \pm 9.64$  años. 42 (54.5%) de los casos eran varones. El tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la evaluación sonográfica fue de  $12.7 \pm 6.76$  meses.

Tras un seguimiento a 2 años, 17 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos para EP, 12 para TE, 5 para Demencia con Cuerpos de Lewy (DLB), 2 para PSP, 1 para AMS, 1 para Distonía (DyT), 30 para parkinsonismo secundario (PS) (vasculares y/o farmacológicos), 1 para síndrome de Temblor-Ataxia asociado a premutación del x frágil (FXTAS) y 8 casos permanecían sin diagnóstico etiológico al no cumplir todos los criterios para ninguna entidad concreta. La distribución por diagnósticos queda representada en el siguiente gráfico: (fig.29)

#### Distribución por diagnóstico



**Fig.29. Reclasificación en el seguimiento a 2 años según el diagnóstico etiológico.**

EPI: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. DLB: demencia con cuerpos de Lewy. PSP: parálisis supranuclear progresiva progresiva. MSA: atrofia multisistema. FXTAS: síndrome de Temblor-Ataxia asociado a premutación del x frágil. Vas/Far: parkinsonismo secundario vascular o farmacológico.

Datos reflejados en números absolutos.

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos diagnósticos en cuanto a edad ( $p=0.833$ ), sexo ( $p=0.08$ ) y tiempo de evolución hasta el estudio sonográfico ( $p=0.417$ )(tabla 30)

<b>Tabla 30. Variables demográficas y clínicas según diagnóstico etiológico</b>			
	Edad (años)	Sexo masculino	Tiempo evolución (meses)
<b>Global (n=77)</b>	69 ± 9.64	42 (54.54%)	12.7 ± 6.76
<b>EP (n=17)</b>	70.41 ± 8.69	9 (52.9%)	12.29 ± 3.39
<b>TE (n=12)</b>	66.83 ± 7.65	10 (83.3%)	14.63 ± 9.52
<b>DCL (n=5)</b>	73 ± 4.47	4 (80%)	11.4 ± 7.34
<b>PSP (n=2)</b>	66 ± 14.14	1 (50%)	11.72 ± 6.12
<b>AMS (n=1)</b>	70	1 (100%)	13
<b>PS (n=30)</b>	68.17 ± 12.38	15 (50%)	14.63 ± 9.52
<b>Distonía (n=1)</b>	66	0	12.28 ± 5.25
<b>FXTAs (n=1)</b>	70.41 ± 8.69	1 (100%)	11.42 ± 4.38
<b>No diagnóstico (n=8)</b>	67 ± 6.19	1 (14.3%)	11.68 ± 7.16
<b>p</b>	0.833 $\epsilon$	0.08 $\delta$	0.417 $\epsilon$

**Tabla 30.** Resultados expresados en media, desviación estandar y frecuencias absolutas y relativas. EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. DCL: demencia con Cuerpos de Lewy. PSP: parálisis supranuclear progresiva. AMS: atrofia multisistema. PS: parkinsonismo secundario. FXTAs síndrome temblor-ataxia asociado a premutación X frágil.  $\epsilon$  H de Kruskal-Wallis.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

### **Variables sonográficas**

#### **Hallazgos sonográficos según diagnóstico etiológico**

Se analizaron las posibles diferencias ecográficas que presentaron en situación basal, cuando aún no disponían de un diagnóstico etiológico concreto, en función del subgrupo de diagnóstico etiológico final.(tabla 31)

Después de aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, se observaron diferencias entre los diferentes grupos en cuanto al área

de SN hiperecogénica derecha ( $p=0.001$ ) e izquierda ( $p=0.042$ ). No se observaron diferencias en cuanto al tamaño ventricular.

<b>Tabla 31. Hallazgos sonográficos según diagnóstico etiológico</b>						
	SN Derecha (cm <sup>2</sup> )	SN Izquierda (cm <sup>2</sup> )	Illv (cm)	Vlat (cm)	Hiper Lentic.	Hipo rafe
<b>Muestra global</b> n=77	0.21 ±0.1 0.19[0.15-0.24]	0.21 ±0.09 0.2[0.16-0.25]	0.5 ±0.39 0.33[0.19-0.8]	1.44 ±0.48 1.54[1.04-1.81]	7 (11.7%)	14 (23.7%)
<b>EP n=17</b>	0.32 ±0.11 0.32[0.21-0.37]	0.29 ±0.09 0.29[0.21-0.36]	0.48 ±0.39 0.32[0.15-0.9]	1.52 ±0.49 1.69[1.28-0.37]	1 (7.1%)	3 (23.1%)
<b>TE n=12</b>	0.14 ±0.05 0.14[0.1-0.19]	0.16 ±0.04 0.16[0.12-0.18]	0.31 ±0.3 0.19[0.09-0.47]	1.07 ±0.41 1.01[0.76-1.35]	1 (11.1%)	0
<b>DCL n=5</b>	0.19 ±0.02 0.19[0.18-0.21]	0.19 ±0.01 0.19[0.18-0.20]	0.99 ±0.79 0.99[0.43-1.55]	1.96 ±0.2 1.96[1.82-2.1]	2 (40%)	0
<b>PSP n=2</b>	0.29 ±0.7 0.27[0.24-0.29]	0.25 ±0.1 0.26[0.24-0.28]	1.3 ±0.42 1.31[1.01-1.6]	1.98 ±0.11 1.98[1.91-2.06]	2 (100%)	2 (100%)
<b>AMS n=1</b>	0.24	0.25	1.12	1.98	1 (100%)	0
<b>PS n=30</b>	0.19 ±0.08 0.18[0.14-0.22]	0.19 ±0.09 0.18[0.13-0.24]	0.47 ±0.33 0.31[0.22-0.7]	1.45 ±0.49 1.55[1.06-1.79]	1 (3.8%)	8 (26.7%)
<b>Distonía n=1</b>	0.23	0.19	0.35	1.43	1 (100%)	0
<b>FXTAS n=1</b>	0.17	0.19	0.8	1.73	0	0
<b>Sin diagnóstico o n=8</b>	0.14 ±0.06 0.19[0.17-0.22]	0.19 ±0.03 0.20[0.16-0.21]	0.27 ±0.18 0.20[0.16-0.46]	1.25 ±0.39 1.27[0.84-1.63]	0	1
<b>p</b>	<b>0.007</b> ε	<b>0.024</b> ε	0.06 ε	0.107 ε	<b>0.003</b> δ	<b>0.029</b> δ

**Tabla 31.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. DCL: demencia con Cuerpos de Lewy. PSP: parálisis supranuclear progresiva. AMS: atrofia multisistema. PS: parkinsonismo secundario. FXTAS síndrome temblor-ataxia asociado a premutación X frágil. ε H de Kruskal-Wallis. δ prueba exacta de Fisher.

Las figuras 30,31 y 32 muestran la representación de las diferentes variables cuantitativas según los subgrupos diagnósticos mediante diagramas de cajas. En todos ellos, la línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos



de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.

- Área de SN hiperecogénica

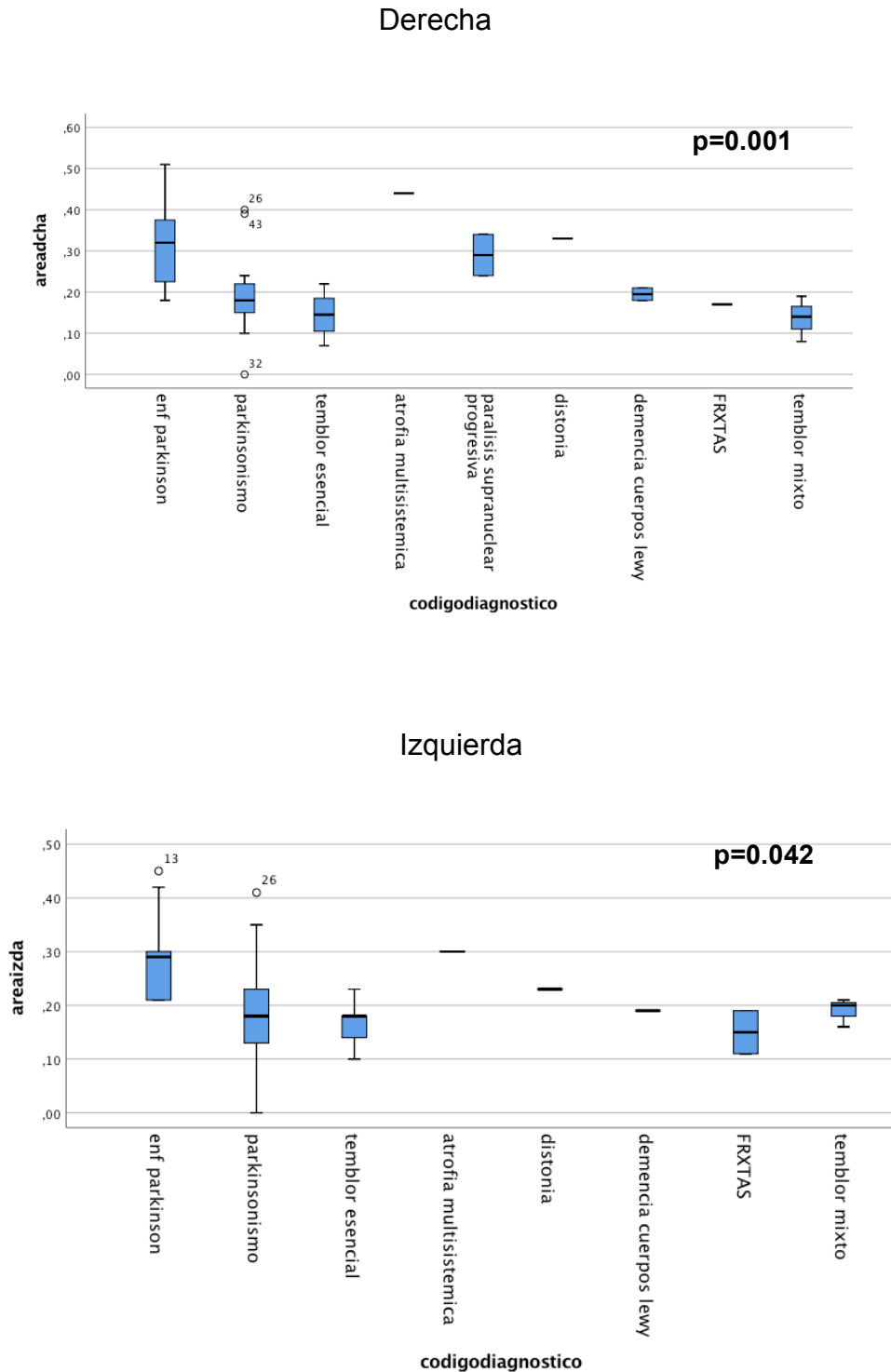


Fig.30. Diagramas de cajas. SN según diagnóstico

- Tamaño del diámetro transverso del tercer ventrículo

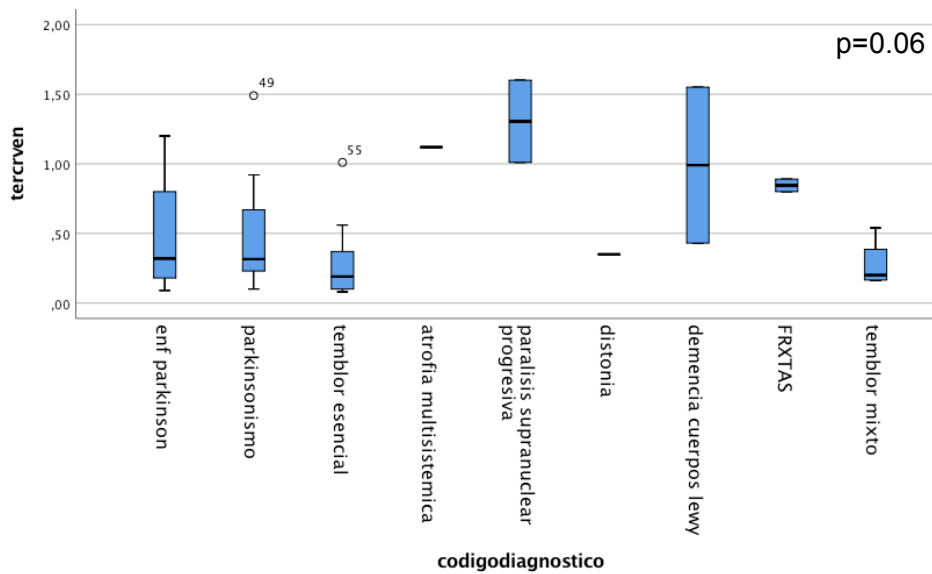


Fig.31. Diagramas de cajas. Tamaño del tercer ventriculo según diagnóstico

- Tamaño del diámetro transverso del asta frontal del ventrículo lateral

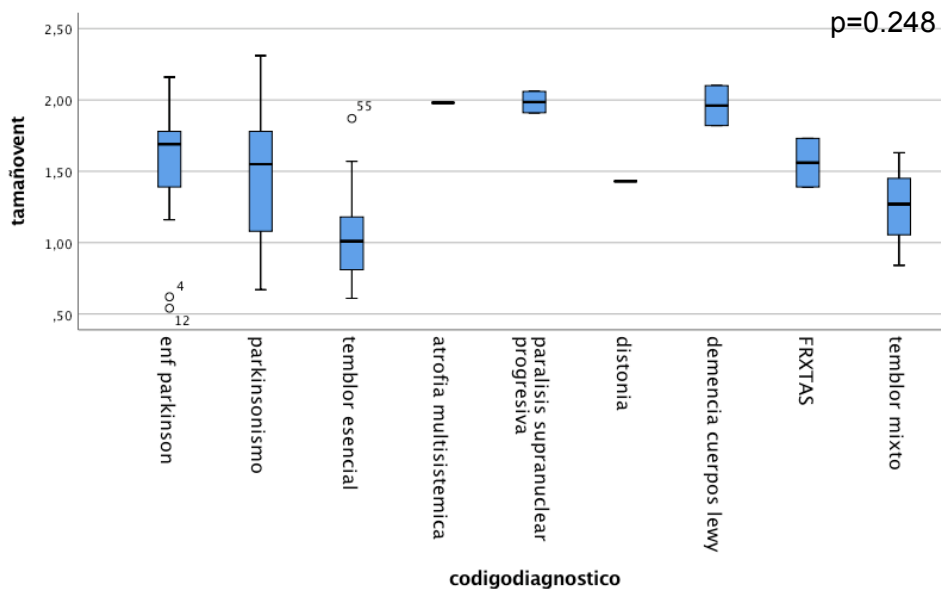


Fig.32. Diagramas de cajas. Tamaño del ventriculo lateral según diagnóstico

### **Fiabilidad diagnóstica de la sonografía transcraneal**

A continuación se calculó la fiabilidad diagnóstica de la sonografía transcranial en nuestra muestra de pacientes sin diagnóstico inicial claro en base a las variables sonográficas que permitían establecer diferencias significativas entre los diferentes subgrupos diagnósticos.

Para las variables cuantitativas se emplearon los puntos de corte anteriormente detallados.

Para las variables cualitativas se consideró patológica la presencia de:

- Hiperecogenicidad del núcleo lenticular
- Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe

El cálculo de la fiabilidad diagnóstica se estableció en base a cada una de las variables sonográficas estudiadas:

#### **a) Fiabilidad en base a la SN hiperecogénica**

- EP vs resto de diagnósticos: Sensibilidad (S) 82.3%, Especificidad (E) 76%, Valor Predictivo Positivo (VPP) 53.8%, Valor Predictivo Negativo (VPN) 92.7%.
- EP vs TE: S 82.3%, E 83.3%, VPP 100%, VPN 80%
- EP vs parkinsonismos atípicos (MSA, PSP, DCL): S 82.3%, E 37.5%, VPP 73.7%, VPN 50%
- EP vs parkinsonismos vasculares/farmacológicos: S 82.3%, E 76.7%, VPP 66.7%, VPN 88.5%

<b>Tabla 32. Frecuencia de valores normales y patológicos de SN según diagnóstico</b>				
	EP n=17	TE n=12	PK atípicos n=8	PS n=30
<b>SN patológica</b>	14	0	5	7
<b>SN normal</b>	3	12	3	23

**Tabla 32.** EP: enfermedad de Parkinson. TE: Temblor Esencial. PK atípicos: parkinsonismos atípicos (AMS, PSP, DCL). PS: parkinsonismos secundarios. Valores en números absolutos.

b) Fiabilidad en base al tamaño del tercer ventrículo

- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs EP: S 75%, E 82.3%, VPP 66.7%, VPN 87.5%
- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs resto de pacientes: S 75%, E 83%, VPP 37.5%, VPN 96.1%

<b>Tabla 33. Frecuencia de valores normales y patológicos del tamaño del tercer ventrículo según diagnóstico</b>				
	EP n=17	TE n=12	PK atípicos n=8	PS n=30
<b>Illv patológico</b>	3	1	6	6
<b>Illv normal</b>	14	11	2	24

**Tabla 33.** Illv: tercer ventrículo. Valores en números absolutos.

c) Fiabilidad en base al tamaño del asta frontal del ventrículo lateral

- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs EP: S 75%, E 88.2%, VPP 75%, VPN 88.2%
- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs resto de pacientes: S 75%, E 83%, VPP 37.5%, VPN 96.1%

<b>Tabla 34. Frecuencia de valores normales y patológicos del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral según diagnóstico</b>				
	EP n=17	TE n=12	PK atípicos n=8	PS n=30
<b>Vlat patológico</b>	2	3	6	5
<b>Vlat normal</b>	15	9	2	25

**Tabla 34.** Vlat: asta frontal del ventrículo lateral. Valores en números absolutos.

d) Fiabilidad en base a la hiperecogenicidad lenticular

- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs EP: S 62.5%, E 94.1%, VPP 83.3%, VPN 84.2%
- Parkinsonismos atípicos (AMS,PSP,DCL) vs resto de pacientes: S 62.5%, E 94.9%, VPP 62.5%, VPN 94.9%

<b>Tabla 35. Frecuencia de valores normales y patológicos de la hiperecogenicidad gangliobasal según diagnóstico</b>				
	EP n=17	TE n=12	PK atípicos n=8	PS n=30
<b>Hipereco lenticular</b>	1	1	5	1
<b>Lenticular normal</b>	16	11	3	29

Tabla 35. Valores en números absolutos.

e) Fiabilidad en base a la hipoecogenicidad del rafe

- PS vs EP: S 26.7%, E 82.3%, VPP 72.7%, VPN 80%
- PS vs resto de pacientes: S 26.7%, E 86.5%, VPP 61.5%, VPN 40.7%

<b>Tabla 36. Frecuencia de valores normales y patológicos de la hipoecogenicidad del rafe según diagnóstico</b>				
	EP n=17	TE n=12	PK atípicos n=8	PS n=30
<b>Hipoeco rafe</b>	3	0	2	8
<b>Rafe normal</b>	14	12	6	22

Tabla 36. Valores en números absolutos.

Los pacientes que evolucionaron hacia el diagnóstico de una EP presentaban en una fase inicial áreas de SN hiperecoica significativamente mayores que el resto de los parkinsonismos atípicos o secundarios (SN derecha  $p=0.007$ , SN izquierda  $p=0.024$ ). Ningún paciente con TE, Distonía o FXTAS o de los no diagnosticados presentó una SN hiperecoica, es decir, por encima de los puntos de corte de normalidad establecidos.

Los pacientes que evolucionaron hacia el diagnóstico de un parkinsonismo atípico (AMS, PSP o DCL) mostraron un tamaño del tercer ventrículo mayor que el resto de pacientes, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0.06$ ). También en los parkinsonismos atípicos se observaron tamaños del asta frontal del ventrículo lateral superiores, aunque en este caso la diferencia tampoco fue significativa ( $p=0.107$ ).

Los núcleos del rafe aparecieron más frecuentemente hipoeoicos en PSP, parkinsonismos vasculares/farmacológicos o pacientes sin diagnóstico ( $p=0.029$ ).

El núcleo lenticular hiperecoico fue significativamente más frecuente en Distonía, MSA y DLB ( $p=0.003$ ).

La fiabilidad diagnóstica de la SN hiperecogénica fue especialmente relevante para el diagnóstico diferencial de la EP vs TE (S 82.3%, E 83.3%, VPP 100% y VPN 80%).

El análisis del tamaño del tercer ventrículo mostró una fiabilidad diagnóstica aceptable y similar para el diagnóstico diferencial entre la EP y los parkinsonismos atípicos o entre la EP y otros parkinsonismos secundarios.

Al analizar la hiperecogenicidad lenticular, se observó una elevada especificidad para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos atípicos frente a la EP (E 94.1%) o frente al resto de pacientes (E 94.9%).



## 6.2. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN 2:

*ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE  
LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS  
EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON  
Y ALGUNOS PARÁMETROS CLÍNICOS*





Hasta la fecha son escasos los estudios que han intentado establecer una asociación entre variables clínicas y hallazgos en sonografía transcraneal en la EP<sup>106,108,109,115</sup>. La mayoría de los estudios se han centrado en establecer una asociación entre el área de SN hiperecogénica y algunas variables como duración de la enfermedad, puntuaciones totales en escalas motoras como UPDRS-III y Hoehn y Yahr<sup>160</sup>, puntuaciones totales en escalas que valoran síntomas no motores como UPDRS-II<sup>160,162</sup>, síntomas autonómicos como la SCOPA-AUT (*Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms*)<sup>162</sup> o cognitivos como el MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*)<sup>162</sup> o síntomas aislados como la depresión<sup>115,121</sup>. Algunos trabajos muy puntuales han analizado también la correlación entre la hipocogenicidad de los núcleos del rafe y síntomas como la apatía y depresión, o bien el tamaño del diámetro del tercer ventrículo con la depresión<sup>115</sup> o la presencia de demencia asociada a EP.<sup>121,126,146</sup> Los resultados de estos trabajos son controvertidos, siendo los hallazgos más consistente la correlación entre la hipocogenicidad de los núcleos del rafe y la presencia de depresión o apatía y la correlación entre el tamaño del tercer ventrículo y la presencia de demencia.

En el siguiente trabajo nos planteamos estudiar si podía existir alguna variable sonográfica que pudiera comportarse como un marcador para identificar un fenotipo clínico concreto de EP en base a una mayor severidad motora, predominio de síntomas tremóricos o rígido-acinéticos o presencia de algunos síntomas no motores.

## Métodología

### **Sujetos de estudio**

Se incluyeron 102 pacientes que fueron reclutados de manera consecutiva de la consulta externa de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre los años 2009 y 2011. Se trataba de pacientes  $\geq 18$  años de edad que cumplieran con los criterios

diagnósticos para enfermedad de Parkinson del UKBBPD (*anexo 1*) y que otorgaron su consentimiento informado por escrito.

### **Metodología de estudio sonográfico**

Se aplicó la metodología de estudio sonográfico común a los cuatro trabajos que se desarrollan en esta tesis y que ya se detalló en un apartado anterior. Se analizaron las siguientes variables:

- Plano mesencefálico:
  - SN hiperecogénica
    - Área (cm<sup>2</sup>): se consideró como punto de corte patológico  $\geq 0.24\text{cm}^2$
    - Bilateralidad (sí/no)
    - Asimetría (sí/no): se consideró la presencia de asimetría si existía una diferencia  $> 2$  desviaciones estandar entre la medida desde un lado de insonación y la medida recogida desde el otro lado para un mismo individuo
  - Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe (sí/no)
- Plano diencefálico:
  - Tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo (cm): puntos de corte patológico
    - $< 60$  años:  $\geq 0.7\text{cm}$
    - $\geq 60$  años:  $\geq 1\text{cm}$
  - Tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral (cm)
    - $< 60$  años:  $\geq 0.7\text{cm}$
    - $\geq 60$  años:  $\geq 1\text{cm}$
  - Hiperecogenicidad lenticular (sí/no)

### **Metodología de estudio clínico**

Un neurólogo experto en trastornos del movimiento, ciego a los resultados del estudio sonográfico, recogió de manera retrospectiva según lo registrado en la historia clínica, las siguientes variables demográficas y clínicas:

- Edad (años)
- Sexo (masculino/femenio)
- Tiempo de evolución (meses)
- Lado de inicio de los síntomas (derecho, izquierdo, bilateral)
- Presencia de complicaciones motoras –fluctuaciones y/o discinesias- (sí/no)
- Tiempo hasta inicio de complicaciones motoras (meses)
- Presencia de alucinaciones visuales(sí/no)
- Presencia de trastorno de conducta durante el sueño REM (sí/no)
- Presencia de hiposmia (sí/no)
- Presencia de síndrome depresivo diagnosticado (sí/no)
- Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson Idiopática (sí/no)

También se registraron de manera retrospectiva por un investigador ciego al estudio ecográfico las puntuaciones anotadas en la historia clínica en las siguientes escalas de valoración clínica:

- UPDRS-III (*anexo 10*)
  - puntuación total (*con rango entre 0 y 132 como máximo*)
  - puntuación lado derecho (ítems correspondientes a temblor, rigidez y bradicinesia en extremidades derechas)
  - puntuación lado izquierdo (ítems correspondientes a temblor, rigidez y bradicinesia en extremidades izquierdas)
  - puntuación desglosada por ítems (temblor, rigidez, bradicinesia)
  - puntuación en ítems de la marcha (marcha y reflejos posturales)
  - puntuación en ítems de sintomatología axial (rigidez axial, levantarse de la silla, postura, reflejos posturales)

- Estadio Hoehn y Yahr (*entre 0 y 5*) (*anexo 11*)

Las puntuaciones en las escalas fueron recogidas de los datos disponibles en historia clínica en el momento de la exploración sonográfica. Se trata de escalas de uso habitual en la práctica clínica diaria de nuestra unidad de trastornos del movimiento. En el caso de los pacientes fluctuantes, en su mayor parte se recogieron en “OFF” tras 12 horas sin medicación antiparkinsoniana, pero no siempre fue posible asegurar la recogida en OFF.

## Resultados

### **Características demográficas y clínicas de la muestra**

En la tabla 37 se muestran las características demográficas y clínicas de la muestra global.

**Tabla 37. Características demográficas y clínicas de la muestra**

<b>Edad (años)</b>	68.17 ± 8.308
<b>Sexo</b>	56(54.9%) varones/ 46(45.1%) mujeres
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	72.32 ± 39.98
<b>Complicaciones motoras (n,%)</b>	28(27.45%)
<b>Tiempo hasta el inicio de complicaciones (meses)</b>	72 ± 25.99
<b>Lado de inicio de los síntomas (n,%)</b>	Derecho: 57(55.8%) Izquierdo 39(38.23%) Bilateral/Axial 6(5.8%)
<b>Alucinaciones visuales (n,%)</b>	14(13.73%)
<b>Trastorno de conducta durante la fase REM (n,%)</b>	53(51.9%)
<b>Hiposmia (n,%)</b>	44(43.13%)
<b>Síntomas depresivos (n,%)</b>	45(44.11%)
<b>Antecedentes familiares de EP (n,%)</b>	22(21.57%)

**Tabla 37.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas.

**Puntuaciones en escalas de valoración clínica**

La tabla 38 recoge las puntuaciones en la escala motora UPDRS-III de manera global y desglosada por ítems, y en la escala de Hoehn y Yahr.

<b>Tabla 38. Puntuaciones en escalas de valoración clínica</b>		
<b>Escalas motoras</b>	<b>Media <math>\pm</math> desviación estándar</b>	<b>Mediana [p25-p75]</b>
<b>UPDRS-III total</b>	25.77 $\pm$ 15.33	23 [13-32.50]
<b>UPDRS-III marcha</b>	1.38 $\pm$ 0.78	1[1-2]
<b>UPDRS-III axial</b>	4.34 $\pm$ 3.39	3[2-6.25]
<b>UPDRS-III total Dcha.</b>	8.82 $\pm$ 6.48	8[4-12.5]
<b>UPDRS-III total Izda.</b>	8.74 $\pm$ 6.639	8.50[3.75-13]
<b>UPDRS-III temblor Dcho.</b>	1.84 $\pm$ 2.064	1[0-3]
<b>UPDRS-III temblor Izdo.</b>	2.14 $\pm$ 2.195	2[0.75-3]
<b>UPDRS-III temblor total</b>	4.15 $\pm$ 3.6	4[2-6]
<b>UPDRS-III bradicinesia Dcha.</b>	4.40 $\pm$ 3.393	4[1.75-6.25]
<b>UPDRS-III bradicinesia Izda.</b>	4.56 $\pm$ 3.748	4[1-8]
<b>UPDRS-III bradicinesia total</b>	8.94 $\pm$ 6.13	7[4-12]
<b>UPDRS-III rigidez Dcha.</b>	2.28 $\pm$ 1.591	2[1-4]
<b>UPDRS-III rigidez Izda.</b>	2.40 $\pm$ 1.654	3[1-4]
<b>UPDRS-III rigidez total</b>	4.68 $\pm$ 2.6	5[3-6]
<b>Hoehn y Yahr</b>	2.582	2.5[1.25-3.5]

**Tabla 38.** Puntuaciones absolutas en la escala UPDRS-III. Resultados expresados en media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico

**Variables sonográficas**

Del global de la muestra, 90 (88.23%) pacientes presentaron una ventana transtemporal óptima que permitió el estudio desde al menos uno de los lados de insonación. Un total de 85 (94.4%) pacientes mostraron una hiperecogenicidad de la SN (es decir, presentaron áreas de SN hiperecogénica superiores al punto de corte de normalidad).

De los pacientes que presentaron una SN hiperecogénica, ésta fue bilateral en 63 (74.4%) casos y asimétrica en 75 (88.3%).

En 9 (10%) pacientes se observó un aumento patológico de tamaño del tercer ventrículo y en 18 (20%) casos, un aumento patológico de tamaño del asta frontal del ventrículo lateral.

Un total de 25 (27.4%) pacientes presentaron una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe y 6 (6.8%) mostraron hiperecogenicidad de los ganglios basales.(fig.36).

