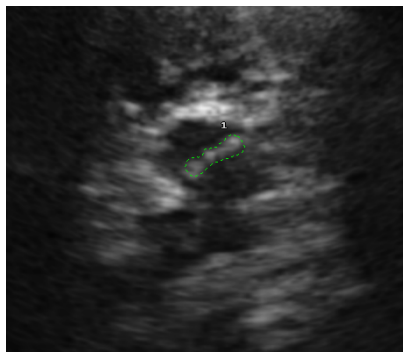




PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA

**UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA
TRANSCRANEAL EN EL PARKINSONISMO
FARMACOLÓGICO:
¿PUEDE PREDECIR LA RESPUESTA A LA RETIRADA
DEL FÁRMACO PARKINSONIZANTE?**



**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
ARACELI ALONSO CÁNOVAS**

**DIRECTORES DE TESIS
JUAN CARLOS MARTÍNEZ CASTRILLO
JAIME MASJUAN VALLEJO**

ALCALÁ DE HENARES, 2015

AGRADECIMIENTOS

A mi marido Carlos,

por su apoyo y compañía en este trabajo, por compartir conmigo momentos buenos y malos, por el ánimo y las fuerzas que me ha ayudado a encontrar, por ser el mejor compañero de viaje

A mis padres Juan José y Araceli,

por su gran ejemplo profesional e inspiración, por todo lo que me han enseñado, por ser siempre tan positivos y alentadores

A mi hermana Carmen,

por estar siempre a mi lado, por su confianza y fe en mí

A todos mis amigos y familiares,

por enriquecer mi vida con su cariño y apoyo

A mis directores Juan Carlos y Jaime,

por su apoyo incondicional en este proyecto, por su confianza en mi trabajo y por haberme dado las mejores oportunidades para crecer profesionalmente

A mis compañeros,

por su contribución imprescindible en este proyecto, y por hacer más agradable el día a día en el trabajo

A Uwe Walter,

por sus enseñanzas, su simpatía y disponibilidad, y por transmitirme la confianza necesaria para llevar a cabo este proyecto,

A los pacientes y sus familiares,

por su generosidad y porque sin su participación desinteresada nada de esto habría sido posible.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
<u>SECCIÓN I. EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO O INDUCIDO POR FÁRMACOS</u>	
1. Definición e historia.....	4
2. Agentes causales y fisiopatología.....	6
3. Factores de riesgo y protectores.....	17
4. Clínica motora y no motora.....	22
5. Evolución del parkinsonismo inducido por fármacos. El problema de la vulnerabilidad y degeneración nigroestriatal subclínica.....	25
6. Técnicas diagnósticas: medicina nuclear.....	29
7. Conclusiones fisiopatológicas: relación entre parkinsonismo inducido por fármacos y Enfermedad de Parkinson.....	31
<u>SECCIÓN II. LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO.</u>	
1. Aspectos históricos.....	33
2. Metodología y consideraciones técnicas.....	34
3. Significado de la ecogenicidad de la sustancia negra por sonografía transcraneal: el papel del hierro en la Enfermedad de Parkinson.....	40
4. Hiperecogenicidad de la sustancia negra (SN) en sujetos sanos y en la fase premotora de la Enfermedad de Parkinson.....	41
5. Sonografía transcraneal en la Enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial.....	43
6. Comparación entre la sonografía transcraneal y las técnicas de medicina nuclear.....	48
7. Sonografía transcraneal en el parkinsonismo inducido por fármacos.....	50
Hipótesis	52
Objetivos	52
Material y Métodos	53
1. Diseño del estudio y cálculo del tamaño muestral.....	53
2. Selección de sujetos a estudio y registro de variables.....	56
3. Sonografía transcraneal.....	59
4. Análisis estadístico.....	59

5. Consideraciones éticas.....	60
6. Financiación.....	60
Resultados.....	61
1. Fase 0: Grupo control.....	61
2. Fase V: Grupo Enfermedad de Parkinsony Temblor Esencial.....	61
3. Fase 1: Cohorte de posible parkinsonismo inducido por fármacos.....	64
a. Características demográficas y exposición a fármacos.....	64
b. Variables clínicas.....	66
c. Variables sonográficas.....	68
d. Otras pruebas complementarias: SPECT y RM.....	68
e. Evolución clínica tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante.....	69
f. Análisis de la asociación entre variables sonográficas, evolución clínica, diagnóstico final y otras variables clínicas.....	70
g. Análisis de los sujetos mal clasificados por sonografía transcraneal.....	78
Discusión.....	80
Conclusiones.....	90
Bibliografía.....	91
Anexos.....	107

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hiperecogenicidad de la sustancia negra (SN) detectada por sonografía transcraneal (STC) es un biomarcador fiable para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (EP), fácil de obtener de forma económica y no invasiva por neurosonólogos expertos. El parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) es la segunda causa más frecuente de parkinsonismo: su diagnóstico es complejo porque el 15% de los casos de posible PIF son una EP desenmascarada. El SPECT-DaTSCAN es capaz de distinguirlas, pero conlleva mayor coste, invasividad y contaminación. Analizamos la utilidad de la STC en el contexto del PIF, valorando su capacidad para predecir la respuesta clínica a la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante (FPP).

Material y Métodos: Estudio observacional prospectivo (20 meses) de pacientes con posible PIF atendidos en nuestro hospital universitario, con recogida y análisis de variables clínicas, sonográficas y pronósticas (Fase 1). El diagnóstico final (PIF/EP) se estableció por la evolución tras la retirada del FPP o por SPECT-DaTSCAN en caso de mantenerse el FPP. Se diseñaron dos estudios complementarios (Fase 0 y Fase V) en población control y pacientes con EP y temblor esencial (TE) para detectar y validar el punto de corte de la hiperecogenicidad de la SN por STC en nuestro centro.

Resultados: En la Fase 0 se estudiaron 138 controles, siendo el percentil 90 de ecogenicidad de la SN 0.21 cm^2 . Este punto fue el de máxima rentabilidad para diagnosticar EP en el análisis de la Fase V (105 pacientes EP y 57 TE) (ABC 0,913; Youden 0,73, sensibilidad 83%, especificidad 90%). En la Fase 1 se analizaron 73 pacientes con posible PIF, 63% mujeres, edad media 73 ± 10 años (38-88). Los FPP más frecuentes fueron sulpiride (22) y clebopride (13). El 65% tenían temblor y el 51% afectación simétrica. Hubo síntomas no motores en el 82%. El 89% (65) tenía ventana transtemporal suficiente, detectándose hiperecogenicidad de la SN en 21 (32,3%). De ellos, el diagnóstico al final del estudio fue de PIF en 48 (74%) y EP en 17 (26%): 60 se clasificaron por reevaluación clínica una media 10 ± 7 meses tras la retirada del FPP y los 5 restantes se clasificaron por SPECT-DaTSCAN. La ecogenicidad de la SN se asoció significativamente con la evolución clínica tras la retirada del FPP [$p < 0.0005$] y el diagnóstico final de PIF/EP [$p < 0.0009$]. Se calculó la rentabilidad diagnóstica de la STC para el diagnóstico de EP subyacente, con una sensibilidad del 82,4%, especificidad 85,4%, coeficiente de probabilidad positivo 5,7, coeficiente de probabilidad negativo 0,21, valor predictivo positivo 49,9% y negativo del 96,5%. En el análisis multivariante la hiperecogenicidad de la SN ($p:0,006$), la asimetría en la afectación ($p:0,03$) y la hiposmia ($p:0,019$) se asociaron significativamente con el diagnóstico final de EP. En un subgrupo de 17 pacientes se pudo analizar la concordancia entre SPECT y STC, que fue del 88,24%, con índice *kappa* de $0,60 \pm 0,26$ (IC95% 0,089-1), equivalente a fuerza de concordancia moderada.

Conclusiones: Nuestra cohorte de posible PIF presentó características clínicas y pronósticas similares a la literatura científica. La STC fue capaz de predecir la respuesta a la retirada del FPP y el diagnóstico final, con buena rentabilidad y especialmente un elevado valor predictivo negativo, lo que apunta a su utilidad práctica en este contexto clínico. La implantación de esta técnica es factible cuando se sigue un protocolo estricto.

INTRODUCCIÓN

SECCIÓN I. EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

1. Definición e historia.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la causa más frecuente de parkinsonismo, definido como la combinación de bradicinesia con rigidez y/o temblor.[Hughes 1992] Afecta a todos los grupos étnicos pero con grandes diferencias geográficas y entre grupos de edad. Por encima de los 65 años, la frecuencia de EP está entre el 1 y el 2%, pero aumenta al 3-5% en mayores de 85 años.[Alves 2008] La prevalencia en la población general es de 100-250 pacientes por 100.000 habitantes y la incidencia de 10/100.000 habitantes/año.[Lai 2001] En España la prevalencia en mayores de 65 años está entre el 1,3 y el 3,6%, y la incidencia en torno a 186/100.000 habitantes/año.[Benito León 2004] Se trata de un trastorno habitualmente esporádico, de aparición típica en la séptima década de la vida, de carácter lentamente progresivo, causado principalmente por la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal presináptico (sustancia negra mesencefálica). A nivel neuropatológico se caracteriza por pérdida neuronal y aparición de cuerpos de Lewy neuronales. Estos cuerpos de Lewy contienen sinucleína y están presentes en diversos núcleos del tronco cerebral y otras estructuras subcorticales y corticales, así como en plexos nerviosos autonómicos periféricos. Se estima que los síntomas motores cardinales son evidentes cuando la degeneración supera el 60% de las neuronas dopaminérgicas.[Nguyen 2004] Una constelación de síntomas no motores precede habitualmente en muchos años (o décadas) a la afectación motora y sigue siendo manifiesta a lo largo de la evolución de la enfermedad, reflejando la afectación de otros sistemas no dopaminérgicos (serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos). Su causa es desconocida, aunque se reconocen diversos factores ambientales (pesticidas, traumatismos craneoencefálicos, papel protector del tabaco) y genéticos (polimorfismos y mutaciones genéticas que confieren vulnerabilidad a la enfermedad, EP monogénica de herencia mendeliana). Es más

frecuente en varones a partir de los 60 años y su prevalencia crece significativamente con la edad; puede en cualquier caso afectar a ambos sexos y aparecer en sujetos más jóvenes (5% en menores de 40 años).[Alves 2008]

La segunda causa más frecuente de parkinsonismo es el parkinsonismo farmacológico o inducido por fármacos (PIF).[Donaldson 2012] La exposición a un fármaco con potencial parkinsonizante (a dosis habituales, terapéuticas) puede dar lugar, tras un intervalo variable de días a meses, a la aparición de bradicinesia con rigidez y/o temblor. Esta clínica puede ser reversible, resolviéndose semanas o meses después de la suspensión del fármaco, lo que lo distingue del parkinsonismo provocado por lesiones irreversibles del sistema nigroestriatal causadas por toxinas (MPTP, manganeso, monóxido de carbono...).[Nguyen 2004] Los fármacos más frecuentemente relacionados con el PIF son los neurolepticos, bloqueantes dopaminérgicos de los receptores D2 a nivel central. El PIF fue descrito por primera vez en 1954, cuando se observó que el tratamiento de pacientes psicóticos con clorpromazina, uno de los primeros bloqueantes dopaminérgicos empleados, provocaba como efecto adverso rigidez y acinesia semejantes a la del parkinsonismo postencefalítico y a la EP idiopática. Estas observaciones fueron claves para el desarrollo de la levodopa como tratamiento efectivo de la EP. Desde entonces, numerosos autores han estudiado los tipos de fármacos con potencial parkinsonizante, los factores de riesgo para su aparición y el pronóstico, no universalmente favorable, de esta entidad, así como las estrategias a emplear para distinguirlo de la EP idiopática y otros parkinsonismos.[Donaldson 2012]

La incidencia y prevalencia del PIF son muy variables en diferentes estudios, especialmente por diferencias metodológicas y las poblaciones de referencia empleadas (comunitaria, consultas de Neurología general, de trastornos del movimiento, pacientes psiquiátricos hospitalarios o ambulantes...). Se considera una entidad infradiagnosticada, no sólo entre médicos de Atención Primaria (AP), sino en consultas de Neurología general y especializada [Esper 2008].

En estudios retrospectivos de farmacovigilancia franceses las notificaciones por PIF constituyeron el 1,4% (53/3923) entre 1983 y 1992 y el 0,7% (155/20855) de 1993 a 2009. Es probable que estas cifras infraestimen el problema, y sean sólo los casos de PIF más graves los que se hayan comunicado.[Llau 1994, Bondon-Guitton 2011] Un estudio comunitario transversal realizado en Aragón observó una frecuencia de PIF del 14% de los parkinsonismos (26/180, en una población de 60.724 habitantes).[Errea-Abad 1998] Otro estudio comunitario centrado en sujetos mayores de 64 años de una ciudad de 15000 habitantes de Brasil observó una frecuencia de parkinsonismos del 7,2% (86): la tasa de EP (3,3%, 39) y PIF (2,7%, 32) fueron muy similares.[Barbosa 2006] La cohorte prospectiva NEDICES detectó una incidencia de PIF de 22 casos en 3 años en población mayor de 65 años, lo que constituyó el 32,3% de los casos nuevos de parkinsonismo, indicando una incidencia aproximada de 2/1000 habitantes/año.[Benito León 2004] Estas cifras dependen en gran medida de la edad de la población a estudio, y sobre todo de los hábitos de prescripción de AP, habiéndose detectado disminución del PIF por algunos fármacos tras campañas de divulgación en su contra.[Martí-Massó 1996b]

Desde la perspectiva de las consultas de trastornos del movimiento, el PIF constituye la causa de parkinsonismo secundario más frecuente por delante del parkinsonismo vascular. La proporción estimada dentro del conjunto de parkinsonismos es muy variable. En estudios retrospectivos varía del 6,8% (24/324) en publicaciones internacionales hasta el 33,8% (105/311) y el 58,8% (174/306) en publicaciones nacionales de la década de los 90.[Esper 2008, Jiménez-Jiménez 1996, Martí-Massó 1996a] En sujetos expuestos a neurolépticos se observan las cifras más elevadas de PIF: en torno al 20-40%, aunque varía notablemente según las series (8,6%, 52%, 72%).[Donaldson 2012, Giroud-Benitez 2001] Igualmente en población geriátrica la frecuencia alcanza niveles máximos: llegó al 51% de los nuevos casos remitidos a una consulta de Geriátrica (48/95), mientras que un estudio prospectivo de sujetos ancianos (n=56) expuestos a neurolépticos a dosis bajas observó signos de PIF al mes de tratamiento en el 32%. [Stephen 1984, Caligiuri 1999]

2. Agentes causales y fisiopatología

Potencial PIF	FÁRMACOS
Elevado	<p>Neurolépticos típicos(Bloqueantes D2) <i>Fenotiazinas:</i> clorpromacina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina <i>Butirofenonas:</i> haloperidol <i>Tioxantenos:</i> flupentixol, zuclopentixol <i>Otros:</i> pimozide, loxapina, clotiapina, molindone</p> <p>Neurolépticos atípicos(Bloqueantes D2) <i>Benzamidas:</i> sulpiride, levosulpiride, amisulpiride <i>Benzoxazoles:</i> risperidona, paliperidona <i>Tienobenzodiazepinas:</i> olanzapina <i>Otros:</i> ziprasidona, aripiprazol, asenapina, sertindole</p> <p>Depletores presinápticos: tetrabenazina, reserpina, Bloqueantes α presinápticos: αmetildopa Antagonistas del calcio: flunarizina, cinarizina, trimetazidina</p>
Intermedio	<p>Antieméticos/antivertiginosos (Bloqueantes D2): <i>Benzamidas:</i> metoclopramida, cinitapride, clebopride, veralipride <i>Fenotiazinas:</i> tietilperazina, prometazina</p> <p>Neurolépticos atípicos: quetiapina Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo, amlodipino, nifedipino Antiepilépticos: valproico Estabilizadores del ánimo: litio</p>
Bajo	<p>Antidepresivos <i>ISRS:</i> fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram, sertralina. <i>Tricíclicos:</i> amoxapina, amitriptilina, clomipramina, dosulepina</p> <p>Antieméticos: domperidona Ansiolíticos: buspirona, diazepam Antiepilépticos: fenitoína Antihistamínicos H1: hidroxicina, difenhidramina, aceprometazina, alimemazina, prometazina Antiarrítmicos: amiodarona</p>
Evidencia anecdótica	<p>Antidepresivos: milnacipram, trazodona, venlafaxina, IMAO A-B (fenelezina), bupropión Ansiolíticos-sedantes: meprobamato, lorazepam, pregabalina Opiáceos: meperidina (petidina) Inmunosupresores: ciclosporina</p> <p>Quimioterápicos: arabinósido de citosina Antiinfecciosos: cloroquina, cefaloridina Antidiabéticos: buformina Antiarrítmicos: aprindina Hormonas: anticonceptivos orales</p>
Cuestionable o controvertido	<p><i>Antidepresivos:</i> mirtazapina, pirlindole <i>Retinoídes:</i> etretinato <i>Antihipertensivos:</i> captopril <i>Antihistamínicos H2:</i> cimetidina <i>Hormonas:</i> progesterona, tamoxifeno, levotirosina <i>Anticolinesterásicos:</i> donepezilo, piridostigmina, tacrina <i>Agonistas muscarínicos:</i> betanecol <i>Quimioterápicos:</i> vincristina, talidomida, ifosfamida, 5 fluorouracilo <i>Hipolipemiantes:</i> lovastatina</p> <p><i>Inmunosupresores:</i> tacrolimus <i>Antiepilépticos:</i> carbamacepina, lamotrigina, levetiracetam <i>Antiinfecciosos:</i> ripampicina, TARGA, aciclovir, anfotericina B, interferón, cotrimoxazol, quinina. <i>Agonistas adrenérgicos:</i> epinefrina <i>Antiarrítmicos:</i> procainamida <i>Antiinflamatorios:</i> flurbiprofeno, sulindaco <i>Anestésicos:</i> halotano <i>Drogas de abuso:</i> Deprivación de alcohol, MDMA, cocaína</p>

Tabla 1: Fármacos relacionados con el parkinsonismo farmacológico (PIF). ISRS: *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*. IMAO: *inhibidores de la monoaminoxidasa*. *Elaboración propia.*