La tabla 39 muestra los valores de las variables sonográficas cuantitativas:

**Tabla 39. Variables sonográficas cuantitativas en el global de la muestra**

<b>SN hiperecogénica</b>	Derecha: $0.32 \pm 0.08 \text{ cm}^2$ ; 0.31 [0.27-0.37] Izquierda: $0.30 \pm 0.09 \text{ cm}^2$ ; 0.30 [0.26-0.36]
<b>Tamaño tercer ventrículo</b>	$0,39 \pm 0,31 \text{ cm}$ ; 0.29 [0.20-0.47]
<b>Tamaño asta frontal ventrículo lateral</b>	$1,29 \pm 7.5 \text{ cm}$ ; 1.27 [0.97-1.83]

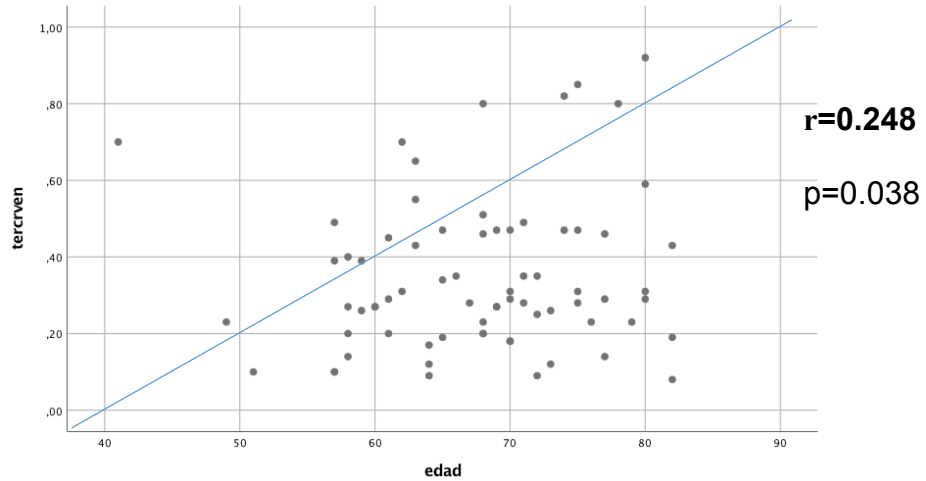
**Tabla 39.** Resultados expresados en media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico

### ***Correlación con variables demográficas y clínicas***

#### ***Correlación con características demográficas y clínicas basales***

- Área de SN hiperecogénica
  - No se observó ninguna correlación con la edad ni el tiempo hasta la aparición de complicaciones.
- Tamaño del tercer ventrículo
  - Existió una correlación positiva débil con la edad ( $r=0.248$ ,  $p=0.038$ )(fig.33)

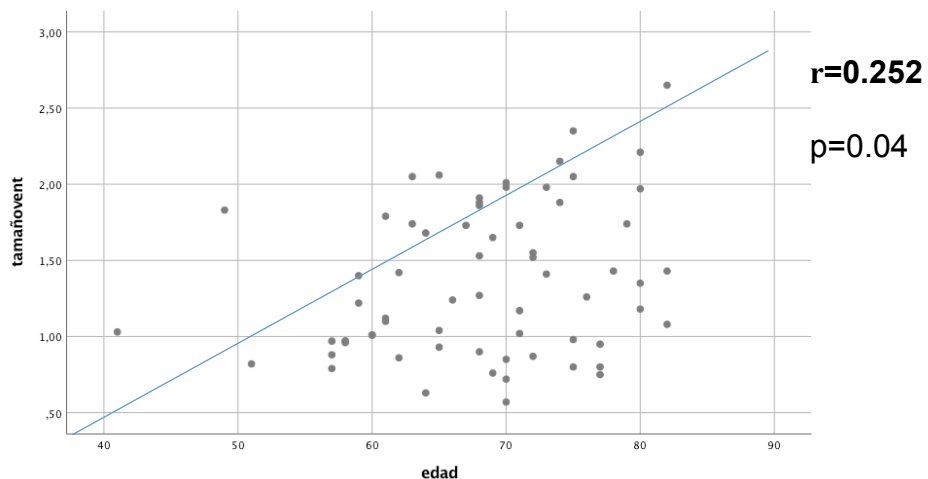
- No se observó ninguna correlación significativa con el tiempo de evolución ni el tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras.



**Fig.33.** Gráfico de dispersion de puntos. Correlación entre tamaño del tercer ventrículo y edad

- Tamaño del asta frontal del ventrículo lateral

- Existió una correlación positiva débil con la edad ( $r=0.252$ ,  $p=0.04$ )(fig.34)



**Fig.34.** Gráfico de dispersion de puntos. Correlación entre tamaño del ventrículo lateral y edad

- NO se observó ninguna correlación significativa con el tiempo de evolución ni el tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras.



- Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe
  - La tabla 40 muestra la asociación de este hallazgo con las variables clínicas. Los pacientes con hipoecogenicidad del rafe tenían mayor edad. No hubo diferencias en el resto de características demográficas y clínicas estudiadas.

<b>Tabla 40. Características demográficas y clínicas según ecogenicidad del rafe</b>			
	Hipoeco rafe	Rafe normal	p
<b>Edad (años)</b>	70.48 ± 6.34	66.22 ± 9.07	<b>0.038</b> μ
<b>Sexo masculino (%)</b>	51.85%	62.22%	0.268 δ
<b>Tiempo evolución (meses)</b>	77 ± 56.6	59.9 ± 61.87	0.108 μ
<b>Tiempo hasta complicaciones (meses)</b>	56.1 ± 26.45	129.5 ± 216.12	0.407 μ

**Tabla 40.** Resultados expresados en medias, desviación estándar y frecuencias relativas. μ: U-Mann Whitney, δ prueba exacta de Fisher

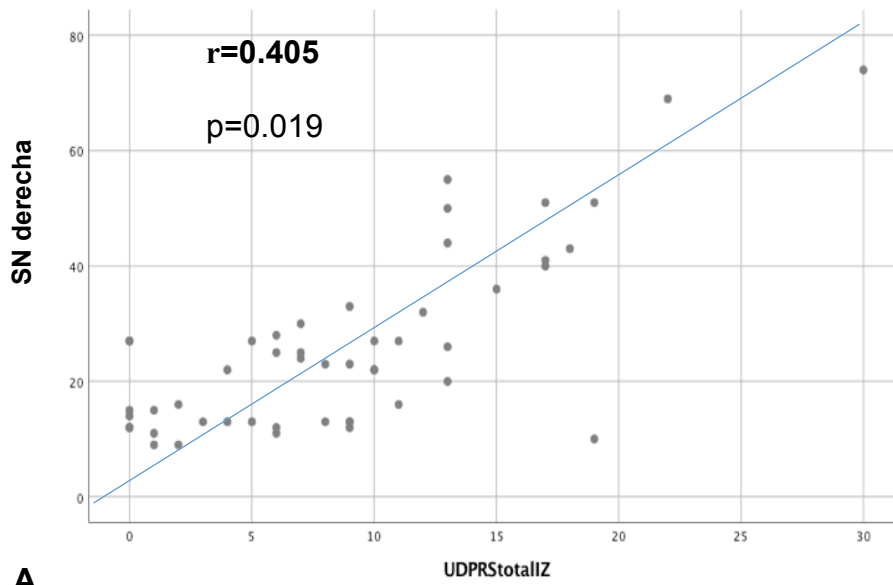
- Hiperecogenicidad del núcleo lenticular
  - La tabla 41 muestra la asociación de este hallazgo con las variables clínicas. Los pacientes con hiperecogenicidad lenticular tenían un mayor tiempo de evolución de la enfermedad
  - No hubo diferencias en el resto de características demográficas y clínicas estudiadas.

<b>Tabla 41. Características demográficas y clínicas según ecogenicidad lenticular</b>			
	Hípereco lenticular	Lenticular normal	p
<b>Edad (años)</b>	65.14 ± 5.01	67.88 ± 8.64	0.320 $\mu$
<b>Sexo masculino (%)</b>	42.86%	62.12%	0.276 $\delta$
Tiempo evolución (meses)	132.43 ± 50.09	58.95 ± 56.04	<b>0.003</b> $\mu$
<b>Tiempo hasta complicaciones (meses)</b>	56.67 ± 34.04	111.69 ± 187.89	0.415 $\mu$

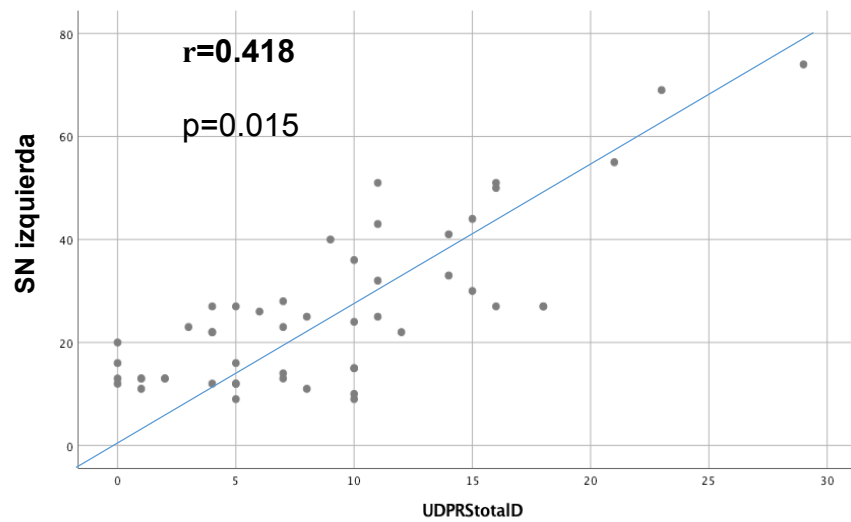
**Tabla 41.** Resultados expresados en medias, desviación estándar y frecuencias absolutas.  $\mu$ : U de Mann-Whitney,  $\delta$ : prueba exacta de Fisher

### **Correlación con puntuaciones en UPDRS-III total, desglosada por ítems y puntuación en Hoehn y Yahr**

- Área de SN hiperecogénica
  - Existió una correlación significativa entre el área de SN hiperecogénica en ambos lados y las puntuaciones en la escala UPDRS-III referentes a los ítems del hemisferio contralateral (derecha  $r=0.405$ ,  $p=0.019$ ; izquierda  $r=0.418$ ,  $p=0.015$ ). (fig.35 A,B)
  - También existió una correlación significativa entre el área de SN hiperecogénica en ambos lados y el estadio Hoehn y Yahr (derecha  $r=0.353$ ,  $p=0.024$ ; izquierda  $r=0.479$ ,  $p=0.003$ ). (fig.36 A,B)

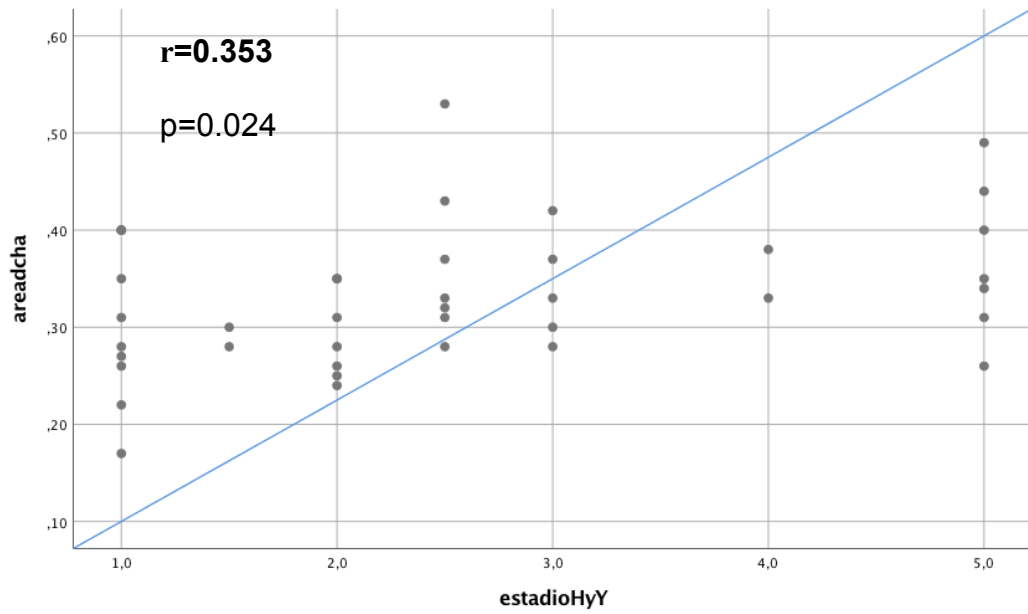


A.

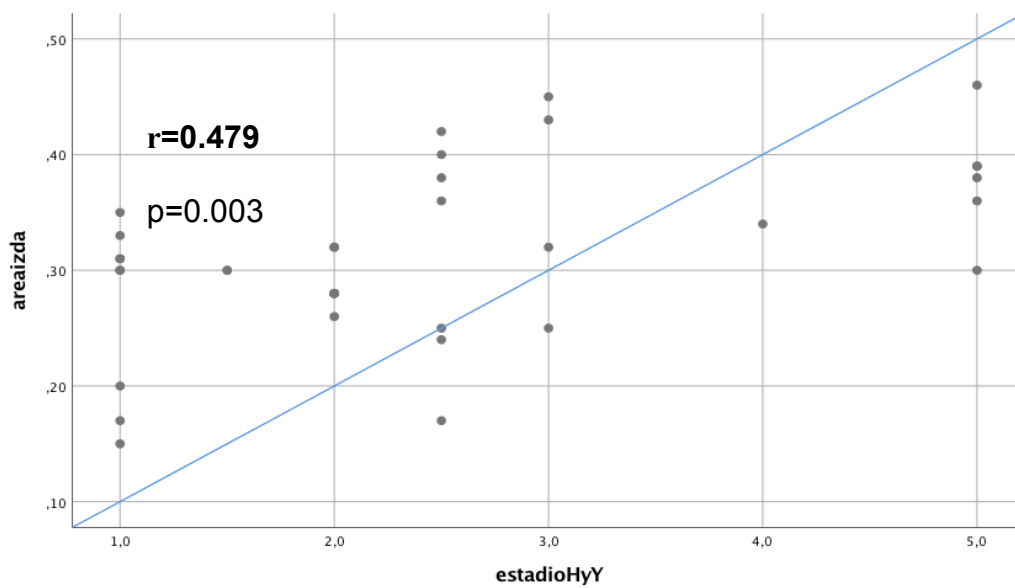


B.

**Fig.35.** Gráfico de dispersion de puntos. **A.** Correlación entre SN derecha y UPDRS-III izquierda. **B.** Correlación entre SN izquierda y UPDRS-III derecha.



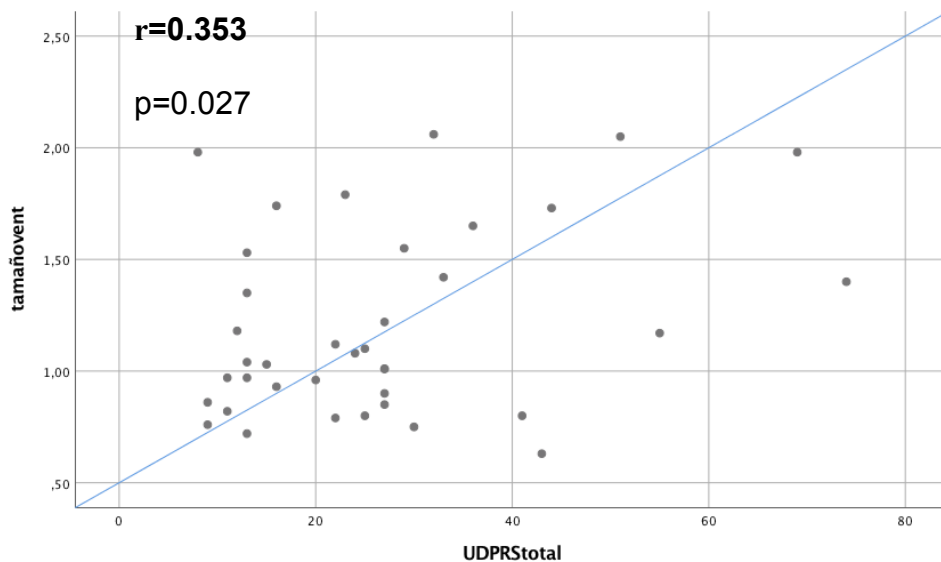
**A.**



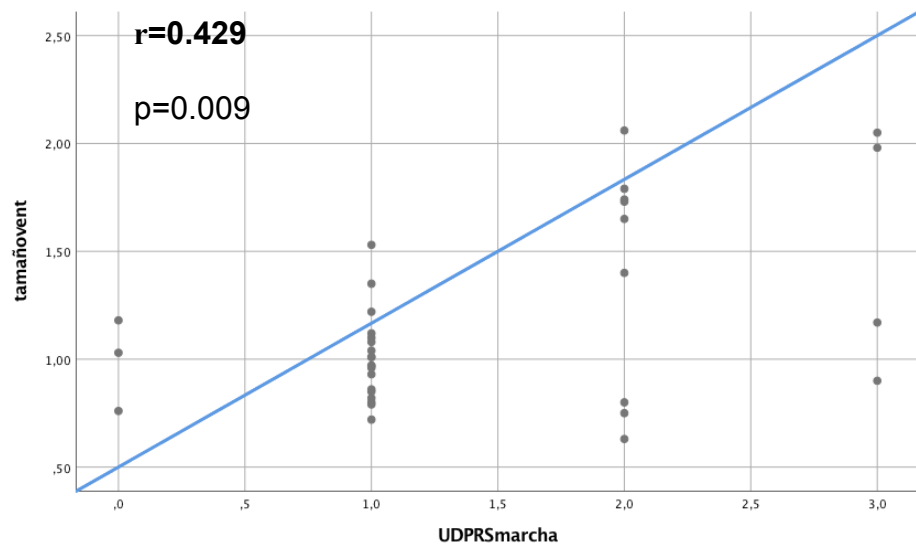
**B.**

**Fig.36.** Gráfico de dispersion de puntos. **A.** Correlación entre SN derecha y Hoehn y Yahr. **B.** Correlación entre SN izquierda y Hoehn y Yahr

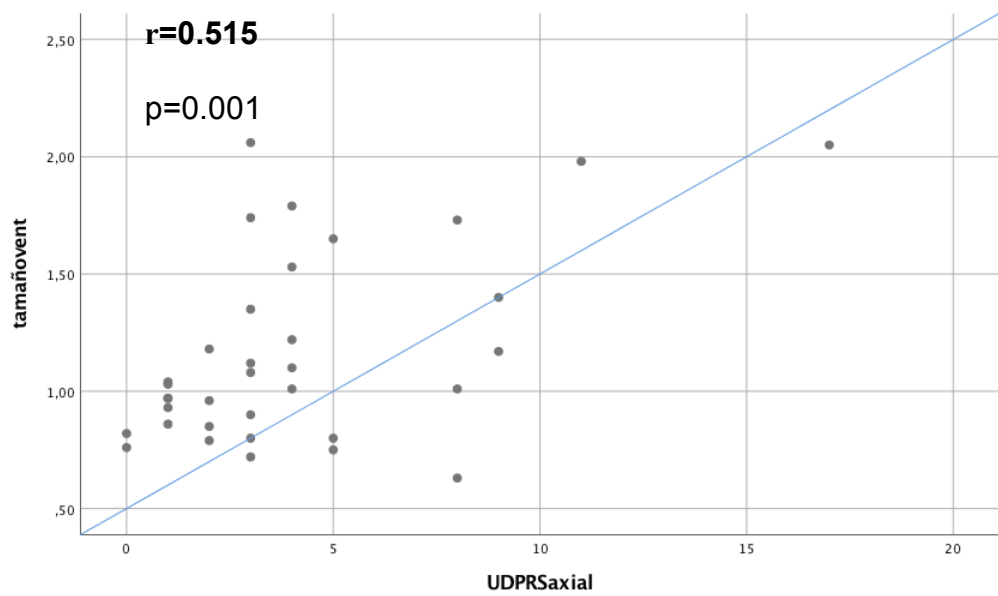
- Tamaño del tercer ventrículo
  - No se observó correlación significativa con las puntuaciones de UPDRS-III total o desglosada por ítems ni con el estadio Hoehn y Yahr
- Tamaño del asta frontal del ventrículo lateral
  - Existió correlación significativa con las puntuaciones en UPDRS-III:
    - Total ( $r=0.353$ ,  $p=0.027$ ) (fig.37)
    - Ítems de la marcha ( $r=0.429$ ,  $p=0.009$ )(fig38)
    - Ítems de sintomatología axial ( $r=0.515$ ,  $p=0.001$ )(fig.39)
  - También existió correlación significativa con el estadio Hoehn y Yahr ( $r=0.482$ ,  $p=0.001$ )(fig40)



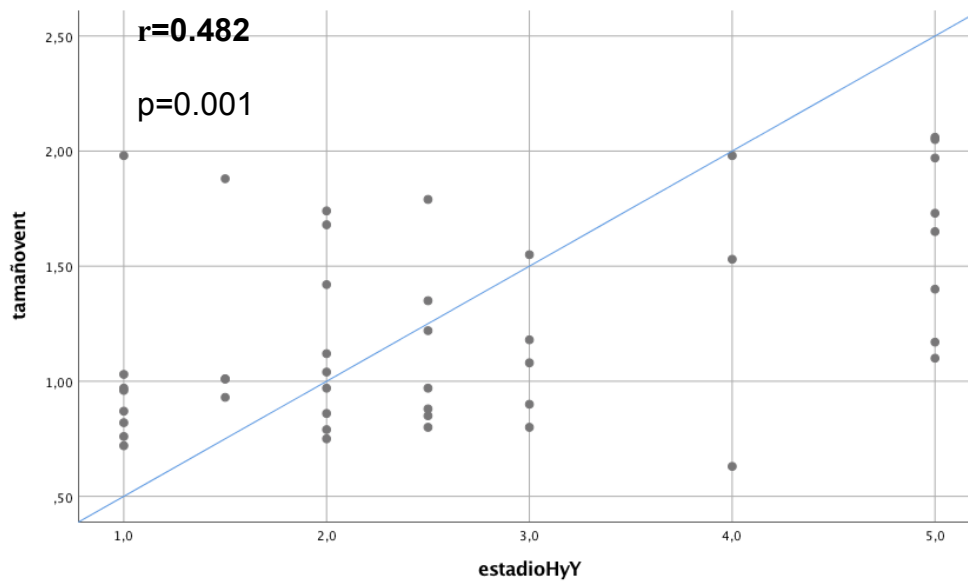
**Fig.37.** Gráfico de dispersión de puntos. Correlación entre tamaño del ventrículo lateral y UPDRS-III total



**Fig.38.** Gráfico de dispersion de puntos. Correlación entre tamaño del ventrículo lateral e ítems UPDRS-III de la marcha



**Fig.39.** Gráfico de dispersion de puntos. Correlación entre tamaño del ventrículo lateral e ítems UPDRS-III de sintomatología axial



**Fig.40.** Gráfico de dispersión de puntos. Correlación entre tamaño del ventrículo lateral y estadio de Hoehn y Yahr

- Hipoecogenicidad de los núcleos del rafe
  - La tabla 42 muestra la asociación de este hallazgo con las puntuaciones de las escalas y subescalas.
  - Los pacientes con hipoecogenicidad del rafe tenían un peor estadio de Hoehn y Yahr ( $p=0.008$ ).
  - No se observaron diferencias entre los pacientes que presentaban el rafe hipoecogénico con respecto al resto en ninguna de las puntuaciones de UPDRS-III, ni total ni desglosada por ítems.

- Hiperecogenicidad del núcleo lenticular
  - La tabla 43 muestra la asociación de ese hallazgo con las puntuaciones de las escalas y subescalas.
  - Los pacientes con hiperecogenicidad del lenticular tenían un peor estadio de Hoehn y Yahr ( $p=0.008$ )
  - No se observaron diferencias en ninguna de las otras puntuaciones de UPDRS-III desglosada por ítems.

Tabla 42. UPDRS-III y Hoehn y Yahr según ecogenicidad del rafe			
	Hipoeco rafe	Rafe normal	P
<b>UPDRS-III total</b>	28.32 ± 15.54	23.61 ± 15.62	0.165 $\mu$
<b>UPDRS-III temblor</b>	2.95 ± 2.07	4.77 ± 4.7	0.147 $\mu$
<b>UPDRS-III rigidez</b>	4.8 ± 3.002	4.41 ± 2.44	0.167 $\mu$
<b>UPDRS-III bradicinesia</b>	10.25 ± 6.52	7.41 ± 5.92	0.638 $\mu$
<b>UPDRS-III marcha</b>	1.55 ± 0.76	1.18 ± 0.79	0.087 $\mu$
<b>UPDRS-III axial</b>	4.95 ± 4.21	4.05 ± 2.92	0.593 $\mu$
<b>Hoehn y Yahr</b>	3.02 ± 1.32	2.12 ± 1.27	<b>0.008</b> $\mu$

Tabla 42. Resultados expresados en medias y desviación estándar.  $\mu$ : U-Mann Whitney

Tabla 43. UPDRS-III y Hoehn y Yahr según ecogenicidad del lenticular			
	Hipereco lenticular	Lenticular normal	P
<b>UPDRS-III total</b>	33.86 ± 17.93	24.03 ± 14.97	0.053 $\mu$
<b>UPDRS-III temblor</b>	6.17 ± 8.28	3.63 ± 2.38	0.986 $\mu$
<b>UPDRS-III rigidez</b>	6.50 ± 2.66	4.11 ± 2.45	0.063 $\mu$
<b>UPDRS-III bradicinesia</b>	12.33 ± 7.03	8 ± 5.95	0.058 $\mu$
<b>UPDRS-III marcha</b>	1.83 ± 0.75	1.28 ± 0.81	0.129 $\mu$
<b>UPDRS-III axial</b>	4.17 ± 2.48	4.22 ± 3.59	0.713 $\mu$
<b>Hoehn y Yahr</b>	3.71 ± 1.22	2.36 ± 1.34	<b>0.008</b> $\mu$

Tabla 43. Resultados expresados en medias y desviación estándar.  $\mu$ : U-Mann Whitney



**Análisis en función de las variables clínicas**• Complicaciones motoras

El grupo de pacientes con complicaciones motoras presentó un mayor tiempo de evolución (en meses) que el grupo que no presentaba complicaciones ( $67.82 \pm 7.28$  vs  $38.61 \pm 36.44$ ,  $p=0.0001$ ). No se observaron diferencias con el resto de pacientes en cuanto a edad o sexo. (tabla 44)

<b>Tabla 44 Características demográficas y basales según presencia de complicaciones motoras</b>			
	No complicaciones (n=58)	Sí complicaciones (n=22)	P
<b>Edad (años)</b>	$68.83 \pm 8.4$ 69.5 [63-75]	$67.82 \pm 7.28$ 69 [60.5-72.25]	0.5 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	34 (41.4%) varones	9 (40.9%) varones	0.159 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	$38.61 \pm 36.44$ 26 [14-48]	$132.95 \pm 46.4$ 132 [108-159]	<b>0.0001</b> $\mu$

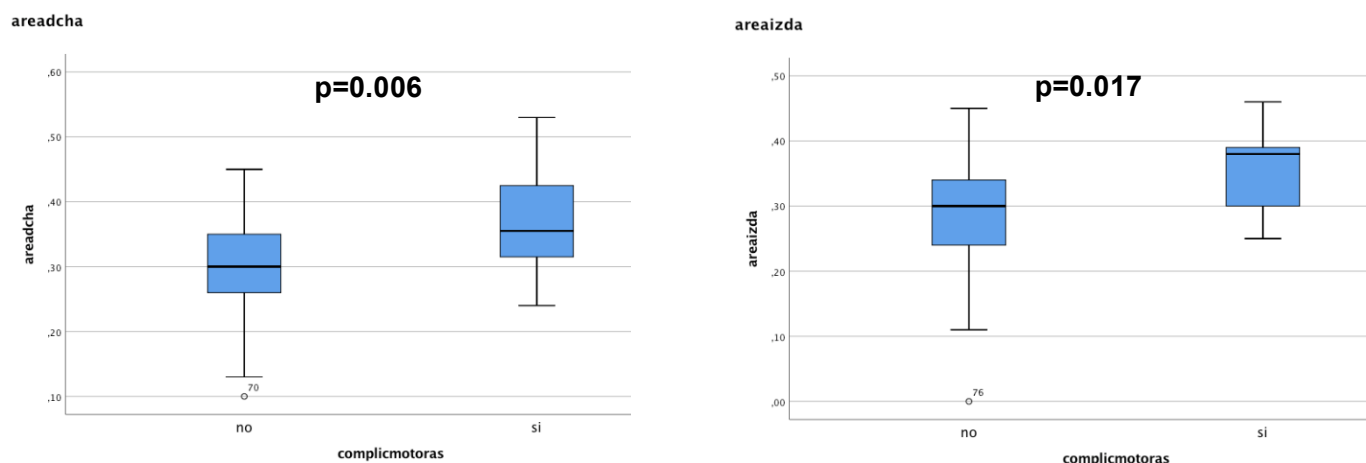
**Tabla 44.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años, tiempo en meses.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

Los pacientes con complicaciones motoras presentaron áreas de SN hiperecogénica significativamente superiores (en  $\text{cm}^2$ ) (SN derecha  $0.37 \pm 0.08$  vs  $0.3 \pm 0.08$ ,  $p=0.006$ ; SN izquierda  $0.35 \pm 0.07$  vs  $0.28 \pm 0.09$ ,  $p=0.017$ ). También presentaron de manera más frecuente una hiperecogenicidad lenticular (6 (31%) pacientes vs 1 (2%),  $p=0.001$ ). Las comparaciones aparecen reflejadas en la siguiente tabla. (tabla 45) y, las referentes al área de SN, en el diagrama de cajas de la fig,41.

Tabla 45. Presencia de complicaciones motoras y variables sonográficas			
Variables sonográficas	No complicaciones (n=58)	Sí complicaciones (n=22)	P
SN Derecha (cm <sup>2</sup> )	0.3 ± 0.08 0.26 [0.3-0.35]	0.37 ± 0.08 0.35 [0.31-0.43]	<b>p=0.006</b> μ
SN Izquierda (cm <sup>2</sup> )	0.28 ± 0.09 0.30 [0.24-0.34]	0.35 ± 0.07 0.38 [0.29-0.39]	<b>p=0.017</b> μ
III ventrículo (cm)	0.41 ± 0.34 0.29 [0.19-0.47]	0.38 ± 0.23 0.37 [0.22-0.47]	p= 0.628 μ
Ventrículo lateral (cm)	1.35 ± 0.52 1.23 [0.93-1.83]	1.39 ± 0.44 1.4 [0.99-1.76]	p= 0.586 μ
Hipereco. lenticular	1 (2%)	6 (31.6%)	p=0.001 δ
Hipoecogenicidad rafe	12 (25%)	8 (44.4%)	p=0.144 δ

**Tabla 45.** Resultados expresados en media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm.y cm<sup>2</sup>. δ prueba exacta de Fisher. μ U-Mann-Whitney

### Área de SN según presencia de complicaciones



**Figura 41.** Representación con diagrama de cajas. **A.** SN derecha. **B:** SN izquierda. La línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.

Sin embargo, en el análisis multivariante ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y estadio Hoehn y Yahr, no se observaron diferencias entre los dos grupos en ninguna de las variables sonográficas estudiadas.

- Alucinaciones visuales

No se observaron diferencias entre los pacientes con alucinaciones visuales y el resto de pacientes en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución.(tabla 46)

<b>Tabla 46. Características demográficas y basales según presencia de alucinaciones</b>			
	No alucinaciones (n=65)	Sí alucinaciones (n=8)	p
<b>Edad (años)</b>	68.75 ± 8.4 70 [62.25-75]	67.29 ± 4.92 68 [63-71]	0.512 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	38 (52.8%) varones	4 (57.1%) varones	0.826
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	62.73 ± 57.6 38 [17-98]	92.57 ± 59,49 108 [26-156]	0.128 $\mu$

**Tabla 46.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años, tiempo en meses.  $\mu$  U-Mann-Whitney  $\delta$  prueba exacta de Fishe

Los pacientes con alucinaciones visuales presentaron mayor tamaño (en cm) del tercer ventrículo ( $0.68 \pm 0.38$  vs  $0.38 \pm 0.29$ ,  $p=0.032$ ) y del ventrículo lateral ( $2.63 \pm 0.31$  vs  $1.63 \pm 0.3$ ,  $p=0.048$ ). Las comparaciones se muestran en la tabla 47 y, las diferencias significativa en las variables sonográficas cuantitativas, aparecen reflejadas en el diagrama de cajas de la fig.42.

Tabla 47. Presencia de alucinaciones visuales y variables sonográficas			
Variables sonográficas	No alucinaciones (n=65)	Sí alucinaciones (n=8)	P
SN Derecha	0.31 ± 0.08 0.31[0.26-0.37]	0.35 ± 0.07 0.34[0.29-0.41]	p=0.363 μ
SN Izquierda	0.29 ± 0.09 0.30[0.25-0.36]	0.34 ± 0.08 0.33[0.29-0.41]	p=0.182 μ
III ventrículo	0.37 ± 0.3 0.28 [0.2-0.45]	0.6 ± 0.42 0.49 [0.29-1.15]	<b>p = 0.032 μ</b>
Ventrículo lateral	1.32 ± 0.5 1.17 [0.9-1.75]	1.63 ± 0.31 1.69 [1.42-1.82]	<b>p = 0.048 μ</b>
Hipereco.lenticular	7 (11.3%)	0	p=0.456 δ
Hipoecogenicidad rafe	18(31%)	2 (28.6%)	p=0.633 δ

Tabla 47. Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm.y cm<sup>2</sup>. δ prueba exacta de Fisher. μ U-Mann-Whitney

### Tamaño ventricular según presencia de alucinaciones

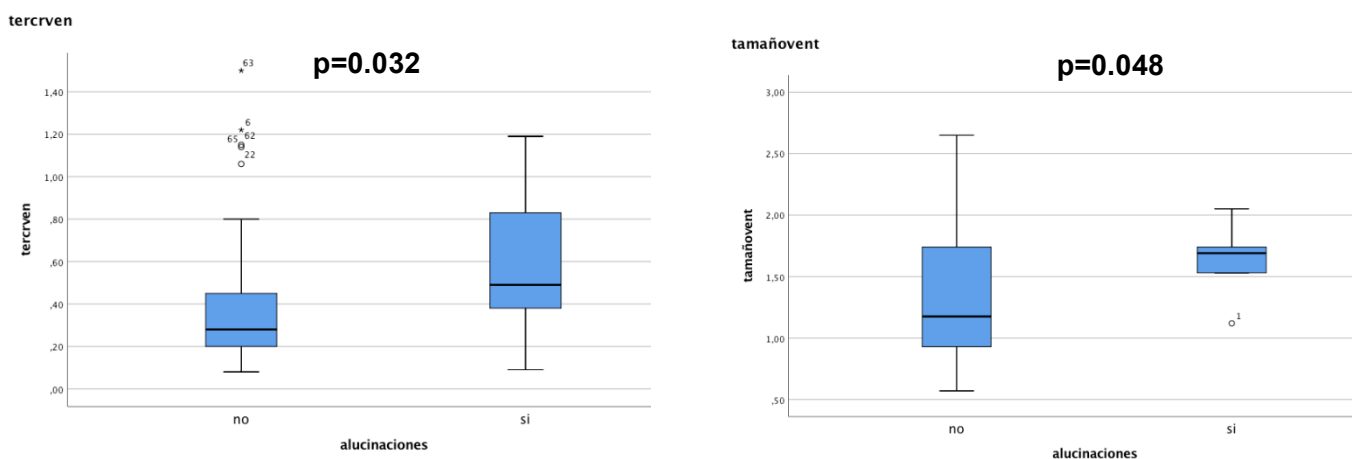


Figura 42. Representación con diagrama de cajas. **A.** Tercer ventrículo. **B:** Ventrículo lateral. La línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.

Al realizar el análisis multivariante de regresión logística binaria ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y estadio Hoehn y Yahr, el tamaño del tercer ventrículo aparecía como predictor independiente de la presencia de alucinaciones visuales (OR 6.40 [1.61-6.82], p= 0.039).

- Trastorno de conducta durante la fase REM del sueño

No hubo diferencias en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución con respecto al resto de pacientes sin este trastorno.(tabla 48)

<b>Tabla 48. Características demográficas y basales según presencia de trastorno de conducta durante el sueño REM</b>			
	No trastorno (n=35)	Sí trastorno (n=37)	p
<b>Edad (años)</b>	69.14 ± 7.53 69 [63-75]	67.86 ± 8.94 69 [60-74]	0.604 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	19 (54.3%) varones	19 (51.4%) varones	0.804 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	60.38 ± 62.76 37.5 [12-75]	68.68 ± 54.13 48 [19-120]	0.328 $\mu$

**Tabla 48.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años, tiempo en meses.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

En cuanto a las variables sonográficas, tampoco se detectaron diferencias entre los pacientes que referían posible trastorno de conducta durante la fase REM del sueño y los que no lo presentaban.

Las comparaciones aparecen detalladas a continuación.(tabla 49)

<b>Tabla 49. Presencia de trastorno de conducta REM y variables sonográficas</b>			
<b>Variables sonográficas</b>	<b>No trastorno (n=35)</b>	<b>Sí trastorno (n=37)</b>	<b>P</b>
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.31 ± 0.1 0.30 [0.26-0.40]	0.32 ± 0.06 0.32 [0.28-0.36]	p=0.833 μ
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.28 ± 0.1 0.30 [0.22-0.37]	0.32 ± 0.07 0.30 [0.28-0.36]	p=0.399 μ
<b>III ventrículo (cm)</b>	0.44 ± 0.37 0.31 [0.19-0.53]	0.36 ± 0.25 0.28 [0.23-0.47]	p=0.725 μ
<b>Ventrículo lateral (cm)</b>	1.42 ± 0.51 1.4 [0.93-1.88]	1.34 ± 0.48 1.2 [0.97-1.73]	p=0.603 μ
<b>Hipereco.lenticular</b>	3 (10%)	4 (12%)	p=0.555 δ
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	8 (28.6%)	12 (37.5%)	p=0.585 δ

**Tabla 49.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm. δ prueba exacta de Fisher. μ U-Mann-Whitney

- Hiposmia

Los pacientes con hiposmia no mostraron diferencias en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución con respecto al resto de pacientes.(tabla 50)

Los pacientes que refirieron hiposmia presentaron un aumento significativo del tamaño (en cm) del asta frontal del ventrículo lateral (1.51 ± 0.54 vs 1.24 ± 0.39, p=0.044). No se observaron diferencias significativas con respecto a los que no presentaban trastorno de la olfacción en ninguna de las otras variables sonográficas estudiadas.(tabla 51)

<b>Tabla 50. Características demográficas y basales según hiposmia</b>			
	No hiposmia (n=34)	Sí hiposmia (n=26)	P
<b>Edad (años)</b>	68.82 ± 9.06 70 [63-75]	68.46 ± 7.41 69.5 [61.5-73]	0.638 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	15 (44.1%) varones	16 (61.5%) varones	0.185 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	53.91 ± 56.12 26 [16-91]	74.12 ± 62.89 55.5 [22.75-132]	0.105 $\mu$

**Tabla 51.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm y cm<sup>2</sup>.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

<b>Tabla 51. Presencia de hiposmia y variables sonográficas</b>			
Variables sonográficas	No hiposmia (n=34)	Sí hiposmia (n=26)	p
<b>SN Derecha</b>	0.31 ± 0.08 0.30 [0.26-0.37]	0.33 ± 0.58 0.34 [0.28-0.38]	p=0.265 $\mu$
<b>SN Izquierda</b>	0.28 ± 0.09 0.28 [0.25-0.33]	0.31 ± 0.08 0.31 [0.28-0.38]	p=0.169 $\mu$
<b>III ventrículo</b>	0.45 ± 0.39 0.29 [0.19-0.47]	0.32 ± 0.19 0.27 [0.16-0.47]	p = 0.502 $\mu$
<b>Ventrículo lateral</b>	1.61 ± 0.54 1.65 [1.02-1.96]	1.24 ± 0.39 1.17 [0.9-1.53]	<b>p = 0.044</b> $\mu$
<b>Hiperecogenicidad gangliobasal</b>	2 (6.5%)	3 (13.6%)	p=0.638 $\delta$
<b>Hipoeco. rafe</b>	7 (23.3%)	8 (38.1%)	p=0.351 $\delta$

**Tabla 51.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm y cm<sup>2</sup>.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

En el análisis multivariante ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y Hoehn y Yahr, el tamaño del ventrículo lateral se comportaba

como predictor independiente de la presencia de hiposmia (OR 2.5 [1.42-2.85],  $p=0.02$ ).

- Síntomas depresivos

De nuevo no hubo diferencias en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución entre los pacientes con síntomas depresivos y el resto de pacientes.(tabla 52)

<b>Tabla 52. Características demográficas y basales según depresión</b>			
	No depresión (n=43)	Sí depresión (n=35)	p
<b>Edad (años)</b>	68.44 ± 9.1 69 [61-75]	68.94 ± 6.8 70 [63-73]	0.1 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	25 (58.1%) varones	16 (45.7%) varones	0.277 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	56.29 ± 44.27 43 [19-96]	73.29 ± 68.47 38 [18-129]	0.577 $\mu$

**Tabla 52.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años, tiempo en meses.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

Entre los pacientes con depresión se observó una mayor frecuencia de hipoecogenicidad del rafe (57.14% vs 32.56%,  $p=0.003$ ) y una tendencia a un mayor tamaño (en cm) del asta frontal del ventrículo lateral ( $1.47 \pm 0.5$  vs  $1.25 \pm 0.5$ ,  $p=0.052$ ). No se observaron diferencias con el resto de pacientes en las otras variables sonográficas analizadas. (tabla 53)



En el análisis multivariante ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y estadio Hoehn y Yahr se mantuvo la asociación independiente entre hipoecogenicidad del rafe y depresión (OR 1.5 [1.02-6.1],  $p=0.017$ )

<b>Tabla 53. Presencia de depresión y variables sonográficas</b>			
<b>Variables sonográficas</b>	No depresión n=43	Sí depresión n=35	p
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.32 ± 0.07 0.31 [0.27-0.37]	0.31 ± 0.08 0.32 [0.27-0.38]	p=0.957 $\mu$
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.30 ± 0.07 0.30 [0.26-0.35]	0.29 ± 0.1 0.31 [0.26-0.36]	p=0.971 $\mu$
<b>III ventrículo (cm)</b>	0.33 ± 0.21 0.28 [0.23-0.39]	0.48 ± 0.39 0.35 [0.18-0.6]	p = 0.219 $\mu$
<b>Ventrículo lateral (cm)</b>	1.25 ± 0.5 1.08 [0.94-1.54]	1.47 ± 0.5 1.52 [0.94-1.92]	p = 0.052 $\mu$
<b>Hiperecogenicidad gangliobasal</b>	3 (8.6%)	4 (12.1%)	p=0.705 $\delta$
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	14 (32.56%)	20 (57.14%)	<b>p=0.03</b> $\delta$

**Tabla 53..** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm y cm<sup>2</sup>.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

- Antecedentes familiares

Los pacientes con antecedentes familiares fueron comparables al resto de pacientes en cuanto a edad, sexo y tiempo de evolución. (tabla 54)

También fueron comparables en cuanto a las variables sonográficas estudiadas.(tabla 55)

<b>Tabla 54. Características demográficas y basales según antecedentes familiares</b>			
	No antecedentes (n=57)	Sí antecedentes (n=18)	P
<b>Edad (años)</b>	68.14 ± 8.39 69 [62.5-74.5]	67.5 ± 7.41 68 [61-73]	0.691 $\mu$
<b>Sexo (n,%)</b>	29 (50.9%) varones	10 (55.6%) varones	0.731 $\chi$
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	60.75 ± 56.15 36.5 [18.25-108]	68.06 ± 64.85 55.5 [16-102]	0.767 $\mu$

**Tabla 54..** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años, tiempo en meses.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\chi$  Chi-cuadrado.

<b>Tabla 55. Presencia de antecedentes familiares y variables sonográficas</b>			
Variables sonográficas	No antecedentes n=57	Sí antecedentes n=18	P
<b>SN Derecha (cm<sup>2</sup>)</b>	0.32 ± 0.07 0.31 [0.27-0.38]	0.29 ± 0.11 0.30 [0.25-0.34]	p=0.341 $\mu$
<b>SN Izquierda (cm<sup>2</sup>)</b>	0.3 ± 0.09 0.30 [0.25-0.36]	0.29 ± 0.07 0.29 [0.25-0.34]	p=0.561 $\mu$
<b>III ventrículo (cm)</b>	0.43 ± 0.35 0.28 [0.22-0.47]	0.3 ± 0.18 0.31 [0.14-0.43]	p = 0.400 $\mu$
<b>Ventrículo lateral (cm)</b>	1.4 ± 0.51 1.40 [0.96-1.86]	1.35 ± 0.49 1.17 [0.96-1.78]	p = 0.095 $\mu$
<b>Hipereco. lenticular</b>	4 (7.8%)	2 (14.3%)	p=0.602 $\delta$
<b>Hipoeco.rafe</b>	11 (23.4%)	5 (35.7%)	p=0.490 $\delta$

**Tabla 55.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Medidas en cm y cm<sup>2</sup>.  $\mu$  U-Mann-Whitney.  $\delta$  prueba exacta de Fisher



### 6.3. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN 3:

*UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL PARA LA COMPROBACIÓN POSTOPERATORIA PRECOZ DE UN ADECUADO IMPLANTE DE ELECTRODOS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL NÚCLEO SUBTALÁMICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. COMPARACIÓN CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN CONVENCIONAL*

***“Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography” (anexo 12)***

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi:10.1111/ner.12733.Epub2017 Nov 17



En este estudio, investigamos la aplicación de la ultrasonografía transcraneal como herramienta complementaria para una confirmación temprana y fiable del posicionamiento postoperatorio de los electrodos en la ECP en pacientes con EP, como una evaluación clínica o electrofisiológica para complementar el estudio de TC/IRM y predecir la ubicación final de los electrodos.

## Métodología

### ***Sujetos de estudio***

En el estudio se incluyeron 19 pacientes consecutivos (11 hombres y 8 mujeres) de entre 43 y 73 años de edad, con una edad media de 63,21  $\pm$  3,02 años. Todos los pacientes cumplían criterios diagnósticos de la UKBBPD (*anexo 1*) para EP y se encontraban en una fase moderadamente avanzada de la enfermedad, con presencia de complicaciones motoras (fluctuaciones y/o discinesias) invalidantes y refractarias al tratamiento convencional. Fueron considerados candidatos para la ECP después de realizar una evaluación multidisciplinar por parte de Neurología, Neurocirugía y Neuropsicología. Todos los pacientes se sometieron a una colocación bilateral de electrodos de estimulación cerebral profunda en núcleo subtalámico (STN) y a la implantación de un generador de pulsos.

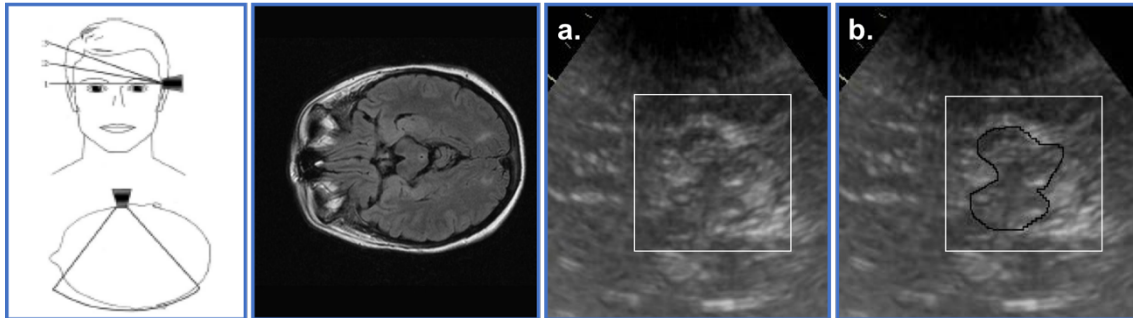
Dado que el uso de la sonografía transcranial no es habitual en el protocolo de seguimiento postoperatorio que se realiza en nuestro centro, se obtuvo un consentimiento informado de todos los pacientes.

### ***Protocolo de estudio preoperatorio***

Entre uno y tres meses antes de la cirugía, todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de sonografía transcranial. Se empleó un sistema de ultrasonido GE Vivid 7 Pro con un transductor de 2.5 MHz con sonda matricial (General Electric Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido), con un rango dinámico de 45 dB y una profundidad de penetración de 14 cm, para visualizar

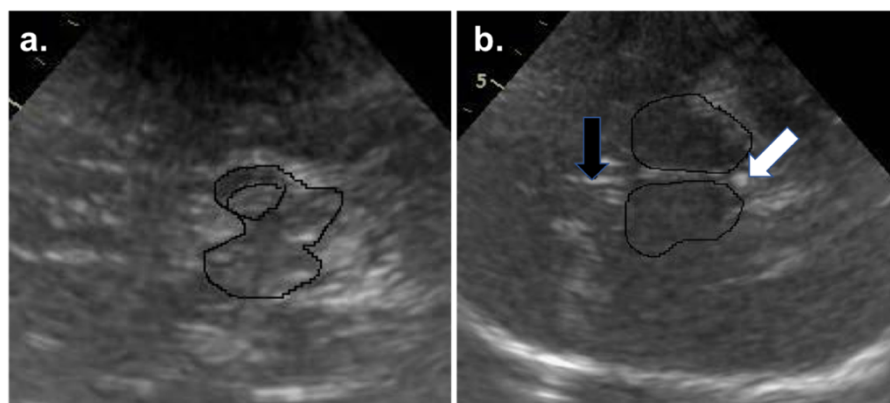
las estructuras cerebrales profundas.

Se determinó la presencia de una ventana ósea transtemporal adecuada en la zona preauricular a través del arco cigomático y paralela a la línea orbitomeatal. La exploración se realizó en ambos lados y siempre por el mismo investigador para evitar la variabilidad interindividual (fig.43).



**Figura 43.** a) Sonografía transcraneal en el área pre-auricular a través del arco zigomático y paralelo a la línea orbitomeatal. b) Plano axial mostrando el mesencéfalo

Comenzamos realizando un estudio morfológico para identificar las estructuras cerebrales profundas según las recomendaciones descritas anteriormente en otros estudio<sup>106,113,115</sup> (fig.44 )



**Figura 44.** a)Plano axial mesencefálico mostrando mesencéfalo (remarcado) y SN (remarcada).b) Plano axial diencefálico mostrando pared ventricular (flecha negra) y gándula pineal calcificada (flecha blanca)

La SN se consideró hiperecogénica cuando el área medida fue  $\geq 0,24\text{cm}^2$  (punto de corte más utilizado en la literatura para ecógrafos similares al nuestro y punto de corte obtenido para definir el valor como patológico en nuestro grupo control sano detallado en el trabajo 1 de la investigación 1 de esta tesis) (fig. 44)

Cuatro pacientes no tenían una ventana ósea temporal adecuada y fueron excluidos de este estudio; los datos de quince pacientes fueron utilizados para los análisis finales.

Para permitir la planificación quirúrgica, se realizó una resonancia magnética cerebral preoperatoria de 1,5T (Philips Intera, Philips Healthcare; Best, Países Bajos) utilizando secuencias de T1 axial volumétrico (SL 0,9), T2 sagital 3D Turbo Spin Echo (SL 0,5), MPR coronal (SL 3,0) y MPR sagital (SL 3,0). En estas secuencias, fue más fácil visualizar las comisuras anterior y posterior (AC, PC), el punto medio comisural (MCP), el STN y el tercer ventrículo. El STN se identificó en las secuencias T1 y T2, y debido a la dificultad para visualizar esta estructura de forma fiable, las imágenes se compararon y superpusieron sobre algunas imágenes del atlas de Schaltenbrand-Wahren incluidas en el sistema de neuronavegación.

Posteriormente se fijó el marco estereotáctico al cráneo y se realizó una tomografía cerebral para obtener referencias anatómicas para evaluar las coordenadas. Las tomografías computarizadas fueron adquiridas con un Philips Brilliance (Philips Healthcare, Best, Holanda) con 16 detectores, una matriz de 512x512, un campo de visión de 225 mm, y un protocolo en espiral con un grosor de corte de 5 mm y una reconstrucción prospectiva de 0.4 mm, utilizando un VCT de General Electric (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) con 64 detectores, una matriz de 512x512, un campo de visión de 250 mm, y un protocolo en espiral con un espesor de corte de 5 mm y una reconstrucción prospectiva de 0,625 mm. Las imágenes se fusionaron en un sistema de neuronavegación de Brainlab (software iPlan versión 1.1) (Brainlab AG, Feldkirchen, Alemania).

Se calcularon las coordenadas teóricas del NST (diana quirúrgica en



todos los casos) en tres planos (axial, sagital y coronal: llamados ejes X, Y y Z en el sistema de neuronavegación) y de manera bilateral. Esto se realizó midiendo las distancias en milímetros de AC, PC y MCP y tomando estos puntos como referencias anatómicas. Se utilizó el término "coordenadas teóricas", ya que es coherente con la terminología utilizada en los sistemas de neuronavegación, que se refiere al objetivo teórico del STN, ya que en la práctica no es raro que estas coordenadas no coincidan con el objetivo final de la NST y que haya que corregir dichas coordenadas en base a los hallazgos del microrregistro intraoperatorio o en base a la aparición de beneficio clínico y/o efectos adversos. Todas las coordenadas fueron confirmadas con las imágenes anatómicas del Atlas Estereotáctico de Schaltenbrand-Wahren.

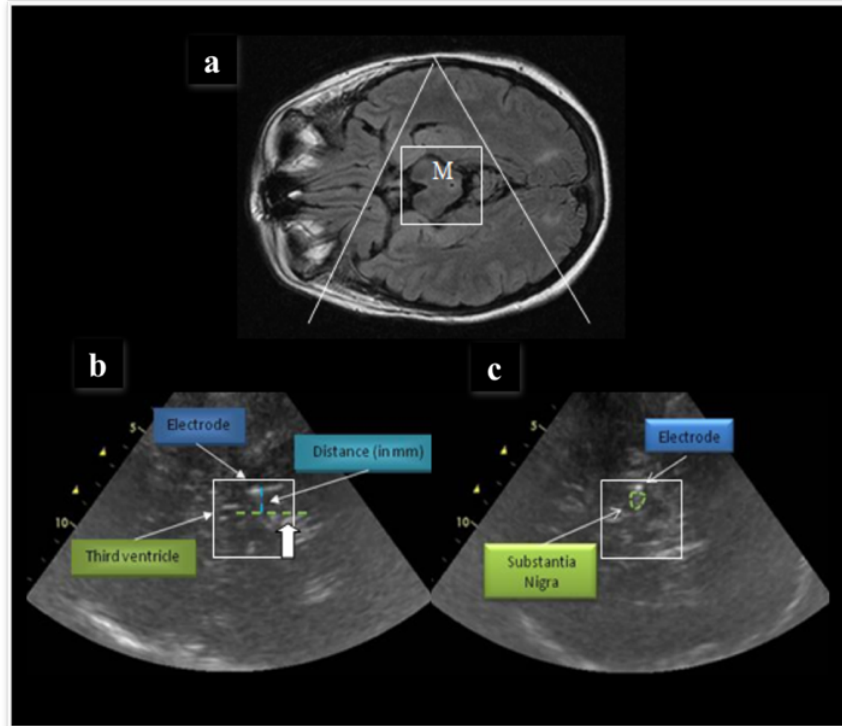
### ***Protocolo de estudio postoperatorio***

Entre el tercer y el quinto día postoperatorio se realizó un nuevo examen ecográfico transcraneal a todos los pacientes aplicando el mismo protocolo de estudio sonográfico que en la fase preoperatoria y con el mismo explorador.

Se recogieron medidas sobre la localización del electrodo de estimulación cerebral profunda en 3 planos espaciales: (fig.45)

- Plano axial (latero-lateral): en el plano diencefálico, se identificó el tercer ventrículo y se calculó la distancia en milímetros entre la línea media paralela a las líneas del epéndimo del tercer ventrículo y el extremo distal del electrodo
- Plano coronal (craneo-caudal): se analizó la presencia o ausencia del extremo distal del electrodo en el interior de la SN al ser ésta más fácilmente identificable que el núcleo subtalámico (STN).
  - Si el extremo del electrodo se encontraba fuera de la SN, se asumió que se encontraba en la diana correcta (STN, situado justo encima de la SN en este plano)
- Plano sagital (antero-posterior): no fue posible recoger ninguna medida en este plano debido a la ausencia de referencias anatómicas útiles y la oblicuidad del haz de ultrasonidos del transductor. Se consideró que las

comparaciones con las técnicas de neuroimagen convencional (TC/RM) podían realizarse considerando sólo los planos axial y coronal.



**Figura 45.** **a)**Imagen de RM axial mostrando el plano mesencefálico (M). **b)** Imagen de ecografía transcraneal mostrando el plano axial (latero-lateral) con el tercer ventrículo, la glándula pineal (flecha blanca) y distancia desde la línea media (línea verde) hasta el electrodo (línea azul). **c)** Imagen de ecografía transcraneal, plano coronal (craneo-caudal) mostrando un electrodo (punto hiperecogénico) fuera de la sustancia nigra (círculo verde).

Como parte del protocolo postoperatorio habitual, todos los pacientes fueron sometidos a la realización de una TC craneal para descartar la presencia de posibles complicaciones postoperatorias. Las imágenes obtenidas fueron de nuevo fusionadas con las imágenes de TC y RM preoperatorias con objeto de calcular en los tres planos empleados para el estudio sonográfico ya anteriormente citados (axial, coronal y sagital) las distancias entre el electrodo y el tercer ventrículo. SE obtuvieron dos medidas para cada paciente, correspondiente a cada uno de los electrodos implantados, por lo que la muestra final fue de 30 electrodos.

Tanto durante como tras la exploración sonográfica, todos los pacientes

fueron clínicamente monitorizados por un neurólogo para descartar la presencia de discomfort o aparición de algún síntoma relacionado con la ejecución de la prueba, dado que se encontraban en el postoperatorio reciente. Asimismo, se monitorizaron los parámetros de estimulación durante los 7 días siguientes al postoperatorio para corroborar que el estudio sonográfico no había inducido ningún cambio en los mismos.

## Resultados

Un total de 15 de los 19 pacientes iniciales (79%) con una ventana ósea temporal adecuada fueron finalmente incluidos para someterse al protocolo de estudio sonográfico. Dado que todos los pacientes recibieron un implante bilateral de electrodos, la muestra final a estudio fue de 30 electrodos.

### ***Estudio preoperatorio***

Todos los pacientes mostraron una SN hiperecogénica ( $\geq 0.24\text{cm}^2$ ) de manera bilateral.

Los valores medios de las coordenadas de las comisuras anterior y posterior (AC, PC), el punto medio intercomisural (MCP) y las coordenadas teóricas de la diana quirúrgica en el STN en los tres planos de estudio, calculadas por imágenes fusionadas de TC y RM, se muestran en la tabla 56.

### ***Estudio postoperatorio***

En el estudio sonográfico postoperatorio, la posición media de la punta del electrodo implantado en el plano axial fue de 11,0 mm ( $\pm 1,7$ ), y se identificaron 23 (76,7%) electrodos colocados fuera de la SN en el plano coronal. En la TC postoperatoria comprobamos que estos electrodos fuera de la SN no estaban ubicados en otra estructura anatómica diferente del lugar donde se esperaba que estuvieran, es decir, el STN.

<b>Tabla 56. Coordenadas de la planificación quirúrgica en los 3 ejes del espacio tras fusión de RM/TC</b>				
<b>Eje/ Plano</b>	<b>Coordenadas AC</b>	<b>Coordenadas PC</b>	<b>Coordenadas MCP</b>	<b>Coordenadas diana teórica (STN)</b>
<b>Plano axial (Eje X)</b>	100.66 ± 1.13	100.32 ± 0,91	100.48 ± 24.42	100.36 ± 12.09
<b>Plano sagital (Eje Y)</b>	114.68 ± 5.20	89.76 ± 5.03	101.84 ± 3.99	100.29 ± 4.83
<b>Plano coronal (Eje Z)</b>	108.92 ± 4.03	107.81 ± 4.70	108,34 ± 4.27	112.7 ± 5.18

Tabla 56. Coordenadas de la planificación quirúrgica en los 3 ejes o planos de estudio analizadas con fusión de imágenes de RM preoperatoria y TC pre y postoperatorio. Expresadas en mm mediante media y desviación estándar,

Las coordenadas de la posición media de la punta de los electrodos en los tres planos calculados por la TC postoperatoria y las imágenes fusionadas de TC/RM preoperatorias se muestran en la tabla 57.