NEUROLÉPTICOS, DEPLETORES DOPAMINÉRGICOS Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los neurolépticos, bloqueantes dopaminérgicos D2 centrales empleados para el tratamiento de la psicosis, son los fármacos paradigmáticos del PIF y en los que el mecanismo de acción se comprende mejor. La unión de los neurolépticos a los receptores D2 se ha demostrado *in vivo* mediante estudios PET.[Donaldson 2012] Existe una relación directa entre la tasa de unión a D2, el efecto antipsicótico clínico y el riesgo potencial de causar PIF.[Donaldson 2012] Se ha demostrado que una ocupación del 75% de los receptores D2, el porcentaje que consiguen las dosis terapéuticas de neurolépticos típicos, se asocia con un riesgo elevado de efectos extrapiramidales agudos.[Goodman 2001] En el caso de los neurolépticos típicos la unión a los receptores D2 es además estable, mientras que en los atípicos es transitoria ("*fast off theory*"), lo que junto con el antagonismo 5HT2A (exclusivo de los atípicos) pudiera explicar la menor incidencia de PIF en pacientes tratados con estos fármacos, al menos cuando se emplean a dosis bajas. El hecho es que a dosis terapéuticas, olanzapina y risperidona ocupan del 50 al 90% de los receptores D2.[Goodman 2001] La interacción con otros sistemas podría contrarrestar parcialmente el efecto antidopaminérgico: en el caso de olanzapina y clozapina, su efecto anticolinérgico (antimuscarínico).[Thanvi 2009] En comparaciones directas e indirectas el potencial parkinsonizante de los agentes atípicos es el siguiente: risperidona a dosis altas > olanzapina ≈ ziprasidona > risperidona a dosis bajas > quetiapina > clozapina. [Donaldson 2012] Clozapina, el único neuroléptico que no produce afectación extrapiramidal significativa, presenta una tasa de ocupación menor de los receptores D2 (40-50%) y tiene la tasa de unión más breve de todos los neurolépticos, lo que explica su perfil de seguridad a nivel extrapiramidal. En cambio, su porcentaje de ocupación de receptores 5HT2A corticales alcanza el 70-90% a dosis terapéuticas, y tiene afinidad por receptores D4 límbicos y corticales(sobreexpresados en la esquizofrenia), lo que resulta en un perfil

farmacodinámico único. Quetiapina tiene tasas similares de ocupación de receptores D2 (40-50% D2) pero puede ser causa de PIF o provocar deterioro motor en EP con mayor frecuencia que clozapina.[Goodman 2001]

Hay otros mecanismos menos conocidos que se han involucrado en el PIF por neurolépticos, especialmente los típicos. Estos fármacos parecen alterar el transporte del hierro en el SNC, favoreciendo su depósito en los ganglios basales.[Bohlega 2013] Haloperidol tiene analogía estructural MPTP, y también se ha demostrado un efecto antiglutamatérgico en el estriado en roedores, que podría estar relacionado con el deterioro cognitivo asociado al PIF por este fármaco en algunos casos. [Llau 1994, Rollema 1994, Thanvi 2009] A pesar de estos indicios, se considera que el potencial parkinsonizante de los neurolépticos depende de tres aspectos fundamentales: su tasa de unión a D2, la dosis empleada y la presencia de propiedades farmacodinámicas peculiares que modifiquen este efecto (anticolinérgicas en particular).[Donaldson 2012] (ver I.3 Factores de Riesgo y protectores)

En las consultas de Neurología general encontramos comúnmente casos de PIF por fármacos con efecto bloqueante dopaminérgico (a nivel periférico y central) no prescritos como antipsicóticos. [Berriozabal Diaz 2011] Se trata de fármacos de uso común y muy extendidos en AP, empleados como ansiolíticos o antidepresivos (sulpiride/diazepam, flupentixol/melitraceno, flufenazina/nortriptilina, amitriptilina/perfenazina/diazepam), hipnóticos (prometazina, proclorperazina), antieméticos (metoclopramida, proclorperazina), antivertiginosos (tietilperazina, sulpiride, trimetazidina), antiflatulentos (clebopride, levosulpiride), procinéticos (cinitapride, levosulpiride), para los síntomas del climaterio (veralipride) e incluso para entidades discutibles como la “insuficiencia vertebrobasilar” (flunarizina, cinarizina: ver después). En algunos casos, se trata de compuestos de ansiolíticos o antidepresivos con un neuroléptico en los que el nombre comercial facilita la confusión con fármacos no parkinsonizantes: Tepazepam® (diazepam/sulpiride) parece una benzodiacepina y Motival® (flupentixol/nortriptilina) suena parecido a Motiván® (paroxetina). En muchos de ellos médico y paciente comparten la

percepción de inocuidad del fármaco, lo que facilita tratamientos prolongados durante años o décadas. Además, algunos pueden conseguirse sin receta y no son considerados por el paciente tratamientos activos, por los que puede ser difícil que reconozca su uso si no se le interroga específicamente.

A pesar de que algunos fármacos se han retirado (veralipride) y las campañas divulgativas han reducido notablemente las tasas de prescripción de otros fármacos (flunarizina y cinarizina) en AP, los casos de PIF por bloqueantes dopaminérgicos “ocultos” siguen siendo muy frecuentes. Esta situación reviste una enorme gravedad dada la discapacidad potencial que causa el PIF y la benignidad de los síntomas para los que se pautan, existiendo además múltiples alternativas disponibles con una menor toxicidad.

En oposición a los bloqueantes D2, un grupo de fármacos con actividad antidopaminérgica presináptica puede ser causa de PIF: son los depletores dopaminérgicos presinápticos. Como particularidades del PIF por estos agentes, es muy frecuente que curse con síntomas depresivos (7,6% con tetrabenazina) y puede observarse respuesta a levodopa, puesto que los receptores postsinápticos están libres, a diferencia del PIF por bloqueantes dopaminérgicos.[Kenney 2007, Giladi 1999] Tetrabenazina es un inhibidor de la VMAT2, transportador vesicular de monoaminas que regula la excreción de levodopa, serotonina y noradrenalina, empleado con éxito para el tratamiento de hipercinesias (corea, discinesias, distonía). Produce parkinsonismo dosis dependiente entre el 15% y el 28,5% de pacientes tratados, en especial en edades avanzadas.[Kenney 2007, Jankovic 1997, Giladi 1999] Reserpina posee un efecto depletor de catecolaminas presináptico, afectando a su almacenamiento en vesículas; se empleó en el pasado como antihipertensivo y como antipsicótico. Su potencial parkinsonizante es conocido desde los años 50, y puede causar una depresión grave; en la actualidad está en desuso.[Goodman 2001] La α -metildopa, antagonista α 2 adrenérgico central, se emplea como antihipertensivo y entre sus efectos adversos destaca el PIF, galactorrea e hiperprolactinemia.[Strang 1966] Algunos autores han cuestionado esta asociación, señalando que a pesar de su papel antidopaminérgico (por inhibir la

actividad de la dopadecarboxilasa y reducir la síntesis de levodopa) puede tener un papel agonista dopaminérgico al metabolizarse a metildopamina.[Donaldson 2012]

Un tercer grupo de fármacos que comporta un alto riesgo de PIF son los antagonistas del calcio flunarizina, cinarizina y trimetazidina. Las primeras descripciones de PIF por estos agentes datan de principios de los 80.[Martí-Massó 1987, 1998, 2005, Sommet 2005] Constituyen la segunda causa después de los bloqueantes dopaminérgicos en la mayoría de las series (en torno al 5-30%), la primera en las basadas en consultas de Neurología, especialmente en España y Sudamérica, de los años 90 (58%, 60-80%).[Martí-Massó 1996a, Jiménez Jiménez 1996] En series pequeñas de sujetos expuestos, la proporción de signos extrapiramidales fue tan alta como el 40% con trimetazidina (5/10) y >90% con flunarizina (27/28).[Teive 2004]El parkinsonismo por estos fármacos tiene algunas peculiaridades clínicas. La latencia hasta su aparición es mayor de la habitual, hasta 9-12 meses, y la recuperación parece también más lenta, siendo los síntomas persistentes a largo plazo en algunas series.[Negrotti 1997] Es muy frecuente el temblor (del 60% al 88%) y la depresión concomitante.[García-Ruiz 1992b, Teive 2004]

El mecanismo por el que causan PIF parece complejo. Se ha estudiado extensamente en el caso de flunarizina y cinarizina. Algunos autores señalan un efecto citotóxico mitocondrial sobre las neuronas dopaminérgicas *in vitro*. [Bohlega 2013] Por otro lado, estudios en primates orientaron a un papel presináptico, dada la reducción de HVA y 5HIAA en líquido cefalorraquídeo demostrada en monos tratados. Otros señalaron su capacidad para desestabilizar las vesículas de dopamina *in vitro*, e inhibir la tirosina hidroxilasa, afectando también a la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica.[García-Ruiz 1992a, Terland 1999, Teive 2004] En ratas se ha demostrado una reducción en la liberación de dopamina dependiente de potasio, que a su vez está mediada por canales de calcio dependientes de voltaje.[Fernandez Pardal 1988] Sin embargo, parece haber también un papel postsináptico: estudios con SPECT demostraron que sujetos tratados con estos fármacos (con o sin PIF) tenía una reducción en la capacidad de unión a receptores D2 frente a controles del 14 al 63%. [Donaldson 2012] La disminución era más pronunciada a mayor dosis, tiempo

de exposición, edad y cuando existían signos parkinsonianos.[Brücke 1995] En este sentido, hay una cierta analogía estructural de flunarizina con los neurolépticos y antihistamínicos clásicos (piperazina) que podría explicarlo.[Teive 2004]

El PIF por otros antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo, amlodipino) es mucho menos frecuente.[Dick 1989, Padrell 1995, Sempere 1995] A pesar de que se ha demostrado inhibición de la transmisión dopaminérgica en roedores con diltiazem y modificación del patrón de actividad de neuronas dopaminérgicas con nifedipino su fisiopatología no está tan clara.[Mena 1995, Shepard 1999]

OTROS FÁRMACOS

Sin embargo, el PIF no se explica únicamente por bloqueantes dopaminérgicos y antagonistas del calcio. En las últimas décadas se han detectado muchos otros fármacos con potencial para producir PIF, heterogéneos en cuanto a indicaciones clínicas y farmacodinamia.[Alvarez 2008] Algunos autores señalan que cualquier fármaco capaz de provocar acatisia o discinesia tardía tiene potencial de producir PIF.[Martí-Massó 1996a]

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en Pubmed-Medline para verificar la evidencia científica que respalda cada una de estas posibles asociaciones causales. Se emplearon los términos de búsqueda '*drug induced parkinsonism*' '*drug induced parkinson*' '*drug induced movement disorders*', analizando tanto casos clínicos como revisiones y referencias cruzadas, así como realizando búsquedas específicas agente por agente '*X induced parkinson(ism)*', incluyendo literatura publicada en inglés, español, portugués, francés y alemán (ver tabla 1). Los fármacos designados como potencial intermedio acumulan suficiente evidencia y casuística (en la literatura y en la práctica clínica) de su asociación causal con el PIF, y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes están descritos en la mayoría de los casos. La calificación potencial bajo designa fármacos para los que se han publicado múltiples casos de PIF, aislados o en series, pero en los que el desarrollo de PIF es infrecuente en la práctica clínica. La calificación evidencia anecdótica se ha

reservado para aquellos fármacos en que la asociación está bien documentada, pero la casuística es muy escasa.[Martí-Massó 1993, Kulkantrakorn 1996, Luque 1987, Mintz 1971, Parmar 2000, Perez-Lloret 2009, Yasui 1992] La calificación questionable o controvertido designa fármacos en que la relación causal está pobremente documentada. Algunos ejemplos son PIF en sujetos en tratamiento con múltiples fármacos (sin evidencia de la responsabilidad individual del agente: carbamacepina, lamotrigina, anfotericina B, cimetidina, halotano, quinidina, quimioterápicos) [Damásio 2011, Boranic 1979, Chuang 2003, Handler 1982, Leo 1995, Santens 2006, Ugoya 2011], casos aislados en que el PIF no se resolvió (sin posibilidad de distinguirlo de una EP idiopática: lovastatina, flurbiprofeno, interferón, etretinato)[Müller 2001, Dolga 2011, Enevoldson 1990], o bien casos en que la exposición al fármaco únicamente produjo un empeoramiento de una EP u otra patología extrapiramidal preexistente (sin evidencia del potencial parkinsonizante en sujetos sin afectación extrapiramidal: captopril, levetiracetam, rifampicina, donepezilo, pirodostigmina, betanecol, talidomida) [Albin 1988, Almeida 2009, Arai 2000, Fox 1989, Kang 2013, Iwasaki 1988, Onofrj 2003, Sandyk 1985, Wenning 1995]. Otros agentes han demostrado ser causantes de temblor pero no parkinsonismo (efedrina, levotirosina, medroxiprogesterona).[Demirkiran 2004, Morgan 2005] También es anecdótica y cuestionable la asociación de signos parkinsonianos con el consumo y privación de drogas de abuso.[Deik 2012] Finalmente, en el caso de múltiples fármacos empleados en el SIDA (terapia antirretroviral de gran actividad – TARGA-, cotrimoxazol, aciclovir), señalados como posibles causantes de PIF, no ha sido posible aislar su contribución al efecto parkinsonizante propio de la enfermedad y sus complicaciones (ver I.3 Factores de riesgo y protectores).[Tisch 2010]

Los mecanismos causales por los que agentes no bloqueantes dopaminérgicos causan PIF pueden esconderse detrás de aspectos farmacodinámicos poco conocidos o estructuras químicas análogas a bloqueantes dopaminérgicos. Por ejemplo, la buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico, tiene un efecto complejo agonista/antagonista dopaminérgico.[Donaldson 2012]. La meperidina tiene analogía estructural con el opiáceo MPTP, modelo de parkinsonismo tóxico experimental.[Lieberman 1985] Por su parte, los antihistamínicos pueden causar un

desequilibrio del balance colinérgico y dopaminérgico, y los de tipo H1, derivados fenotiacínicos, pueden tener un efecto antidopaminérgico *per se*. [Llau 1994, Bondon-Guitton 2011, Nguyen 2004]. La ciclosporina tiene buena biodisponibilidad central y capacidad para modular la actividad dopaminérgica, estimulando la fosforilación de dopamina y fosfoproteína dependiente de adenosina fosforilada en el estriado, aunque el PIF causado por este fármaco es excepcional, provocando con mayor frecuencia temblor aislado. [Lima 2009, Ling 2009, Miyagi 2008] La relación entre toma de valproato y desarrollo de parkinsonismo está bien documentada. [Easterford 2004, Silver 2013] El ácido valproico puede provocar disfunción de la cadena respiratoria de electrones a nivel mitocondrial (complejo I), algo muy relevante en las neuronas dopaminérgicas, con elevados requerimientos energéticos, y además aumentar el tono GABAérgico en el pálido externo en detrimento del dopaminérgico. [Armon 1996, Bohlega 2013, Easterford 2004, Arzur 2006] Los sujetos ancianos, por el aumento de fracción libre en sangre de valproico que causa la hipoproteinemia, serían más vulnerables. [Arzur 2006] La fenitoína, por su parte, tiene un efecto inhibitor sobre los canales de potasio dependientes de voltaje, que podría ser similar al de los antagonistas del calcio cinarizina y flunarizina. [Ertan 2006] El mecanismo de acción del litio es poco conocido, pero su actividad postsináptica (inhibición de la vía del inositol, modificación de proteínas G y segundos mensajeros) podría resultar en una disminución del tono dopaminérgico. [Goodman 2001] En el caso de amiodarona tampoco se ha aclarado fehacientemente la fisiopatología del PIF, pero se especula con una toxicidad mitocondrial que se ha demostrado *in vitro* (complejos I y II de la cadena de electrones). [Dotti 1995]

Algunos fármacos producen PIF sólo en circunstancias especiales. Por ejemplo, diazepam causa PIF sólo a dosis muy elevadas, por encima de 100 mg al día. [Pahwa 2011] Domperidona, un fármaco considerado seguro respecto al PIF por su escasa biodisponibilidad en el sistema nervioso central, y por ello empleado frecuentemente en pacientes con EP, puede causar PIF en sujetos con daño de la barrera hematoencefálica, por ejemplo tras ictus, tras procedimientos neuroquirúrgicos o quizás sólo por el envejecimiento normal. [Bohlega 2013] El

parkinsonismo por quimioterápicos (especialmente ARA-C) se ha descrito casi exclusivamente en niños tratados por neoplasias hematológicas, lo que constituye una excepción a la norma de que la edad es uno de los principales factores de riesgo para el PIF. Por el contrario, el PIF por metoclopramida se da únicamente en sujetos por encima de 40 años: teniendo en cuenta la amplia difusión de este fármaco parece ser necesaria una vulnerabilidad intrínseca o una menor reserva dopaminérgica concomitante a su uso para desarrollar PIF.[Pahwa 2011] Este condicionante es sin duda compartido por muchos de los fármacos de uso habitual en los que el PIF se ha descrito anecdóticamente.

EL CASO DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos que más se han asociado con PIF (y con deterioro motor en pacientes con EP) son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en particular fluoxetina, aunque el trastorno del movimiento más frecuente causado por estos agentes es el temblor aislado.[Richard 1999, Morgan 2005] En los casos de PIF, la aparición de los síntomas es precoz, en las primeras semanas habitualmente. La fisiopatología en los casos de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram y escitalopram parece estar en relación con un potencial indirecto antidopaminérgico observado en modelos animales: la inhibición de la recaptación de serotonina con aumento de su biodisponibilidad provoca una reducción de la síntesis de tirosina hidroxilasa en la sustancia negra.[Ak 2014, Miletic 2011] Esto explicaría también su relación con galactorrea por hiperprolactinemia en pacientes tratados con estos fármacos.[Egberts 1997] En cambio en el caso de sertralina, que inhibe también la recaptación de dopamina, el PIF parece ser mucho menos frecuente.[Arzur 2006] Por su parte, estudios realizados con SPECT y microdiálisis en roedores han demostrado la capacidad de citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina de disminuir la liberación de dopamina estriatal.[Gill 1997]

El antidepresivo tricíclico amoxapina, derivado de la loxapina, tiene un metabolito secundario con efecto antidopaminérgico, lo que explica sus propiedades neurolépticas y asociación con el PIF.[Thornton 1984] Entre los demás tricíclicos, los

que más se han asociado a PIF son los imipramínicos.[Gill 1997] Esta asociación puede parecer sorprendente, ya que su actividad está principalmente basada en la facilitación noradrenérgica y serotoninérgica, y su efecto sobre el sistema dopaminérgico se considera facilitador (indirectamente a través de la noradrenalina).[Goodman 2001] Un estudio retrospectivo de farmacovigilancia no encontró asociación significativa entre toma de imipramínicos y deterioro clínico de pacientes con EP (OR frente a ISRS u otros antidepresivos 1.17 (0.22–5.50, frente a OR 2.18 (0.47–11.35) de ISRS), aunque existían limitaciones metodológicas notables.[Gony 2003] El mecanismo del PIF por tricíclicos no se ha dilucidado completamente, pero parece relacionado con su actividad serotoninérgica (más potente en imipramínicos), y en el caso de clomipramina se ha demostrado potencial bloqueante D2 *in vitro*. [Austin 1991] La descripción de distonía aguda, discinesias tardías, galactorrea y síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con tricíclicos son evidencia de un potencial antidopaminérgico.[Abbar 1996, Clayton 1995, Gill 1997, Egberts 1997, Fornazzari 1991, Thornton 1984, Wolfsperger 2005] El hecho de que no se hayan descrito apenas casos nuevos después de los años 90 puede deberse a los cambios en los hábitos de prescripción tras la introducción de los ISRS.