<b>Tabla 57. Coordenadas de los electrodos en los tres planos mediante fusión de imágenes RM y TC</b>		
<b>Eje/Plano</b>	<b>Coordenadas de la punta de los electrodos</b>	<b>Coordenadas de los electrodos en el plano diencefálico</b>
<b>Plano axial (Eje X)</b>	101.2 ± 11.0	101.1 ± 12.0
<b>Plano sagittal (Eje Y)</b>	98.4 ± 5.9	100.8 ± 6.2
<b>Plano coronal (Eje Z)</b>	115.7 ± 4.9	107.6 ± 5.2

Tabla 57. Coordenadas de los electrodos implantados en los 3 ejes o planos de estudio analizadas con fusión de imágenes de RM preoperatoria y TC pre y postoperatorio. Expresadas en mm mediante media y desviación estándar,

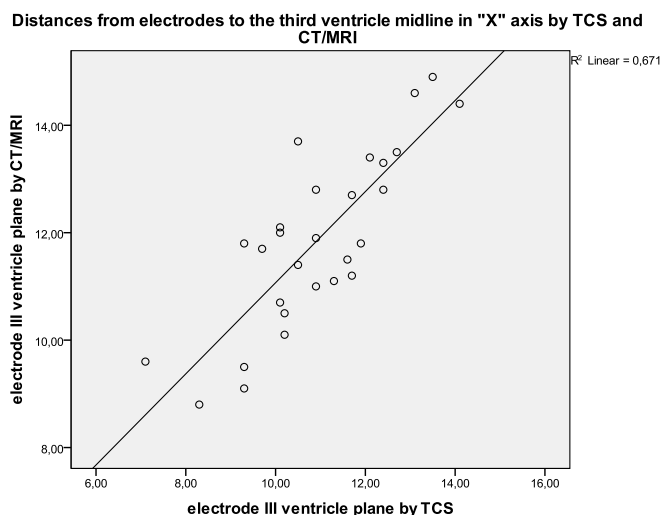
También se calcularon las coordenadas medias de los electrodos visualizados en estas imágenes en el plano del tercer ventrículo para poder comparados con el estudio sonográfico (ya que éste último se centraba en ese plano). Finalmente, se se midieron las distancias desde el MCP a las puntas de los electrodos en este plano diencefálico para el eje X (axial) y el eje Z (coronal). (tabla 58).

<b>Tabla 58. Distancias medidas por sonografía transcraneal desde el MCP a los electrodos</b>		
	<b>Plano</b>	<b>Distancias</b>
<b>Distancia de MCP a electrodos en plano diencefálico</b>	<b>Plano axial</b>	11.8 ± 1.6
<b>Distancia de MCP a punta de electrodos</b>	<b>Plano coronal</b>	8.1 ± 2.5

**Tabla 58. Distancias medidas por sonografía transcraneal desde el MCP a los electrodos.** Expresadas en mm mediante media y desviación estándar.

De acuerdo con los resultados medidos en el eje X o plano axial, hubo una correlación significativa entre las distancias desde los electrodos al MCP en el plano diencefálico medidas por eografía transcraneal y las calculadas mediante la fusión de imágenes de TC/RM ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,01$ ) (fig.46)

En el plano coronal, las distancias desde los electrodos en el plano diencefálico hasta las puntas de los electrodos eran significativamente mayores cuando los electrodos estaban localizados ecográficamente dentro de la SN (9.0 mm [rango: 9.0-9.8] versus 7.2 mm [rango: 6.2-8.4];  $p < 0.001$ ) (tabla 59)



**Figura 46:** Gráfico de dispersión de puntos mostrando las **distancias desde los electrodos hasta la línea media** entre las paredes del tercer ventrículo en el plano axial medidas por ecografía transcraneal y fusión de imágenes RM/TC

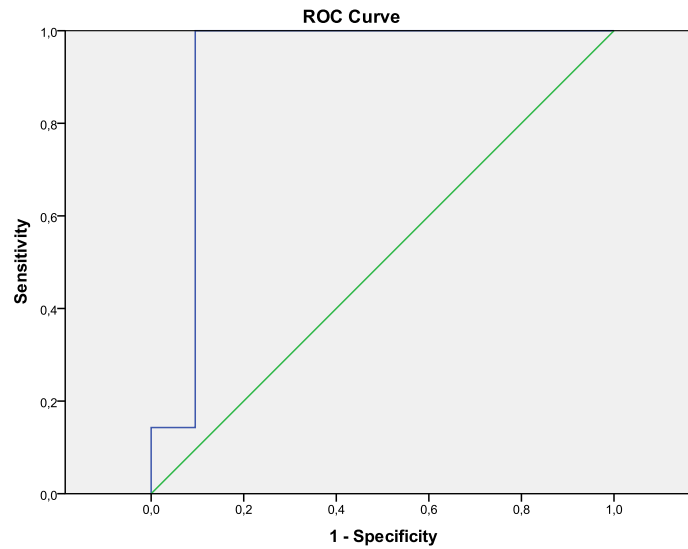
**Tabla 59. Distancias de MCP a punta de los electrodos en el plano coronal (in mm ± SD)**

8.1 ± 2.5

<b>Electrodos sonográficamente fuera de la SN (n=23) (in mm, [range]))</b>	<b>Electrodos dentro de la SN (n=7) (in mm, [range]))</b>
7.2 [6.2-8.4] *	9.0 [9.0-9.8] *

**Tabla 59** Distancias (en mm) en el plano coronal medidas mediante fusión de imágenes de RM preoperatoria y TC pre y postoperatorio y comparaciones con los hallazgos (\*: p < 0.001).

Finalmente, evaluamos cuáles eran los valores de corte de estas distancias que podían predecir de mejor manera la localización ecográfica de los electrodos dentro de la SN y, por tanto, fuera del STN. El análisis ROC mostró que el valor de 8,85 mm tenían la mayor sensibilidad (100%) conservando una muy buena especificidad (90,5%) (área bajo la curva 0,92 (IC 95%: 0.81-1.03, p = 0,001) (fig. 47).



**Figura 47.** Curva ROC que muestra el **punto de corte de 8.5mm como el más sensible y específico para predecir la localización sonográfica de los electrodos en la SN en el plano coronal (craneo-caudal)**

Durante la exploración sonográfica transcraneal y en los 7 días de seguimiento postoperatorio, ninguno de los pacientes informó de ningún cambio en sus síntomas neurológicos ni de ninguna molestia inducida como resultado de la exploración. Tampoco se observaron cambios en los parámetros de neuroestimulación después de la realización de la prueba, lo que indica que no hubo ningún efecto adverso relacionado con la realización de la sonografía transcraneal ni ninguna interferencia en el funcionamiento del dispositivo de estimulación cerebral profunda.

#### **6.4. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN 4:**

***HALLAZGOS POR SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL  
EN  
SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE***





A pesar de su amplio uso en el área de los trastornos del movimiento, no se ha explorado aún la aplicabilidad de la sonografía transcraneal en el campo de los tics y el TS.

Con el siguiente trabajo nos planteamos evaluar la utilidad de la sonografía transcraneal en el estudio del TS mediante el análisis de los parámetros sonográficos habituales, tales como la presencia de SN hiperecogénica, el tamaño ventricular, la ecogenicidad de los núcleos del rafe o de los ganglios basales.

### Metodología

#### ***Sujetos de estudio***

La muestra total del estudio consistía en 38 sujetos que fueron divididos en dos grupos: 19 de ellos eran pacientes que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-V para Síndrome de Gilles de la Tourette y que habían sido seleccionados de manera consecutiva procedentes de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitari Germans trias i Pujol, donde habían sido visitados. Los 19 restantes eran controles sanos apareados por edad y sexo, sin historia personal o familiar de enfermedad neurológica o psiquiátrica. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

#### ***VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES***

Se recogieron de manera retrospectiva en base a la historia clínica datos demográficos basales (edad, sexo) y una serie de variables clínicas (edad de inicio, duración de la enfermedad, presencia de síntomas psiquiátricos como trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), ansiedad o depresión).

Se recogieron también datos demográficos basales (edad, sexo) en el grupo control y se realizó un interrogatorio dirigido a descartar la presencia de antecedentes personales o familiares de tics, enfermedad neurológica o psiquiátrica.

### **Metodología de estudio sonográfico**

Todos los sujetos fueron examinados mediante sonografía transcraneal por un único investigador que contaba con una experiencia previa de >5 años en el estudio neurosonológico del parénquima en enfermedades neurodegenerativas y trastornos del movimiento.

Se aplicó la metodología de estudio común a los cuatro trabajos que se desarrollan en esta tesis y que ya se detalló en un apartado anterior. Se analizaron las siguientes variables:

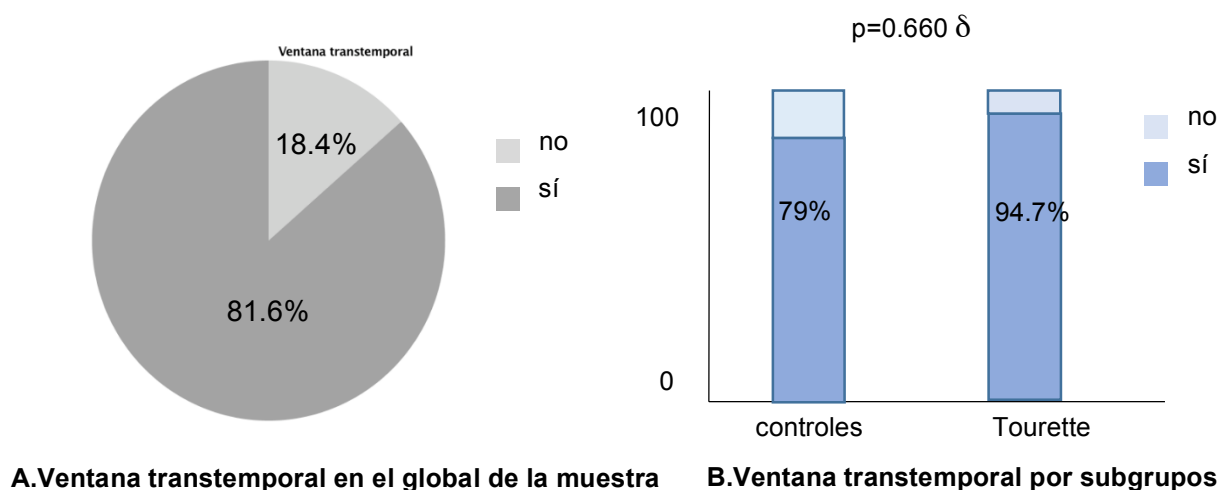
- Presencia de una adecuada ventana ósea transtemporal
- Plano mesencefálico:
  - Área de SN hipercogénica
  - Hipocogenicidad de los núcleos del rafe
- Plano diencefálico
  - Tamaño del diámetro transversal del tercer ventrículo
  - Tamaño del diámetro transversal del asta frontal del ventrículo lateral
  - Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

## **Resultados**

### **Variables demográficas y clínicas basales**

De los 38 sujetos inicialmente incluidos en el estudio (19 TS y 19 controles sanos apareados por edad y sexo), se encontró una ventana ósea transtemporal

óptima para el estudio desde al menos uno de los lados de insonación en 31 (81.6%) sujetos, siendo 18 (94.7%) de ellos pacientes con TS y 15 (79%) controles sanos.(fig.48) No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con ventana transtemporal subóptima ( $p=0.660$ ).



**Figura 48.** Representación de ventana transtemporal **A.** en el global de la muestra **B.** Por subgrupos

Las características demográficas y clínicas basales se resumen en las siguientes tablas (60,61)

Tabla 60. Características demográficas basales			
	TS (n=18)	Controles (n=15)	P
<b>Edad (años)</b>	34.33 $\pm$ 16.11	34.37 $\pm$ 15.66	0.845 $\mu$
	30.5 [21-47.75]	29.5 [22-47.2]	
<b>Sexo (n,%)</b>	17 (89.5%) varones	17 (89.5%) varones	0.9 $\delta$

**Tabla 60.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Edad en años.  $\mu$  U de Mann-Whitney.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

<b>Tabla 61. Características clínicas basales del grupo con TS</b>	
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	249.8 ± 193.25 ; 204 [78-420]
<b>Síntomas depresivos (n,%)</b>	6 (35.3%)
<b>Tratamiento antidepresivo (n,%)</b>	5 (26.3%)
<b>Síndrome ansioso (n,%)</b>	10 (53.6%)
<b>Trastorno obsesivo-compulsivo (n,%)</b>	9 (47.4%)

**Tabla 61.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas. Tiempo en meses

### **Hallazgos sonográficos**

#### **Muestra global**

- Plano mesencefálico

En el global de la muestra, el área de SN hiperecogénica fue de  $0.18 \pm 0.02$  cm<sup>2</sup> para ambos lados, derecho e izquierdo. Presentaron hiperecogenicidad de la SN según el punto de corte patológico anteriormente descrito ( $\geq 0.24$ cm<sup>2</sup>) solo 2 (5.9%) casos. Se observó una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe en 7 (18.4%) casos.

- Plano diencefálico

El tamaño medio del diámetro transverso del tercer ventrículo fue de  $0.49 \pm 0.09$  cm. Para el diámetro transverso del asta frontal del ventrículo lateral, la media fue de  $1.59 \pm 0.08$  cm. Aplicando los puntos de corte patológicos anteriormente descritos para edad < 60 años, presentaban un aumento significativo del tamaño del tercer ventrículo solo 1(2.6%) caso y, para el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral, 2 (5.3%) casos.

Se observó una hiperecogenicidad lenticular en 16 (42.1%) casos, siendo ésta bilateral en 6 (15.8%) casos.

Los datos aparecen detallados en las siguientes tablas (62,63):

**Tabla 62. Hallazgos sonográficos en el global de la muestra: variables cuantitativas**

<b>SN Derecha (cm<sup>3</sup>)</b>	0.18 ±0.02; 0.18 [0.16-0.19]
<b>SN Izquierda (cm<sup>3</sup>)</b>	0.18 ± 0.02; 0.17 [0.16-0.19]
<b>Tamaño IIIv (cm)</b>	0.49 ± 0.09; 0.48 [0.43-0.55]
<b>Tamaño vlat (cm)</b>	1.59 ± 0.08; 1.6 [1.54-1.64]

**Tabla 62.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico. IIIv: tercer ventrículo. Vlat: ventrículo lateral.

**Tabla 63. Hallazgos sonográficos en el global de la muestra: variables cualitativas**

<b>Mala ventana transtemporal</b>	5 (13.5%)
<b>Hiperecogenicidad SN</b>	2 (5.9%)
<b>Dilatación IIIv</b>	1 (2.6%)
<b>Dilatación vlat</b>	2 (5.3%)
<b>Hipoecogenicidad rafe</b>	7 (18.4%)
<b>Hiperecogenicidad lenticular</b>	16 (42.1%)
<b>Hipereco. lenticular bilateral</b>	6 (15.8%)

**Tabla 63.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas. IIIv: tercer ventrículo. Vlat: ventrículo lateral.

### **Análisis por subgrupos**

- Plano mesencefálico

Al analizar el área de SN hiperecogénica (en  $\text{cm}^2$ ), no se observaron diferencias entre los dos grupos: la SN derecha en TS fue de  $0.17 \pm 0.02$  vs  $0.18 \pm 0.02$  en los controles ( $p=0.245$ ) y la SN izquierda fue de  $0.18 \pm 0.02$  en los pacientes con TS y de  $0.18 \pm 0.02$  en los controles ( $p=0.737$ ).

Se observó una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe en 5 (31.25%) de pacientes con TS y en 2 (17.65%) controles ( $p=0.214$ ). Todos los pacientes con TS que presentaron una hipoecogenicidad del rafe sufrían síntomas depresivos, representando un 66.7% de los pacientes con TS con depresión. Ninguno de los controles con hipoecogenicidad del rafe sufría depresión.

- Plano diencefálico

En cuanto al tamaño medio (en cm) del diámetro transversal del tercer ventrículo, no hubo diferencias entre los dos grupos, siendo éste en pacientes con TS de  $0.48 \pm 0.06$  vs  $0.51 \pm 0.1$  en controles sanos ( $p=0.422$ ). Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos en referencia al tamaño (en cm) del asta frontal del ventrículo lateral, cuya media fue de  $1.58 \pm 0.07$  en los pacientes con TS y de  $1.6 \pm 0.08$  en los controles ( $p=0.422$ ).

Se observó una hiperecogenicidad del núcleo lenticular en 14 (87.5%) pacientes con TS y sólo en 2 (11.76%) de los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ). En el subgrupo de pacientes con TS, la hiperecogenicidad fue bilateral en 8 (57.14%) de los casos.

Los datos aparecen detallados en las siguientes tablas (64,65):

Tabla 64. Hallazgos sonográficos según subgrupos: variables cuantitativas			
Variable sonográfica	TS (n=18)	Controles (n=15)	p
SN Derecha (cm <sup>2</sup> )	0.17 ±0.02	0.18 ±0.02	0.245 μ
	0.17 [0.16-0.19]	0.18 [0.17-0.19]	
SN Izquierda (cm <sup>2</sup> )	0.18 ± 0.02	0.18 ±0.02	0.737 μ
	0.17 [0.16-0.18]	0.17 [0.16-0.20]	
Tamaño IIIv (cm)	0.48 ± 0.06	0.51 ± 0.1	0.422 μ
	0.48 [0.44-0.54]	0.5 [0.41-0.58]	
Tamaño vlat (cm)	1.58 ± 0.07	1.6 ± 0.08	0.422 μ
	1.58 [1.54-1.64]	1.61[1.52-1.67]	

**Tabla 64.** Resultados expresados en media, desviación estandar, mediana, rango intercuartílico. Medidas en cm y cm<sup>2</sup>. μ U-Mann-Whitney.

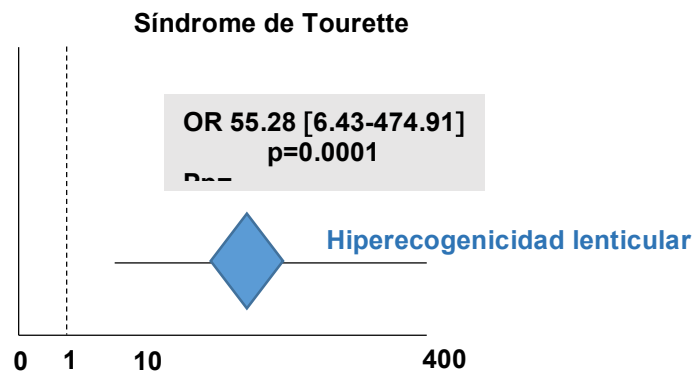
Tabla 65. Hallazgos sonográficos según subgrupos: variables cualitativas			
Variable sonográfica	TS (n=18)	Controles (n=15)	P
Mala ventana transtemporal	3 (16.67%)	2 (11.11%)	0.660 δ
Hiperecogenicidad SN	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1.0 δ
Dilatación IIIv	0	1 (12.5%)	1.0 δ
Dilatación vlat	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1.0 δ
Hipoecogenicidad rafe	5 (31.25%)	2 (17.65%)	0.214 δ
Hiperecogenicidad lenticular	14 (87.5%)	2 (11.76%)	<b>0.0001 δ</b>
Hiperco.lenticular bilateral	8 (50%)	1 (5.88%)	<b>0.006 δ</b>

**Tabla 65.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas. δ prueba exacta de Fisher.

- Análisis multivariante

En el análisis multivariante ajustando por edad y sexo, la hiperecogenicidad lenticular se asoció de manera independiente con el diagnóstico de TS (OR 55.28, (IC 95% 6.43-474.91, p=0.0001)(fig.49)





**Figura 49.** Representación Odds ratio de hiperecogenicidad lenticular como predictor de síndrome de Tourette

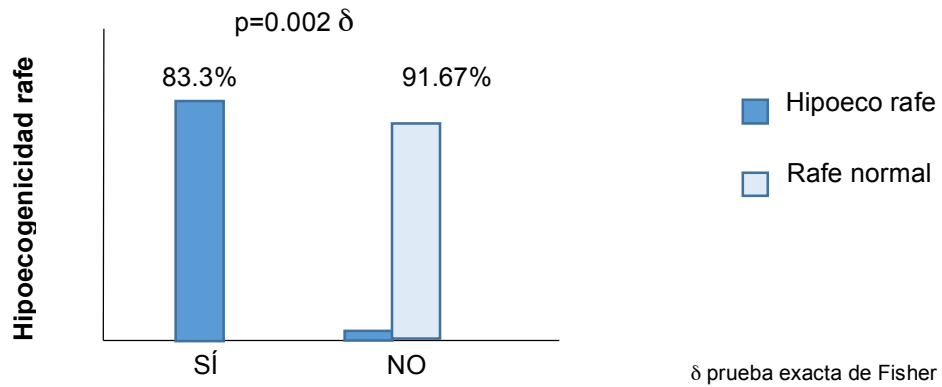
### ***Subgrupo Síndrome de Tourette***

En el subgrupo de pacientes con TS, no existió ninguna correlación entre el tiempo de evolución y ninguna de las variables sonográficas cuantitativas estudiadas.

A continuación se realizó un subanálisis según si los pacientes presentaban o no síndrome depresivo, ansioso o trastorno obsesivo-compulsivo.

- Síndrome depresivo

En los pacientes con síndrome depresivo se objetivó una presencia más frecuente de hipoecogenicidad del rafe. El 83.3% (5) de los pacientes con síndrome depresivo mostró hiperecogenicidad de la estructura, mientras que ésta solo se observó en 1 (8.33%) casos de los pacientes sin síndrome depresivo (p=0.002).(fig.50)



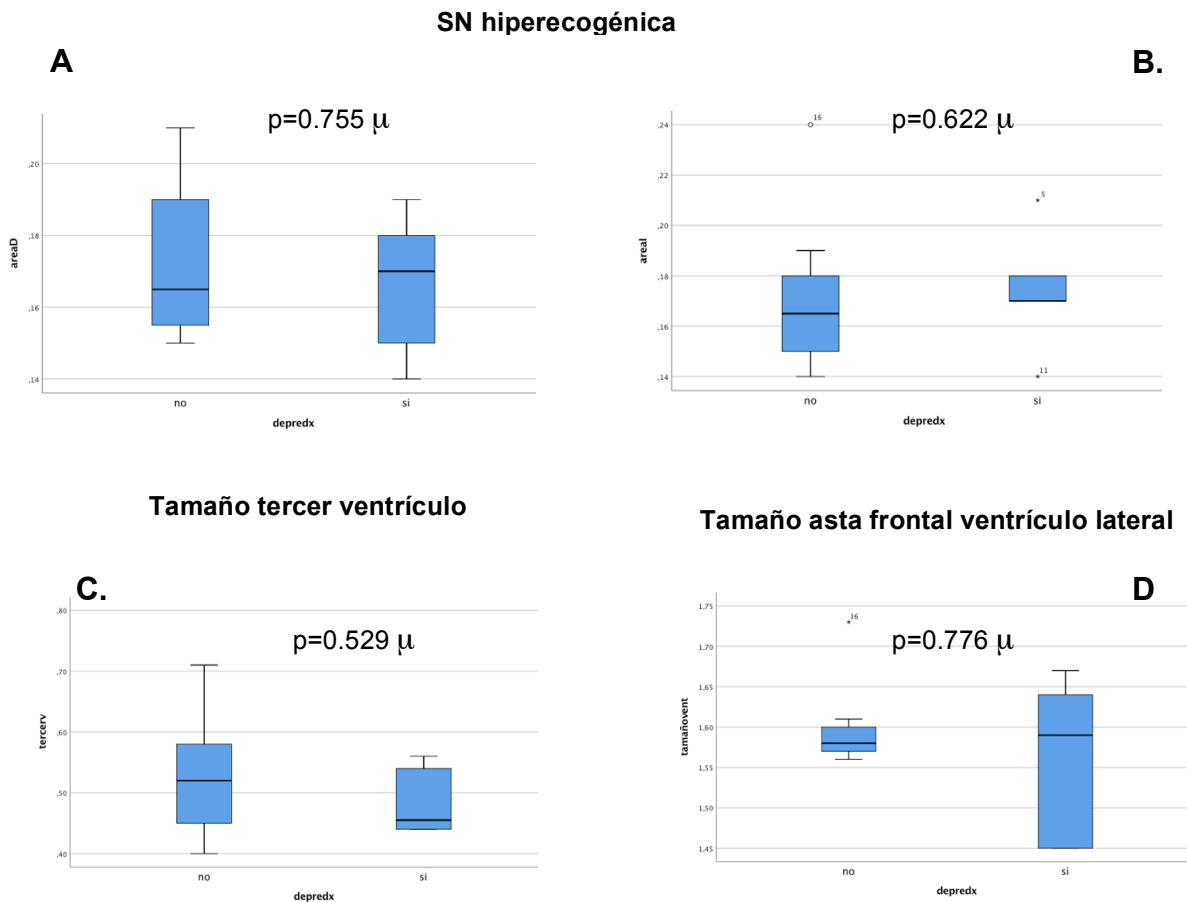
**Síndrome depresivo**

**Figura 50.** Frecuencia de hipoecogenicidad del rafe según la presencia de depresión .

No se observaron diferencias en el resto de variables sonográficas estudiadas, ni a nivel cualitativo ni cuantitativo.(tabla 66, fig.51)

<b>Tabla 66. Variables ecográficas cualitativas y presencia de depresión</b>			
	No depresión (n=12 )	Sí depresión (n=6)	p
<b>SN Hipereco</b>	0	0	—
<b>Dilatación IIIv</b>	1 (8.33%)	0	—
<b>Dilatación v lat</b>	1 (8.33%)	0	—
<b>Hipereco GB</b>	9 (88.89%)	5 (83.33%)	1.0 $\delta$

**Tabla 66.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.



**Figura 51.** Representación mediante diagramas de cajas en **pacientes con depresión**, **A** SN derecha. **B.** SN izquierda. **C.** Tamaño tercer ventrículo. **D.** Tamaño ventrículo lateral. La línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.

- Síndrome ansioso

En los pacientes con síndrome ansioso no se observó ninguna diferencia en cuanto a las variables sonográficas estudiadas, ni a nivel cualitativo ni a nivel cuantitativo, con respecto a los pacientes que no presentaban síndrome ansioso.

La información queda reflejada en la tabla 67 y los diagramas de cajas recogidos en la figura 52.

<b>Tabla 67. Variables ecográficas cualitativas y presencia de ansiedad</b>			
	No ansiedad (n=7 )	Sí ansiedad (n=11)	P
<b>SN Hipereco</b>	0	0	—
<b>Dilatación IIIv</b>	0	1 (9.09%)	—
<b>Dilatación v lat</b>	0	1 (9.09%)	—
<b>Hipereco GB</b>	6 (85.71%)	8 (72.7%)	0.486 $\delta$
<b>Hipoeco rafe</b>	1 (14.28%)	4 (36.36%)	0.580 $\delta$

**Tabla 67.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

- Trastorno obsesivo-compulsivo

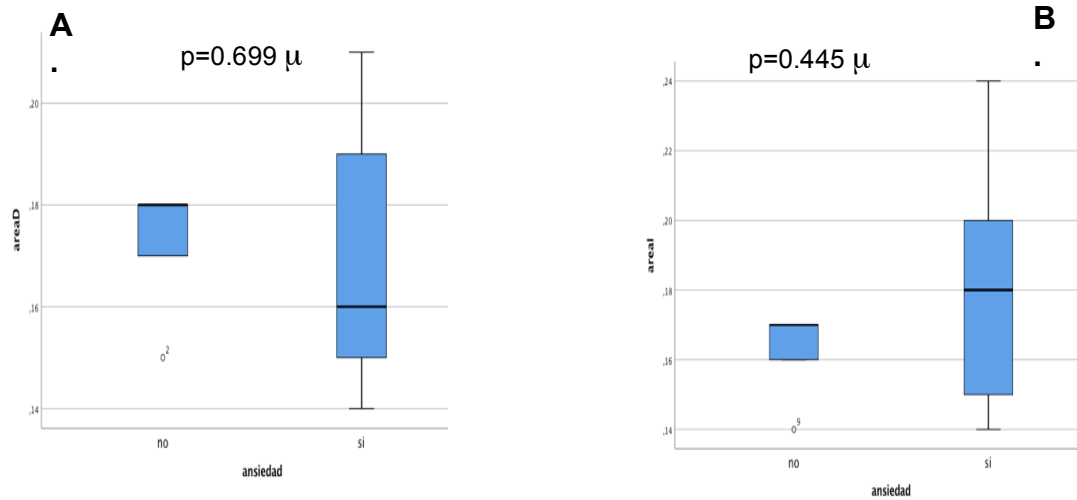
En los pacientes con TOC no se observó ninguna diferencia en cuanto a las variables sonográficas estudiadas, ni a nivel cualitativo ni a nivel cuantitativo, con respecto a los pacientes que no presentaban síndrome ansioso.

La información queda reflejada en la tabla 68 y los diagramas de cajas mostrados en la figura 53.

<b>Tabla 68. Variables ecográficas cualitativas y presencia de TOC</b>			
	No TOC(n=8 )	Sí TOC (n=9)	P
<b>SN Hipereco</b>	0	0	—
<b>Dilatación IIIv</b>	0	1 (9.09%)	—
<b>Dilatación v lat</b>	0	1 (9.09%)	—
<b>Hipereco GB</b>	6 (75%)	7 (77.78%)	1.0 $\delta$
<b>Hipoeco rafe</b>	2 (25%)	3 (33.33%)	1.0 $\delta$

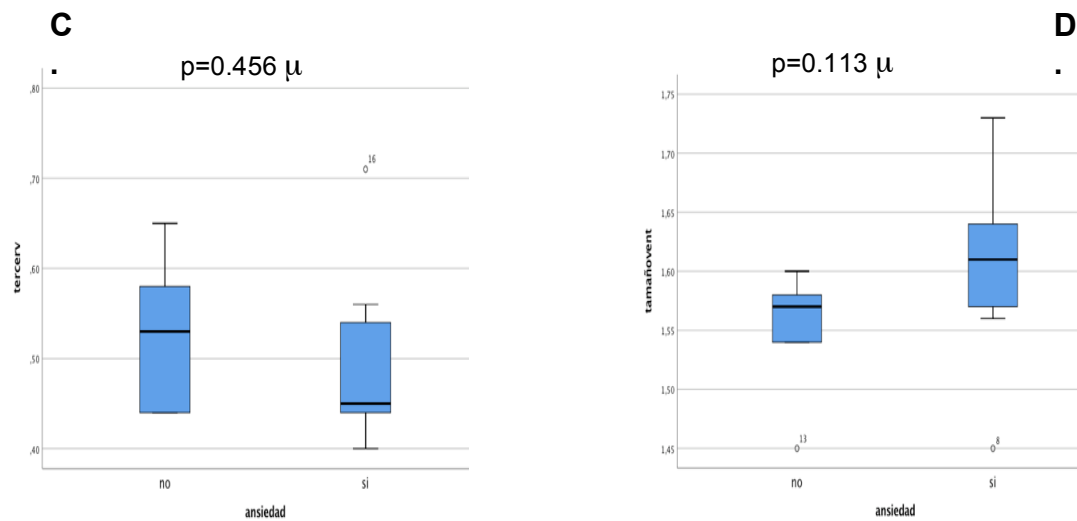
**Tabla 68.** Resultados expresados en frecuencias absolutas y relativas.  $\delta$  prueba exacta de Fisher.