El PIF por otros antidepresivos es aún más raro. La trazodona, considerado agonista/antagonista serotoninérgico se ha relacionado excepcionalmente con PIF y algunas reacciones distónicas agudas. También son anecdóticos los casos con los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina venlafaxina y milnacipram.[García-Parajuá 2003, Muraoka 2008] Los raros casos de PIF por fenelzina, un inhibidor de la monoaminoxidasa A y B, se atribuyen a su capacidad para aumentar la biodisponibilidad de serotonina y noradrenalina además de dopamina.[Gillman 1986] Finalmente, aunque bupropion tiene un efecto agonista dopaminérgico parcial que se considera potencialmente beneficioso en pacientes con EP y de bajo riesgo para PIF, se especula con un efecto antidopaminérgico a dosis altas, que podría explicar los casos aislados de PIF publicados por este fármaco [Jerome 2001, Grandas 2007]. No se ha descrito ningún caso convincente de PIF por mirtazapina, mianserina ni agomelatina.[Gordon 2002]

3. Factores de Riesgo y Protectores

A pesar de la heterogeneidad de los estudios sobre PIF, se han identificado varios factores de riesgo de forma consistente. El principal es naturalmente el tratamiento con neurolépticos típicos: se considera que un tratamiento lo bastante prolongado, con dosis suficientemente elevadas puede parkinsonizar virtualmente a cualquier individuo. A dosis terapéuticas la tasa de PIF en sujetos psicóticos ronda el 20-40%, pero supera el 50% en varios estudios (ver I.1 Definición e historia).[Donaldson 2012] La percepción empírica de que dosis mayores suponen un riesgo mayor de PIF no ha sido refrendada por estudios comparativos bien diseñados. El riesgo es mayor con el tiempo de exposición, con fármacos más potentes (con mayor ocupación de receptores D2) y también parece mayor en formulaciones depot que en los de administración oral.[Pahwa 2011]

La cuestión de si los pacientes psicóticos están predispuestos al PIF a causa de su enfermedad no se ha estudiado en profundidad en la literatura. Un estudio que comparó 20 pacientes esquizofrénicos *naïve* (previo al tratamiento con neurolépticos) con 15 sujetos control detectó una menor captación promedia en el SPECT-DaTSCAN en los primeros, aunque estos hallazgos no se han replicado.[Mateos 2007] Por otro lado, la mala funcionalidad premórbida, en particular durante la infancia, se ha asociado con una tasa mayor de PIF por neurolépticos en pacientes psicóticos.[Strous 2004] Finalmente, dos estudios de 20 y 26 pacientes psicóticos respectivamente observaron una asociación entre el desarrollo de PIF y la atrofia cerebral estimada por el '*ventricular-brain ratio*' determinado en TC.[Luchins 1983, Hoffman 1987] Al igual que los pacientes con demencia o daño cerebral adquirido son más proclives al desarrollo de PIF, parece congruente (aunque no se haya demostrado) que un mayor grado de atrofia global cortico-subcortical, con menor reserva encefálica y posibilidades de adaptación, predisponga al PIF también en psicóticos.[López-Sendón 2012, Caliguri 1999] Se sabe que en pacientes esquizofrénicos la atrofia del caudado es más frecuente que en

otras psicosis, y al parecer también lo es en pacientes con discinesias tardías frente a los que no las presentan.[Donaldson 2012, Reite 2010]

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PIF
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con neurolépticos • Edad avanzada • Sexo femenino • Infección por VIH • Abstinencia del tabaco • Antecedentes familiares de Enfermedad de Parkinson y temblor esencial • Temblor esencial • Signos extrapiramidales basales • Demencia • Daño cerebral adquirido • Atrofia cerebral

Tabla 2: Factores de riesgo para el parkinsonismo farmacológico (PIF).*Elaboración propia.*

La edad es un claro factor de riesgo que aumenta significativamente tanto la prevalencia como la incidencia de PIF. En los análisis comparativos entre PIF y EP la edad del inicio de los síntomas es significativamente superior (unos 5 años aproximadamente) en los primeros en la mayor parte de estudios.[Lee 2007, Kim 2011] Es probable que este fenómeno sea atribuible a la disminución de la reserva dopaminérgica funcional con la edad, y además a que la población anciana está frecuentemente polimedicada, tiene un metabolismo más deficiente y es más vulnerable a interacciones y efectos adversos farmacológicos.[Stephen 1984]

A diferencia de la EP, en la que predomina la afectación masculina, el PIF es más frecuente en mujeres, en particular por encima de los 50 años. Pese a que muchos estudios señalan a los estrógenos (presuntamente antidopaminérgicos para algunos autores) como causantes de este fenómeno, lo cierto es que las mujeres que sufren PIF son habitualmente postmenopáusicas, por lo que es probable que sea la pérdida del papel protector de los estrógenos la causa de esta vulnerabilidad. Los estrógenos

pueden contribuir a la menor incidencia y prevalencia de EP en mujeres premenopáusicas. En mujeres con EP los estrógenos han demostrado un papel beneficioso, tanto los endógenos (deterioro motor premenstrual) como los exógenos (mejoría motora y de discinesias por levodopa con terapia hormonal sustitutiva en la menopausia), mientras que antagonistas de estrógenos como el tamoxifeno se han invocado como causantes de PIF.[Kompoliti 2000, Quinn 1986, Saunders-Pullman 1999, Nicoletti 2007, Latourelle 2010] Otros motivos a los que se atribuye el predominio femenino en el PIF son el mayor 'consumo' de consultas médicas en mujeres, un mejor cumplimiento terapéutico, el menor peso corporal medio, un metabolismo más lento para dosis equivalentes de fármacos respecto a los varones y una mayor esperanza de vida. La excepción al predominio femenino sería la población psiquiátrica con PIF por neurolépticos: al ser patologías más frecuentes en varones, también ellos sufren en mayor medida el PIF.

La frecuencia de parkinsonismo en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está claramente aumentada respecto a la población general. Un estudio retrospectivo de 115 pacientes seropositivos encontró 6 con parkinsonismo (5%), y en otra muestra de 2460 se observaron 14 (0,5%), cifras elevadas si consideramos el grupo de edad de estos pacientes (en población seronegativa, de bajo riesgo para parkinsonismo).[De Mattos 2002] Se atribuye a una vulnerabilidad mayor del sistema nigroestriatal o una aceleración en su degeneración debida al propio VIH (encefalopatía VIH), además de la posibilidad de parkinsonismo infeccioso-postinfeccioso (toxoplasmosis), en especial en la era pre-TARGA. Neuropatológicamente, se han demostrado disminución de neuronas dopaminérgicas y otros cambios degenerativos en estriado y mesencéfalo de pacientes con SIDA.[López-Sendón 2012, Bohlega 2013] Varios estudios de STC han demostrado una mayor prevalencia de hiperecogenicidad de la SN, similar a la observada en la EP.[Obermann 2009] El parkinsonismo en el VIH afecta más a varones, tiende a ser de inicio precoz y responde discretamente a levodopa, en muchos casos por intolerancia a dosis altas.[Mirsattari 1998] La introducción de TARGA parece haber disminuido la incidencia de parkinsonismo y retrasado su edad de aparición.[Zuma de Roso 2009, De Rosso 2009] No se ha demostrado el papel

parkinsonizante de los antirretrovirales en sí, aunque se especula con su contribución al proceso degenerativo y se han hallado datos indirectos de toxicidad mitocondrial en pacientes tratados.[Vitecoq 2002, Tisch 2009] Esta mayor vulnerabilidad del sistema nigroestriatal parece ser la causa de un desproporcionado aumento de incidencia de PIF en seropositivos expuestos a neurolépticos (de 2,4 a 5 veces la de la población general). La prevalencia de PIF depende de la dosis de neurolépticos empleada: 40% con menos de 4 mg de equivalentes de clorpromazina al día y el 80% por encima de 4 mg.[Pahwa 2011]

Múltiples estudios han señalado que la presencia de signos extrapiramidales en la exploración, aún en la ausencia de sintomatología clínica, así como el diagnóstico previo de temblor esencial (TE), hacen también más probable el desarrollo de PIF.[Lauckaite 2014] Aunque estos signos son más frecuentes en población de edad avanzada, la asociación con PIF también se ha demostrado en pacientes más jóvenes con esquizofrenia[Caliguri 1999] La literatura sobre la fase premotora de la EP ha demostrado también que la presencia de signos motores sutiles y el temblor postural aislado pueden ser la antesala de una EP clínicamente definida a nivel motor.[Lauckaite 2014] Estos signos serían indicios del progreso de la degeneración nigroestriatal subclínica, demostrable mediante SPECT cerebral en la fase prodrómica de la enfermedad. Parece lógico suponer que estos sujetos sean particularmente sensibles a la exposición a un fármaco con potencial parkinsonizante.

Varios indicios respaldan la existencia de una vulnerabilidad genética para desarrollar PIF, lo que explicaría entre otras cosas la variabilidad observada en la aparición y gravedad de PIF en sujetos tratados con las mismas dosis de neurolépticos. Los estudios epidemiológicos han asociado la presencia de HLAB44 y varios polimorfismos en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos con el desarrollo de PIF en esquizofrénicos.[Kasten 2011, López-Sendón 2012] Otro estudio reciente detectó un aumento del riesgo de sufrir PIF de 7,7 veces en pacientes esquizofrénicos portadores de un polimorfismo en el gen ATP1A3 (locus implicado en DYT12, distonía-parkinsonismo de inicio rápido).[Kasten 2011] Por otro lado, el

PIF es más frecuente en sujetos con antecedentes familiares (AF) de EP. En el análisis multivariante de un centenar de pacientes psicóticos en tratamiento neuroléptico, los AF de trastornos del movimiento se asociaron significativamente a la presencia de PIF.[Lencer 2004] Otro estudio analizó 59 sujetos con DIP y 728 familiares y los comparó con 67 expuestos a neurolépticos sin PIF y 777 familiares: hubo 13 casos de EP en familiares en el primer grupo (1,8%) por 3 del segundo (0,4%). El mismo grupo estudió años después a 1079 y 1208 familiares de pacientes con y sin PIF respectivamente, encontrando tasas similares (1,4% frente a 0,4%).Igualmente, en una serie de 24 pacientes con PIF se observó una tasa de familiares con EP o TE del 56% frente al 5% de un grupo control, y en otra de 156 psicóticos expuestos a neurolépticos se observó una asociación entre el desarrollo de PIF por debajo de los 60 años en los 6 primeros meses de tratamiento y la presencia de antecedentes familiares de EP, temblor o distonía.[Donaldson 2012, Kasten 2011] Estos datos no son sorprendentes si tenemos en cuenta que la agregación familiar de la EP es un hecho demostrado, tanto a nivel clínico (riesgo 2-3 veces mayor al de la población general de desarrollar EP) como subclínico (mayor prevalencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra en STC y de degeneración dopaminérgica subclínica en PET/SPECT).[Ruprecht-Dorfler 2003] Varios autores han señalado un trasfondo genético común entre el PIF y la EP para explicar su frecuente asociación.[Chabolla 1998]

Finalmente, como factor protector del desarrollo de PIF, al igual que en el caso de la EP, el principal es el hábito tabáquico. [Bohlega 2013] Los fumadores tienen un riesgo menor de sufrir EP [OR = 0.27 (95%CI: 0.18–0.42)] que se incrementa paulatinamente si dejan de fumar.[Van der Mark 2014] La nicotina tiene propiedades dopaminérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas, y se comporta como IMAO-B aumentando la biodisponibilidad de la dopamina.[Bohlega 2013] Un estudio de 111 esquizofrénicos institucionalizados observó una asociación inversa entre el consumo de tabaco y el desarrollo de PIF o deterioro cognitivo.[Sandyk 1993] En cambio, el tratamiento concomitante con anticolinérgicos no ha demostrado fehacientemente prevenir el desarrollo de PIF, y por sus efectos adversos (deterioro de discinesias, problemas cognitivos, aumento de depósito de amiloide cerebral) no

se aconseja su uso continuado, aunque pueden mejorar algunos síntomas extrapiramidales (temblor, rigidez, distonía). [Bohlega 2013, Donaldson 2012] La adición de vitamina E al tratamiento con neurolépticos mostró una tendencia no significativa a la disminución de la incidencia de PIF en un estudio aislado que no se ha replicado posteriormente.[Donaldson 2012]

Podemos concluir que hay un trasfondo de riesgo para el desarrollo de PIF bien documentado, que se superpone en gran medida al propio de la EP, y que nos orienta a una fisiopatología que podría ser común, al menos parcialmente (ver I.7 Conclusiones fisiopatológicas).[Alves 2008]

4. Clínica motora y no motora

La mayoría de los autores están de acuerdo en que es prácticamente imposible distinguir clínicamente el PIF de la EP con certeza.[Arblaster 1993] En estudios comparativos con EP, en el PIF han sido más frecuentes el curso subagudo, la afectación bilateral, el predominio en extremidades superiores, la combinación de rigidez y acinesia y la aparición concomitante de discinesias u otras hipercinesias como acatisia o crisis oculógiras (hasta el 88% en algunas series) (ver tabla 3).[Giroud-Benitez 2001] Los hallazgos son simétricos en torno al 77% de los PIF, y de predominio rígido acinético en más del 50%.[Llau 1994, Martí Massó 1996a] Las discinesias predominan a nivel bucolinguofacial y se observan en torno al 10% de los casos, aunque el porcentaje llegó al 46% en un estudio en sujetos ancianos.[Jiménez Jiménez 1996, Bondon-Guitton 2011, Esper 2008] Si bien pueden producirse alteraciones de la marcha, el *freezing* se considera muy infrecuente.[López-Sendón 2012]

En las primeras descripciones de PIF el temblor, especialmente de reposo, era infrecuente.[Donaldson 2012] Aunque en series posteriores la presencia de temblor ha sido más notoria (en torno al 30%), la combinación de temblor, acinesia y rigidez sólo se ha encontrado entre la cuarta y la tercera parte de los casos.[Llau 1994, Martí-Massó 1996a, Bondon-Guitton 2011] En el PIF inducido por antagonistas del

calcio el temblor aparece con una frecuencia mayor, lo que puede explicar cifras sorprendentemente elevadas (> 80%) en series en las que predomina su uso.[Errea Abad 1998] El temblor en el PIF tiende a ser bilateral, postural o de acción, y afecta predominantemente a extremidades superiores y la cara (el conocido como “*rabbit syndrome*” peribucal, a 4-6 Hz). Puede observarse un fenotipo tremórico similar al de la EP, con temblor de reposo y asimetría en el 30% de los PIF, que parece más frecuente en edades avanzadas.[Arblaster 1993, Shin 2012] De hecho, un estudio sobre 24 pacientes ancianos con PIF mayoritariamente por neurolépticos observó una frecuencia de temblor de reposo del 88%.[Esper 2008] Esta notable superposición clínica hace que en múltiples estudios comparativos las diferencias en las manifestaciones clínicas a nivel motor no hayan resultado significativas.[Morley 2014]

	PIF	EP
CURSO	Inicio subagudo Tiempo de evolución más corto antes de la consulta	Insidioso, crónico Tiempo de evolución más largo antes de la consulta
SÍNTOMAS MOTORES	Simétrico, bilateral Predominio rígido acinético Temblor mixto: postural, acción ± reposo, EESS>EEII Temblor perioral (rabbit syndrome) Discinesias, acatisia, distonía	Asimétrico, unilateral Rígido acinético y/o tremórico Temblor reposo, reemergente, <postural, EESS y/o EEII Temblor mandibular/lingual Discinesias por levodopa
SÍNTOMAS NO MOTORES	Hiposmia infrecuente Depresión ±Deterioro cognitivo (reversible)	Hiposmia frecuente Depresión ±Deterioro cognitivo
TRATAMIENTO	Sin respuesta a levodopa*	Respuesta clara a levodopa

Tabla 3. Aspectos clínicos propios del parkinsonismo farmacológico (PIF) y la Enfermedad de Parkinson (EP). * Con la excepción de PIF por depletores presinápticos de dopamina. EESS: extremidades superiores. EEII: extremidades inferiores. Elaboración propia.

El tratamiento con levodopa o agonistas dopaminérgicos no suele producir una mejoría clínica significativa a nivel motor, ya que la mayoría de los fármacos parkinsonizantes bloquean los receptores dopaminérgicos post- sinápticos.[López-

Sendón 2012] Los anticolinérgicos pueden emplearse en casos de PIF con afectación motora grave, aunque el tratamiento crónico no se recomienda por sus efectos adversos. Hay casos anecdóticos de mejoría del PIF tras la administración de terapia electroconvulsiva en pacientes psiquiátricos.[Donaldson 2012]

En lo que respecta a síntomas no motores, varios estudios han analizado su frecuencia en el PIF y la han comparado con la EP. Globalmente parecen más frecuentes en la EP, por ejemplo comparando las puntuaciones totales y por dominios en la escala de síntomas no motores (NMSS).[Kim 2013b] En cambio, la depresión es muy frecuente en el seno del PIF (hasta el 63%), más incluso que en la EP (prevalencia del 31%); aunque hay pocos estudios comparativos directos.[Martí Massó-1996a] Se deben tener en cuenta como posibles factores de confusión que muchos fármacos que producen parkinsonismo también son causa de depresión (antagonistas del calcio, tetrabenazina), y que la depresión es además más frecuente en pacientes psiquiátricos y con demencia, ambos grupos de riesgo para el PIF. Por otro lado, la pérdida o disminución de la capacidad olfatoria (hiposmia), frecuente en la EP desde su fase premotora/prodrómica, parece infrecuente en el PIF. Un estudio observó hiposmia objetiva en el 55% de los pacientes con PIF frente al 88% de pacientes con EP. Además, cuando estaba presente en los primeros se asoció con ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco y signos de denervación dopaminérgica en estudios de Medicina Nuclear (MIBG), es decir con el diagnóstico de EP desenmascarada por fármacos (ver 1.5 Evolución del parkinsonismo inducido por fármacos).[Lee 2007, Morley 2014] Un trabajo analizó las diferencias en un test olfatorio entre controles, PIF y EP y observó puntuaciones mínimas en EP, máximas en controles e intermedias en el PIF.[Bovi 2010] Otro estudio comparó las puntuaciones de la “Non Motor Symptoms Scale” en 28 PIF y 35 EP y observó mayor afectación de los dominios de alteración del gusto y el olfato, síntomas urinarios, somnolencia diurna y concentración en los pacientes con EP.[Kim 2013b] Varios estudios han asociado el PIF a un deterioro cognitivo reversible causado por el fármaco parkinsonizante, por lo que el deterioro cognitivo podría contribuir a la distinción entre PIF y EP en los casos en los que resuelve.[Kim 2011]

5. Evolución del parkinsonismo inducido por fármacos: el problema de la vulnerabilidad y degeneración nigroestriatal subclínica

La evolución esperable del PIF es la mejoría paulatina tras la retirada del fármaco parkinsonizante en la mayoría de los casos (Figura 1). La mejoría puede ser precoz, en días o semanas (antes de 3-6 meses para la mayoría de fármacos), aunque hay gran variedad individual, pudiendo retrasarse hasta más de 18 meses.[Bohlega 2013] La resolución clínica es particularmente tardía en los casos de PIF por antagonistas del calcio, por encima de los 9-12 meses.[García-Ruiz 1992] La constatación de la mejoría clínica es fundamental para confirmar que el parkinsonismo se ha debido a la exposición al fármaco y no a un proceso degenerativo subyacente (auténtico PIF). En los casos en que la retirada del fármaco no es posible por necesidad clínica, es necesario recurrir a exploraciones complementarias (PET/ SPECT cerebral, ver I.6 Técnicas diagnósticas) para confirmar la integridad del sistema dopaminérgico presináptico. Un subgrupo de pacientes, principalmente psiquiátricos, pueden experimentar una estabilización y mejoría espontánea del PIF a pesar de mantener el tratamiento bloqueante dopaminérgico. Esto se atribuye entre otros a mecanismos compensatorios farmacocinéticos (en el metabolismo del fármaco), y farmacodinámicos (sensibilización de los receptores dopaminérgicos).[Lees 2007, Donaldson 2012] Anecdóticamente se ha descrito un deterioro del parkinsonismo al retirar el fármaco ("*withdrawal emergent parkinsonism*") que se atribuye más bien a la retirada concomitante de los anticolinérgicos. En todo caso, la complejidad de la neurobiología del PIF es evidente al considerar la latencia que se observa hasta el inicio de los síntomas (aunque la ocupación de los receptores por bloqueantes dopaminérgicos sea inmediata) y el periodo a veces muy prolongado hasta que los síntomas se resuelven tras la retirada del fármaco.[Lees 2007]

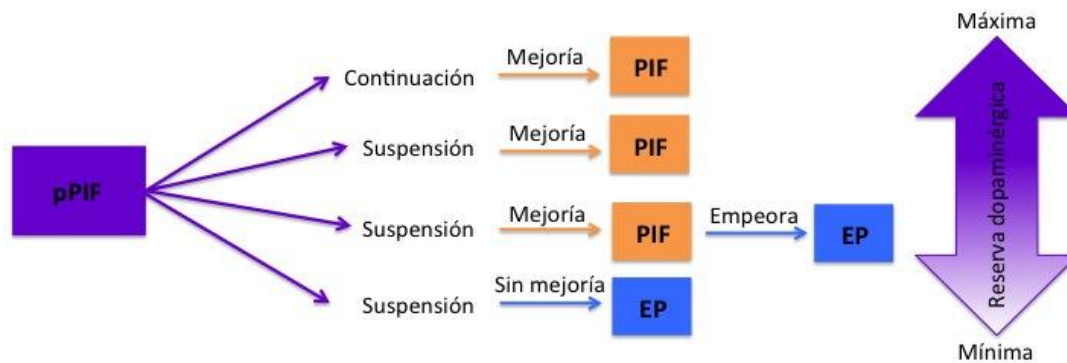


Figura 1. Tipos de evolución posibles del parkinsonismo farmacológico tras la eventual suspensión del fármaco con potencial parkinsonizante. EP: enfermedad de Parkinson. PIF: parkinsonismo farmacológico. pPIF: posible parkinsonismo farmacológico. Elaboración propia.

En la práctica clínica, el principal problema que plantea el PIF son aquellos pacientes (5-15% según las series, hasta el 33% en ancianos) que no mejoran tras la retirada del agente, o que mejoran pero tras un intervalo variable libres de síntomas, comienzan a presentar recurrencia de los síntomas y signos parkinsonianos (en torno al 7%) (ver tabla 4).[Bohlega 2013, Shin 2012] En este sentido, hay indicios sólidos que apoyan una superposición clínica y patológica entre el PIF y la EP idiopática. Diversos estudios neuropatológicos de pacientes con PIF resuelto en vida mostraron una degeneración dopaminérgica con cuerpos de Lewy similar a la observada en la EP.[Donaldson 2012, Bower 2002] Una cohorte prospectiva de Minnesota de 24 sujetos con antecedentes de PIF resuelto observó una incidencia de EP posterior de 2 casos en 192,7 personas año de seguimiento: al compararlo con la incidencia de EP en la población (0,08) se obtuvo un riesgo relativo 24,5 veces mayor de desarrollo de EP en individuos con PIF previo (IC 95% 2,9-87,5).[Chabolla 1998]

Autores	PIF sin mejoría tras la retirada	Recurrencia tras PIF resuelto (intervalo)
<i>Goetz 1983</i>	-	3 (12-30 meses)
<i>Stephen 1984</i>	16/48	5/32 (3-18 meses)
<i>Wilson 1986</i>	-	4/20 (41 meses)
<i>Burn 1993</i>	3/13	-
<i>Llau 1994</i>	8/53	-
<i>Martí-Massó 1996a</i>	22/174	6/152 (12-72 meses)
<i>Jiménez-Jiménez 1996</i>	64/105	6/41 (no especificado)
<i>Esper 2008</i>	7/17	-
<i>Olivares-Romero 2013</i>	5/20	-

Tabla 4: Casos de parkinsonismo persistente o recurrente tras la retirada del fármaco en distintas referencias. PIF: parkinsonismo inducido por fármacos. Elaboración propia.

En estos casos con PIF persistente o recurrente se puede considerar que el fármaco ha sido en realidad un detonante, favoreciendo la conversión clínica a EP de una degeneración nigroestriatal subyacente que hasta entonces permanecía en fase preclínica, o al menos premotora. Es fácil comprender este fenómeno con el modelo evolutivo de la EP que se acepta actualmente, sustentado entre otros trabajos por la evidencia proporcionada por grandes cohortes prospectivas multicéntricas de miles de individuos en riesgo de sufrir EP (Figura 2).[Berg 2012] Cerca de un 10% de la población tiene un sistema nigroestriatal vulnerable, de origen hereditario, probablemente poligénico. Esta vulnerabilidad puede demostrarse por la detección de variantes genéticas de riesgo (la más frecuente el carácter de portador de mutaciones en GBA) o por STC, mediante la detección de hiperecogenicidad de la SN (ver II.4 Hiperecogenicidad de la sustancia negra). La mayoría (más del 80%) de estos sujetos nunca tendrán una EP clínica. Sin embargo, a medida que las neuronas dopaminérgicas vayan degenerando, y con la contribución de otros factores ambientales y genéticos, pueden ser evidentes alteraciones en pruebas indirectas de función dopaminérgica (SPECT, MIBG) y aparecer síntomas premotores (hiposmia, estreñimiento, TCSREM). Cada uno de estos factores multiplica las probabilidades de acabar desarrollando una EP motora clásica.

En este marco, los casos de PIF sin mejoría tras la retirada del fármaco son individuos con alto riesgo previo para el desarrollo de EP en los que la exposición al fármaco ha acelerado la conversión a EP clínicamente definida. Los pacientes con EP premotora podrían ser además una población de particular riesgo para el desarrollo de PIF, porque algunos de los síntomas referidos a este periodo (ansiedad, depresión, problemas digestivos) pueden ser subsidiarios de tratamiento con fármacos con potencial parkinsonizante (ver Tabla 1). En este sentido, algunos autores señalaron una asociación entre la EP y la enfermedad mental para explicar la coincidencia de PIF y EP.[Chabolla 1998]

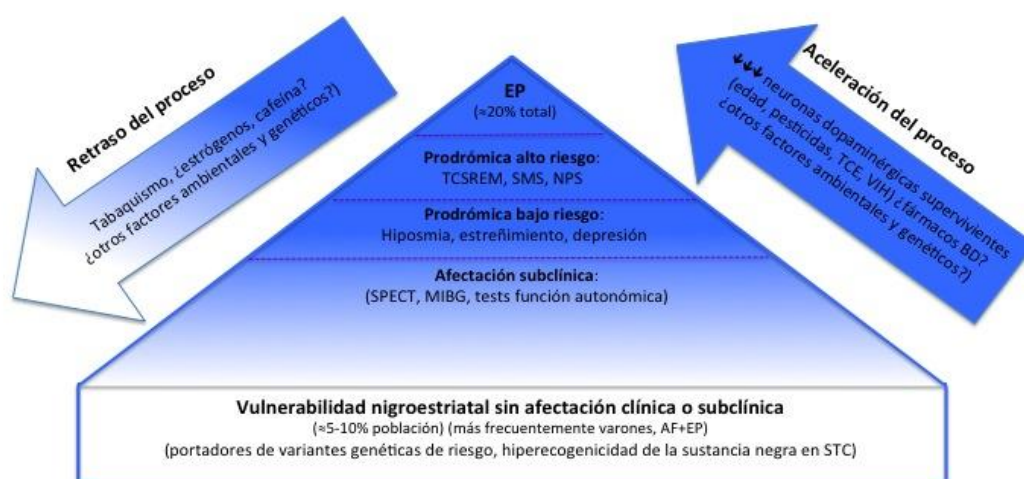


Figura 2: Modelo evolutivo de la Enfermedad de Parkinson (EP) desde su fase premotora. AF: antecedentes familiares. MIBG: gammagrafía cardiaca con meta-yodo-benzilguanidina. NPS: afectación en tests neuropsicológicos. SMS: signos motores sutiles. SPECT: SPECT cerebral de transportador de dopamina. STC: sonografía transcranial. TCE: traumatismo craneoencefálico. TCSREM: trastorno de conducta del sueño REM. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Elaboración propia

Otro aspecto a tener en cuenta en los casos de parkinsonismo persistente tras la retirada del fármaco son los parkinsonismos atípicos y otros parkinsonismos secundarios, como el vascular. Estos diagnósticos deben tenerse en cuenta especialmente en población de edad avanzada, y se han comunicado anecdóticamente en las series de PIF (2 con parálisis supranuclear progresiva -PSP- y 4 con demencia por cuerpos de Lewy -DCL- en una serie de 174 pacientes).[Martí-Massó 1996a] La DCL presenta por definición una alta sensibilidad a los neurolépticos, con parkinsonismo a dosis bajas, y en el caso de la atrofia de múltiples sistemas (AMS) es frecuente que el tratamiento con levodopa provoque discinesias y distonía. Hay aspectos clínicos diferenciadores que son más aparentes a medida que evoluciona la enfermedad, y los hallazgos de resonancia magnética (RM), SPECT/PET y STC pueden ser de ayuda.

Finalmente una hipótesis alternativa que explicaría la ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco sería un efecto tóxico directo irreversible del fármaco sobre el sistema dopaminérgico nigroestriatal (por ejemplo por acelerar el estrés oxidativo), en analogía con el parkinsonismo por MPTP y otras toxinas (ver I.1 Definición e historia). Aunque existe evidencia científica que sustenta esta teoría, principalmente procedente de estudios *in vitro* y microdiálisis en roedores con haloperidol y antagonistas del calcio, en la actualidad esta vía parece relativamente abandonada.[Mena 1995] Por otro lado, algunos autores encontraron más lesiones hiperintensas en RM en el estriado en sujetos de edad avanzada con PIF sin mejoría tras la retirada del fármaco. Sin embargo, teniendo en cuenta el carácter inespecífico de estas lesiones, comunes en ancianos con factores de riesgo vascular, parecería aventurado atribuirles a toxicidad directa por los fármacos.[Donaldson 2012]

6. Técnicas diagnósticas: medicina nuclear

Las pruebas de medicina nuclear empleadas para el estudio de la EP son el SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único) y el PET (tomografía por emisión de positrones) cerebral. Cuando se emplean marcadores presinápticos (transportador de dopamina β CIT, FP-CIT para SPECT-DaTSCAN, 18-fluorodopa para

PET) se evalúa de forma fiable y reproducible la integridad del sistema dopaminérgico presináptico. En la EP estas pruebas muestran típicamente una hipocaptación bilateral y asimétrica, que se hace más acentuada a medida que avanza la enfermedad. Estos hallazgos pueden observarse también en parkinsonismos atípicos, aunque a nivel postsináptico (SPECT IBZM, PET [11C]raclopride) las diferencias son más netas y mejoran la rentabilidad de las técnicas para el diagnóstico diferencial.[Tolosa 2003] La gammagrafía cardiaca con metaiodobenzilguanidina (G-MIBG) es anormal (hipocaptación) en la EP aún en su fase preclínica, siendo muy útil para distinguirla de entidades con cierto solapamiento clínico como la atrofia de múltiples sistemas, en la que es consistentemente normal.

Las pruebas de función dopaminérgica son especialmente útiles cuando el resultado es normal, ya que descartan con gran fiabilidad la presencia de EP clínica subyacente.[Díaz-Corrales 2010, Duran Ferreras 2011] En el caso del PIF, estas pruebas deben ser por definición negativas. Un metaanálisis reciente que incluyó 5 estudios de pacientes con parkinsonismo sin diagnóstico clínico definitivo concluyó que la sensibilidad [86,2%, 81,3-90,1] y sobre todo la especificidad [93,8%, 69-99,8] del SPECT-DaTSCAN para el diagnóstico de PIF son muy elevadas.[Brigo 2014] Una proporción de sujetos con PIF muestran, sin embargo, SPECT-DaTSCAN patológicos, sugestivos de EP subyacente. Varios autores han demostrado una asociación entre SPECT patológico y refractariedad del PIF o recurrencia de los signos parkinsonianos tras un intervalo libre de síntomas, así como con la respuesta clínica a levodopa, respaldando esta teoría (ver I.5 Evolución del parkinsonismo inducido por fármacos).[Burn 1993, Lee 2006] Es muy ilustrativa en este aspecto una cohorte prospectiva de 20 pacientes con PIF estudiados con DaTSCAN y G-MIBG.[Kim 2013a] Se observó una asociación entre la normalidad de ambas pruebas y la mejoría clínica hasta 2 años de seguimiento (16/16), la hipocaptación en ambas y el diagnóstico de EP (2/2) y el desarrollo de EP tardío tras intervalo libre de síntomas en aquellos con G-MIBG anormal y DaTSCAN normal (2/2). Otro estudio de SPECT-DaTSCAN realizado sobre 32 PIF y 26 controles observó resultado normal en 18 y patológico en 14. La prueba se repitió entre 19 y 32 meses más tarde en un subgrupo: continuó siendo

normal en 10 y en los 9 patológicos la captación había decrecido a la par que la UPDRS aumentado, lo que da una idea de la fiabilidad del resultado de la prueba a largo plazo.[Tinazzi 2008, 2009] Un caso anecdótico reciente de reversibilidad de la hipocaptación estriatal en un caso de PIF por litio puede ser la excepción que confirma la regla.[Cilia 2014] En efecto, el tiempo de observación puede ser clave en algunos casos de mejoría sin recidiva de PIF con DaTSCAN patológico, en los que el parkinsonismo podría desarrollarse años después.[Burn 1993] Finalmente, tanto el DaTSCAN como la G-MIBG patológicas se han asociado con hiposmia objetiva, ausencia de mejoría del PIF con la retirada del fármaco y respuesta a levodopa en varios estudios independientes.[Lee 2007, Bovi 2010].

A pesar de su fiabilidad y rentabilidad diagnóstica, las principales limitaciones de los estudios de medicina nuclear a tener en cuenta son su elevado coste, su escasa disponibilidad en el caso del PET, la cierta invasividad (inyección de radiotrazador, precauciones a tomar en las horas siguientes por posibilidad de contaminación) y complejidad del procedimiento (desplazamiento, duración de las exploraciones), además de la dependencia relativa del explorador en la interpretación de los resultados.

7. Conclusiones fisiopatológicas: relación entre parkinsonismo inducido por fármacos y Enfermedad de Parkinson

Toda la evidencia expuesta anteriormente apunta hacia una clara asociación entre la EP y el PIF, aunque con netas diferencias que las distinguen como entidades separadas. Podemos hipotetizar que comparten un sustrato fisiopatológico común con manifestaciones clínicas y cursos diferentes determinados por la influencia de factores ambientales y genéticos y probablemente un efecto umbral (definido por la reserva dopaminérgica) que condicione la irreversibilidad y progresión del parkinsonismo independiente del fármaco. Este modelo (figura 3) dista de estar probado pero aúna e integra la evidencia científica acumulada en las últimas décadas, con un enfoque integrador, de continuidad entre el conocimiento clínico y fisiopatológico.

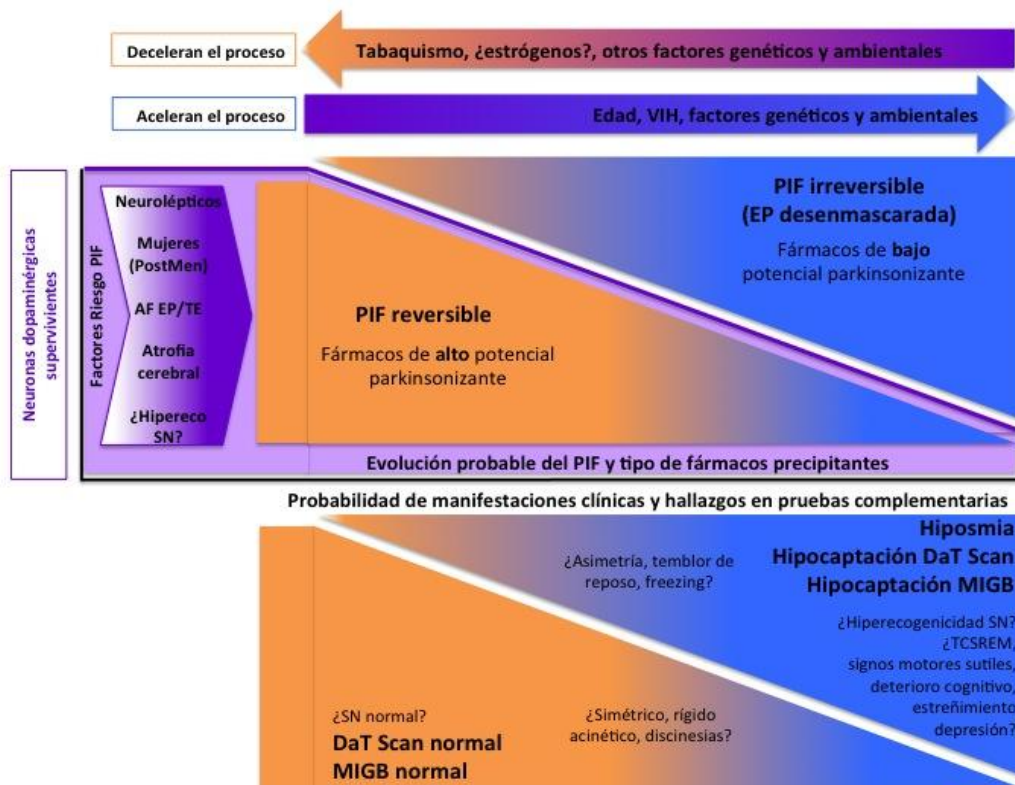


Figura 3. Modelo propuesto de fisiopatología del parkinsonismo farmacológico integrando la evolución a Enfermedad de Parkinson, datos clínicos y paraclínicos y los factores de riesgo. Entre interrogaciones se distinguen las asociaciones especulativas no probadas aún fehacientemente. AF: antecedentes familiares. EP: Enfermedad de Parkinson. DaTSCAN: SPECT cerebral de transportador de dopamina. Hipereco SN: hiperecogenicidad de la sustancia negra. MIGB: gammagrafía cardiaca con meta-yodo-benzil-guanidina. PIF: parkinsonismo inducido por fármacos. PostMen: postmenopáusicas. SN: sustancia negra. TE: temblor esencial. TCSREM: trastorno de conducta del sueño REM. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Elaboración propia.