SN hiperecogénica



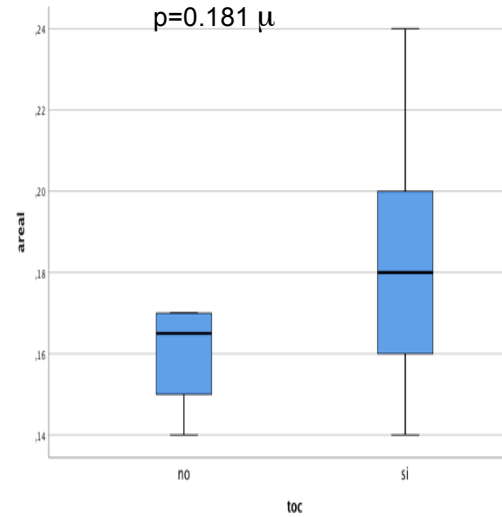
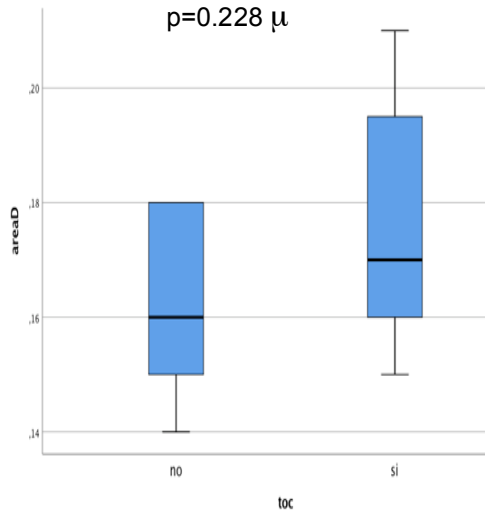
Tamaño tercer ventrículo

Tamaño asta frontal ventrículo lateral

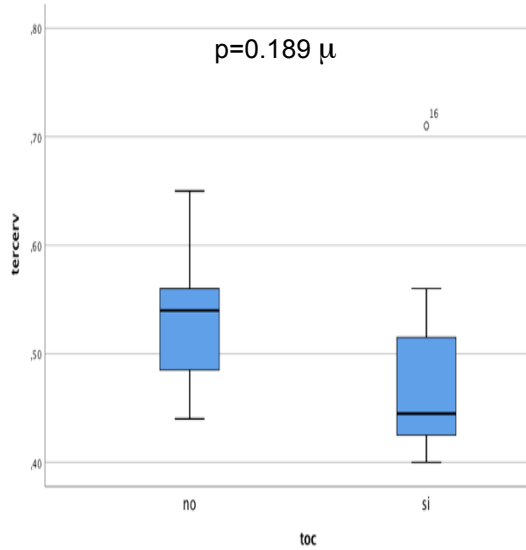


**Figura 52.** Representación mediante diagramas de cajas en **pacientes con síndrome ansioso**. **A** SN derecha. **B** SN izquierda. **C**. Tamaño tercer ventrículo. **D**. Tamaño ventrículo lateral. La línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.

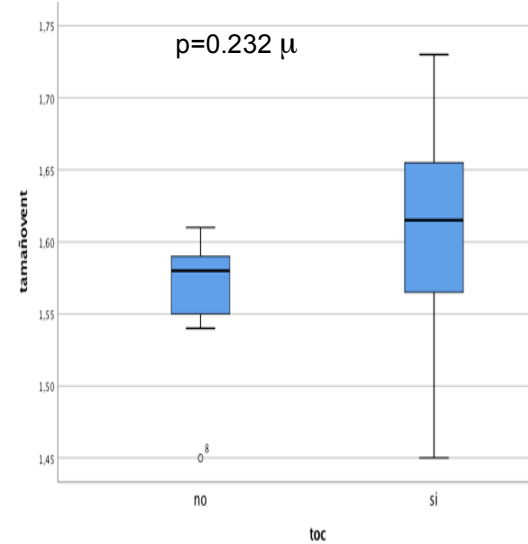
**SN hiperecogénica**



**Tamaño tercer ventrículo**



**Tamaño asta frontal ventrículo lateral**



**Figura 53.** Representación mediante diagramas de cajas en **pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo**. , **A** SN derecha. **B**. SN izquierda. **C**. Tamaño tercer ventrículo. **D**. Tamaño ventrículo lateral.

La línea horizontal representa el valor de la mediana, los extremos de las cajas los cuartiles y los extremos de las barras los valores mínimos y máximos.



## 7. DISCUSIÓN





## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los trabajos presentados como parte de la memoria de esta tesis doctoral pretenden corroborar la evidencia previamente publicada por otros autores acerca de la utilidad de la ultrasonografía transcraneal en el campo de los trastornos del movimiento y profundizar a su vez en algunos aspectos novedosos o que no han sido ámpliamente explorados.

El presente estudio confirma la hipótesis de que se trata de una técnica que puede aplicarse de una manera fiable en la práctica clínica diaria de una unidad de trastornos del movimiento. En efecto, hemos constatado que puede ser útil no solo para reafirmar el diagnóstico clínico de una serie de parkinsonismos y otros trastornos del movimiento, sino que además puede ser una herramienta complementaria fiable en el diagnóstico diferencial de los mismos en fases iniciales de la enfermedad. Asimismo, nuestros resultados corroboran también que es posible el estudio de todas las variables sonográficas analizables descritas previamente por otros autores de una manera sistemática en todas estas patologías.

Uno de los aspectos más relevantes de los trabajos expuestos es que nos han permitido constatar cómo la comprobación postoperatoria de los electrodos de estimulación cerebral profunda (en nuestro caso en núcleo subtalámico en la EP) es fiable cuando se compara con las técnicas de neuroimagen convencional.

Otro de los aspectos más destacados de nuestra investigación es el análisis, por primera vez hasta la fecha según nuestro conocimiento, de la aplicación de la ultrasonografía transcraneal en el síndrome de Gilles de la Tourette, un contexto clínico novedoso en este sentido. En este campo, se han observado hallazgos muy prometedores que apuntan a la presencia de una hiperecogenicidad del núcleo lenticular como hallazgo muy característico en comparación con los controles sanos. Sin duda son resultados muy preliminares que deberán ser corroborados por nuestro grupo o por otros autores con futuros

estudios realizados con un mayor tamaño muestral, pero abren el camino a nuevas líneas de investigación en éste y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos.

Entre otras fortalezas de nuestra investigación, podemos señalar que la evaluación sonográfica se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones internacionales recogidas en el consenso del grupo de trabajo de la Reunión de la Sociedad Europea de Neurosonología y Hemodinámica cerebral (ESNCH) celebrada en 2004.<sup>115</sup> En este sentido, se ha realizado un primer estudio en un grupo control de voluntarios sanos específicamente destinado a determinar los puntos de corte patológicos para nuestro equipo sonográfico en las variables sonográficas cuantitativas estudiadas, lo que otorga una mayor fiabilidad a los resultados posteriores.

Por otro lado, dada la relevancia de la experiencia del explorador para la fiabilidad de un buen estudio sonográfico, todas las exploraciones (un total de 558) se han llevado a cabo por un solo investigador que contaba con experiencia previa mínima de 4 años en el uso de la técnica en el ámbito de los trastornos del movimiento. De este modo se ha eliminado la variabilidad interexplorador y se ha incrementado la consistencia de los resultados obtenidos.

El reclutamiento de los pacientes, la aplicación estricta de los criterios diagnósticos internacionalmente establecidos y la recogida de variables clínicas y puntuación en escalas fue llevada a cabo por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento ciegos a los hallazgos sonográficos, lo que nuevamente contribuye a aumentar la fiabilidad de nuestros resultados.

Finalmente, dado que todos los trabajos centrados en el diagnóstico diferencial de la EP y los parkinsonismos han sido realizados según práctica clínica diaria, nuestros resultados y conclusiones en este ámbito podrían ser generalizables a la población en estudio y seguimiento en otras unidades de trastornos del movimiento.

A continuación se resumen y discuten de manera más detallada los resultados más relevantes de cada uno de los trabajos que componen esta tesis doctoral.

## 7.2. INVESTIGACIÓN 1: EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN LA PRÁCTICA DIARIA DE UNA UNIDAD DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

### 7.2.1. *Estudio sonográfico en grupo control*

Como paso previo a la realización del trabajo que pretende evaluar la utilidad de la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de la EP, tal y como se ha comentado anteriormente y siguiendo las recomendaciones de consenso internacionales<sup>115</sup>, se condujo una primera investigación destinada al estudio de al menos 50 controles sanos para **establecer los puntos de corte patológicos** para nuestro equipo sonográfico en concreto.

En este primer trabajo se partía de una muestra inicial de 62 controles sanos (50.8% varones) con una edad media de  $55.85 \pm 16,67$  años. Se observó una ventana ósea transtemporal subóptima en un 17.46% de casos; en la literatura científica las cifras oscilan entre el 5-20% de casos.<sup>106,113,115,163,165</sup>

Se observaron áreas de SN hiperecogénica de  $0.18 \pm 0.19\text{cm}^2$  para el lado derecho y de  $0.19 \pm 0.22\text{cm}^2$  para el izquierdo, en línea con los tamaños descritos en la literatura<sup>115,122,166,167</sup>. El tamaño medio del tercer ventrículo fue de  $0.56 \pm 0.2\text{cm}$ , y el del ventrículo lateral fue de  $1.69 \pm 0.22\text{cm}$ , encontrándose ambos por debajo de los puntos de corte patológicos descritos en la literatura incluso en individuos menores de 60 años.<sup>115,122,166,167</sup>

Se constató la existencia de una correlación significativa entre el tamaño ventricular y la edad (tanto del tercer ventrículo,  $r=0.778$ ,  $p=0.0001$ , como del ventrículo lateral,  $r=0.690$ ,  $p=0.0001$ ), también en concordancia con otras publicaciones previas.<sup>115,122,166,167</sup> En nuestro caso no encontramos una correlación entre el área de SN hiperecogénica y la edad, decrita por algunos autores<sup>163,167</sup> pero también rebatida por otros en cuanto, en el seguimiento a

largo plazo, se ha demostrado que el valor del área hiperecogénica se mantiene estable con el tiempo,<sup>126,108,109</sup> La correlación detectada en algunos trabajos podría estar en relación a que en el grupo control se pudieran haber incluido algunos casos de individuos a riesgo de desarrollar EP; a nuestro favor podemos asegurar que la selección del grupo control se llevó a cabo de manera estricta verificando por interrogatorio la ausencia de síntomas no motores premotores y de antecedentes familiares de EP.

Se obtuvieron unos puntos de corte para considerar patológico un valor de las variables cuantitativas estudiadas muy similares a los descrito en la literatura científica para ecógrafos similares al nuestro<sup>115</sup>, que en nuestro caso fueron de  $\geq 0.24\text{cm}^2$  para la SN hiperecogénica y, en  $\geq 60$  años de edad,  $\geq 0.98 \pm \text{cm}$  para el tamaño del tercer ventrículo y  $\geq 1.98 \pm \text{cm}$  para el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral.

Se observó una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe en un 13.46% de individuos e hiperecogenicidad gangliobasal en un 3.85%, encontrándose este último porcentaje dentro del rango de lo descrito previamente por otros autores<sup>106,163,164,165</sup> (1- 8%)

Por lo tanto, los hallazgos sonográficos en nuestro grupo control son consistentes con los descritos en la literatura científica para otros grupos controles y los puntos de corte objetivados pueden ser empleados para establecer los valores de normalidad y rango patológico en las variables sonográficas estudiadas.

### ***7.2.2. Estudio sonográfico transcraneal para el diagnóstico diferencial de la EP con otros subgrupos de pacientes con diagnóstico ya establecido***

A continuación, y como parte de la primera investigación, se ha llevado a cabo un segundo trabajo en el que se pretendía analizar la utilidad de la sonografía transcraneal para el diagnóstico diferencial de una muestra de pacientes con trastornos del movimiento con diagnóstico ya establecido, procedentes de la consulta diaria de una unidad de trastornos del movimiento.

Para nuestro conocimiento, se trata del primer trabajo en el que se comparan de manera sistemática todas las variables sonográficas potencialmente analizables en una muestra de pacientes que incluye, en el mismo estudio, además de EP y parkinsonismos atípicos, pacientes con DCL, TE y parkinsonismo secundarios, reflejando todas las patologías que más habitualmente se controlan en la práctica asistencial diaria de una unidad de trastornos del movimiento. En otros trabajos publicados anteriormente se ha intentado establecer comparaciones entre EP y controles sanos, TE y controles sanos, EP y TE, EP frente a TE y a parkinsonismos secundarios, EP y parkinsonismos atípicos, EP y parkinsonismos secundarios<sup>141,142,148,151,163,164,165</sup>, pero no se ha realizado el análisis de todos estos subgrupos diagnósticos en conjunto. En la mayoría de estos trabajos se han analizado la SN, el tamaño del tercer ventrículo y la ecogenicidad del lenticular; en alguno de ellos, además, se ha incluido el análisis de los núcleos del rafe<sup>162,163</sup>. Sin embargo, en ninguno se han analizado de manera sistemática todas las variables incluyendo también el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral.

La **distribución por subgrupos diagnósticos** fue la siguiente: 138 pacientes (38.87%) con EP, 81 (22.82%) con TE, 15 (4.22%) con AMS, 18 (5.07%) con PSP, 21 (5.91%) con demencia con cuerpos de Lewy (DCL), 82 (23.1%) con parkinsonismo secundario (PS). Ésta refleja la realidad de una unidad de trastornos del movimiento salvo en el porcentaje de pacientes con DCL estudiados que, según estudios poblacionales de prevalencia, debería ser más elevado<sup>168,169</sup>. Este hecho posiblemente se deba a que la mayor parte de los pacientes con esta patología realizan su seguimiento clínico en una unidad de deterioro cognitivo y, por tanto, puede haber existido un sesgo de selección a la hora de incluirlos en el estudio, conducido desde la unidad de trastornos del movimiento.

Al comparar las **características demográficas y basales** de los diferentes subgrupos diagnósticos, se constató que el subgrupo de pacientes TE mostraba diferencias en cuanto al tiempo de evolución (en meses) hasta la realización de la sonografía transcraneal con respecto al subgrupo con EP ( $p=0.008$ ) y el subgrupo con PS ( $p=0.003$ ), siendo mayor en el subgrupo con TE ( $111.35\pm 163.92$  vs  $56.02\pm 90.16$  en EP y  $39.11\pm 47.23$  en PS). Este dato también es congruente con lo esperable, dado que el rango de edad de debut de esta patología es muy amplio y puede abarcar desde la adolescencia hasta más allá

de la octava década de la vida.

En el **global de la muestra**, el área media de SN hiperecogénica fue de  $0.24 \pm 0.11 \text{ cm}^2$  en el lado derecho y  $0.24 \pm 0.09 \text{ cm}^2$ , cifras ambas superiores al punto de corte patológico establecido por Stockner y colaboradores<sup>115</sup> y también en el límite patológico según el punto de corte establecido en nuestro grupo control. Se trata de un resultado lógico considerando que se trata de una muestra en la que existe una elevada proporción de pacientes con enfermedad de Parkinson y con parkinsonismos degenerativos primarios. En cambio, el tamaño ventricular medio fue inferior al punto de corte patológico establecido en nuestro grupo control para una edad superior a 60 años ( $0.46 \pm 0.35 \text{ cm}$  para el tercer ventrículo y  $1.78 \pm 0.74 \text{ cm}$  para el ventrículo lateral), ya que la edad media global de la muestra fue de  $69.1 \pm 9.78$  años. Son también cifras congruentes con el hecho de que en la muestra exista una mayor proporción de pacientes con EP (n=138) que del resto de subgrupos diagnósticos, ya que sabemos que en la EP no suele existir una alteración del tamaño ventricular.<sup>106,115,122,166,</sup>

En nuestro trabajo, también en concordancia con los resultados publicados por otros grupos de trabajo, el área de SN hiperecogénica apareció como la variable sonográfica que mejor permitía predecir de manera independiente el diagnóstico de una EP, el TE o un parkinsonismo secundario frente al resto de subgrupos diagnósticos.<sup>141,142,148,163,164,165</sup> . Al realizar el análisis multivariante y corregir por edad, sexo y tiempo de evolución, un mayor área de SN derecha (OR 33.74 (IC 95% 9.7-116.27),  $p=0.0001$  ) y de SN izquierda (OR 34.85 (IC 95% 13.3-188.73),  $p=0.001$ ) se asociaron de manera independiente al diagnóstico de la EP. Del mismo modo, y realizando el mismo ajuste, un menor tamaño de área de SN derecha (OR -13.42 (IC 95% -15.7-2.4)  $p=0.0001$ ), y de SN izquierda (OR -15.99 (IC 95% -23.9-3.2),  $p=0.0001$ ) aparecieron como predictores independientes del diagnóstico de TE o de parkinsonismo secundario.

Como aspecto novedoso, en el subgrupo de pacientes con **TE**, la presencia de una ecogenicidad lenticular normal también aparecía como predictor independiente del diagnóstico de TE (OR 18.26 (IC 95% 1.77-188.61),  $P=0.015$ ). Este resultado, no descrito previamente, podría justificarse por una conocida prevalencia superior a la población general de hiperecogenicidad del núcleo lenticular en los pacientes con EP y parkinsonismos atípicos.<sup>141,142,165</sup> Se

trata de un dato interesante puesto que la mayoría de estudios con sonografía transcraneal en TE se han centrado sobre todo en la evaluación del área de SN.

En cuanto al subgrupo de pacientes con **AMS**, también en congruencia con lo descrito previamente por otros grupos,<sup>141,142,164,165</sup> se observó un tamaño de tercer ventrículo superior al de los otros subgrupos diagnósticos. La odds ratio de este marcador fue útil para discriminar entre el diagnóstico de AMS y el resto de pacientes ajustando por edad, sexo y tiempo de evolución (OR 16.3 (IC 95% 3.9-68.18),  $p=0.0001$ ). Asimismo, también en este subgrupo se observó una mayor frecuencia de hiperecogenicidad del núcleo lenticular, que apareció como predictor independiente del diagnóstico frente al resto (OR 3.4 (IC 95% 1.6-18.2),  $p=0.0001$ ). También en el subgrupo de pacientes con **PSP** se observó un aumento significativo del tamaño del tercer ventrículo, y aquí el marcador sonográfico aparecía con mayor claridad incluso que en los pacientes con AMS como marcador de riesgo para el diagnóstico de PSP (OR 192.9 (IC 95% 11.46-3246.72),  $p=0.0001$ ). Todos estos hallazgos son congruentes también con los datos publicados previamente por otros grupos.<sup>141,142,164,165</sup>

En el subgrupo de pacientes con **DCL**, sólo se observó un aumento significativo del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral comparado con el global del resto de pacientes (en DCL el tamaño fue de  $1.85 \pm 0.21$  vs  $1.78 \pm 0.98$  cm en el resto,  $p=0.048$ ). Este hallazgo resulta lógico teniendo en cuenta que, de todos los subgrupos diagnósticos estudiados, se trata de la etiología en la que existe una mayor atrofia cortical que se asocia a la demencia presente en estos pacientes. NO hubo diferencias con el resto de pacientes como grupo en ninguno de los otros hallazgos sonográficos. Se trata también de unos resultados relevantes en cuanto, para nuestro conocimiento, solo los grupos de D.Berg<sup>106</sup> y U.Walter<sup>125,170</sup> han analizado todas las variables sonográficas en pacientes con DCL; en dichos trabajos se analizó su rentabilidad diagnóstica frente al diagnóstico diferencial con EP con demencia pero no con respecto a un grupo heterogéneo de pacientes con temblor o parkinsonismo.

Finalmente, en el subgrupo de pacientes con **PS** se observaron menores áreas de SN hiperecogénica, (área de SN derecha OR -9.6 (IC 95% -12.72-2.7),  $p=0.0001$ ; área de SN izquierda OR -7.35 (IC 95% -7.41-2.7),  $p=0.007$ ),



asociándose este hallazgo de manera independiente al diagnóstico de PS. NO se detectaron diferencias en cuanto al resto de variables sonográficas estudiadas. Estos resultados también resultan congruentes con lo observado por otros autores<sup>151,152,162</sup> y resulta de nuevo relevante puesto que los trabajos publicados hasta la fecha han comparado este subgrupo de pacientes con EP, TE o con controles sanos pero no existen trabajos en los que se haya comparado este subgrupo de pacientes con un grupo heterogéneo de temblor y/o parkinsonismos atípicos, además de EP.

En el caso del diagnóstico de EP frente al resto, las **curvas ROC** mostraron un valor de corte de 0.255cm<sup>2</sup> en el lado derecho y 0.245cm<sup>2</sup> en el izquierdo como el más sensible (80.2% derecho, 78% izquierdo) y específico (91.4% derecho, 90.6% izquierdo) para predecir el diagnóstico de la EP con un área bajo la curva de 0.879 (IC 95% 0.83-0.929, p=0.0001) y 0.887(IC 95% 0.839-0.935, p=0,0001), respectivamente. Este valor se aproxima mucho al valor obtenido como percentil 90 en nuestro grupo control (SN derecha 0.245cm<sup>2</sup>, SN izquierda 0.24cm<sup>2</sup>) y al propuesto por otros autores (Stockner et al,  $\geq 0.24\text{cm}^2$ )<sup>115</sup> para equipos sonógrafos muy similares al nuestro como punto de corte para considerar un área de SN como patológica.

Al analizar el tamaño del tercer ventrículo, obtuvimos un valor de corte de 0.87cm (100% S, 89.4% E) y un área bajo la curva de 0.955 (IC 95% 0.919-0.992, p=0.0001) para predecir el diagnóstico de PSP frente al resto.

Al analizar el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral, obtuvimos un valor de corte de 1.84cm (100% S, 73.3% E) y un área bajo la curva de 0.868 (IC 95% 0.794-0.942, p=0.002) para predecir el diagnóstico de PSP frente al resto y un valor de corte de 1.94cm (100% S, 85.7% E) con un área bajo la curva de 0.926 (IC 95% 0.89-0.962, p=0.0001) para predecir el diagnóstico de AMS. Son medidas ambas superiores a los 17mm propuestos por otros autores como punto de corte patológico en individuos menores de 60 años y muy cercanas a los 20mm propuestos para mayores de 60 años.<sup>115</sup> En nuestro estudio no diferenciamos a los individuos en dos subgrupos en función de la edad, lo cual

hubiera resultado interesante para ver si, efectivamente, nuestras mediciones coincidían con las propuestas en la literatura.

El análisis mediante curvas ROC, especialmente el referente al tamaño ventricular, resulta también otro aspecto original pues no hemos hallado estudios publicados hasta la fecha en el que se emplee un análisis similar para el diagnóstico diferencial en un grupo heterogéneo de pacientes con temblor y/o parkinsonismos en la práctica clínica diaria de una consulta de trastornos del movimiento.

En base a nuestros resultados, la aplicación de la ultrasonografía transcraneal permitiría discriminar un grupo heterogéneo de pacientes con temblor y/o parkinsonismo procedente de la consulta diaria de una unidad de trastornos del movimiento, especialmente en base al área de SN hiperecogénica en el caso de la EP, TE y PS, en base a la ecogenicidad del núcleo lenticular en el caso de la AMS y en base al tamaño ventricular en el caso de AMS, PSP y DCL.

### ***7.2.3. Estudio sonográfico en un subgrupo de pacientes sin diagnóstico establecido***

Este es el trabajo que sin duda refleja de una manera más clara la respuesta a uno de los objetivos de la investigación recogida en la memoria de esta tesis, como es la utilidad de la sonografía transcraneal en el diagnóstico diferencial en un subgrupo heterogéneo de pacientes con temblor y/o parkinsonismo sin un diagnóstico claro en fases iniciales de la enfermedad. Tras una revisión exhaustiva de la literatura solo hemos encontrado un par de trabajos similares<sup>145,171</sup> en los que la muestra la conformaban pacientes con un parkinsonismo inicial, por lo que no corresponden exactamente al mismo perfil de pacientes que los analizados en nuestro trabajo, en el que se incluyen también pacientes cuya sintomatología era temblor y/o deterioro cognitivo. Además, en dichos estudios se analizaron todas las variables sonográficas

excepto la ecogenicidad de los núcleos del rafe y el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral, recogidas también en nuestra investigación.

En esta investigación hemos visto que, de la muestra inicial de 94 casos, un 82% presentó una ventana transtemporal ósea óptima que permitiera el estudio sonográfico, nuevamente en línea con lo descrito en la literatura, en que las cifras giran en torno al 80-95%<sup>106,113,115,163,165</sup>.

La edad media de la muestra fue de  $69 \pm 9.64$  años, con un 54.5% de varones y un tiempo medio de evolución de  $12.7 \pm 6.76$  meses. No se observaron diferencias entre los diferentes subgrupos diagnósticos en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución en el momento de la exploración sonográfica.

En el global de la muestra, el tamaño medio del área de SN hiperecogénica fue de  $0.21 \pm 0.1\text{cm}^2$  para el lado derecho y  $0.21 \pm 0.09\text{cm}^2$  para el izquierdo. Se trata de tamaños inferiores al punto de corte considerado como patológico en nuestro grupo control sano, lo cual resulta congruente con el hecho de que más del 50% de pacientes fueron diagnosticados al cabo de los 2 años de un TE (n=12) o un PS (n=30), patologías ambas en las que se han descrito áreas de SN normales.<sup>141,142,151,152,162</sup>

Tras aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, observamos que los pacientes que evolucionaron hacia el diagnóstico de una EP presentaban en una fase inicial áreas de **SN hiperecoica** significativamente mayores que el resto de los parkinsonismos atípicos o secundarios (SN derecha  $0.32 \pm 0.11\text{cm}^2$ ,  $p=0.007$ ; SN izquierda  $0.29 \text{cm}^2 \pm 0.11\text{cm}^2$ ,  $p=0.024$ ). Ningún paciente con TE, Distonía o FXTAS o de los no diagnosticados presentó una SN hiperecogénica. El **núcleo lenticular hiperecoico** fue significativamente más frecuente en Distonía (100%), MSA(100%) y DCL(40)  $p=0.003$ . No obstante, dado que las n en algunos subgrupos fueron tan limitadas (en alguno fue de 1), esta diferencia debe tomarse con cautela. Todos son resultados esperables según lo constatado por otros autores<sup>141,142,145,164,165,170,171</sup> y por nuestro propio grupo en la investigación número 2 de esta tesis doctoral. Los **núcleos del rafe** aparecieron más frecuentemente hipoecoicos en PSP (2(100%)) y PS (8(26.7%)),  $p=0.029$ . Desconocemos el significado que este hallazgo puede tener en esos

casos; se sabe que la hipoecogenicidad del rafe está relacionada con la presencia de depresión<sup>118,119</sup> pero no evaluamos la prevalencia de dicho síntoma en nuestra muestra de pacientes.

En cuanto a la **rentabilidad diagnóstica**, el análisis de la SN hiperecogénica mostró una mayor rentabilidad para el diagnóstico diferencial de la EP vs TE (sensibilidad 82.3%, especificidad 83.3%, valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 80%). Se trata de cifras muy similares a las descritas en la literatura<sup>145,165</sup>

El análisis del tamaño del tercer ventrículo mostró una rentabilidad diagnóstica aceptable y similar para el diagnóstico diferencial entre los parkinsonismos atípicos y la EP (S 75%, E 82.3%, VPP 66.7%, VPN 87.5%) o entre los parkinsonismos atípicos y el resto de pacientes (S 75%, E 83%, VPP 37.5%, VPN 96.1%). De nuevo son cifras congruentes con lo descrito en la literatura.<sup>145,165</sup>

La rentabilidad diagnóstica del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral fue mayor en el diagnóstico diferencial entre los parkinsonismos atípicos y la EP (S 75%, E 88.2%, VPP 75%, VPN 88.2%) y entre los parkinsonismos atípicos y el resto de pacientes (S 75%, E 83%, VPP 37.5%, VPN 96.1%). En este caso, no disponemos de datos publicados al respecto hasta la fecha con los que poder establecer una comparación.

Al analizar la hiperecogenicidad del núcleo lenticular se observó una elevada especificidad para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos atípicos frente a la EP (S 62.5%, E 94.1%, VPP 83.3%, VPN 84.2%) o frente al resto de pacientes (S 62.5%, E 94.9%, VPP 62.5%, VPN 94.9%). Las cifras son también muy similares a las descritas por Alonso y colaboradores en un trabajo reciente.<sup>165</sup>

La ecogenicidad del rafe no aportó suficiente rentabilidad diagnóstica en ningún caso.

#### 7.2.4. Limitaciones de la investigación número 1

Entre las principales limitaciones de este trabajo señalaríamos que el diagnóstico clínico de los diferentes subgrupos fue establecido en base a los criterios diagnósticos de consenso internacional y no disponemos de una confirmación anatomopatológica de dicho diagnóstico (considerada el *gold estándar* para el diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas). En nuestro favor destaca el hecho de que el diagnóstico haya sido realizado por neurólogos expertos en trastornos del movimiento, aunque debemos asumir que aún en ese caso según la literatura puede haber un error de hasta el 20-25%<sup>13</sup>.

Asimismo, aunque en algunos casos el diagnóstico se complementó con pruebas de neuroimagen funcional (SPECT para estudiar la vía dopaminérgica presináptica o SPECT de inervación miocárdica), no se analizaron los hallazgos sonográficos en relación a estas pruebas debido a que se consideró que el número de pacientes que disponía de ellas era limitado como para poder extraer conclusiones al respecto. Se trata de pruebas con cierta invasividad, que requieren de un largo tiempo de ejecución y con un determinado coste económico que hace que no sean aplicables en todos los casos. Sin duda el haber analizado este aspecto hubiera incrementado la consistencia de nuestros resultados, por lo que consideramos que podría ser uno de los objetivos a desarrollar en una nueva línea de investigación.