SECCIÓN II. LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

1. Aspectos históricos

La neurosonología es la ciencia que aplica la ecografía al estudio de enfermedades neurológicas. Su principal y más extendida aplicación es el estudio vascular de la circulación extracraneal (dúplex de troncos supraaórticos) e intracraneal (doppler y dúplex transcraneal de la circulación intracraneal a través de la ventana ósea transtemporal), de aplicación rutinaria en la patología cerebrovascular y el diagnóstico de muerte encefálica.

En los años 90 se publicaron los primeros estudios que emplearon la ecografía dúplex transcraneal para evaluar estructuras parenquimatosas del mesencéfalo con aplicación en el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson.[Becker 1995] Desde entonces, con el liderazgo de centros pioneros en Alemania (Tübingen y Rostock), se han estudiado miles de controles sanos, pacientes con EP y otros trastornos del movimiento en múltiples centros de Europa y otros continentes.[Berg 2008, Go 2012, Venegas-Francke 2011] Se ha logrado un consenso técnico y metodológico para la realización e interpretación de la STC, que ha contribuido de forma esencial al conocimiento de la EP, en especial en su fase premotora y el diagnóstico diferencial con otras entidades, entre otras áreas de la Neurología.[Berg 2011] Se trata de una técnica no invasiva, de bajo coste, de ejecución rápida y cómoda para el sujeto a estudio, lo que ha facilitado que el volumen de sujetos estudiados sea elevado, favoreciendo la calidad y cantidad de la evidencia científica acumulada.



Figura 4: Ejemplo de sonda sectorial para STC y ecógrafo portátil.

2. Metodología y consideraciones técnicas

La STC del parénquima o mesencefálica debe ser realizada por exploradores experimentados de acuerdo a una sistemática estandarizada (Tabla 5). [Berg 2008] Se trata de una ecografía superficial craneal en modo dúplex que se realiza con el paciente en decúbito supino, con el cabecero elevado unos 30°, a través de la ventana ósea temporal de ambos lados, permitiendo la evaluación de estructuras del mesencéfalo y ganglios de la base. La ausencia de una ventana temporal suficiente para la STC mesencefálica puede limitar su aplicación en una proporción variable de individuos (del 5 al 15%), en especial mujeres de edad avanzada y asiáticos (del 15 al 60%). [Walter 2007a] Técnicamente ofrece más dificultades que la STC vascular rutinaria y se requiere un entrenamiento específico, asistido por un especialista con experiencia suficiente en neurosonología (vascular y de parénquima). En este sentido, los expertos recomiendan que sea requisito para la publicación de un trabajo una experiencia documentada de al menos 200 estudios de STC. [Walter 2013] Cuando se cumplen estas condiciones, la reproducibilidad y la concordancia intra e interobservador son elevadas.

Requisitos técnicos de la STC para el estudio de parénquima

- Personal entrenado con experiencia
- Estudio de población control (mínimo 50, óptimo 100-200) para el equipo ecográfico (específico de fabricante)
- Sonda sectorial de 1,5 a 3,5 Hz (idóneo 2,5 Hz)
- Penetración 14-16 cm
- Rango dinámico de 45 a 55 dB
- Supresión moderada de señales hipoeoicas (postprocesamiento)
- Ajuste manual de brillo y ganancia
- Alta persistencia de imagen

Tabla 5: Requisitos técnicos de la STC para estudio de parénquima.[Walter 2013]

Hoy en día están disponibles equipos de sonografía portátiles de gran calidad técnica para el estudio de parénquima mediante dúplex transcraneal (Figura 4). La sonda (tipo sectorial) se coloca sobre la escama temporal, en la línea orbito-meatal, con una inclinación variable en los distintos planos de observación: principalmente mesencefálico (evaluación de sustancia negra, rafe y núcleo rojo) y diencefálico (ventrículos laterales, tercer ventrículo, ganglios basales) (Figura 5).

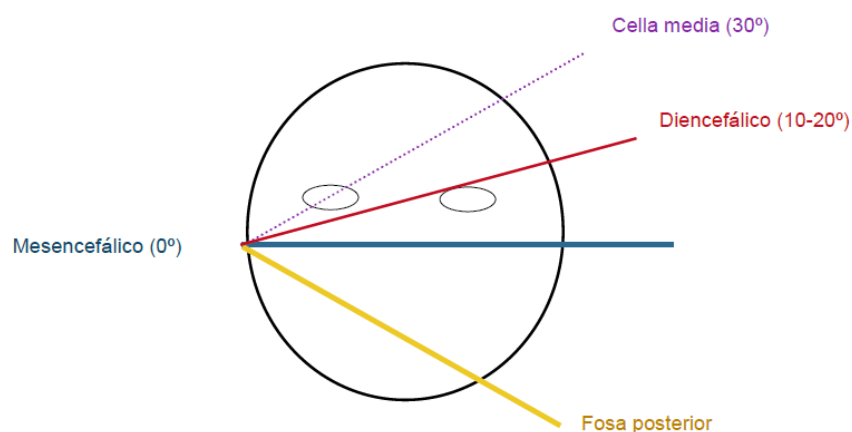


Figura 5: Posición de los planos de observación en STC.Elaboración propia.

En el plano axial mesencefálico (figura 6) se visualiza el mesencéfalo, como una estructura hipocogénica en forma de mariposa delimitada por las hiperecogenicidad de las cisternas basales. En la región anterior ipsilateral, en su localización anatómica, se observan unas señales hiperecogénicas, confluentes, que deben distinguirse netamente de los ecos circundantes procedentes de la reverberación de las cisternas: la sustancia negra (SN) mesencefálica ipsilateral, el principal biomarcador detectado por STC. La forma puede ser ovalada, parcheada o en banda, dependiendo de la angulación de la sonda, el plano de observación e incluso el tipo de sonda o equipo empleado. Se selecciona la imagen más compacta que se congela y amplía 2-3 veces. La ecogenicidad de la SN se evalúa de forma planimétrica delimitando manualmente el área observada. Se recomienda tomar varias medidas independientes para obtener el valor más consistente (en cm^2).[Walter 2007a] Otros métodos de evaluación (cualitativa, intensidad de la ecogenicidad) no han demostrado la misma validez, reproductibilidad y fiabilidad diagnóstica, mientras que la implantación de métodos automatizados (volumetría, detección semiautomática, análisis matemático de las ecogenicidad de la señales) ha resultado fallida.[Walter 2013]

Algunos autores han empleado la media o la suma de las áreas de ambos lados como medida de la ecogenicidad de la SN, sin embargo, estos métodos se han abandonado a favor del área mayor de SN detectada en la exploración bilateral. El área de ecogenicidad de la sustancia negra sigue una distribución normal en la población, considerándose la SN hiperecogénica (hiperecogenicidad marcada) cuando su área supera el percentil 90 (P90) de una muestra de sujetos control. La hiperecogenicidad moderada se define como el valor de área comprendido entre el percentil 75 y percentil 90, y aunque algunos estudios la han empleado como punto de corte, su rentabilidad diagnóstica es peor. No se han observado variaciones significativas en la ecogenicidad de la SN según la raza, aunque sí entre ecógrafos de distintos fabricantes. Se recomienda el estudio sistemático de una población control para cada fabricante.[Go 2012] Para los equipos de última generación el punto de corte

de hiperecogenicidad marcada está en torno a $0,25 \text{ cm}^2$ ($0,30$ para Siemens Elegra), mientras que para los más antiguos es más bajo, en torno a $0,20 \text{ cm}^2$. [Walter 2013]

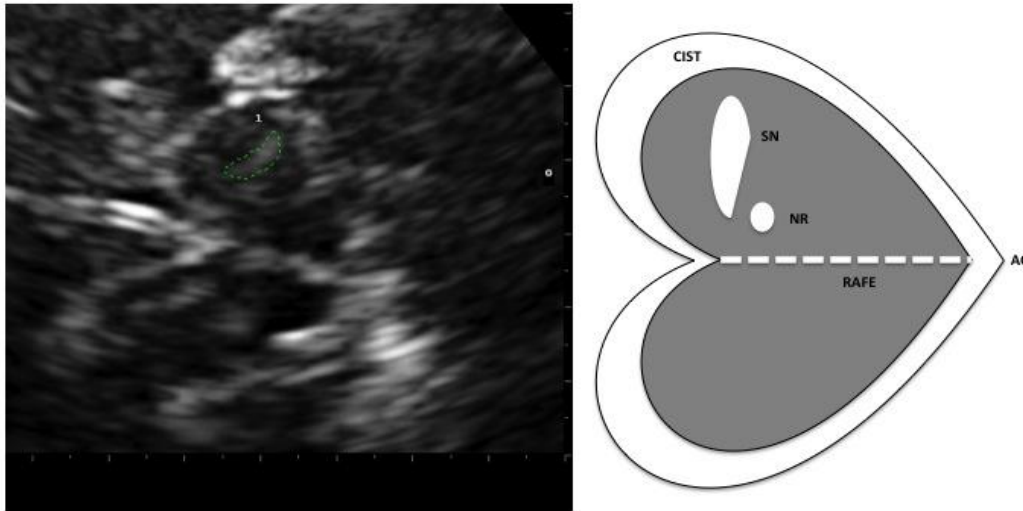


Figura 6: Imagen sonográfica y esquema de los planos mesencefálico y diencefálico por STC. AC: *acuoducto*. NR: *núcleo rojo*. SN: *sustancia negra*. *Elaboración propia*.

Otros parámetros que pueden evaluarse en el plano mesencefálico son el índice de asimetría (ratio del área mayor por la menor $\geq 1,15$), la hipoecogenicidad de la SN (definida como un área de ecogenicidad menor de $0,10 \text{ cm}^2$, o una suma de ambos lados por debajo del percentil 10 de la población normal), la hiperecogenicidad del núcleo rojo (de forma dicotómica: presente/ausente), la ecogenicidad del rafe (dicotómica: normal/interrumpido o ausente). El significado patológico de estos marcadores está detallado en la tabla 6.

En el plano diencefálico, (figura 7) la estructura guía es la epífisis, característicamente hiperecogénica por las calcificaciones. En continuidad con esta estructura se observa con facilidad el tercer ventrículo (IIIIV), que aparece como una estructura hipoecogénica central delimitada por dos líneas hiperecogénicas paralelas a la línea media, que representan los bordes mediales de los tálamos. En este plano se evalúa el diámetro del IIIIV, el diámetro del la asta frontal del ventrículo lateral contralateral (VL) y la ecogenicidad de los ganglios basales (tálamo, lenticular y caudado) contralaterales.

Plano	Parámetro	Correlación clínica
Plano mesencefálico	<u>Hipoecogenicidad SN</u>	SPI (Godau 2010), Friedreich (Krogias 2010b), polineuropatía (Godau 2010)
	<u>Hiperecogenicidad NR</u>	SPI (Godau 2010), Wilson (Svetel 2011)
	<u>Rafe discontinuo</u>	Depresión (Behnke 2010)
Plano diencefálico	<u>Ampliación del IIIV y VLs</u>	Demencia asociada a EP y DCL (Walter 2006a), PSP (Walter 2003), EM (Walter 2009), EH (Krogias 2010a)
	<u>Hiperecogenicidad LN</u>	PSP, AMS (Walter 2003), SCA3 (Krogias 2010b), EH (Krogias 2010a), EM (Walter 2009), Wilson (Walter 2005), distonía focal (Hagenah 2011).
	<u>Hiperecogenicidad CN</u>	Psicosis dopaminérgica (Walter 2007b), EH (Postert 1999), SCA 17 (Krogias 2010b), EM (Walter 2009)
	<u>Hiperecogenicidad TAL</u>	Wilson (Walter 2005), EM (Walter 2009)
Plano pontino	<u>Ampliación IV e</u>	ataxia de Friedreich, SCA3 (Krogias 2010b).
	<u>hiperecogenicidad DN</u>	

Tabla 6: Otros hallazgos sonográficos por planos de exploración en STC. AMS: atrofia de múltiples sistemas. CN: núcleo caudado. DCL: demencia por cuerpos de Lewy. DN: núcleo dentado. EH: enfermedad de Huntington. EM: Esclerosis Múltiple. EP: enfermedad de Parkinson. IIIV: tercer ventrículo. IV: cuarto ventrículo. LN: núcleo lenticular. NR: núcleo rojo. PSP: parálisis supranuclear progresiva. SCA: atrofia espinocerebelosa. SN: sustancia negra. SPI: síndrome de piernas inquietas. TAL: tálamo. VLs: ventrículos laterales. Elaboración propia.

La medida del IIIV por STC ha demostrado una buena correlación con la tomografía computarizada. El tamaño de los ventrículos (III, VL) por STC aumenta con la edad. [Mehnert 2010] Por debajo de los 60 años la medida normal del IIIV es inferior a 7 mm (4,8 +/- 1,9), mientras que por encima de 60 años el límite está en 10 mm (7,6 +/- 2,1). En el caso de los VL en menores de 60 años la medida normal es menor de 17 mm (16,7 +/- 2,3), y en mayores de 60 años el límite está en 20 mm (19,0 +/- 2,9). [Seidel 1995] La ampliación del IIIV y los VL es un marcador de atrofia

cortico/subcortical, presente en múltiples enfermedades neurodegenerativas (Tabla 6).

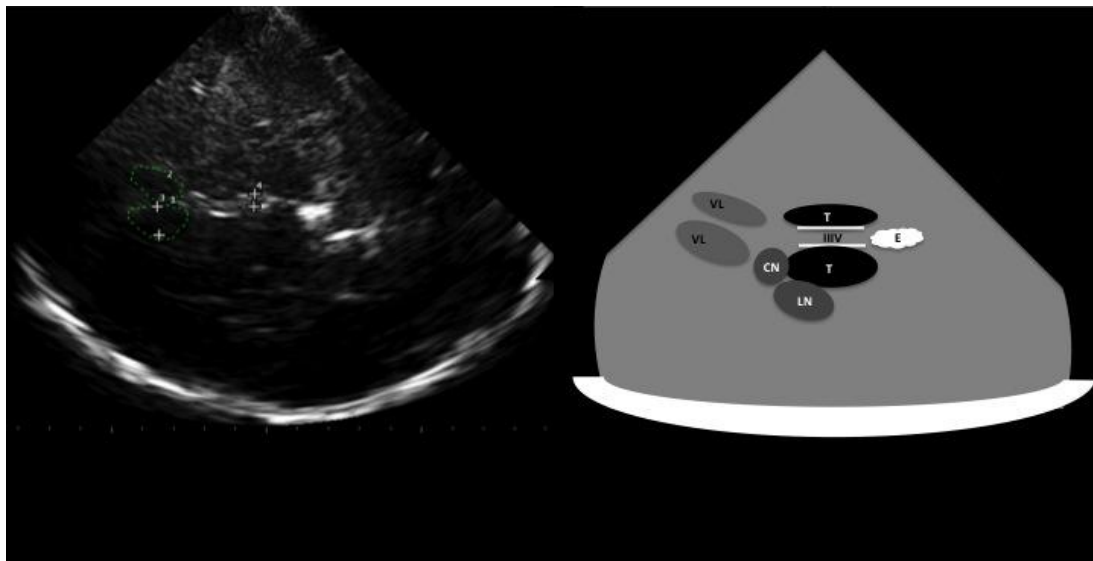


Figura 7: Imagen sonográfica y esquema de los planos mesencefálico y diencefálico por STC. CN: núcleo caudado. E: epífisis. IIIV: tercer ventrículo. LN: lenticular. T: tálamo. VL: ventrículos laterales. *Elaboración propia.*

Los ganglios basales son hipocogénicos en condiciones normales, por lo que apenas se distinguen de la sustancia blanca circundante. Debe valorarse la estructura contralateral al lado de insonación, y medirse su ecogenicidad respecto a la sustancia blanca circundante en forma dicotómica, aunque algunos autores emplean una escala semicuantitativa de tres grados.[Walter 2009] La ventana transtemporal puede ser insuficiente para apreciar estas alteraciones y técnicamente ofrece más dificultades que el estudio de la SN, en particular en equipos o sondas antiguos.[Walter 2007a] La hiperecogenicidad del lenticular se ha relacionado principalmente con parkinsonismos atípicos, aunque puede observarse en torno al 8-13% de sujetos sanos.[Behnke 2005, Hagenah 2011, Walter 2009] La hiperecogenicidad del caudado es más rara (5% sujetos control) y se ha asociado con menor frecuencia a patologías neurológicas. Aún más rara es la hiperecogenicidad del tálamo, descrita anecdóticamente en enfermedades degenerativas y no en sujetos normales en proporciones significativas (tabla 6).

La evaluación de estructuras en el plano de la fosa posterior (inclinando la sonda unos 40º desde el mesencefálico) es técnicamente difícil y no se realiza de forma rutinaria, limitándose en general a grupos especializados en ataxias hereditarias.[Krogias 2010] Son valorables en este plano el IV ventrículo cuando está aumentado de tamaño y los núcleos dentados del cerebelo, cuya ecogenicidad se evalúa de forma cualitativa en grado 0 (normal, indistinguibles), grado 1 (tenue hiperecogenicidad) y grado 2 (muy hiperecogénico)

3. Significado de la ecogenicidad de la sustancia negra por sonografía transcraneal: el papel del hierro en la Enfermedad de Parkinson.

En 1995 Becker observó por primera vez hiperecogenicidad de la SN en sujetos con EP, interpretándose como un signo de gliosis y degeneración. En la actualidad, se considera que la hiperecogenicidad de la SN no es signo de degeneración sino de una posible vulnerabilidad del sistema dopaminérgico nigroestriatal. La estabilidad del marcador, sin modificaciones a largo plazo en estudios de seguimiento de hasta 10 años, sería una prueba de ello.[Behnke 2013a]

La causa subyacente a la hiperecogenicidad de la SN parece relacionada con alteraciones en la distribución de los depósitos tisulares de hierro (aumento de la concentración de ferritina y disminución de la neuromelanina tisular). Estudios comparativos de resonancia magnética y sonográfico-clínico-patológicos realizados en pacientes de EP y controles respaldan estas afirmaciones.[Berg 2002, Behnke 2009] Otros trabajos recientes refuerzan la asociación entre el metabolismo del hierro, la hiperecogenicidad de la SN y la EP. Los niveles de hierro sérico, bajos en pacientes con EP respecto a controles en diversos estudios, se han correlacionado inversamente con la hiperecogenicidad de la SN.[Walter 2012] Además, se ha encontrado una asociación significativa entre mutaciones en diversos genes relacionados con el metabolismo del hierro (ferritina, "*iron regulatory protein 2*", gen de la hemocromatosis, ceruloplasmina) e hiperecogenicidad de la SN, no sólo en pacientes con EP, sino también en sujetos sanos con este marcador.[Walter 2012] En este marco, la hiperecogenicidad de la SN podría interpretarse como el marcador de

una alteración, posiblemente hereditaria, del metabolismo tisular del hierro, que refleja una predisposición al desarrollo de EP.

4. Hiperecogenicidad de la sustancia negra en sujetos sanos y en la fase premotora de la EP

Cerca del 10% de la población presenta hiperecogenicidad de la SN en ausencia de síntomas o signos de EP. La mayoría de los individuos con este marcador (en torno al 80%) no tendrá una EP, pero tienen un riesgo relativo de 17,37 veces el de la población normal de padecerlo y de hasta 48,39 si se combina con anosmia o signos motores sutiles.[Behnke 2010] Diversos autores han comunicado la conversión clínica a EP de sujetos sanos con hiperecogenicidad de la SN. La evaluación de estos individuos, sin EP pero portadores de este marcador sonográfico, ha demostrado una frecuencia aumentada de hipocaptación estriatal media en el PET con [18F]-dopa, de hiposmia, y de alteraciones neuropsicológicas y motoras sutiles al compararlos con sujetos con SN normal.[Behnke 2009, 2010, Berg 2009]

Estas observaciones encajan bien con el modelo de la EP aceptado actualmente (figura 2), con una prolongada fase prodrómica y premotora, en la que a medida que la degeneración progresa y bajo la influencia de otros múltiples factores, las alteraciones clínicas y paraclínicas son cada vez más evidentes hasta configurar la EP motora clínicamente definida. Una salvedad importante es que, por no ser este marcador totalmente exclusivo de la EP, no se puede descartar que la presencia de hiperecogenicidad de la SN en individuos sanos sea indicativa de vulnerabilidad para otras patologías neurodegenerativas, en las que esta alteración sonográfica se ha observado de forma menos consistente (tabla 7). Sin embargo, por la clara y contundente asociación de este marcador con la EP, se considera que la STC será un instrumento idóneo para la detección de individuos a riesgo cuando se disponga de tratamientos modificadores o preventivos de la EP.

La frecuencia de hiperecogenicidad de la SN es mayor del 10% en sujetos con características clínicas asociadas con un mayor riesgo de EP, como el sexo masculino,

la edad y los antecedentes familiares de EP. En familiares de pacientes con EP, la prevalencia de hiperecogenicidad de la SN puede superar el 40%. [Ruprecht Dorfler 2003] Igualmente, varios estudios de medicina nuclear han demostrado una reducción en la captación estriatal media, en el rango patológico en el 25% de los casos. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la vulnerabilidad nigroestriatal que traduce la hiperecogenicidad de la SN puede ser de origen hereditario (ver II.3 Significado de la ecogenicidad de la SN). Otras entidades asociadas a una frecuencia aumentada de hiperecogenicidad de la SN son la depresión, la hiposmia y el trastorno de conducta del sueño REM (tabla 7).

La edad es un factor de riesgo clave para el desarrollo de EP. De acuerdo con la mayor parte de los trabajos publicados, la proporción de sujetos con hiperecogenicidad de la SN parece aumentar con la edad: el 13,6% por encima de 60 años, y hasta el 30% en mayores de 86 años. [Gaenslen 2010] Sin embargo, estudios de seguimiento de individuos sanos y con EP no han demostrado aumento significativo del área en periodos superiores a los 10 años. [Behnke 2013] Si aceptamos que la hiperecogenicidad de la SN es más frecuente en ancianos, población también a mayor riesgo de sufrir EP, y el área de SN no crece con la edad, ¿son los sujetos con este marcador más longevos? ¿Esta mayor longevidad les pone a riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas para las que son genéticamente vulnerables? ¿Es entonces la hiperecogenicidad de la SN un marcador de vulnerabilidad a la neurodegeneración dependiente de la edad? Debemos tener en cuenta que este marcador se ha asociado también con menor intensidad a otras patologías (tabla 7), y en algunas de ellas parece tener implicaciones pronósticas. Podríamos hipotetizar que la hiperecogenicidad de la SN fuera reflejo de un trasfondo genético particular, que conferiría riesgo e influiría en la expresividad de algunas patologías, siendo la principal la EP, y quizás protección frente a otras que podrían acortar la esperanza de vida, explicándose así su mayor prevalencia en ancianos.

En cualquier caso, es difícil responder a estas preguntas con la evidencia científica acumulada en la actualidad. En los últimos años se han puesto en marcha grandes

estudios poblacionales prospectivos multicéntricos con registro de múltiples variables con seguimiento prolongado (PRIPS, TREND, PNPP), que ayudarán a clarificar estas y muchas otras incógnitas que plantean la presencia de biomarcadores como la hiperecogenicidad de la SN en sujetos sanos.[Berg 2012]

5. La sonografía transcraneal en la Enfermedad de Parkinson y su diagnóstico diferencial

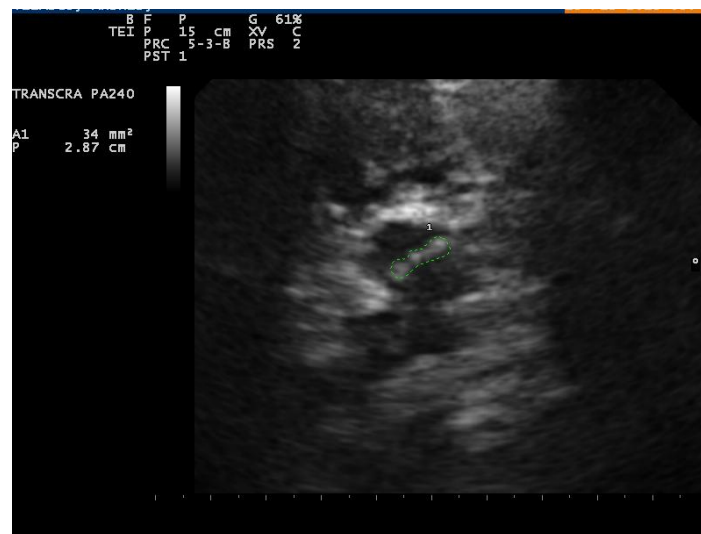


Figura 8. Hiperecogenicidad de la sustancia negra en un sujeto con Enfermedad de Parkinson.*Elaboración propia.*

Desde las primeras observaciones, la experiencia con miles de pacientes y controles estudiados ha determinado que la hiperecogenicidad de la SN está presente en la mayoría de pacientes con EP, habitualmente de forma unilateral o bilateral asimétrica, desde el inicio y sin modificaciones sustanciales durante la evolución (Figura 8). No se ha demostrado correlación con la gravedad o duración de la enfermedad, lo que la distingue netamente de la neurodegeneración que refleja la hipocaptación estriatal en SPECT. La proporción de sujetos con EP e hiperecogenicidad de la SN es variable en distintos estudios, pero habitualmente supera el 90% [87% metaanálisis Vlaar 2009, 91% Berg 2001, 95% Mehnert 2010, 96% Walter 2007b], frente al 9-12% de la población general. De hecho, aunque este

marcador puede observarse en otras patologías, en ninguna se ha encontrado una asociación tan fuerte y una rentabilidad diagnóstica tan elevada como en la EP (tabla 7).

La hiperecogenicidad de la SN se encuentra presente también en pacientes con EP de origen genético, tanto en las formas recesivas (SCNA, PARKIN, PINK1, DJ1) como en la autosómica dominante más frecuente (LRRK2), no sólo en pacientes sino en portadores asintomáticos de las mutaciones. La excepción a esta regla son los escasos pacientes estudiados con mutaciones en el gen ATP13A2 (PARK 9, enfermedad de Kufor-Rakeb).[Brockmann 2011] Asimismo, estudios de STC realizados en pacientes con EP asociada al estado de portador de mutaciones heterocigotas del gen de la glucocerebrosidasa (causantes en homocigosis de la enfermedad de Gaucher), considerado el factor de riesgo genético más frecuente de la EP esporádica, muestran homogéneamente hiperecogenicidad de la SN.[Saunders-Pullman 2010]Es interesante comprobar que la práctica totalidad de tipos de EP de origen genético comparten este marcador sonográfico, teniendo en cuenta sus diferencias neuropatológicas, particularmente la ausencia de cuerpos de Lewy en mutaciones en el gen de la parkina, que la distinguen de las otras formas de parkinson monogénico y la EP asociada a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa.

Frecuencia de hiperecogenicidad de la SN en diferentes patologías	
Alta frecuencia	Enfermedad de Parkinson (91%) (<i>Berg 2001</i>)
Entidades asociadas con riesgo aumentado de Enfermedad de Parkinson	Melanoma (42%) (<i>Rumpf 2013</i>) Depresión (40%) (<i>Walter 2007c</i>) Trastorno de conducta del sueño REM (36%) (<i>Behnke 2010</i>) Hiposmia (37%) (<i>Behnke 2010</i>)
Frecuencia mayor que controles, menor que Enfermedad de Parkinson	Esclerosis Múltiple (significado pronóstico) (40%) (<i>Walter 2009</i>) Parkinsonismos atípicos <ul style="list-style-type: none"> - DCB (>80%?)* (<i>Walter 2004</i>) - PSP (34%) (<i>Walter 2003</i>) - AMS (23%) (<i>Walter 2003</i>) Esclerosis Lateral Amiotrófica (19%, hasta 67%) (<i>Pavlovic 2015</i>) Enfermedad de Wilson (40-50%) (<i>Svetel 2011</i>) Enfermedad de Huntington (40%) (<i>Krogias 2010a</i>) SCA 2 (67%) (<i>Krogias 2010b</i>) SCA 3 (40%) (<i>Krogias 2010b</i>)
Frecuencia similar a la población general	Temblor esencial (<i>Lauckaite 2014</i>) Parkinsonismo vascular (<i>Venegas-Franke 2010</i>) SWEDD (<i>Stockner 2012</i>)

Tabla 7: Patologías con prevalencia aumentada de hiperecogenicidad de la SN.. (*) Datos procedentes de una única serie de < 10 pacientes. AMS: atrofia de múltiples sistemas. DCB: degeneración cortico basal. PSP: parálisis supranuclear progresiva. SCA: atrofia espinocerebelosa. SN:sustancia negra. SWEDD: scans without evidence of dopaminergic deficiency. Elaboración propia.

En cuanto a la relación de la hiperecogenicidad de la SN con subtipos clínicos, se han encontrado pocas asociaciones consistentes. La hiperecogenicidad bilateral simétrica es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo asociado a EP. Varios autores han observado áreas de ecogenicidad mayores en el lado contralateral al hemisferio más afecto.[Walter 2003] No hay diferencias claras entre subtipos rígido acinético y tremórico, ni relación entre la hiperecogenicidad de la SN y la aparición

de complicaciones motoras, afectación axial u otras características clínicas motoras. [Berg 2001a, Mehnert 2010] Sí se han observado, en cambio, asociaciones entre otros marcadores sonográficos y manifestaciones no motoras de la EP, como hipoecogenicidad del rafe en depresión (la más consistente) y disfunción urinarias, dilatación de ventrículos laterales y deterioro cognitivo, e hiperecogenicidad del caudado y psicosis dopaminérgica.[Walter 2006a, 2006b, 2007a, 2007b]

Globalmente, la rentabilidad diagnóstica de la STC para el diagnóstico de EP es elevada. Aunque las cifras varían en distintos estudios, la sensibilidad está en torno al 88-90%, la especificidad entre 84 y 93%, con un valor predictivo positivo del 86% y negativo del 83%. [Prestel 2006, Mehnert 2010, Bor-Seng-Shu 2012] Los pacientes con una edad de inicio de la enfermedad más precoz (según los estudios, por debajo de los 50-60 años) podrían tener proporción aún menor de "falsos negativos". [Walter 2007b] No existe consenso ni estudios específicos sobre cómo interpretar los casos de EP con SN normal por STC. Resultaría de enorme interés analizar su correlación clínico patológica, para clarificar si es una fisiopatología diferente de la enfermedad lo que determina las diferencias sonográficas, si se trata sólo de una limitación del umbral de detección de la técnica, o si por el contrario es un diagnóstico clínico erróneo de EP (que se puede confundir fácilmente con entidades como la PSP tipo parkinsoniano en estadios iniciales) la causa de la discordancia.

Con esta evidencia acumulada, las guías clínicas actuales recomiendan la STC (nivel IA) para el diagnóstico de la EP, la detección de individuos en riesgo de desarrollar EP, y el diagnóstico diferencial con temblor esencial, parkinsonismos secundarios (vascular) y parkinsonismos atípicos. [Berardelli 2013] En el caso de estos últimos (AMS, PSP, DCB, DCL), hay otras alteraciones sonográficas (hiperecogenicidad del lenticular, ampliación del tercer ventrículo) más frecuentes que en la EP, en detrimento de la hiperecogenicidad de la SN (ver figura 9). [Behnke 2005, Walter 2003, 2004, 2006a] No obstante, se precisan nuevos estudios prospectivos a largo plazo y con correlación anatomopatológica para clarificar el significado de los hallazgos sonográficos y dar consistencia a su asociación, en especial en el caso de la

DCB, en que el número de pacientes estudiados es muy escaso y la concordancia clínico-patológica se considera baja.[Stamelou 2012]

	III VENTRÍCULO	N. LENTICULAR	SUSTANCIA NEGRA	
EP	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	EP-D
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	
DCL	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	DCB
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	
AMS	DILATADO	HIPERECOGÉNICO	HIPERECOGÉNICA bilateral	PSP
			HIPERECOGÉNICA unilateral/asimétrico	
	NORMAL	NORMAL	NORMAL	

Figura 9: Diagnóstico diferencial sonográfico entre la Enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos atípicos. AMS: atrofia de múltiples sistemas. DCB: degeneración corticobasal. DCL: demencia por cuerpos de Lewy. EP-D: enfermedad de Parkinson. PSP: parálisis supranuclear progresiva. Adaptado de [Walter 2003, 2004]

6. Comparación entre la sonografía transcraneal y las técnicas de medicina nuclear

La demostración de un déficit dopaminérgico presináptico mediante PET/SPECT tiene una sensibilidad cercana al 100% para el diagnóstico de EP, con un elevado valor predictivo negativo, y se correlaciona con la gravedad y la evolución clínica de la EP en términos generales (aunque no siempre en casos individuales). No se ha demostrado de forma consistente una correlación entre el área de ecogenicidad y el grado de hipocaptación en SPECT cerebral o en G-MIBG, ni en pacientes con EP ni en sujetos control. Esto no es sorprendente teniendo en cuenta que cada técnica evalúa un aspecto diferente de la enfermedad (vulnerabilidad en el caso de la STC y neurodegeneración en el caso de SPECT y G-MIBG), y que la primera es estática mientras que las pruebas de medicina nuclear son dinámicas y tienden a cambiar en el curso de enfermedad.[Behnke 2009, Doepp 2008] A pesar de esta falta de correlación, sí se ha demostrado una concordancia elevada entre ambas técnicas en el diagnóstico de EP y de parkinsonismos atípicos. De hecho, cuando la enfermedad avanza, esta concordancia tiende a aumentar, a medida que el sujeto pase de vulnerable a afectado subclínicamente, después a un estadio premotor y finalmente a una EP clínicamente definida. En los estudios comparativos de rentabilidad diagnóstica para la EP entre SPECT y STC, la sensibilidad de las pruebas de medicina nuclear ha resultado superior a la de la STC, aunque las cifras varían notablemente en función del tipo de técnica (PET, SPECT, MIBG) y de sujetos estudiados (EP vs. controles o vs. parkinsonismo atípico) (tabla 8).

Sujetos estudiados	Rentabilidad diagnóstica	Referencia
92 EP	SPECT sensibilidad 95%; STC 85%	<i>Lobsien 2012</i>
42 EP	MIBG sensibilidad 81%, STC 79%, combinada 95%	<i>Behnke 2013b</i>
20 EP, 9 CON	SPECT sensibilidad 100%, especificidad 89% STC sensibilidad 100%, especificidad 79%	<i>Bor-Seng-Shu 2014</i>
36 parkinsonismos (EP y atípicos)	FDG-PET sensibilidad 82%/ especificidad 100% STC sensibilidad and 82%/ especificidad 85% Exactitud diagnóstica FDG-PET 90%, STC 83% (p = 0,69, NS).	<i>Hellwig 2014</i>

Tabla 8: Rentabilidad diagnóstica comparada entre pruebas de medicina nuclear y sonografía transcraneal. E CON: controles. EP: Enfermedad de Parkinson. SPECT: tomografía por emisión de fotón único cerebral de transportador de dopamina. MIBG: gammagrafía cardiaca con meta-yodo-benzil-guanidina. Elaboración propia.

¿Cómo interpretar, entonces, los resultados discordantes de ambas técnicas? (tabla 9). Los individuos con una sustancia negra hiperecogénica y SPECT –DaTSCAN normal serían vulnerables, pero sanos, o se encontrarían en un estadio muy precoz de neurodegeneración no detectable por SPECT. En los casos típicos de EP, ambas técnicas resultarán patológicas: la STC se mantendrá estable, mientras que la SPECT mostrará un deterioro funcional progresivo del sistema dopaminérgico presináptico. En casos de síntomas sugestivos de EP con SPECT patológico y ausencia de hiperecogenicidad de la SN, podríamos especular con parkinsonismos atípicos en estadio precoz, con un subtipo de EP fisiopatológicamente distinto, o bien como hemos señalado con una limitación del umbral de detección de la técnica. Finalmente, la normalidad de ambas técnicas excluiría con escaso margen de error el diagnóstico de EP. En este sentido, un estudio confirmó que los individuos con sospecha de parkinsonismo sin evidencia de déficit dopaminérgico en SPECT (SWEDDS) muestran hallazgos sonográficos similares a la población control y distintos de la EP. [Stockner 2012]

	SPECT +	SPECT -
SN +	Confirma EP	Individuo vulnerable SIN afectación subclínica
SN -	¿EP atípica? ¿Falso negativo STC?	Descarta EP. SWEDD?

Tabla 9: Interpretación conjunta del SPECT-DaTSCANy la STC. *SN+:* sustancia negra hiperecogénica. *SN-:* sustancia negra norma. *SPECT+:* patológico. *SPECT-:* normal. *Elaboración propia.*

7. Sonografía transcraneal en el parkinsonismo inducido por fármacos

El PIF constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EP, como hemos discutido anteriormente. En este sentido, varios estudios han demostrado áreas de ecogenicidad media superiores en pacientes psiquiátricos que desarrollan PIF frente a aquellos expuestos a neurolépticos en los que no se observa este efecto adverso.[Berg 2001b, Jabs 2001, Jabs 2003] De hecho, un subanálisis de 11 pacientes *naïve* explorados sonográficamente antes de la instauración de tratamiento neuroléptico y seguidos prospectivamente mostró una asociación significativa entre la hiperecogenicidad de la SN y el desarrollo ulterior de PIF.[Berg 2001b] La hiperecogenicidad de la SN parece por tanto, un factor de riesgo para el desarrollo de clínica parkinsonizante tras la exposición a un fármaco bloqueante dopaminérgico, lo que podría tener una aplicación clínica directa de cara a la elección del tratamiento neuroléptico en pacientes psicóticos.