A pesar de que el explorador que realizó la ecografía transcraneal era ciego en ese momento a los datos clínicos de los pacientes, es evidente que algún signo hipercinético como el temblor o bien un trastorno de la marcha pudieron estar presentes en el momento de la prueba. Para intentar minimizar este inconveniente, los datos sonográficos fueron guardados y analizados posteriormente en ausencia de los pacientes.

En algunos subgrupos diagnósticos del estudio con pacientes sin diagnóstico inicial claro, la n de pacientes se limitó a 1 o 2, por lo que es difícil extraer conclusiones.

Finalmente, en el trabajo realizado en el grupo de pacientes con diagnóstico ya establecido en el momento de realizar la ecografía transcraneal, en algunos casos el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la realización

de la prueba fue bastante largo, lo que podría reducir el valor diagnóstico de la técnica pues es precisamente en fases iniciales de la enfermedad donde el diagnóstico diferencial es más complejo y podría tener una mayor utilidad. El objetivo del estudio en ese grupo de pacientes con un diagnóstico claro fue el de establecer, en nuestro propio laboratorio sonográfico, unos puntos de corte y características ecográficas determinadas que pudiéramos utilizar de manera fiable en otros pacientes para un diagnóstico diferencial en fases más precoces. Para explorar el valor diagnóstico de la técnica en fases iniciales de la enfermedad se llevó a cabo la tercera investigación recogida dentro de este primer trabajo discutido.

### 7.3. INVESTIGACIÓN 2: ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LA EP Y ALGUNOS PARÁMETROS CLÍNICOS

Uno de los principales propósitos de este segundo trabajo fue el de identificar si alguna de las variables sonográficas podía ser útil como marcador de una mayor gravedad de la sintomatología motora, si podían ayudar a discriminar el predominio de una sintomatología motora específica con respecto al resto o si podían ayudar a identificar diferentes subtipos clínicos de EP en función de la presencia o no de una serie de síntomas tales como las complicaciones motoras (fluctuaciones y/o discinesias), alucinaciones visuales, trastorno de conducta durante el sueño REM, hiposmia o síntomas depresivos.

#### 7.3.1. *Análisis de la SN*

Los primeros resultados de este trabajo confirman la evidencia previa de que los pacientes con EP presentan una hiperecogenicidad de la SN en más del 90% de casos<sup>105,132,133,163</sup> (en nuestro estudio, 94.4%) y que ésta es habitualmente asimétrica<sup>133,160</sup> (88.3% casos según nuestros resultados). Los valores medios del área de SN fueron similares a los objetivados en el trabajo anterior tanto en el grupo de pacientes con EP con diagnóstico ya establecido como en el grupo de pacientes sin diagnóstico inicial que acabaron siendo diagnosticados de EP (SN derecha  $0.32 \pm 0.08 \text{ cm}^2$ , SN izquierda  $0.30 \pm 0.09 \text{ cm}^2$ ). También son similares a los constatados por autores que empleaban ecógrafos donde el punto de corte patológico se establecía en  $\geq 0.24 \text{ cm}^2$ , como es nuestro caso.<sup>115</sup>

A diferencia de lo que está descrito en población general no hemos detectado una correlación entre el área de SN y la edad<sup>163,167</sup>, hecho que también ha sido constatado por otros autores en pacientes con EP y que se cree que es debido a que el efecto de la fisiopatología de la propia enfermedad sobre este marcador sonográfico es superior al efecto de la edad descrito en otros trabajos en la población general.<sup>163,170</sup> También en línea con otras publicaciones, observamos una ausencia de correlación entre el área de SN y el tiempo de

evolución de la enfermedad.<sup>126,108,109</sup> En un trabajo de seguimiento a 5 años de pacientes con EP dirigido por D.Berg y su grupo<sup>172</sup>, se constató que el área de SN hiperecogénica se mantiene estable en el tiempo, lo que puede estar indicando que no es un reflejo directo de la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, congruente también con la ausencia de correlación demostrada por otros autores entre esta variable sonográfica y el grado de déficit dopaminérgico nigroestriatal medido por SPECT.<sup>132,160,173</sup> Es más, son ya varios los trabajos<sup>106,109,115,140</sup> en los que se ha descrito que la presencia de una SN hiperecogénica en sujetos sanos, en algunos asociando también otros síntomas no motores premotores descritos en la EP como la hiposmia, el trastorno de conducta del sueño REM o la depresión<sup>121,126,138,139,140,146</sup>, se asocia con alteraciones en la vía dopaminérgica nigroestriada presináptica medida por SPECT o PET y con un incremento del riesgo de desarrollo de la EP de hasta 20.6 veces superior al de la población general.<sup>139,140</sup>

Tampoco hemos detectado una correlación entre el área de SN hiperecogénica y el tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras. Éste último se trata de un dato novedoso hasta donde conocemos, pues ningún grupo ha explorado este campo. Sólo el grupo de Walter ha demostrado que los pacientes con EP de inicio precoz y los pacientes con fluctuaciones motoras presentan áreas de SN hiperecogénica significativamente mayores<sup>160</sup> pero no se llegó a analizar qué ocurría en los pacientes que desarrollaban dichas complicaciones de manera más precoz.

Al analizar si existía alguna correlación con la gravedad de la sintomatología motora (cuantificada en base a las escalas UPDRS-III total y Hoehn y Yahr en nuestro caso), detectamos una correlación con la puntuación en la escala UPDRS-III contralateral al área que estábamos midiendo (área SN derecha y UPDRS-III izquierda  $r=0.405$ ,  $p=0.019$ ; área SN izquierda y UPDRS-III derecha  $r=0.418$ ,  $p=0.015$ ), aunque no hubo ninguna correlación con la puntuación total de la escala. También encontramos una correlación positiva con el estadio Hoehn y Yahr (área SN derecha  $r=0.353$ ,  $p=0.024$  y área SN izquierda  $r=0.479$ ,  $p=0.003$ ). En uno de sus primeros trabajos, el grupo de Becker y colaboradores<sup>174</sup> ya sugirió una posible correlación entre el área de SN



hiperecogénica y la gravedad de la enfermedad, si bien ésta no se valoró con las escalas UPDRS-III o Hoehn y Yahr sino que se empleó la escala de severidad de Columbia (CURS) (escala que no suele emplearse en los estudios de investigación en la EP) y la dosis total diaria de levodopa equivalente (que no siempre es útil para gradar la severidad clínica pues no considera el notable impacto funcional de síntomas levodoparresistentes como la sintomatología axial, equilibrio y marcha). La correlación con las puntuaciones contralaterales al lado en el que se está midiendo el área de SN es congruente con lo referido por otros autores; el grupo de Walter objetivó que los tamaños medios de área de SN hiperecogénica eran superiores en el lado contralateral que en el ipsilateral al lado más afecto.<sup>160</sup> La ausencia de correlación con la puntuación total en la escala UPDRS-III es congruente con lo referido por otros autores<sup>132,160</sup>, aunque en estos casos no se exploró el efecto sobre la escala Hoehn y Yahr, escala que probablemente refleja de una manera más fiel la progresión de la enfermedad ya que permite clasificarla en diferentes estadios evolutivos.

Al desglosar la escala UPDRS-III por ítems (temblor, rigidez, bradicinesia, marcha, axial) no encontramos ninguna correlación significativa con el área de SN. Hasta donde hemos podido revisar, no existe ningún trabajo en el que se haya analizado esta correlación desglosando la escala UPDRS-III por ítems. En este aspecto sólo destaca el estudio ya mencionado del grupo de Walter y colaboradores;<sup>160</sup> ellos subdividieron a sus pacientes con EP en tres subgrupos clínicos en función de las puntuaciones en dicha escala (fenotipo rígido-acinético, fenotipo tremórico o fenotipo mixto) y detectaron áreas de SN hiperecogénica significativamente superiores en los dos primeros subgrupos. Aunque en base a éste y algún trabajo previo no es posible afirmar que el área de SN hiperecogénica ayude a discriminar entre diferentes fenotipos motores de EP,<sup>132,160</sup> los estudios anatomopatológicos sí han mostrado una mayor denervación en el área ventrolateral de la SN pars compacta en el fenotipo rígido-acinético,<sup>175,176</sup> lo que podría apoyar esta hipótesis.

Aunque en el desglose por ítems no es posible encontrar una relación entre el área hiperecogénica de SN y un síntoma motor en concreto, la correlación detectada con la puntuación en la escala Hoehn y Yahr nos podrían conducir a hipotetizar que un mayor tamaño de área de SN hiperecogénica,

además de un marcador de riesgo de vulnerabilidad de la vía dopaminérgica nigroestriada en población general, nos puede estar reflejando en la EP una posible mayor severidad motora, con independencia de la edad o el tiempo de evolución.

### 7.3.2. Análisis del tamaño ventricular

A nivel cualitativo, al analizar el tamaño ventricular se observó que sólo un 10 % de casos presentaban un aumento patológico de tamaño del tercer ventrículo y un 20% de casos mostraron un aumento patológico de tamaño del asta frontal del ventrículo lateral, de nuevo en línea con lo referido por otros autores.<sup>106,132,,146,160</sup>

En nuestro caso, al igual que ha sido propuesto por otros autores,<sup>115,122,166,167</sup> también encontramos una correlación significativa entre la edad y el tamaño del tercer ventrículo ( $r=0.248$ ,  $p=0.038$ ) y el del asta frontal del ventrículo lateral ( $r=0.252$ ,  $p=0.04$ ). Al igual que ocurrió con el área de SN, tampoco se detectó ninguna correlación entre el tamaño ventricular y el tiempo de evolución o el tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras, dato para nuestro conocimiento no explorado por ningún otro autor hasta la fecha.

Al analizar si existía alguna correlación con la gravedad de la sintomatología motora (cuantificada en base a las escalas UPDRS-III total y Hoehn y Yahr), solo en el caso del tamaño del asta frontal del ventrículo lateral encontramos una correlación débil con la puntuación UPDRS-III total ( $r=0.353$ ,  $p=0.027$ ) y el estadio Hoehn y Yahr ( $r= 0.482$ ,  $p=0.001$ ). Este dato también resulta consistente con lo objetivado en algún trabajo previo<sup>160</sup> en cuanto a la UPDRS-III total, si bien en nuestro caso puede estar artefactado por el efecto de la edad.

En el desglose por ítems de la escala UPDRS-III, observamos una correlación algo más fuerte entre el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral y los ítems referentes a la marcha ( $r=0.429$ ,  $p= 0.009$ ) y a la sintomatología axial ( $r=0.515$ ,  $p=0.001$ ). Es la primera vez, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, que se describe esta correlación y que resulta lógica si se considera que existen estudios que han demostrado una importante implicación

del lóbulo frontal y sus conexiones subcorticales en el control del equilibrio y la marcha en la EP.<sup>177,178</sup>

### **7.3.3. Análisis de la ecogenicidad de los núcleos del rafe**

En un primer análisis cuantitativo, observamos que un 27.4% de pacientes con EP presentaba una hipoecogenicidad del rafe, un porcentaje muy similar al referido previamente por otros autores.<sup>118,132,160</sup>

Los pacientes con hipoecogenicidad de los núcleos del rafe presentaron edades medias significativamente superiores al resto ( $70.48 \pm 6.34$  vs  $66.22 \pm 9.07$ ,  $p=0.038$ ). No tenemos constancia de que otros autores hayan observado el mismo fenómeno y pensamos que posiblemente se deba a la relación conocida (y observada también en nuestra investigación) entre la hipoecogenicidad del rafe y la presencia de síntomas depresivos. Varios autores han constatado que la edad avanzada es un factor de riesgo para depresión también en los pacientes con EP.<sup>179,180</sup>

No observamos diferencias significativas en cuanto al tiempo de evolución o tiempo hasta el inicio de complicaciones motoras entre los pacientes que presentaban hipoecogenicidad del rafe y los que no.

Al analizar las puntuaciones en la escala UPDRS-III, no observamos diferencias ni en las puntuaciones totales ni en el desglose por ítems entre los pacientes que presentaban hipoecogenicidad del rafe y los que no, aunque sí observamos diferencias en las puntuaciones en el estadio Hoehn y Yahr ( $3.02 \pm 1.32$  vs  $2.12 \pm 1.27$ ,  $p=0.008$ ). Creemos que este resultado podría estar en relación a que la prevalencia de depresión es más alta en pacientes en estadios avanzados y con una mayor severidad y/o progresión de la enfermedad<sup>179,180</sup> y, como ya hemos comentado, la hipoecogenicidad de los núcleos del rafe se ha relacionado con la presencia de depresión tanto en la población general como en la EP.

#### 7.3.4. Análisis de la ecogenicidad del lenticular

En nuestra serie, solo un 6.8% de pacientes mostraron hiperecogenicidad del lenticular, porcentaje algo inferior a lo descrito en la literatura, que se aproxima al 8-15%.<sup>132,160,165</sup>

En el grupo de pacientes que la mostraron se observó una media de tiempo de evolución de la enfermedad en meses significativamente superior al resto ( $123.43 \pm 50.09$  vs  $58.95 \pm 56.04$ ,  $p=0.003$ ), hallazgo consistente con los resultados del grupo de Walter.<sup>160</sup> NO se observaron diferencias en cuanto a edad, sexo o tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras.

También en línea con lo referido por otros grupos,<sup>132,160</sup> observamos que los pacientes con hiperecogenicidad lenticular tendían a mostrar puntuaciones más altas aunque sin alcanzar la significación estadística en la escala UPDRS-III total. Al realizar el desglose por ítems, también había una tendencia a puntuaciones superiores sin alcanzar la significación estadística en los ítems referentes a rigidez y bradicinesia. Consideramos que esta tendencia debería explorarse más a fondo con un mayor tamaño muestral puesto que podría ir en línea con el mayor predominio de hiperecogenicidad lenticular detectado por el grupo de Walter en el fenotipo rígido-acinético<sup>160</sup> y con la constatación por otros autores de la relación entre los síndromes rígido-acinéticos y lesiones palidales<sup>181</sup> o con el posible papel del globo pálido en la evolución de la sintomatología rigido-acinética en la EP.<sup>182</sup> Las puntuaciones sí fueron significativamente superiores a los pacientes sin hiperecogenicidad lenticular en la escala Hoehn y Yahr ( $3.71 \pm 1.22$  vs  $2.36 \pm 1.34$ ,  $p=0.008$ ).

#### 7.3.5. Análisis por subgrupos clínicos

El grupo de pacientes con **complicaciones motoras** presentó un mayor tiempo de evolución que el grupo que no presentaba complicaciones ( $67.82 \pm 7.28$  vs  $38.61 \pm 36.44$ ,  $p=0.0001$ ), dato congruente teniendo en cuenta que las complicaciones motoras suelen aparecer en la mayoría de pacientes a partir de

los 5 años de evolución de la enfermedad. No se observaron diferencias con el resto de pacientes en cuanto a edad o sexo.

Los pacientes con complicaciones motoras presentaron áreas de SN hiperecogénica (en  $\text{cm}^2$ ) significativamente superiores (SN derecha  $0.37 \pm 0.08$  vs  $0.3 \pm 0.08$ ,  $p=0.006$ ; SN izquierda  $0.35 \pm 0.07$  vs  $0.28 \pm 0.09$ ,  $p=0.017$ ). También presentaron de manera más frecuente una hiperecogenicidad del núcleo lenticular (6 (31%) casos vs 1 (2%),  $p=0.001$ ). Ambos son datos consistentes con los reportados por otros grupos,<sup>132,160</sup> en el caso del área de SN podría estar indicando de nuevo que podría comportarse como un marcador de mayor severidad motora. En nuestro caso no podemos extraer conclusiones con respecto a la ecogenicidad del lenticular en este sentido ya que el número de pacientes que la presentaron en nuestra se

No se observaron diferencias entre los pacientes con **alucinaciones visuales** y el resto de pacientes en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución. Los pacientes con alucinaciones visuales presentaron mayor tamaño del tercer ventrículo ( $0.68\text{cm} \pm 0.38$  vs  $0.38 \pm 0.29$ ,  $p=0.032$ ) y del ventrículo lateral ( $2.63 \pm 0.31$  vs  $1.63 \pm 0.3$ ,  $p=0.048$ ). Al realizar el análisis multivariante de regresión logística binaria ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y estadio Hoehn y Yahr, el tamaño del tercer ventrículo seguía apareciendo como predictor independiente de la presencia de alucinaciones visuales (OR 6.40 [1.61-6.82],  $p=0.039$ ). Este dato podría justificarse por la asociación ya descrita por nuestro propio grupo<sup>126</sup> y por otros autores<sup>146,160</sup> entre el tamaño ventricular y el riesgo de demencia, incluso en población general.

En el subgrupo de pacientes con **trastorno de conducta durante la fase REM del sueño**, no se detectaron diferencias con respecto al resto de pacientes ni en cuanto a edad, sexo, tiempo de evolución o tiempo hasta el desarrollo de complicaciones motoras ni con respecto a ninguna de las variables sonográficas estudiadas.

Los pacientes con **hiposmia** no mostraron diferencias en cuanto a edad, sexo ni tiempo de evolución con respecto al resto de pacientes, pero sí presentaron un aumento significativo del tamaño del asta frontal del ventrículo

lateral ( $1.51 \pm 0.54$  vs  $1.24 \pm 0.39$ ,  $p=0.044$ ). Aunque está muy estudiada la relación entre el área de SN hiperecogénica y la hiposmia tanto en población general como en la EP<sup>183,184</sup>, no se ha explorado hasta donde llegamos a conocer la asociación entre este síntoma no motor y el tamaño del ventrículo lateral en la EP. Se ha descrito una asociación entre los cambios en la función olfatoria y el declive cognitivo<sup>185</sup> y, como ya hemos comentado, se ha descrito también una asociación entre el tamaño ventricular y el desarrollo de demencia.<sup>126</sup> No se observaron diferencias significativas con respecto a los que no presentaban trastorno de la olfacción en ninguna de las otras variables sonográficas estudiadas.

Entre los pacientes con **depresión**, no hubo diferencias en edad, sexo o tiempo de evolución. Como era de esperar en base a lo descrito previamente en la literatura científica,<sup>118,132,160</sup> se observó una mayor frecuencia de hipoecogenicidad del rafe ( $57.14\%$  vs  $32.56\%$ ,  $p=0.003$ ) y una tendencia a un mayor tamaño del asta frontal del ventrículo lateral (en cm) ( $1.47 \pm 0.5$  vs  $1.25 \pm 0.5$ ,  $p=0.052$ ). No se observaron diferencias con el resto de pacientes en las otras variables sonográficas analizadas. En el análisis multivariante ajustando por edad, sexo, tiempo de evolución, UPDRS-III total y estadio Hoehn y Yahr se mantuvo la asociación independiente entre hipoecogenicidad del rafe y depresión (OR 1.5 [1.02-6.1],  $p=0.017$ ) y una tendencia con respecto a que el tamaño del asta frontal del ventrículo lateral se asociara a la presencia de síntomas depresivos (OR 9.6 [0.99-92.63],  $p=0.05$ ). Esta última asociación podría explicarse por el hecho de que la depresión es un síntoma que se presenta de manera más frecuente en pacientes con EP y deterioro cognitivo<sup>185</sup> y, como hemos visto, se ha descrito una correlación entre el tamaño del ventrículo lateral y la presencia de deterioro cognitivo.<sup>126,146,160</sup>

Los pacientes que refirieron **antecedentes familiares de EP** fueron comparables al resto tanto en las variables clínicas como en las sonográficas analizadas.

### **7.3.6. Limitaciones de la investigación número 2**

Sin duda una de las grandes limitaciones de este trabajo es el modo de obtención de las puntuaciones en las escalas UPDRS-III y Hoehn y Yahr. Aunque en la mayoría de trabajos publicados hasta la fecha la recogida se ha llevado a cabo en situación de OFF medicación, dado que nuestra investigación se enmarcaba dentro de la práctica clínica diaria esto no siempre fue posible. Asimismo, debemos tener en cuenta que también se incluyeron pacientes no fluctuantes y, por tanto, estimamos que en estos casos en concreto no se observarían muchas variaciones entre las puntuaciones en OFF y ON medicación. A favor nuestro debemos señalar que la evaluación mediante estas escalas fue siempre realizada por neurólogos expertos en trastornos del movimiento, ciegos a los resultados del estudio sonográfico.

Del mismo modo, por tratarse de una investigación llevada a cabo en práctica asistencial diaria, la recogida de las variables clínicas referentes a la presencia de complicaciones motoras, alucinaciones visuales, trastorno de conducta durante el sueño REM, hiposmia o depresión se realizó en base a interrogatorio dirigido al paciente y/o familiar/cuidador o bien en base a los datos registrados en la historia clínica. No fue posible la evaluación mediante escalas dirigidas y específicas para valorar síntomas no motores dado que dicha evaluación con escalas no suele realizarse en la práctica rutinaria asistencial; sin duda sería interesante intentar reproducir estos resultados con una evaluación exhaustiva mediante escalas específicas para esta sintomatología.

#### **7.4. INVESTIGACIÓN 3: UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL PARA LA COMPROBACIÓN POSTOPERATORIA PRECOZ DE UN ADECUADO IMPLANTE DE ELECTRODOS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL NÚCLEO SUBTALÁMICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. COMPARACIÓN CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN CONVENCIONAL**

##### **7.4.1. *Discusión de resultados***

Nuestros hallazgos confirman que la sonografía transcraneal es un método fiable, fácilmente manejable, no invasivo y de bajo coste económico que permite la identificación de ciertas estructuras anatómicas ecogénicas y la medición de las posiciones de los electrodos de ECP en el STN, dando soporte a su uso como guía adicional para la implantación de electrodos.<sup>143,144,159,187</sup>

Uno de los factores clave para el éxito de la cirugía de estimulación cerebral profunda es la precisión en el implante de los electrodos de estimulación en la diana deseada. Ésta debe ser milimétrica al tratarse de estructuras de muy reducido tamaño y estar contiguas a estructuras en las que, en caso de un implante erróneo, podrían aparecer efectos secundarios indeseables. La localización de la diana terapéutica puede realizarse mediante método directo, localizando directamente la estructura anatómica seleccionada como diana sobre una RM 3T, o bien mediante cálculo indirecto tras la fusión de imágenes de TC y RM y tomando como referencia anatómica las comisuras anterior, posterior y punto medio intercomisural. Con el segundo sistema, en ocasiones pueden ser necesarias varias correcciones en las coordenadas inicialmente calculadas en función de los datos obtenidos con el microrregistro intraoperatorio y la respuesta intraoperatoria a la microestimulación. Además, pueden producirse discrepancias entre el objetivo inicial seleccionado (ya sea a través de método directo o cálculo indirecto) y la ubicación final del electrodo implantado (hasta varios milímetros), causadas principalmente por el desplazamiento cerebral caudal habitual durante la intervención, pero también



pueden producirse en el postoperatorio debido a un retraso en el desplazamiento cerebral o a una complicación cerebral intra/postoperatoria.<sup>188,189,190</sup> La TC se utiliza con frecuencia para evaluar la localización de las derivaciones, cuando se produce un resultado postoperatorio deficiente o un deterioro neurológico inesperado, pero tiene las desventajas de la exposición a la radiación y los artefactos de imagen causados por las partes metálicas del electrodo. El uso de la RM con neuroestimuladores puede conllevar un riesgo de calentamiento del electrodo y las interacciones del campo magnético con la corriente eléctrica inducida podrían conducir a la interrupción funcional del dispositivo implantado. Hoy en día se dispone de dispositivos de neuroestimulación con compatibilidad para el estudio con RM, pero para ello es necesario seguir las directrices específicas del fabricante y las restricciones técnicas para poner los dispositivos en un estado condicional de RM, y no todos los equipos de ECP presentan compatibilidad con todos los equipos de RM.

De acuerdo con nuestros resultados, la sonografía transcraneal es una técnica de neuroimagen que podría proporcionar información temprana y precisa de la ubicación de los electrodos, muy similar a la que se obtiene con las técnicas de neuroimagen convencional (TC/RM). En comparación con éstas, la sonografía transcraneal supone una ventaja en cuanto a una menor invasividad por la exposición no ionizante del paciente, mejor disponibilidad en cuanto a movilización de los pacientes (puede realizarse a la cabecera de éstos), menor duración del tiempo de exploración, menor corrupción por los movimientos del paciente y menor coste económico. En combinación con otras técnicas de neuroimagen y con la evaluación electrofisiológica y clínica, puede contribuir a aumentar la fiabilidad y seguridad de la monitorización per y postoperatoria de los pacientes.

El uso de la sonografía transcraneal para monitorizar el posicionamiento de los electrodos intracraneales en los procedimientos de ECP está respaldado por varios estudios publicados hasta la fecha<sup>143,144,159,187</sup>. La ecografía transcraneal peroperatoria para la colocación de electrodos de ECP en el STN en un paciente con EP mostró una fácil visualización del electrodo y también permitió comprobar la posición de la arteria cerebral posterior con respecto al

mismo.<sup>187</sup> En un estudio más reciente,<sup>191</sup> utilizando un equipo de ecografía transcraneal más contemporáneo en comparación con el estudio mencionado anteriormente, los investigadores no sólo visualizaron el electrodo de ECP, sino también los microelectrodos estrechamente ubicados utilizados para la detección de la trayectoria óptima del electrodo. Por lo tanto, la sonografía transcraneal se ha propuesto como una opción interesante a considerar para su uso intraoperatorio como herramienta complementaria. En este sentido, nuestro grupo apenas presenta experiencia en cuanto a la monitorización peroperatoria debido principalmente a las dificultades para colocar el transductor con el marco de estereotaxia colocado en el cráneo del paciente y sin interferir en el campo quirúrgico.

El interés de nuestro trabajo ha sido el de corroborar la utilidad de la técnica en la comprobación postoperatoria precoz de los electrodos implantados en el STN estableciendo una comparación con las técnicas de neuroimagen convencional. Hasta donde sabemos, no se han realizado mediciones específicas sobre la posición de los electrodos mediante sonografía transcraneal comparándolas con las coordenadas obtenidas por neuronavegación y fusión de imágenes de TC/RM. En nuestro caso, hemos realizado una comparación numérica directa entre las técnicas para aumentar la fiabilidad del estudio.

Hemos encontrado una alta correlación significativa entre ambas técnicas en el plano axial y un valor de corte sensible y específico para predecir la presencia del extremo distal del electrodo dentro de la SN para el plano coronal. Walter y colaboradores mostraron que la posición de la punta del electrodo se evaluó con una precisión notablemente alta en el eje medial-lateral (distancia de la punta del electrodo de estimulación cerebral profunda al tercer ventrículo ( $r = 0,99, p < 0,001$ )).<sup>144</sup>

#### **7.4.2 Limitaciones de la investigación número 3**

En nuestro estudio, reconocemos que los cortes de TC postoperatorios son bastante gruesos, lo que podría potencialmente limitar la fusión de imágenes de TC/RM y conducir a un error en la ubicación del extremo distal del electrodo

cuando se revise en la RM. Los cortes más finos pueden mejorar la fiabilidad de las mediciones, pero desafortunadamente, en nuestro centro sólo tenemos disponibilidad del equipo mencionado en los materiales y métodos. No obstante, hemos utilizado este protocolo de imágenes de control pre y postoperatorio en estimulación magnética transcraneal en los últimos 10 años con resultados clínicos óptimos en más del 80% de los pacientes.

Otra de las limitaciones de este trabajo es que no ha sido posible realizar una estimación del tamaño del artefacto de los electrodos con fantasmas de cráneo humano, tal y como ha realizado el grupo de Walter y colaboradores, debido a los limitados recursos disponibles, por lo que no fue posible diferenciar entre las posiciones "virtuales" y "verdaderas" de los extremos de los electrodos. Utilizando el centro ecogénico de la punta de plomo del electrodo, podríamos asumir que alguno de los electrodos incluidos sonográficamente como dentro de la SN (un 24%) podrían estar fuera de la misma, ya que históricamente nuestro grupo ha obtenido resultados clínicos satisfactorios en más del 80% de los pacientes intervenidos. Sin embargo, no se han analizado datos acerca de la respuesta clínica y su posible correlación con los datos sonográficos. En su defecto, se intentó correlacionar las mediciones ecográficas con las mediciones de CT/MRI para aumentar la fiabilidad y consistencia de los resultados.

Finalmente, una de las limitaciones más importantes de nuestro análisis sonográfico fue la imposibilidad para obtener mediciones del plano sagital debido a la oblicuidad del transductor y a la ausencia de adecuadas referencias anatómicas ecogénicas. Esta limitación también fue considerada en otro trabajo, detectándose que la sonografía transcraneal no era tan sensible en la dirección anteroposterior y, por lo tanto, podría ser menos preciso en este eje en comparación con las técnicas de neuroimagen convencional (TC y RM).<sup>192</sup> Los errores en la colocación de los electrodos podrían ocurrir precisamente en esa localización anteroposterior, por lo que se propone la sonografía transcraneal como una herramienta complementaria adicional, que no única, para aumentar la precisión en la comprobación postoperatoria precoz que puede ayudar a confirmar los desplazamientos laterales o verticales de los electrodos.

Desde el punto de vista de las medidas de seguridad hemos comprobado

que los parámetros eléctricos de estimulación en estos 15 pacientes no se han alterado al aplicar el ecógrafo, lo que confirma los hallazgos anteriormente descritos por otro grupo de trabajo.<sup>191</sup> Ninguno de los pacientes reportó un cambio en sus síntomas neurológicos o cualquier incomodidad durante la aplicación del TCS, tampoco se encontraron cambios neurológicos durante los 7 días de seguimiento intensivo después de las investigaciones. Walter y colaboradores no detectaron ningún aumento de la temperatura del plomo de los electrodos tras el estudio con sonografía transcraneal durante 30 minutos usando un fantasma de cráneo, lo que sería aún menos probable que ocurra a nivel intracerebral, considerando la intensa perfusión sanguínea del cerebro y por lo tanto la efectiva disipación del calor. Nuestra investigación, junto con la de los autores referidos, confirma que los pacientes portadores de electrodos de estimulación cerebral profunda presentan una buena tolerancia al estudio mediante ultrasonografía transcraneal.<sup>191</sup>

Es necesario realizar más estudios para mejorar las limitaciones de la técnica y confirmar aún más su utilidad, así como para evaluar y confirmar sus aplicaciones en otras dianas terapéuticas de estimulación cerebral profunda, no solo en EP sino también en otras patologías que también tienen indicación para la técnica quirúrgica.