Sin embargo, pocos autores han analizado la capacidad de la STC para distinguir el auténtico PIF, completamente reversible, de la EP desenmascarada por el fármaco, refractaria o recurrente tras la retirada del fármaco. En este sentido, un estudio poblacional reciente de STC realizado en 487 individuos de 55 a 94 años detectó 8 casos de PIF y 17 de EP, que difirieron significativamente en el área de ecogenicidad media de la SN (0,23 frente a 0,16cm²). El rendimiento diagnóstico de la prueba para

diagnosticar EP frente a PIF fue elevado, con una sensibilidad de 88,2%, especificidad de 87,5%, valor predictivo positivo del 93,8% y negativo del 77,8%. En lo que respecta a la evolución clínica, sólo en dos casos de PIF se documentó la suspensión del fármaco parkinsonizante. Los resultados fueron opuestos pero congruentes con los hallazgos sonográficos: el caso que progresó lentamente tenía una SN hiperecogénica ($0,33 \text{ cm}^2$ en el lado de mayor área), mientras que el que se recuperó por completo tenía una SN ecogénicamente normal ($0,10 \text{ cm}^2$).[Mahlknecht 2012]

Un estudio español ha analizado esta cuestión recientemente.[Olivares-Romero 2013, Poewe 2013] Se seleccionó una cohorte de pacientes con parkinsonismo probablemente farmacológico que se estudió mediante STC, analizándose posteriormente la concordancia entre los resultados sonográficos y la evolución clínica tras la retirada del fármaco con un seguimiento mínimo de 6 meses. Hubo un reclutamiento inferior al previsto y la muestra valorable fue aún menor por unos criterios de selección demasiado restrictivos: los pacientes debían tener ventana suficiente para evaluar la SN y los núcleos lenticulares bilateralmente. Finalmente, de los 20 sujetos analizados, 15 tuvieron diagnóstico final de PIF y 5 de EP: aunque la frecuencia de SN hiperecogénica fue inferior en el primer grupo (33% frente al 80%) la diferencia no resultó significativa, lo que probablemente tiene que ver con las limitaciones metodológicas. A pesar de todo, se estimó un valor predictivo negativo de la prueba elevado (87,5%) y un coeficiente de probabilidad negativo de 0.3, lo que parece apoyar la utilidad de la STC en este contexto clínico.

Con estos datos, se plantea la cuestión de si la STC puede ser útil como herramienta diagnóstica en el estudio del PIF, de si podría mejorar la precisión del diagnóstico clínico, sin incurrir en los costes y relativa invasividad del SPECT cerebral. En el contexto del PIF posible, cualquier información que contribuyera a aumentar la certidumbre diagnóstica y pronóstica, podría favorecer la instauración precoz de un tratamiento dopaminérgico en los casos en que fuera necesario, y ayudaría a obviar o acortar el periodo de lavado del fármaco, que en ocasiones puede prolongarse durante meses.

HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo fue que la ecogenicidad de la sustancia negra por STC ayudaría a predecir la respuesta a la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante en una cohorte prospectiva de pacientes con posible PIF. Los sujetos con sustancia negra hiperecogénica (es decir, con sistema dopaminérgico presináptico vulnerable) tendrían una probabilidad menor de mejorar significativamente que aquellos con una ecogenicidad normal. A la inversa, la ecogenicidad de la sustancia negra se relacionaría también con el diagnóstico final: la proporción de sujetos con sustancia negra hiperecogénica sería mayor en el grupo de EP desenmascarada por fármacos que en el grupo con auténtico PIF.

OBJETIVOS

Objetivo (variable) principal: Estudiar la relación entre el pronóstico de pacientes con posible parkinsonismo farmacológico y la ecogenicidad de la sustancia negra, determinando si los resultados de la STC pueden predecir la respuesta clínica a la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante (**Fase 1 del estudio**). (Figura 10). Las variables secundarias fueron: el significado pronóstico de variables clínicas (tipo de afectación motora, síntomas no motores) en relación con la respuesta clínica a la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante, la concordancia del SPECT cerebral con transportador de dopamina (en los casos en los que estuviera disponible) y la STC, y la correlación entre los resultados de la STC y la respuesta al tratamiento dopaminérgico en los casos en los que se pautara.

Objetivo secundario: Para poder llevar a cabo el objetivo principal, fue necesario establecer los valores de normalidad del área de ecogenicidad de la sustancia negra de una población control para el ecógrafo Toshiba Xario, el equipo de neurosonología disponible en el Servicio de Neurología. Para ello se diseñó un estudio paralelo (**Fase 0 del estudio**) de STC en una población control sin diagnóstico de enfermedad extrapiramidal. Al no disponerse de valores de normalidad previos a este estudio para este equipo sonográfico, el punto de corte detectado en el grupo

control sería evaluado con dos grupos de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (EP) y de temblor esencial (**Fase V-validación**) (Figura 10).

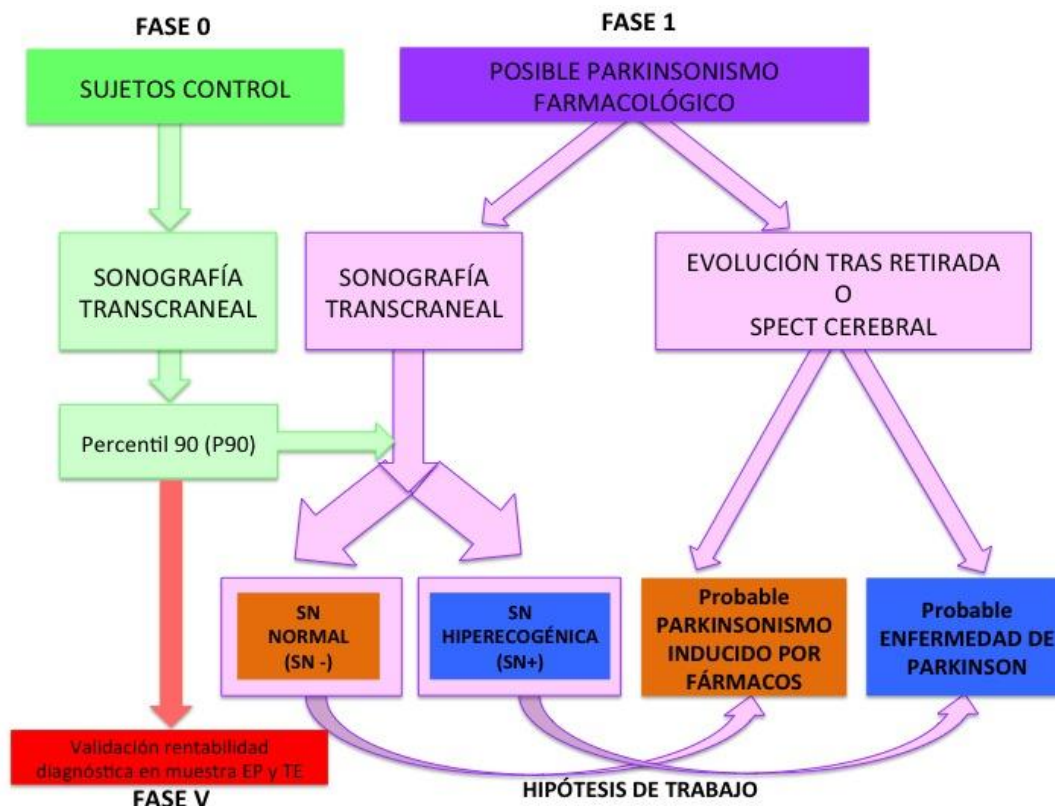


Figura 10: Organigrama del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La **fase 0** se diseñó como un estudio transversal de STC en población control para determinar los valores de normalidad del área mayor de SN (SNmax). Este estudio permitiría conocer el valor del percentil 90, que se emplearía como punto de corte a partir del cual un área de SN se definiría como patológica o hipercogénica (SN+), según los términos de consenso en la literatura científica. Para la fase 0 se calculó un número mínimo de 135 sujetos (Figura 10). Teniendo en cuenta que la variable a estudiar sigue una distribución normal en la población, 120 sujetos es el número mínimo recomendado para estimar el intervalo de confianza del 90% para los valores

de referencia utilizando métodos no paramétricos.[Solberg 1987, Geffré 2009] Considerando además que, según la literatura científica, en torno al 10-15% de los sujetos normales no son evaluables debido a una mala ventana transtemporal para el estudio sonográfico, se aumentó el tamaño muestral a 135 sujetos (12,5% de 120, 15; $120+15=135$) (Figura 11).

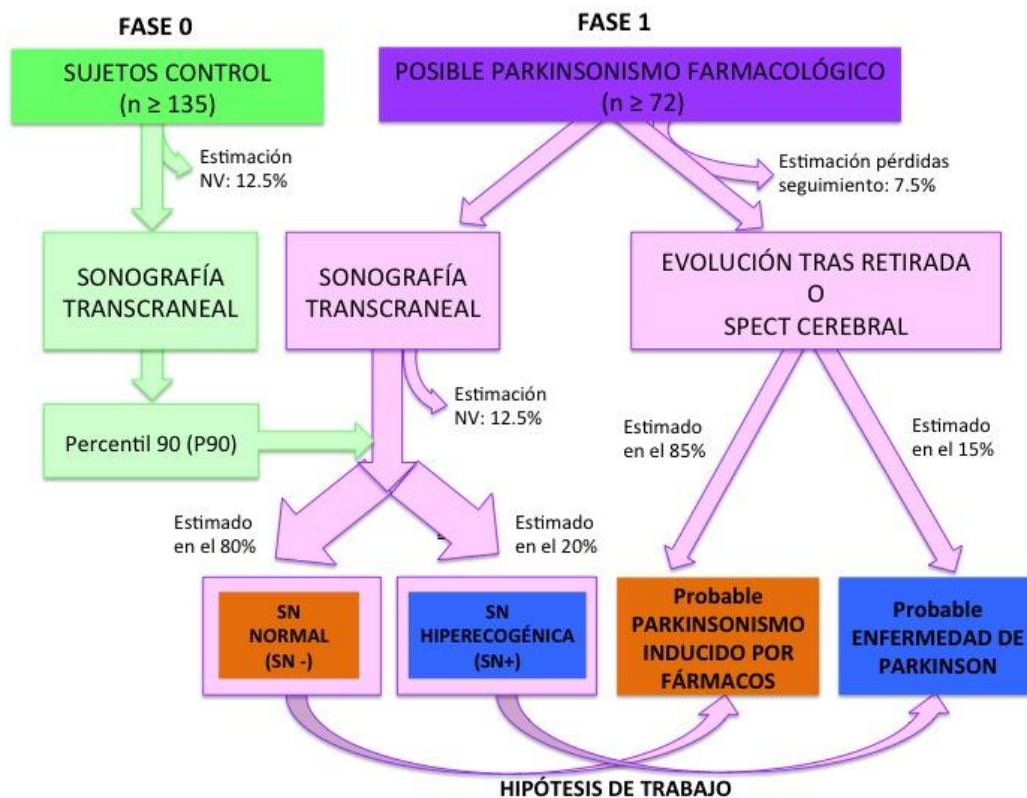


Figura 11: Organigrama del estudio con estimación del tamaño muestral.

La **fase V** se diseñó como un estudio transversal destinado a testar la validez diagnóstica del punto de corte determinado por el estudio de la población control en la fase 0. Para ello se realizaron STC a pacientes con diagnóstico confirmado de EP y TE y sus hallazgos sonográficos se compararon con los del grupo control. Se incluyeron los pacientes con TE por su afectación extrapiramidal, que puede plantear dificultades en el diagnóstico diferencial con la EP, y pertenecer a un grupo de edad similar a los pacientes con EP. El tamaño muestral debía ser comparable al del grupo control de la fase 0, por lo que el número mínimo de sujetos a incluir era de 132.(Figura 11)

La **fase 1** se diseñó como un estudio longitudinal de sujetos con posible PIF que serían seguidos tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante y evaluados mediante STC, para analizar la asociación entre los resultados de la STC (SN normal frente a hiperecogénica) y la evolución clínica (mejoría frente a ausencia de mejoría). A la conclusión del estudio paralelo en fase 0 se obtendría el punto de corte que permitiera clasificar a los pacientes de la fase 1 como SN normal (SN-) ($SN_{max} < P90$ de la población control) o SN hiperecogénica (SN+) ($SN_{max} \geq P90$ de la población control). Por otro lado, al finalizar el seguimiento clínico en cada paciente se establecería si se había objetivado una mejoría clínica significativa tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante o no. La hipótesis de trabajo fue que la proporción de sujetos con SN+ sería mayor en el grupo sin mejoría clínica significativa tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante (EP desenmascarada por fármacos) que en el grupo con mejoría clínica (auténtico PIF).

Para esta fase 1 se calculó un tamaño muestral mínimo de 72 sujetos. Se tuvo en cuenta la frecuencia de SN+ en la EP según la literatura científica (en torno al 90%, para nuestros cálculos 80%) y la frecuencia de SN+ en pacientes con PIF (superior a la población control del 10%, pero inferior a la sujetos con EP, en torno al 20%). También se tuvo en cuenta la frecuencia esperada de pacientes con parkinsonismo potencialmente farmacológico que no mejorarían tras la retirada del fármaco (según la literatura científica del 15 al 50%, para nuestros cálculos el 15%,). Se asumió por tanto que la ratio SN+:SN- sería de 1:3, con error alfa de 0,05 y beta de 0,2, y que el 80% de los sujetos con SN+ tendrían EP, frente al 40% de aquellos con SN-. Con estos cálculos, el número mínimo de sujetos a incluir en cada grupo sería de 15 (SN+) y 45 (SN-). Asumiendo un porcentaje de pérdidas (por mala ventana sonográfica o por pérdidas de seguimiento) del 20%, el tamaño muestral ascendía a 72 sujetos. (Figura 11)

En cuanto a la cronología del estudio, el reclutamiento y la realización de los estudios sonográficos de la fase 0, V y 1 fueron paralelos y simultáneos en el tiempo, de modo que el punto de corte final y su validez diagnóstica no fueron analizados o

establecidos hasta la finalización de todos los estudios e inclusión de todos los sujetos del estudio. El estudio se inició en Noviembre de 2012 y su duración quedó abierta hasta alcanzar el reclutamiento esperado.

2. SELECCIÓN DE SUJETOS A ESTUDIO Y REGISTRO DE VARIABLES

Fase 0: Grupo control

Los sujetos controles se reclutaron entre los acompañantes, cónyuges y familiares de los pacientes con posible parkinsonismo farmacológico, además de entre los sujetos que se realizaran STC por otros motivos (patología vascular cerebral) y sus acompañantes, cónyuges y familiares. Los criterios de exclusión para el grupo control fueron historia o signos sugestivos de Enfermedad de Parkinson, enfermedades extrapiramidales o asociadas a una mayor prevalencia de hipercogenidad de la SN (Tabla 7). Se recogieron variables demográficas (edad, sexo, antecedentes familiares de EP) y sonográficas.

Fase V: Grupo de EP y TE

Desde las consultas de Neurología general y Trastornos del Movimiento se reclutaron pacientes con diagnóstico clínico confirmado de EP (criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido) [Hughes 1992], así como pacientes con TE (criterios de consenso de diagnóstico de temblor de 1998 de la Movement Disorders Society) [Deuschl 1998] de los que se recogerían variables demográficas (edad, sexo) y sonográficas. Se excluyeron pacientes con demencia, signos de parkinsonismo atípico o secundario (vascular/farmacológico).

Fase 1: Cohorte de posible parkinsonismo farmacológico

Elaboramos un registro prospectivo de los casos de posible parkinsonismo farmacológico atendidos en nuestro servicio de Neurología, remitidos desde las Consultas de Neurología General o reclutados directamente desde la consulta de

Trastornos del Movimiento. Los criterios de inclusión fueron edad superior a 18 años, con diagnóstico de parkinsonismo posiblemente farmacológico realizado por neurólogos especializados en trastornos del movimiento, basado en la objetivación de signos de parkinsonismo (bradicinesia acompañada de temblor, rigidez o afectación de reflejos posturales, criterios del Banco de cerebros del Reino Unido) asociados a la toma confirmada de un fármaco de potencial parkinsonizante, relacionada temporalmente con la aparición de los síntomas. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad de Parkinson o demencia, así como aquellos que estuvieran en tratamiento dopaminérgico activo, por interferencia del mismo con la evaluación clínica.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo, antecedentes familiares de EP), el tipo de fármaco potencialmente parkinsonizante, el tiempo de exposición al fármaco y de evolución de los síntomas. Como variables clínicas motoras se especificó el tipo de afectación parkinsoniana: presencia de temblor, asimetría, afectación axial, predominio en mitad superior o inferior, la presencia de discinesias, puntuación UPDRS III basal, y *"Clinical Global Impression"* de gravedad clínica basal -1 a 7- (Anexos 1 y 2). Los síntomas no motores se registraron mediante anamnesis semi-estructurada en el caso de hiposmia, estreñimiento, trastorno de conducta del sueño REM y depresión (Anexo 3), y en el caso del deterioro cognitivo mediante la escala Mini Mental State Examination (MMSE <26) (Anexo 3). Como variables evolutivas, se registró si el fármaco potencialmente parkinsonizante fue retirado o su dosis reducida significativamente, el tiempo de observación tras la retirada, y la evolución clínica tras la misma (*"Clinical Global Impression"* de mejoría clínica de 1-7, dicotomizada en mejoría -1 a 2- y ausencia de mejoría -3 a 7-, UPDRS III post retirada) (Anexos 1 y 2). Se registró el resultado del SPECT cerebral con transportador de dopamina y la RM craneal en los casos en que se hubiera realizado. Al final del seguimiento cada paciente fue diagnosticado de PIF si se verificó una mejoría significativa tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante o en su defecto si se disponía de un SPECT normal. Si por el contrario no se observó mejoría significativa tras la retirada del fármaco o el SPECT fue anormal, se diagnosticó al paciente de EP (Figura 12).

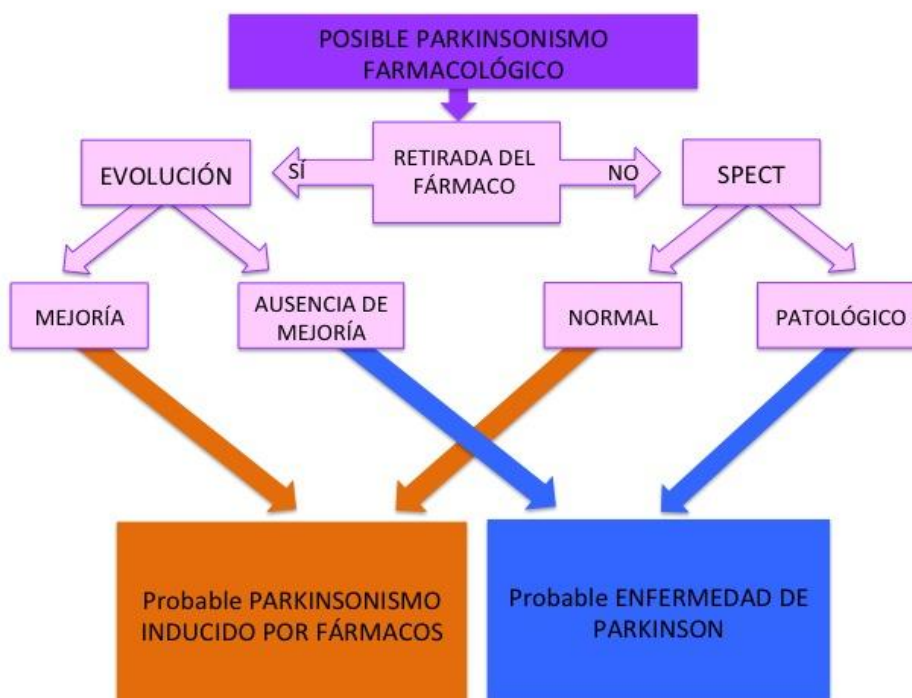


Figura 12. Algoritmo diagnóstico empleado.