## 7.5. INVESTIGACIÓN 4: HALLAZGOS POR SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Hasta la fecha, las investigaciones llevadas a cabo han mostrado un sustrato neurobiológico diferencial con cambios en algunas estructuras cerebrales y en la conectividad en los individuos con SGT.<sup>75,78</sup> Varios estudios con imágenes de RM volumétrica<sup>77</sup> y funcional<sup>78,79</sup> y PET<sup>80</sup> apoyan la hipótesis de que también hay anomalías en el desarrollo neurológico de los ganglios basales. Parecen desempeñar un papel importante en la enfermedad, ya que los tics están presentes en otros trastornos de los ganglios basales y los modelos animales con lesiones en los ganglios basales también desarrollan tics. Los estudios de RM volumétrica y RM con secuencias de DTI<sup>79</sup> han descrito la existencia de una menor densidad neuronal y de una serie de cambios en los ganglios basales, principalmente en el núcleo caudado y lenticular, corroborada por los escasos estudios postmórtem realizados en esta enfermedad. Otras investigaciones llevadas a cabo con SPECT<sup>78,79</sup> y PET<sup>80</sup> han identificado un descenso del metabolismo y en la actividad en situación basal a nivel de núcleos caudado, tálamo y lenticular en SGT comparados con sujetos sanos. Las pruebas de neuroimagen y los estudios con modelos animales sugieren que todos esos cambios provocan una disfunción en los circuitos corticoestriado-talamocorticales que es clave para el desarrollo de la enfermedad.

A pesar de estos hallazgos, las técnicas convencionales de neuroimagen estructural como la TC o la RM no permiten detectar cambios morfológicos específicos en los cerebros de los pacientes con SGT.

Por otro lado, la aplicabilidad de la sonografía transcraneal no ha sido explorada hasta ahora en el campo de los tics y el SGT. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio piloto para evaluar la utilidad de la técnica en el estudio de esta patología. Una de las fortalezas de este trabajo ha sido, además, el comparar los resultados de este grupo de pacientes con un grupo control sano apareado por edad y sexo.

### 7.5.1. Análisis de las variables sonográficas de manera global en TS

En la muestra global del estudio se han detectado un 18.4% de casos con ventana transtemporal subóptima que impedía el estudio a su través. Este dato está en concordancia con los porcentajes recogidos en la literatura científica,<sup>106,113,115</sup> pero no deja de ser relevante en cuanto la edad media de nuestros pacientes ( $34.33 \pm 16.11$  años) y controles ( $34.37 \pm 15.66$  años) es inferior a la edad habitual en los estudios publicados, ya que éstos se han centrado principalmente en pacientes con EP, TE y parkinsonismos atípicos, enfermedades con importante relación con el envejecimiento. A pesar de la edad inferior, observamos que el porcentaje de ventana subóptima es similar al de los grupos de pacientes descritos.

En cuanto al análisis de las variables sonográficas estudiadas, nuestro principal hallazgo ha sido la presencia de una **hiperecogenicidad del núcleo lenticular** en un porcentaje significativamente superior al de los sujetos sanos (87.5% de pacientes con SGT y sólo en 11.76% de los controles,  $p=0.0001$ ). En el subgrupo de pacientes con SGT, la hiperecogenicidad fue bilateral en un 57.14% de los casos. En el análisis multivariante ajustando por edad y sexo, la hiperecogenicidad ganglio-basal se asoció de manera independiente con el diagnóstico de SGT (OR 55.28, (6.43-474.91)IC 95%,  $p=0.0001$ )

No se observó ninguna relación entre la hiperecogenicidad lenticular y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos concomitantes. Sin embargo, no podemos asegurar que no se deba al reducido tamaño muestral ya que se trata de un estudio piloto y será necesario corroborar estos hallagos con futuras investigaciones que incluyan un mayor tamaño muestral.

Este hallazgo sonográfico sería congruente con la evidencia previa de la implicación de este núcleo, entre otros, en la fisiopatología de la enfermedad. Ya se ha comentado que diversos estudios con RM volumétrica y con DTI han mostrado una menor densidad neuronal en los núcleos caudado y lenticular,<sup>75,77,78</sup> y las técnicas de PET han permitido constatar la existencia de un hipometabolismo basal a nivel talámico, de caudado y lenticular.<sup>80</sup> Los

escasos trabajos publicados con confirmación anatomopatológica en SGT describen también una reducción del número de neuronas en globo pálido externo y caudado, así como una reducción de interneuronas colinérgicas en caudado y putamen, por lo que parece que el núcleo lenticular puede jugar un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad.<sup>83</sup> Desconocemos aún el significado de la hiperecogenicidad a ese nivel. En otras patologías en las que se ha descrito un hallazgo similar, parece corresponder a una mayor concentración de cobre a nivel de núcleos pálido y putamen en el caso de la enfermedad de Wilson<sup>128</sup> o bien a una pérdida neuronal en el caso de la enfermedad de Huntington.<sup>129</sup> El hallazgo en SGT posiblemente se asemeje más a lo descrito en otra patología de origen no neurodegenerativo que también cursa con trastornos del movimiento hipercinéticos, como es el caso de algunas formas de distonías<sup>127,157,158</sup> (disfonía espasmódica, distonía tarea-específica de los músicos, distonía primaria esporádica). En éstas se hipotetiza que la alteración ecográfica podría estar indicando una mayor vulnerabilidad basal de dicha estructura anatómica para el desarrollo posterior de la distonía.<sup>193</sup> Sin duda nuestra investigación es solo un estudio muy preliminar con el que no es posible dilucidar si es un hallazgo generalizable a otros pacientes con SGT ni permite conocer qué mecanismos pueden estar implicados en esta alteración, sería necesario llevar a cabo estudios con un mayor tamaño muestral, con pacientes con SGT de diferente severidad cuantificada con escalas específicas y, a ser posible, incrementar los estudios anatomopatológicos en esta patología.

Para el resto de variables sonográficas, no se detectaron diferencias con respecto al grupo control. Hemos constatado por primera vez para nuestro conocimiento, que los pacientes con SGT presentan áreas de SN hipercogénica similares a las de nuestro grupo control inicial estudiado en el primer trabajo de esta tesis doctoral, similares a las del grupo control sano apareado por edad y sexo en la investigación llevada a cabo de manera específica y similares a los descritos en la literatura para la población general (área de SN derecha de  $0.17 \pm 0.02 \text{ cm}^2$ , izquierda de  $0.18 \pm 0.02 \text{ cm}^2$ ). Este hallazgo no nos debe sorprender ya que los escasos estudios anatomopatológicos publicados no han demostrado alteraciones en estos pacientes a nivel de la SN<sup>83</sup> y, basándonos únicamente en el aspecto clínico, los pacientes con SGT no asocian sintomatología

parkinsoniana de *per se* (podría aparecer tras el uso de neurolépticos u otros psicofármacos como tratamiento sintomático). Asimismo, los resultados también son congruentes con la evidencia publicada en otros trastornos del movimiento hiperkinéticos que no cursan con parkinsonismo, como la distonía.<sup>127,157,158,193</sup>

Del mismo modo, hemos corroborado tamaños del diámetro transversal del tercer ventrículo y del ventrículo lateral similares a los descritos en nuestro grupo control del estudio inicial y a los propuestos en la literatura para una edad inferior a los 60 años<sup>115</sup> (tercer ventrículo  $0.48 \pm 0.06$  cm, ventrículo lateral  $1.58 \pm 0.07$  cm). Tampoco constituye un hallazgo sorprendente por cuanto sabemos que el tamaño ventricular presenta una correlación con la edad<sup>115,122,166,167</sup> (corroborado también con nuestra investigación en el primer trabajo de esta tesis). Además, suele estar asociado a la atrofia subcortical (tercer ventrículo) y cortical (ventrículo lateral) y, en los estudios con TC o RM convencional en TS no se ha descrito una atrofia significativa en esta patología.<sup>75,77</sup>

### **7.5.2. Análisis de pacientes con TS según características clínicas**

Al analizar los pacientes con TS según sus características clínicas, hemos observado que los pacientes que referían síndrome depresivo presentaban con mayor frecuencia y de manera significativa una hipoecogenicidad de los núcleos del rafe ( 5 (83.3%) casos con depresión vs 1 caso sin (8.33%),  $p=0.002$ ). Sin embargo, no es posible extraer conclusiones generalizables por el momento debido al reducido tamaño muestral. No se observaron diferencias en ninguna de las variables sonográficas estudiadas entre los pacientes que presentaban o no síndrome ansioso o trastorno obsesivo-compulsivo.

### **7.5.3. Limitaciones de la investigación número 4**

Una de las limitaciones de este trabajo es el hecho de que, a pesar de que el investigador que realizó la exploración sonográfica era ciego a los datos clínicos recogidos en la historia clínica de los pacientes con TS, la posible



presencia de tics durante la exploración impedía una completa evaluación ciega a nivel clínico. Por otro lado, con este trabajo piloto hemos podido confirmar que la ultrasonografía transcraneal es una técnica segura, fácilmente realizable y fiable a pesar del posible artefacto de movimiento provocado por la presencia de tics durante la exploración.

Otra de las debilidades del trabajo sería la falta de una valoración específica de toda la sintomatología psiquiátrica asociada o bien de la severidad clínica mediante escalas validadas como la *“Yale Global Tics Severity Scale”*, pues resultaría interesante analizar si existe una predisposición a una mayor presencia de síntomas psiquiátricos o una mayor severidad clínica en presencia de algún hallazgo ecográfico concreto.

Finalmente, sin duda la gran limitación de esta investigación es el reducido tamaño muestral, el cual se explica por tratarse de un primer estudio piloto destinado a corroborar que es posible aplicar la técnica sonográfica en el TS y a explorar la potencial aparición de algún hallazgo sonográfico de interés (en este caso la hiperecogenicidad lenticular) que conduzca a ampliar la investigación en este sentido.

## 7.6. LIMITACIONES GENERALES DEL ESTUDIO

A pesar de que nuestra investigación contribuye a corroborar la evidencia científica previa sobre el uso de la sonografía transcraneal en el ámbito de los trastornos del movimiento y aporta datos novedosos al respecto, no está exento de limitaciones. Algunas de ellas se han ido argumentando en la discusión de cada uno de los resultados, pero de manera global en toda la investigación que conforma esta tesis doctoral podemos destacar las siguientes:

En primer lugar debemos señalar la gran limitación inherente a la propia técnica que no es otra que la necesidad de una adecuada ventana ósea transtemporal para llevar a cabo un estudio de calidad. En los estudios ultrasonográficos destinados a analizar el sistema circulatorio cerebral esta limitación puede ser salvable gracias al uso de ecocontrastes, pero en el caso de la evaluación del parénquima cerebral no son útiles. Teniendo en cuenta, además, que se sabe que el porcentaje de ventana transtemporal subóptima se incrementa con la edad, y que el principal objeto de estudio de nuestra investigación son en su mayoría enfermedades que suelen debutar a partir de la sexta década de la vida, este hecho puede resultar una importante limitación que se ha intentado solventar incrementando en la medida de lo posible el tamaño muestral.

Por otro lado, si bien el investigador que llevaba a cabo la exploración sonográfica era ciego a los datos clínicos de los sujetos de estudio, es evidente que determinados trastornos del movimiento tales como el temblor o los tics podían quedar patentes y ser visibles durante la exploración. En un intento de minimizar esta limitación, se registraban todas las imágenes sonográficas en un primer tiempo y se analizaban en un segundo tiempo para que el explorador no identificara las imágenes con ningún paciente en concreto.

El tamaño muestral es muy reducido en alguno de los trabajos llevados a cabo, especialmente los referentes a la investigación en pacientes portadores de electrodos de estimulación cerebral profunda y en pacientes con TS. Se trataba en ambos casos de estudios pilotos para explorar la viabilidad, seguridad de la

técnica y el potencial hallazgo de resultados relevantes que condujeran a ampliar estas líneas de investigación.

También se ha comentado en la discusión referente al primer trabajo que el diagnóstico clínico se ha establecido en todos los casos en base a los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados. Alguno de estos criterios diagnósticos incluye el soporte de alguna técnica de neuroimagen que, efectivamente, fue empleada si los neurólogos lo consideraban necesario. No obstante, no se han analizado los resultados de estas técnicas en comparación con los hallazgos sonográficos, en parte debido a que el número de casos en que se habían realizado esas exploraciones era escaso puesto que en práctica clínica diaria la realización de la sonografía transcraneal es más inocua, de más fácil ejecución, más económica y, según las guías clínicas de ..., dispone de una fiabilidad comparable a técnicas de neuroimagen funcional como el SPECT de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT o el PET de  $^{18}\text{F}$ -DOPA. Sin duda sería un aspecto relevante a explorar en un futuro en nuestro centro. A favor de nuestra investigación ya se ha señalado el hecho de que, en todos los casos, el diagnóstico fue establecido por neurólogos expertos en trastornos del movimiento.

Finalmente, una gran limitación común a todos los trabajos previamente publicados con ultrasonografía transcraneal en trastornos del movimiento es la ausencia de una confirmación anatomopatológica de los diagnósticos clínicos que permita afianzar los hallazgos sonográficos observados, atribuyéndolos a un diagnóstico etiológico concreto y contribuyendo a un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados.



## 8. CONCLUSIONES



## 8. CONCLUSIONES

La investigación actual ha permitido constatar las siguientes evidencias acerca de la ultrasonografía transcraneal en el estudio de las estructuras cerebrales profundas en trastornos del movimiento:

1. La ultrasonografía transcraneal es una herramienta complementaria útil en la práctica clínica diaria en el diagnóstico diferencial de la EP frente a pacientes con temblor y/o parkinsonismo de otras etiologías que puedan valorarse en una consulta rutinaria de una unidad de trastornos del movimiento
2. En la EP, se han identificado algunos marcadores sonográficos que pueden asociarse a determinados fenotipos clínicos con una mayor gravedad motora cuantificada con la escala Hoehn y Yahr, una mayor afectación de la marcha y sintomatología axial, una mayor prevalencia de complicaciones motoras, síntomas depresivos, alucinaciones visuales o hiposmia.
3. En la EP, la sonografía transcraneal ha demostrado su utilidad para la comprobación postoperatoria precoz de un adecuado implante de electrodos de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico con una fiabilidad comparable a las técnicas de neuroimagen convencional (TC y RM cerebral) en los planos axial y sagital.  
No ha sido posible su utilización en el plano coronal.
4. La ultrasonografía transcraneal ha demostrado su utilidad en el estudio de un grupo de pacientes con otro trastorno del movimiento hipercinético como el síndrome de Gilles de la Tourette, donde se ha detectado un





## 9. LÍNEAS DE FUTURO



## 9. LÍNEAS DE FUTURO

A pesar que existe mucha evidencia científica que apoya el uso de la ultrasonografía transcraneal en el estudio de la EP, quedan aún aspectos que, a nuestro parecer, sería interesante explorar en este campo. Uno de ellos sería la identificación de un posible marcador sonográfico asociado a un fenotipo clínico concreto o incluso a un determinado pronóstico; en ese sentido existe solo, para nuestro conocimiento, un único trabajo publicado por el grupo de Walter y colaboradores. Los resultados presentados en ese trabajo y los detallados en la presente tesis animan a seguir en esta línea de investigación intentando conducir estudios con pacientes de EP en diferentes fases evolutivas de la enfermedad, con recogida de indicadores pronósticos que vayan más allá de las escalas de cuantificación motora (escalas de calidad de vida, cuantificación del tiempo total diario en “off”, “on” y con discinesias invalidantes en los pacientes fluctuantes, escalas de síntomas no motores) y con una mejor identificación de los diferentes fenotipos clínicos, tanto a nivel motor como no motor.

La mayor parte de trabajos publicados hasta la fecha se han centrado en el estudio sonográfico de la EP y los parkinsonismos (atípicos o secundarios), pero los estudios dirigidos a explorar otros trastornos del movimiento son escasos y con tamaños muestrales limitados que dificultan el extraer conclusiones generalizables. Sería interesante intentar establecer grupos de trabajo multicéntricos que permitan incrementar el tamaño muestral para ampliar el estudio piloto llevado a cabo por nuestro grupo en síndrome de Gilles de la Tourette y analizar también otras patologías poco exploradas como la enfermedad de Huntington, especialmente en la fase de portadores asintomáticos. En la misma línea, además de aumentar el tamaño muestral sería interesante llevar a cabo estudios sonográficos con una metodología sistemática de análisis de todas las variables sonográficas identificables en otros trastornos del movimiento hipercinéticos ya estudiados (como por ejemplo la distonía), puesto que los trabajos previos se han basado en el estudio de la SN o el núcleo lenticular.

Finalmente, en el campo de las terapias avanzadas y la cirugía de estimulación cerebral profunda, sería necesario llevar a cabo más estudios para mejorar las limitaciones ya comentadas de la técnica a la hora de identificar la posición correcta de los electrodos de estimulación en los tres ejes del espacio, así como para evaluar y confirmar sus aplicaciones en otras dianas terapéuticas de estimulación cerebral profunda, no solo en EP sino también en otras patologías que también tienen indicación para la técnica quirúrgica.

Por último, las aplicaciones de la ultrasonografía transcraneal para el estudio del parénquima cerebral han comenzado a extenderse también a otras áreas de la Neurología, como puede ser el estudio de las enfermedades desmielinizantes o las cefaleas. En este campo, sería interesante llevar a cabo estudios que intenten analizar de manera sistemática todas las variables sonográficas detalladas en este trabajo para intentar identificar posibles marcadores sonográficos con validez pronóstica o de progression de la enfermedad y ampliar los conocimientos fisiopatológicos en otros ámbitos de la Neurología.





## 10. BIBLIOGRAFÍA





## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Arbelo M, López del Val J, Durán MC, Linazasoro G. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2019. Cap.2: Diagnóstico por neuroimagen estructural. Neurosonografía. Neuroimagen funcional. ISBN:978-84-7989-866-3.
2. Dorsey ER, Constatntinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68(5):384-6.
3. Sevillano-García MD, Cuadrado-Gamarra JI, de Pedro-Cuesta J. Parkinson disease in Spain: evidence of under-diagnosis and starting points for its reduction. *Rev Neurol* 1999;29(9):881-3.
4. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler M, Dartigues J, Amaducci L, Lopez-Pousa S et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. European Community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997.
5. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S. Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62:734-41.
6. Bloem BR, Eimers M, van Galen M, Munneke M, Darweesh S. From trials to clinical practice: temporal trends in the coverage of specialized allied health services for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2020; Nov.3
7. Mayeux R, Marder K, Cote L, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):820-7. ,
8. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991;41(2Pt1):168-73.
9. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42(7):1328-35.
10. Ascherio A, Chen H. Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61(11 Suppl 6):S51-4.
11. Bardien S, Lesage S, Brice A, Carr J. Genetic characteristics of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) associated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Aug 2011;17(7):501-508
12. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord*. Apr 15 2012;27(5):608-616

13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clínico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
14. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow W, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. Oct 2015;30(12):1591-1601.
15. Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. The Nonmotor Features of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;132:33-54.
16. Louis E, Klatka L, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48(376-80).
17. Gibb W, Luthert P, Marsden C. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112 (5): 1171-92.
18. Louis E, Goldman J, Powers J, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord* 1995;10:188-94.
19. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008;23:401-4.
20. Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. Marsden's Book of Movement Disorders. Drug-induced parkinsonism and the neuroleptic malignant syndrome. Chapter 13, pp 555-572. Oxford University Press, 2012. ISBN 9780192619112.
21. Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug induced parkinsonism. *Neurology* 1993;43:552-556.
22. López-Sendón J, Mena MA, G de Yébenes J. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf*. 2013Jul;12(4): 487-96.
23. Sethi KD. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *SEmin Neurol* 2001;21:69-68.
24. McKnight S, Hack N. Toxin-induced parkinsonism. *Neurol Clin* 2020Nov;38(4):853-865.
25. Radad K, Al-Shraim M, Al-Emam A, Wang F, Kranner B, Rausch WD et al. Rotenone: from modelling to implication in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol* 2019;57(\$):317-326.
26. Chia SJ, Tan EK, Chao YX. Historial perspective: models of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*.2020 Apr 2;21(7):2464.
27. Komori T, Arai N, Oda M, Nakayama H, Mori H, Yagishita S et al. Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;96:401-8.
28. Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, Linazasoro G. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. *Temblo y*

distonías. Tratado de los trastornos del movimiento (2ª edición), vol II. arcelona: Viguera Editores, SL,2008Ed Viguera. 2008. ISBN: 978-84-85424-78-8.

29. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol 1964;10:333-359.
30. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubouis B, Duvoisin R, Goetz C et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurologia 1996;47:1-9.
31. Höglinger G, Respondek G, Stamelou M and the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. Mov Disord 2017 Jun;32(6):853-864.
32. Van Eimeren T, Claben J, Drzezga A, Eggers C, Hilker-Roggenendorf R, Klucken J et al. Recommendation for the differentiated use of nuclear medial diagnostic for parkinsonian síndromes. Fortschr Neurol Psychiatr 2020 Sept;88(9):609-619.
33. Gai WP, Power JH, Blumbergs PC; Blessing WW. Multiple-system atrophy:a new alpha-synuclein disease? Lancet 1998;352:547-8.
34. Déjérine J, Thomas A. L'atrophie olivopontocerebelleuse. NOuv Iconogr Salpet 1900; 13:330-70.
35. Shy GM, Drager GA. A neurologic syndrome associated with orthostatic hypotension. Arch Neurol 1960;2:511-27.
36. Adams RD, Salam-Adams M. Striatonigral degeneration. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Extrapiramidal disorders. Handbook of clinical neurology. Vol 49. Amsterdam:Elsevier;1986.p205-12.
37. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1969;32:28-34.
38. Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet 1999; 354:1771-5.
39. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy:an analysis of 100 cases. Brain 1994; 117:835-45.
40. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. Neurol Sci 2001; 22:97-9.
41. Quinn N. Multiple system atrophy-the nature of the beast. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52(suppl):78-89.
42. Gilman S, Wenning G, Low P, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008;71(9):670-676.

43. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D et al. Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019 Jul; 34(7):975-984.
44. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism-new advances. *Curr Opin Neurol* 2016 Aug;29(4):480-5.
45. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc* 1967; 92:23-6.
46. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott HM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004; 3:736-43.
47. Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989; 12:1171-92.
48. Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, Lantos PL, Khan N, Rossor MN et al. A novel tau mutation (N<sup>297</sup>) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann Neurol* 2000; 48:939-43.
49. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1803-9.
50. Sha S, Hou C, Viskontas I, Miller B. Area frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 2:658-665. 41bis
51. Armstrong MJ, Litvan I, Lang A Bak T, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80:496-503.
52. Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology* 2007;49:905-12.
53. Garraux G, Salmon E, Peigneux P, Kreisler A, Degueldre C, Lemaire C. et al. Voxel-based distribution of metabolic impairment in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000; 15:894-904.
54. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L. et al. <sup>123</sup>I-β-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000; 15:1158-67.
55. SAito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T. et al. Lewy-body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:742-9.
56. Wakisaka Y, Furuta A, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Iida M, Iwaki T. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol(Berl)*2003; 106:374-82.
57. Irizarry MC, Growdon W, Gómez-Isla T, Newell K, George JM, Clayton DF. et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain α-synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:334-7.

58. McKeith IG, Dichson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H. et al. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65:1863-72.
59. DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y. et al. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41:1402-9.
60. NIA. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(Suppl 4):1-2.
61. Del Ser T, McKeith I, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Dementia with Lewy bodies. Findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1034-45.
62. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:243-52.
63. Lim X, Yeo JM, Green A, Pal S. The diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein analysis in dementia with Lewy bodies - a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Oct;19(10):851-8.
64. Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, Boeve B, Ferman T, Przybelski S et al. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology.* 2014 Aug 26;83(9):801-9.
65. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord.* 2011 Jun;26(7):1218-24.
66. Bhatia K, Bain P, Bajaj , Elble R, Hallett M, Louis E et al. Consensus statement n the classification of tremors fromt the task force on tremor of the Movement Disorder Society . *Movement Disorders* 2018; 33(1):75-87
67. Benito-Leon J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):423-5.
68. Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Liampas I, Aslanidou P, Dastamani M et al. Genetic risk factors for essential tremor: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*2020 Jun 11;10:4.
69. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar Af. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin* 2014;5:217-31.
70. Louis ED, Faust PL. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. *Nat Rev Neurol* 2020;16(2):69-83.
71. Jankovic J. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997: 267-275.

72. Gilles de la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Arch Neurol* 1885; 9:19-42, 158-200.
73. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008; 65:461-72.
74. State MM. The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron* 2010; 68(2):254-69.
75. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1277-84.
76. Obeso J, Rothwell J, Marsden D. The neurophysiology of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1982;35:105-114.
77. Peterson B, Riddle MA; Cohen DJ. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 1993; 43:941-9.
78. Peterson B, Skudlarski P, Anderson A, Zhang H, B;Gatenby JC, Lacadie C et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 54:326-333.
79. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, Valabregue R, Poupon F, Guevara P et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic network in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2015;138(Pt 2):472-82.
80. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C et al. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 1997; 48:927-34.
81. Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR et al. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8): 1329-36.
82. Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Shretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y et al. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(6): 1239-51.
83. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF et al. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 2010; 518(3): 277-91.
84. Kurlan R, Como PG, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology* 2002; 59:414-20.
85. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21(1): 13-23.



86. Robertson MM, Eapen V. Tourette's: syndrome, disorder or spectrum? Classificatory challenges and an appraisal of the DSM criteria. *Asian J Psychiatr.* 2014; 11:106-113.
87. Ganos C, Martino D. Tics and Tourette syndrome. *Neurol Clin* 2015; 33(1): 115-136.
88. Chandler E, Gill MD, Kompoliti K. Clinical features of Tourette Syndrome. *J Child Neurol* 2020 Feb;35(2):166-174.
89. Spinello C, Laviola G, Macri S. Pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections and Tourette's syndrome in preclinical studies. *Front Neurosci* 2016;10:310.
90. Schwarz S, Afzal M, Morgan P, Bajaj N, Gowland P, Auer D. The "swallow tail" appearance of the healthy nigrosome-a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T..*PLoS one* 2014;9(4):e93814.
91. Nishimori M, Murata Y, Iwasa H, Mlyatake K, Tadokoro M, Kohsaki S et al. Comparison of MRI and 123I-FP-CIT SPECT for the evaluation of MSA-P clinical severity. *Biomed Rep* 2018;8(6):532-528.
92. Cotes MA, Mariluis CA, Valenzuela ML. Signo del colibrí. *Rev Argent Radiol* 2015;79(3):170-171.
93. Jalal MJ., Menon M. "Humming bird sign, "Mickey Mouse" sign and "morning glory" sign. *Menoufia Med J* 2017;30:325.
94. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, MJ Martí, Compta Y, Junqué C, Bargallo N et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp* 2012;33(11):2521-34.
95. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Regional volumes distinguish PSP, MSA-P and PD: MRI-based clinoradiological correlations. *Mov Disord* 2006;21(7):989-96.
96. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008;246(1):214-21.
97. Tsukamoto K, Matsusue E, Kanasaki Y, Kakite S, Fuji S, Kaminou T et al. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR imaging. *Neuroradiology* 2012;54(9):947-55.
98. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology* 2010;74(22):1814-21.
99. Erbetta A, Mandelli ML, Savoiaro M, Grisoli M, Bizzi A, Soliveri P et al. Diffusion tensor imaging shows different topographic involvement of the thalamus in

progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *AM J Neuroradiol* 2009; 30(8):1482-7.

100. Saini J, Bagepally B, Bhatt M, Chandran V, Bharath R, Prasad C et al. Diffusion tensor imaging: tract based spatial statistics study in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(5):477-82.
101. Xia X, Lin Y, Lang B, Yuan J, Sheng L, Yang D et al. Characteristics of diffusion tensor imaging of central nervous system in children with tourette's disease. *Medicine(Baltimore)* 2020; 99(22):e20492.
102. Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *J Neuroimaging* 2012;22:111-117.
103. Wills A, Jenkins I, Thompson P, Findley L, Brooks D. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission study. *Ann Neurol* 1994;36:636-42.
104. Jenkins I, Bain P, Colebatch J, Thompson P, Findley L, Frackowiak R et al. A positron emission tomography study of essential tremor:evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993;34:82-90.
105. Becker G, SEufert J, Bogdahn U, Reichmann H, REiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995;45(1): 273-6
106. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1044-55.
107. Behnke S, Schröder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90:93-106.
108. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28(2):216-9.
109. Behnke S, Runkel A, Kassir HA, Ortmann M, Guidez D, Dillmann U et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:455-9.
110. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58:630-634.
111. Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22: 187-192.
112. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47:1284-1290.



113. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial Brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007 Jan;33(1):15-25.
114. Tribl GG, Trindade MC, Almeida KJ, Alves RC, de Andrade DC, Fonoff ET et al. Quantitative transcranial sonography in Wilson's disease and healthy controls: cut-off values and functional correlates. *J Neurol Sci* 2018;385:69-74.
115. Walter U, Skoloudik D. Transcranial sonography (TCS) of Brain Parenchyma in Movement Disorders: Quality Standards, Diagnostic Applications and Novel Technologies. *Ultraschall in Med* 2014; 35:322-331.
116. Skoloudik D, Fadrná, Bártová P, Laongova K, Ressler P, Zapletalová O et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol* 2007;33(1347-52).
117. Godau J, Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *Intern Review of Neurobiol*, 2010;90:199-215.
118. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz Sabine, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130:1799-1807.
119. Krogias C, Walter U. Transcranial sonography findings in depression in association with psychiatric and neurologic diseases: a review. *J Neuroimaging* 2016;26(3):257-63.
120. Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9(7):782-9
121. Walter U, Skoloudik D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:123-127.
122. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995; 5:105-108.
123. Walter U, Dressler D, Wolters A et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63:504-509.
124. Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, Scheider V, Hiry T, Ochsenfeld A et al. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time-and cost-effective manner-results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res* 191; 212-216.
125. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253: 448-54.
126. Crespo-Cuevas AM, López-Cancio E, Cáceres C, González A, Ispuerto L, Hernández-Pérez M, et al. Third ventricle width assessed by transcranial sonography as predictor of long-term cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2020; 73(2):741-749.

127. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47:1284-1290.
128. Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005;64(10):1726-32.
129. Postert T, Lack B, Kuh W, Jergas M, Andrich J, Braun B et al. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:457-462.
130. Krogias C, Postert T, Eyding J. Transcranial sonography in ataxia. *Int REV Neurobiol* 2010; 90:237-57.
131. Van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(10):1087-92.
132. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;8:684-689.
133. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:191-196.
134. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tuchsia O, Hofmann E, Preier M et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53(5):1026-31.
135. Berg, D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tastchner T, Benz P et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch. Neurol.* 59, 999–1005 (2002).
136. Sierra M, Sanchez-Juan P, Martínez-Rodríguez MI, González-Aramburu I, García-gorostiaga I, Quirce MR et al. Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(7): 621.6.
137. Vilas D, Ispuerto L, Álvarez R, Pont-Sunyer C, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y et al. Clinical and imaging markers in premotor LRRK2 G2019S mutation carriers. *Parkinsonism Relat Disord* 2015 Oct;21(10): 1170-6
138. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2010; 9(11): 1070-7.
139. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19(10): 1196-202.

140. Behnke S, Schröder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:93-106.
141. Behnke, S., Berg, D., Naumann, M. & Becker, G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 423–5 (2005).
142. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 64, 1635–1640 (2007).
143. Walter U. Transcranial sonography-assisted stereotaxy and follow-up of deep brain implants in patients with movement disorders. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 274-85.
144. Walter U, Kirsch M, Wittstock M, Müller JU, Benecke R, Wolters A. Transcranial sonographic localization of deep brain stimulation electrodes is safe, reliable and predicts clinical outcome. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 1382-91.
145. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7:417-24.
146. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253:448-54.
147. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004;63:504-09.
148. Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:147-56.
149. Caba LM, Ferrairó JIT, Torres IM, Costa JFV, Muñoz RB, Martín AL. Increased pulsatility index supports diagnosis of vascular parkinsonism versus idiopathic Parkinson's disease. *Neurologia* 2020;35(8):563-567.
150. Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001;50:463-7
151. Mahlkecht P, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Rastner V, Gasperi A et al. Is transcranial sonography useful to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? *Mov Disord* 2012;27:1194-6.
152. López-Sendón JL, Alonso-Cánovas A, Buisán J, García N, Corral I, de Felipe A et al. Substantia nigra echogenicity predicts response to drug withdrawal in suspected drug-induced parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2015 18;3(3):268-274.

153. Stockner H, Sojer M, Seppi K, Mueller J, Wenning G, Schmidauer C, Poewe W. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(3):414-7
154. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand* 2009;119(1):17-21.
155. Stockner H, Wurster I. Transcranial sonography in essential tremor. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:189-97.
156. Sprenger F, Wurster I, Seppi K, Stockner H, Scherfler C, Sojer M et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2016 Apr;31(4):579-83.
157. Becker G, Naumann M, Scheubeck M, Hoffmann E, Deimling M, Lindner A et al. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997;12:79-88.
158. Becker G, Berg D, Rausch WD, Lange HK, Riederer P, Reiners K. Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol* 1999;46:260-63.
159. Walter U, Wolters A, Wittstock M, Benecke R, Schroeder H, Müller J. Deep brain stimulation in dystonia: sonographic monitoring of electrode placement into the globus pallidus internus. *Mov Disord* 2009;24(10):1538-41.
160. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(1): 48-54
161. Li T, Shi J, Qin B, Fan D, Liu N, NI J et al. Increased substantia nigra echogenicity correlated with visual hallucinations in Parkinson's disease: a Chinese population-based study. *Neurol Sci* 2020;41(3):661-667.
162. Bei HZ, Chen JP, Mao CJ, Zhang YC, Chen J, Du QQ, et al. Echogenicity changes in brainstem raphe detected by transcranial parenchymal sonography and clinical characteristics in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020;11:821.
163. López-Hernández N, García Escrivá A, Shalabi Benavent M. Diagnostic value of combined assessment of olfaction and sustancia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia* 2015;30(8):495-501.
164. Alonso-Canovas A, López-Sendon JL, Buisan J, Sainz S, Costa-Frossard L, García-Riba G et al. Does normal substantia nigra echogenicity make a difference in Parkinson's disease diagnosis? A real clinical practice follow-up study. *J Neurol* 2018;265(10):2363-2369.
165. Alonso-Canovas A, Tembl JL, Martínez-Torres I, López-Sendon JL, Pares-Moreno I, Monreal-Laguillo E et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice) A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;68:40-45.

166. López-Hernández N, García-Escrivá A, Moltó J. Study of the diameter of the third ventricle with transcranial dúplex sonography. *J Neurologia* 2007;22:507-10.
167. Behnke S. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007;34:1054-9.
168. Garre-Olmo, J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol* 2018;66(11):377-386.
169. Kane JPM; Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther* 2018;10(1):19.
170. Favaretto S, Walter U, Baracchini C, Pompanin S, Bussè C, Zorzi G et al. Accuracy of transcranial brain parenchyma sonography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2016;23(8):1322-8.
171. Bor-Seng-Shu E, Paschoal F, Almeida K, De Lima Oliveira M, Nogueira R, Teixeira M, Walter U. Transcranial brain sonography for parkinsonian syndromes. *J Neurosurg Sci* 2019;63(4): 441-449.
172. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:383-385
173. Spiegel J, Hellwig D, Möllers M, Behnke S, Jost W, Fassbender K et al. Transcranial sonography and <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006;129(Pt 5):1188-93.
174. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, REiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995;45: 182-4.
175. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:743-755.
176. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease: is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm* 1999;56(Suppl.):1-29.
177. Teramoto H, Morita A, Ninomiya S, Shiota H, Kamei S. Relation between freezing of gait and frontal function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(10):1046-9.
178. Maillet A, Pollak P, Debû B. Imaging gait disorders in parkinsonism:a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012w;83(10):986-93.
179. Stawek J, Derejko M. Depression and dementia: the most frequent non-motor symptoms of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37(5):103.15.
180. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten J. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2018;17(6):559.568.
181. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Paulus W, Reiser M, Oertel WH. Pallidal lesión. Structural and functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1996;53:682-686.

182. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease: is it possible to detect brain áreas for specific symptoms? *J Neural Transm* 1999;56(Suppl):1-29.
183. Ponsen M et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:839-42.
184. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002;9:521-4.
185. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S et al. Sever olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012; 135:161-9.
186. Simon-Gozalbo A, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Martínez-Martin P. Clinical characterization of Parkinson's disease patients with cognitive impairment. *Front Neurol* 2020;11:731.
187. Moringlane JR, Fuss G, Becker G. Peroperative transcranial sonography for electrode placement into the targeted subthalamic nucleus of patients with Parkinson disease: technical note. *Surg Neurol* 2005;63:66-69.
188. Khan MF, Mewes K, Gross RE, Skrinjar O. Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;86:44-53.
189. Van den Munckhof P, Contarino MF, Bour LJ, Speelman JD, de Bie RM, Schuurman PR. Postoperative curving and upward displacement of deep brain stimulation electrodes caused by brain shift. *Neurosurgery* 2010;67:49-54.
190. Mehrkens JH, Bötzel K, Steude U et al. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:8-17.
191. Walter U. Intra- and post-operative monitoring of deep brain implants using transcranial ultrasound. *Perspect Med* 2012;1:344-348.
192. Walter U. Imaging of the brain: where is transcranial sonography superior to magnet resonance imaging? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:539-541.
193. Walter U, Buttkus F, Benecke R, Grossmann A, Dressler D, Altenmüller E. Sonographic alteration of lenticular nucleus in focal task-specific dystonia of musicians. *Neurodegener Dis* 2012;9(2):99-103.
194. Fahn S.; Elton, R.L. en *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Macmillan Health Care information: Florham Park, NJ; 153-164 1987
195. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism:onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.<sup>195</sup>







## 11. ANEXOS



## 11. ANEXOS

### **ANEXO 1. Criteros diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)**

#### **1. 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

#### **2. Hallazgos que excluyen la enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo**

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

**3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren 3 o más para el diagnóstico)**

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70-100%) a levodopa
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida durante 5 o más años
- Curso clínico de 10 o más años
- Hiposmia
- Alucinaciones visuales

## **ANEXO 2. Criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad de Parkinson (Movement Disorders Society, MDS)**

*Traducido de Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. Oct 2015;30(12):1591-1601. <sup>14</sup>*

El primer criterio esencial es el parkinsonismo, que se define como bradicinesia en combinación con al menos, uno de los siguientes: temblor de reposo o rigidez.

- El diagnóstico de **EP clínicamente establecida** requiere:
  1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta
  2. Al menos dos criterios de apoyo y
  3. Ausencia de banderas rojas
  
- El diagnóstico de **EP clínicamente probable** requiere:
  1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta
  2. Presencia de banderas rojas contrarrestada por criterios de apoyo
    - Si hay 1 bandera roja, debe haber también al menos 1 criterio de apoyo
    - Si hay 2 banderas rojas, se necesitan al menos 2 criterios de apoyo
    - NO se permiten más de 2 banderas rojas para esta categoría

### **Criterios de apoyo**

1. Respuesta beneficiosa clara y dramática a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente vuelve al nivel funcional normal o casi normal. En ausencia de una documentación clara de la respuesta inicial, una respuesta dramática se puede clasificar como:
2. Presencia de discinesias inducidas por levodopa
  - a. Mejoría marcada con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con disminuciones de dosis. Los cambios leves no califican. Documente esto objetivamente (>30% en UPDRS-III con cambio en el tratamiento), o subjetivamente (historial claramente documentado de cambios marcados de un paciente o cuidador fiable)
  - b. Fluctuaciones on/off inequívocas y marcadas, que en algún momento deben haber incluido el deterioro de fin de dosis predecible

3. Temblor en reposo de una extremidad, documentado en el examen clínico (en el pasado o en el examen actual)
4. Presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía de inervación miocárdica

#### **Criterios de exclusión absoluta**

1. Anomalías cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o anomalías oculomotoras cerebelosas
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical hacia abajo, o ralentización selectiva de las sacadas verticales hacia abajo
3. Diagnóstico de probable demencia frontotemporal variante conductual o afasia progresiva primaria dentro de los primeros 5 años de enfermedad
4. Parkinsonismo restringido a las extremidades inferiores durante más de 3 años
5. Tratamiento con bloqueadores del receptor de dopamina o un fármaco deplector de dopamina, a una dosis y con una evolución temporal consistente con el parkinsonismo inducido por fármacos
6. Ausencia de respuesta a dosis altas de levodopa
7. Alteración sensorial cortical inequívoca (agrafoestesia, astereognosis con sensibilidad primaria intacta), apraxia ideomotora de extremidades o afasia progresiva
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
9. Documentación de una condición alternativa que justifique el parkinsonismo y que el neurólogo experto considera más probable que la EP

#### **Banderas rojas**

1. Rápida progresión del deterioro de la marcha, requiriendo el uso regular de silla de ruedas dentro de los 5 años del inicio
2. Ausencia completa de progresión de síntomas/signos motores durante 5 años, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
3. Disfunción bulbar temprana: disfonía o disartria severa (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia severa (que requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes

5. Insuficiencia autonómica severa en los primeros 5 años de enfermedad. Esto puede incluir:
  - a. Hipotensión ortostática: disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 minutos de estar de pie por al menos 30 mmHg de sistólica o 15 mmHg de diastólica, en ausencia de deshidratación, medicamentos u otras enfermedades que podrían explicar de manera plausible la disfunción autonómica, o
  - b. Retención urinaria severa o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo la incontinencia de esfuerzo en mujeres). En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a la enfermedad de la próstata, y debe estar asociada con la disfunción eréctil.
6. Caídas recurrentes (> 1 al año) por alteración del equilibrio en los 3 años desde el inicio
7. Anterocollis desproporcionado (distónico) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años
8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la enfermedad a pesar de 5 años de duración de la enfermedad. Estos incluyen alteración del sueño (insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostasis sintomática), hiposmia o alteración psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)
9. Signos de piramidalismo no explicables por otra patología (paresia piramidal o hiperreflexia patológica clara, excluyendo asinemtría refleja leve y respuesta plantar extensora aislada).
10. Parkinsonismo simétrico bilateral.

### **ANEXO 3. Listado de fármacos que pueden inducir o agravar un parkinsonismo**

#### **1. Fármacos con actividad antidopaminérgica manifiesta**

- **Neurolépticos**
  - Fenotiacinas: clorpromacina, levomepromacina, prometacina, tioridacina, periciacina, metopimacina, pipotiacina, trifluorpromacina, mesoridacina, piperacetacina, acetofenacina, flufenacina, perfenacina, trimepracina, tietilperacina, dixiracina, tioproperacina
  - Butirofenonas: haloperidol, droperidol, triperidol
  - Fenilbutilpiperidinas: pimozida, fluopiridene, penfluridol
  - Molindona
  - Neurolépticos atípicos: risperidona, amisulpirida, aripiprazol, sertindol, ziprasidona, olanzapina
  - Benzamidas sustituidas: sulpirida, alizaprida, remixiprida, tiaprida, veraliprida, metoclopramida, cleboprida
  - Benzoquinolicinas: tetrabenacina
  - Derivados de la rauwolfia: reserpina
  - Tioxanteno: flupentixol
  - Dibenzotiacepina: clotiapina
  - Dibenzoxacepina: loxapina
  - Azafenotiacina: isopitendilo
- Bloqueadores de la entrada de calcio: flunaricina, cinaricina
- Hipotensores: metildopa
- Otros: trimetacidina

#### **2. Fármacos con actividad antidopaminérgica escasa o no demostrada**

- Antagonistas del calcio: diltiazem, nifedipina, perhexilina
- Antiepilépticos: fenitoína, valproato sódico
- Antiarrítmicos: amiodarona, aprindina, mexiletina, procaína
- Opiáceos: petidina
- Hipotensores: captopril
- Tranquilizantes y antidepresivos: amoxapina, lorazepam, diazepam, pirlindona, buspirona
- Otros: buformina, cimetidina, sales de litio

#### **3. Fármacos que interaccionan con la levodopa**

- 5-hidroxitriptófano
- Papaverina



#### **ANEXO 4. Criterios clínicos para el diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva, NINDS-SPSP, 1996).**

*Traducido de: Litvan I, Agid Y 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<sup>30</sup>*

##### **1.- CRITERIOS OBLIGATORIOS DE INCLUSION:**

###### **Possible PSP:**

- Enfermedad gradualmente progresiva  
Edad de inicio igual o superior a 40 años.  
Alguno de los siguientes:  
a) Parálisis supranuclear de la mirada vertical (hacia arriba o hacia abajo) o  
b) sacadas verticales lentas e inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año de la enfermedad.  
No evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los anteriores rasgos, como se indica en los criterios de exclusión.

###### **Probable PSP:**

- Enfermedad gradualmente progresiva
- Edad de inicio igual o superior a 40 años.
- Parálisis supranuclear de la mirada vertical (hacia arriba o hacia abajo) e inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año de la enfermedad.
- No evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los anteriores rasgos, como se indica en los criterios de exclusión.

###### **PSP definida:**

- PSP probable o posible clínicamente y evidencia histopatológica de PSP típica.

##### **2.- CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Antecedentes de encefalitis
- Síndrome del miembro alien, déficits corticales sensoriales, atrofia focal frontal o frontotemporal.
- Alucinaciones o delirios no relacionados con la terapia dopaminérgica.
- Demencia cortical tipo Alzheimer (amnesia severa y afasia o agnosia, de acuerdo a los criterios NINCDS-ADRA)
- Síntomas cerebelosos precoces y prominentes, disautonomía precoz inexplicable (hipotensión marcada y trastornos urinarios)
- Signos de parkinsonismo asimétrico y severo (por ejemplo bradicinesia)
- Evidencia neurorradiológica de anomalías estructurales (por ejemplo, infartos en ganglios basales o tronco cerebral, atrofia lobar )
- Enfermedad de Wipple, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa, si está indicado.

##### **3.- CRITERIOS DE APOYO:**

- Acinesia simétrica o rigidez, proximal más que distal.

- Postura anormal del cuello, especialmente retrocollis.
- Respuesta pobre o ausente del parkinsonismo al tratamiento con levodopa.
- Disfagia y disartria precoz.
- Comienzo precoz de deterioro cognitivo incluyendo al menos dos de las siguientes: apatía, daño del pensamiento abstracto, decremento de la fluencia verbal, conductas de imitación o utilización o signos de liberación frontal.

## ANEXO 5. Criterios diagnósticos de atrofia multisistémica

Traducido de Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consenso sobre el diagnóstico de atrofia multisistémica. *Neurología* 1999; 14: 425-428<sup>41</sup>

### 1. Dominios clínicos para el diagnóstico de atrofia multisistémica (AMS).

- Disfunción autonómica y alteraciones urinarias.

1. Hipotensión ortostática (descenso mayor o igual 20 mmHg en la presión arterial sistólica o 10 mmHg en la diastólica).
2. Incontinencia urinaria o vaciado vesical incompleto.

Criterio de fallo autonómico o disfunción urinaria en AMS: Disminución de presión arterial en la posición de bipedestación (mayor o igual 30 mmHg en la presión arterial sistólica o 15 mmHg en la diastólica), o incontinencia urinaria (vaciado vesical incompleto, parcial o total, persistente, acompañado de disfunción eréctil en el varón) o ambas.

- Parkinsonismo.

1. Bradicinesia (lentitud del movimiento voluntario con reducción progresiva en la velocidad y amplitud de movimientos repetitivos)
2. Rigidez
3. Inestabilidad postural (en ausencia de disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva)
4. Temblor (postural, de reposo o ambos)

Criterio de parkinsonismo en AMS: Bradicinesia más uno de los ítems 2 a 4.

- Disfunción cerebelosa.

1. Ataxia de la marcha (aumento de la base de sustentación con pasos de tamaño y dirección irregulares)
2. Disartria atáxica
3. Ataxia de miembros
4. Nistagmus evocado por la mirada

Criterios de disfunción cerebelosa en AMS: Ataxia de la marcha más uno de los ítems 2 a 4.

- Disfunción córticoespinal.

1. Respuesta plantar extensora con hiperreflexia

Criterio de disfunción de la vía corticoespinal en AMS: No se considera criterio para definir el diagnóstico de AMS.

### 2. Características diagnósticas de la atrofia multisistémica (AMS).

**AMS posible.** Un criterio más dos características de dos dominios clínicos diferentes. Cuando el criterio es parkinsonismo, la falta de respuesta a la levodopa se califica como

una característica (por tanto, se requiere sólo una característica adicional).  
**AMS probable.** Criterio de disfunción autonómica/alteraciones urinarias más parkinsonismo con respuesta subóptima al tratamiento con levodopa, o disfunción cerebelosa.

**AMS definitiva.** Confirmada mediante anatomía patológica por la presencia de alta densidad de inclusiones citoplasmáticas en la glía en asociación con una combinación de cambios degenerativos en las vías nigroestriada y olivopontocerebelosa.

### 3. Criterios de exclusión en el diagnóstico de la atrofia multisistémica (AMS).

#### Historia:

- Comienzo de los síntomas antes de los 30 años
- Historia familiar de una enfermedad similar.
- Enfermedades sistémicas u otras causas identificables de las características descritas en los dominios clínicos.
- Alucinaciones no relacionadas con la medicación.

#### Examen físico:

- Criterio de demencia según DSM
- Enlentecimiento prominente de los movimientos sacádicos verticales o parálisis supranuclear de la mirada vertical.
- Evidencia de disfunción cortical como afasia, síndrome de mano ajena y disfunción parietal.

#### Investigaciones de laboratorio:

Evidencia metabólica, por genética molecular o por imágenes, de una causa alternativa para las características descritas en los dominios clínicos.

## **ANEXO 6. Criterios diagnósticos para el síndrome clínico “definido” de de la degeneración corticobasal gangliónica de DCB**

*Traducido de Lang AE. Cortical-basal ganglionic degeneration: an update. Annual Courses of the American Academy of Neurology, vol. IV, San Francisco, 1996; 440: 39-53<sup>51</sup>*

### **Criterios de inclusión**

1.- Curso crónico progresivo  
2.- Asimetría al inicio (incluyendo dispraxia del habla, disfasia)  
3.- Presencia de :  
Disfunción cortical superior (apraxia, trastorno sensitivo cortical, miembro “alien”)  
Trastorno del movimiento: síndrome rígido acinético resistente a L-dopa y:

- postura distónica de una extremidad o
- mioclonus focal espontáneo y reflejo.

### **Características de los signos clínicos:**

- Rigidez: debe ser fácilmente detectable sin maniobras de facilitación
- Apraxia: debe ser más que el simple uso del miembro como objeto; en ausencia de anomalías cognitivas o motoras que puedan ser responsables del síntoma.
- Trastorno sensitivo cortical: debe demostrarse la preservación de la sensibilidad primaria y ser asimétrica para verificar que el paciente comprende el test.
- Fenómeno del miembro “alien”: más que una simple levitación.  
Distonía: puede afectar al miembro y estar presente en reposo desde el inicio (es decir, no puramente inducida por la acción).
- Mioclonus: debe extenderse más allá de los dedos cuando se provoca por estímulos externos.

### **Criterios de exclusión.**

- Inicio con trastorno cognitivo distinto de apraxias o trastornos del habla o el lenguaje (\*).
- Presencia de demencia según criterios del DSM-IV. Se acepta mientras el paciente esté ambulatorio (\*).
- Respuesta a la levodopa (no solo un moderado empeoramiento cuando se retira)
- Presencia de parálisis de la mirada inferior (incluyendo ausencia del componente rápido del nistagmus optocinético) mientras el paciente está todavía ambulatorio (\*).
- Presencia de temblor parkinsoniano de reposo típico.
- Presencia de trastorno autonómico severo incluyendo hipotensión postural sintomática, incontinencia urinaria o fecal y estreñimiento pertinaz con obstrucciones de repetición.
- Presencia de lesiones neurorradiológicas suficientes y apropiadamente localizadas para explicar las manifestaciones clínicas.

*(\*) puede excluir casos de AP clásica, pero más a menudo excluye otras patologías (es decir, reduce la sensibilidad, pero incrementa mucho más la especificidad)*

## **ANEXO 7. Criterios de consenso para el diagnóstico clínico de demencia con cuerpos de Lewy (probable y posible)**

*Traducido de: McKeith IG, Galasko D, et al Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113-1124<sup>58</sup>*

1. **El rasgo principal requerido para el diagnóstico** de Demencia de cuerpos de Lewy (DCL) es un deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud para interferir con las funciones normales sociales u ocupacionales. El deterioro prominente o persistente de la memoria puede no ocurrir necesariamente en los estadios iniciales, pero se hace evidente habitualmente con la progresión de la enfermedad. Los déficits en los test de atención y en las tareas frontales-subcorticales y las habilidades visuoespaciales pueden ser especialmente prominente.
  
2. Son esenciales para el diagnóstico de **probable DCL** dos de los siguientes rasgos principales y uno de ellos para el diagnóstico de **posible DCL**:
  1. Fluctuaciones en la función cognitiva con variaciones pronunciadas en la atención y la alerta.
  2. Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien estructuradas y detalladas.
  3. Rasgos motores espontáneos de parkinsonismo.
  
3. Son rasgos que apoyan el diagnóstico:
  1. Caídas reiteradas
  2. Síncopes
  3. Pérdidas transitorias de conciencia
  4. Sensibilidad a los neurolépticos
  5. Delirios sistematizados
  6. Otras modalidades de alucinaciones
  
4. El diagnóstico de DCL es menos probable en presencia de:
  1. Enfermedad vascular cerebral: evidenciada como signos neurológicos focales o en pruebas de neuroimagen .
  2. Evidencia en la exploración física o en exploraciones complementarias de otras enfermedades sistémicas o trastornos cerebrales que expliquen el cuadro clínico.

## **ANEXO 8. Criterios diagnósticos de consenso del temblor esencial (GETM)**

*Traducido de Consensus statement n the classification of tremors fromt the task force on tremor of the Movement Disorder Society . Movement Disorders 2018; 33(1):75-87<sup>66</sup>*

### **Temblor esencial definido**

#### 1. Criterios de inclusión:

- Temblor: temblor postural bilateral con o sin temblor cinético, que afecta a manos y antebrazos y que es visible y persistente. (Puede existir tambien temblor en otras partes del cuerpo además del de miembros superiores. El temblor bilateral puede ser asimétrico. El paciente refiere el temblor como persistente, aunque la amplitud puede fluctuar. El temblor puede producir o no discapacidad ).
- Duración: más de 5 años.

#### 2. Criterios de exclusión:

- Presencia de otros signos neurológicos anormales (excepto la presencia del temblor y el signo de Froment. El examen neurológico completo debe ser normal para la edad del paciente).
- Existencia de causas conocidas que puedan empeorar el temblor fisiológico.
- Exposición reciente o en la actualidad a fármacos o sustancias tremorígenas o un estado de abstinencia de sustancias (muchos fármacos actuan en el SNC y pueden producir temblor como efecto secundario. En la población, el temblor inducido por fármacos es la causa más frecuente de temblor de acción. El paciente debería haber suspendido el fármaco durante un periodo de tiempo que garantice la desaparición del efecto biológico del mismo.)
- Antecedente de traumatismos directos o indirectos en el sistema nervioso en los tres meses que preceden al inicio del temblor (Esto incluye golpes craneales, directos o indirectos, y lesiones periféricas si su distribución es la misma que la del temblor).
- Historia o evidencia clínica de un origen psicógeno del temblor. (La definición de temblor psicógeno esta sujeta a debate. Los rasgos clínicos que pueden sugerirlo son las variaciones no fisiológicas en la frecuencia del temblor, características inusuales e incoherentes en la conducta y la remisión espontánea. Los factores psiquiatricos o sociales [somatizaciones múltiples, ganancias secundarias, litigios o compensaciones pendientes] pueden apoyar el diagnóstico de temblor psicógeno)
- Evidencia de un inicio subitito del temblor o de deterioro escalonado del mismo.

### **Temblor esencial probable**

#### 1. Criterios de inclusión:

- Los mismos criterios del temblor esencial definido. (El temblor puede estar reducido a otras partes del cuerpo distintos de las manos. Puede incluir cabeza y temblor postural de las piernas. Sin embargo, una postura anormal de la cabeza debe sugerir la presencia de un temblor cefálico distónico)
- Duración superior a tres años.

#### 2. Criterios de exclusión:

- Los mismos criterios del temblor esencial definido.
- Temblor ortostático primario (exclusivamente temblor bilateral sincrónico de miembros inferiores en bipedestación y de alta frecuencia (14-18 Hz))
- Temblor aislado de la voz (por las dificultades clínicas de diferenciar el temblor esencial de la voz de los trastornos del lenguaje en la distonia laringea y otras distonias del aparato vocal).
- Temblor que aparece exclusivamente en relación con posturas o tareas específicas, incluyendo los temblores ocupacionales y el temblor primario de la escritura.
- Temblor aislado de la lengua o el mentón.

### **Temblor esencial posible**

#### 1. Criterios de inclusión:

- Tipo I:
  - Pacientes que cumplen criterios de temblor esencial definido o probable pero presentan otras enfermedades neurológicas como parkinsonismos, distonias, mioclonias, neuropatías periféricas o síndrome de piernas inquietas.
  - Pacientes que cumplen criterios de temblor esencial definido o probable pero presentan otros signos neurológicos de significado incierto no suficientes para hacer el diagnóstico de enfermedad neurológica. Tales signos pueden incluir signos y síntomas extrapiramidales leves, como hipomimia, disminución del braceo o bradicinesia moderada.
- Tipo II: Temblores aislados monosintomáticos de relación incierta con el temblor esencial. Se incluyen los temblores que se presentan exclusivamente en determinadas posiciones o tareas, tales como temblores ocupacionales, temblor primario de la escritura, temblor ortostático primario, temblor aislado de la voz,



temblor postural aislado de las piernas y temblor postural unilateral de la mano.

2. Criterios de exclusión:

Las exclusiones son las mismas que los items 2-4 del temblor esencial definido.

## **ANEXO 9. Criterios diagnósticos DSM-V del síndrome de Gilles de la Tourette**

**El trastorno de Tourette** se caracteriza por

1. Los tics motores múltiples y uno o más tics vocales han estado presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente de forma concurrente.
2. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer tic
3. Comienza antes de los 18 años
4. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (pej.cocaína) o a otra afección médica (pej. Enfermedad de Huntington, encefalitis postvímica)

## **ANEXO 10. ESCALA UPDRS-PARTE III.**

*Traducido de Fahn S.; Elton, R.L. en Recent developments in Parkinson's disease. Vol 2. Macmillan Health Care information: Florham Park, NJ; 153-164 1987<sup>194</sup>*

### **1. LENGUAJE:**

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

### **2. EXPRESIÓN FACIAL:**

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

### **3. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS:**

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

### **4. TEMBLOR DE REPOSO EN MMII:**

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto e infrecuentemente presente.
- 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

### **5. TEMBLOR DE ACCION O POSTURAL DE LAS MANOS:**

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

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

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

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

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

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

0 = Ausente.

1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Discreta a moderada.

3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

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

0 = Normal (15/5 segundos).

1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).

2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).

3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).

4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

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

0 = Normal.

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.

3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Apenas puede realizarlos.

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

0 = Normal

1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Apenas puede realizarlos.

**12. AGILIDAD CON LOS MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm.):**

0 = Normal.

1 = Discreto entrecimiento y/o reducción en amplitud.

2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

4 = Apenas puede realizar la acción.

**13. LEVANTARSE DE LA SILLA. (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho):**

0 = Normal.

1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.

2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.

3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.

4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

**14. POSTURA:**

0 = Erecta normal.

1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor.

2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado

3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.

4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.

**15. MARCHA:**

0 = Normal.

1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión.

2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.

3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.

4 = No puede caminar, incluso con ayuda.

**16. ESTABILIDAD POSTURAL. (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado):**

0 = Normal.

1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.

2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.

3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

**17. BRADIQUINESIA E HIPOCINESIA. (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general):**

0 = No hay.

1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en

algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.

2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal.

Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.

3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.

4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III: /68.

## **ANEXO 11. ESCALA DE HOEHN Y YAHR**

*Traducido de Hoehn MM, Yahr MD. Neurology;17:427-442.1967<sup>195</sup>*

- 0 – No hay signos de enfermedad
- 1.0 – Enfermedad exclusivamente unilateral
- 1.5 – Afectación uniatral y axial
- 2.0 – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
- 2.5 – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (Test del empujón)
- 3.0 – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente
- 4.0 – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda
- 5.0 – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

**ANEXO 12. Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17



**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Isperto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Isperto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

**Post-operative localization of deep brain stimulation electrodes in the subthalamus using transcranial sonography.**

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R. 2018 Aug;21(6):574-581.

doi: 10.1111/ner.12733. Epub 2017 Nov 17