Los **neurólogos especialistas en trastornos del movimiento** fueron responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio, la obtención del consentimiento informado, el seguimiento clínico mediante revisiones periódicas y el registro de las variables en la base de datos. La reevaluación clínica fue ciega a los resultados de la STC. El periodo mínimo tras la suspensión o reducción significativa del fármaco para realizar la evaluación clínica fue fijado en 2 meses. El **neurólogo especialista en neurosonología** fue responsable de todos los estudios sonográficos (ver después) y el registro y análisis de las variables sonográficas. Dado que la ecogenicidad de la SN se considera un parámetro estable, que no se modifica en seguimientos prolongados a más de 10 años publicados en la literatura científica, no se consideró imprescindible realizar la prueba en un punto preciso del seguimiento, sino que se permitió flexibilidad en el momento de su realización. La decisión de la realización de otras pruebas diagnósticas y de la instauración de medidas terapéuticas fue libre y correspondió en cada caso al Neurólogo responsable de cada paciente (General o

Especialista en Trastornos del Movimiento), sin ninguna restricción o protocolo de manejo por haberse incluido el paciente en el estudio.

3. SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL

Un único especialista en neurosonología con la certificación internacional de la *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* (Anexo 4) y experiencia de 5 años en estudios neurosonológicos realizó todas las STC. Se empleó un equipo Toshiba Xario (Toshiba, Tokio, Japón) con sonda de 2,5-MHz siguiendo un protocolo estandarizado. Los parámetros empleados fueron profundidad de penetración de 15 cm, rango dinámico de 45 dB y brillo y ganancia compensados según se necesitara.[Walter 2007a, 2013] Se empleó el armónico para optimización de la imagen cuando fue necesario. La exploración se realizó bilateralmente a través de la ventana transtemporal. En el plano axial mesencefálico se identificó la sustancia negra como las señales hiperecogénicas en la parte anterior del mesencéfalo hipoecogénico con forma de mariposa. La imagen se congelaba y ampliaba, y el área de ecogenicidad se delimitaba manualmente y calculaba de forma automática. Se tomaron al menos 3 medidas independientes de cada lado y se tomó como valor final el más consistente, en cm^2 , de cada lado. El área mayor (o la única disponible en casos de ventana transtemporal suficiente unilateral) (SNmax) se empleó para el análisis. También se analizaba en el plano mesencefálico bilateralmente la ecogenicidad del rafe (dicotomizado en continuo o discontinuo), y en el plano diencefálico el diámetro del ventrículo lateral contralateral y el tercer ventrículo (en mm) y la ecogenicidad de los ganglios basales (lenticular y caudado) de forma cualitativa (normal/hiperecogénico).[Walter 2007a]

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se emplearía estadística descriptiva para la presentación de variables demográficas, clínicas y sonográficas. Para el análisis univariante se emplearía el Test de Fisher o Chi^2 para comparación de variables cualitativas según fuera apropiado, y el test de ANOVA para las variables cuantitativas. Se aplicaría la corrección de Bonferroni para

ajustar el nivel de significación a las comparaciones múltiples. En el análisis multivariante se emplearía la regresión logística.

Los análisis previstos en la **Fase 1** fueron:

- Como **variables principales**:

1) Asociación entre hallazgos de STC (SN normal vs hiperecogénica) y evolución clínica tras la retirada del FPP (mejoría/ausencia de mejoría) [análisis univariante]

2) Asociación entre hallazgos de STC (SN normal vs hiperecogénica) y diagnóstico final (PIF/EP) [análisis univariante]

- **Rentabilidad diagnóstica** de la STC para el diagnóstico de EP subyacente en el contexto de posible PIF: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, coeficiente de probabilidad positivo y negativo.

- Como **variables secundarias**:

1) Asociación entre hallazgos de STC (SN normal vs hiperecogénica) y otras variables demográficas y clínicas [análisis univariante y multivariante]

2) Asociación entre diagnóstico final (PIF/EP) y otras variables demográficas y clínicas [análisis univariante y multivariante]

- En los sujetos en que estuviera disponible esta información (**variables no incluidas por sistema** en el protocolo del estudio)

1) Asociación entre hallazgos de STC (SN normal vs hiperecogénica) y respuesta a levodopa.

2) Concordancia entre hallazgos de STC (SN normal vs hiperecogénica) y resultados SPECT-DaTSCAN

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó y obtuvo aprobación del Comité Ético de nuestro Hospital Universitario (Anexo 5). Todos los sujetos (controles, EP, TE y posible PIF) dieron su consentimiento informado.

6. FINANCIACIÓN

El estudio no recibió financiación pública o privada. El equipo sonográfico se encontraba disponible en la planta de Hospitalización de Neurología.

RESULTADOS

1. FASE 0: ESTUDIO DE GRUPO CONTROL

Para establecer el punto de corte a partir del cual se consideraría el área de SN mesencefálica patológica se evaluaron mediante STC 139 controles sin enfermedad extrapiramidal. Un sujeto fue excluido por presentar temblor de reposo sugestivo de EP, quedando 138 sujetos para el análisis. Diez (7,2%) tenían historia familiar de EP. Sesenta y cinco (47,1%) eran varones, con edad media de $65,7 \pm 15,6$ años (rango 24-96).

Ciento treinta y dos (95,7%) tenían ventana transtemporal suficiente para la valoración al menos unilateral de la SN. El valor medio de SNmax fue $0,14 \pm 0,05 \text{ cm}^2$, y fue significativamente mayor en varones ($0,16 \pm 0,06$ vs $0,13 \pm 0,04 \text{ cm}^2$; $p=0,0011$). Las variables sonográficas del grupo control se detallan en las tablas 10 y 12 (ver después). No hubo correlación significativa del valor SNmax con la edad, aunque sí entre el diámetro de los ventrículos laterales ($r=0,42$, $p<0,001$) y el III ventrículo ($r=0,57$, $p<0,001$) y la edad. El percentil 90 de la SNmax correspondió al valor $\geq 0,21 \text{ cm}^2$, que se empleó como punto de corte para definir la hiperecogenicidad marcada de la sustancia negra (patológica: $\geq 0,21 \text{ cm}^2$ en la mayor de las medidas tomadas bilateralmente).[Alonso-Canovas 2014]

2. FASE V: ESTUDIO DE VALIDACIÓN (EP Y TE)

Se incluyeron 105 pacientes con EP (67 varones: 63,8%; edad media $72,5 \pm 10,2$) y 57 con temblor esencial (TE) (24 varones: 42,1%; edad media $72,5 \pm 10,8$).

Noventa y seis pacientes con EP (91,4%) y 50 con TE (87,7%) tenían ventana transtemporal suficiente para la valoración al menos unilateral de la SN. El área SNmax fue significativamente mayor en pacientes con EP ($0,24 \pm 0,05 \text{ cm}^2$) que en

controles ($0,14 \pm 0,05 \text{ cm}^2$; $p < 0,0009$) y pacientes con TE ($0,14 \pm 0,04 \text{ cm}^2$; $p < 0,001$). El tercer ventrículo fue significativamente menor en controles que en pacientes con EP o TE. Las variables sonográficas de ambos grupos se detallan en la tabla 10. En el análisis multivariante el diagnóstico de EP se asoció significativamente con el área SN_{\max} , a diferencia de la edad, el sexo masculino y el diámetro de los ventrículos, con los que no se encontró asociación significativa. Por su parte, el área de SN_{\max} se asoció al diagnóstico de EP ($p < 0,0005$) y al sexo masculino ($p < 0,0003$) en el análisis multivariante.

Variable	CONTROL (n:138)	EP (n:105)	TE (n:57)	p (α ajustado 0.007)
SN_{\max}	[132] $0,14 \pm 0,05^*$ (0,06-0,39)	[96] $0,24 \pm 0,05^*$ (0,08-0,36)	[50] $0,14 \pm 0,04^*$ (0,08-0,28)	< 0,0009
Discontinuidad del rafe	[124] 19 (15,3)	[93] 27 (29)	[47] 11 (23,4)	0,0495 (NS)
III ventrículo	[130] $5,2 \pm 2,3^*$	[93] $6,5 \pm 2,5^*$	[50] $6,1 \pm 2,2^*$	< 0,0008
Ventrículos laterales	[84]	[69]	[29]	
desde lado derecho	$14,2 \pm 1,9$ [78]	$15,7 \pm 2,7$ [69]	$14,7 \pm 2,1$ [25]	0,0005
desde lado izquierdo	$15 \pm 1,7$	$16 \pm 2,5$	$15,2 \pm 1,9$	NS
Hiperecogenicidad del lenticular	[88] 6 (6,8)	[78] 16 (20,5)	[32] 3 (9,4)	0,0248 (NS)
Hiperecogenicidad del caudado	[88] 2 (2,3)	[77] 5 (6,5)	[32] 1 (3,1)	NS

Tabla 10. Variables sonográficas en los grupos control, Enfermedad de Parkinson y Temblor Esencial (Fase V). El nivel de significación $\alpha:0.05$ se ajustó a 0.007 para corregir por comparaciones múltiples (Bonferroni). Resultados en media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y número y proporción entre paréntesis para cualitativas. Entre corchetes el número de pacientes valorables para cada característica sonográfica en cada uno de los grupos. En sombreado y con asterisco(*) diferencias que alcanzaron la significación estadística.

En el análisis ROC (Figura 13) el percentil 90 del grupo control ($\geq 0,21 \text{ cm}^2$) representó el punto de corte óptimo de rentabilidad diagnóstica (área bajo la curva 0,913; índice de Youden 0,73) con una sensibilidad del 83% y especificidad del 90% para el diagnóstico de EP frente a controles y pacientes con temblor esencial.[Alonso-Canovas 2014]

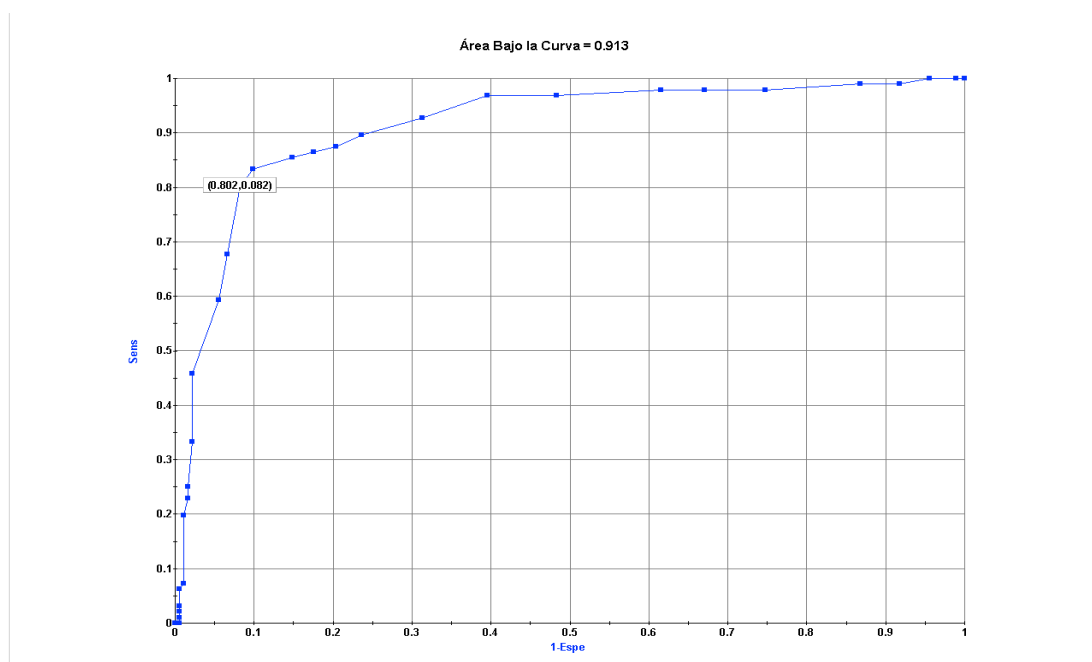


Figura13. Curva ROC de sensibilidad y 1-especificidad del valor SNmax para el diagnóstico de EP. Se señala el valor 0.2150 cm^2 , que corresponde al percentil 90 del grupo control (0.21).

3. FASE 1: COHORTE DE POSIBLE PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS

A. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

De los 80 pacientes inicialmente incluidos en la cohorte de posible PIF, 7 fueron excluidos: un caso por revocación del consentimiento informado previo a la realización de la STC, otro por toma concomitante de levodopa además del fármaco potencialmente parkinsonizante que imposibilitaba la adecuada evaluación clínica, y los otros 5 por exposición a fármacos cuyo potencial parkinsonizante no se documentó suficientemente después de una exhaustiva investigación bibliográfica. Se incluyeron finalmente 73 pacientes (46 mujeres, 63%, edad media $72,6 \pm 10,3$, rango 38-88) desde Noviembre de 2012 hasta Febrero de 2014. Doce de ellos (16,4%) tenían antecedentes familiares de EP, y 5 (6,8%) tenían un diagnóstico previo de PIF resuelto. Todos habían estado expuestos a tratamiento con fármacos bloqueantes dopaminérgicos o con potencial parkinsonizante según la literatura científica (50 a 1 sólo fármaco, 20 a 2 y 3 a 3; media 1,4 fármacos, rango 1-3). El más frecuente fue sulpiride y sus derivados (22), seguido de clebopride (13) y tietilperazina (7) (Tabla 11). La mayoría de los pacientes, 37 (50,7%), había estado expuesto al fármaco parkinsonizante por un periodo superior a los 2 años (Figura 14). El tiempo de exposición medio fue de $17 \pm 8,9$ meses (rango 0,25-24)¹.

¹24 meses fue el tiempo de exposición máximo considerado por criterios de operabilidad y las limitaciones en la estimación de exposición al fármaco en periodos superiores de tiempo por los sujetos en estudio.

Fármacos por grupo farmacológico	n pacientes
NEUROLÉPTICOS	
- Benzamidas sustituidas heterocíclicas:	
o Sulpiride 17, amisulpiride 4, levosulpiride 1	22
o Clebopride	13
o Metoclopramida	3
o Cisapride (cinitaprida)	1
- Fenotiazinas:	
o Tietilperazina	7
o Flufenazina	2
o Levomepromacina	1
- Benzoxazoles:	
o Risperidona	6
o Paliperidona	2
- Tienobenzodiazepinas:	
o Olanzapina	4
o Quetiapina	3
- Quinolonas/fenilpropilaminas:	
o Aripiprazol	4
- Derivados benzimidazólicos:	
o Domperidona	1
ANTIISTAMÍNICOS anti H1	
- Difenhidramina	1
- Hidroxicina	1
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	
- Dihidropiridinas: Amlodipino	5
- Piperazinas: Flunarizina 1, Cinarizina 1	2
- Benzotiazepinas: Diltiazem	2
ANTICONVULSIVANTES	
- Inhibidor GABA transaminasa: ácido valproico	5
- Estabilizador canales de sodio: fenitoína	2
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	
- Amina terciaria: Clomipramina	2
- Amina secundaria: Maprotilina	2
ANTIARRÍTMICOS:	
- Amiodarona	4
DEPLECTORES DE MONOAMINAS	
- Tetrabenazina	2
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA	
- Escitalopram 1, Fluoxetina 1	2
OTROS ESTABILIZANTES DEL ÁNIMO:	
- Litio	1

Tabla 11. Tipos de agentes parkinsonizantes a los que se expusieron los pacientes

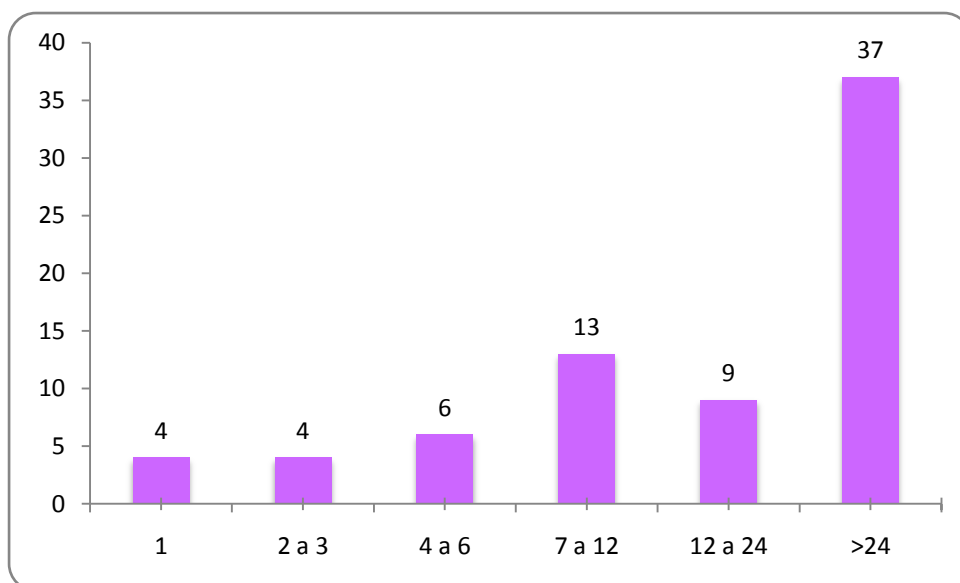


Figura 14. Tiempo de exposición al fármaco parkinsonizante (en meses)

B. VARIABLES CLÍNICAS

Temblor	Asimetría	Axial	Superior		
		X		Atremórica simétrica axial	15
X	X			Tremórica asimétrica	14
X		X		Tremórica simétrica axial	12
X	X	X		Tremórica asimétrica axial	10
X	X		X	Tremórica asimétrica superior	5
	X	X		Atremórica asimétrica axial	4
			X	Atremórica simétrica superior	4
X			X	Tremórica simétrica superior	3
X				Tremórica simétrica	3
	X		X	Atremórica asimétrica superior	2

Tabla 12. Tipos de afectación clínica parkinsoniana

En cuanto al **tipo de afectación motora**, la mayoría de los pacientes (47; 65,3%), tenían temblor. La afectación fue asimétrica en 35 (48,6%) y simétrica en 37 (51,4%). Había síntomas axiales significativos en 41 (57%) y la afectación fue principalmente en extremidades superiores en 14 (19%). Las combinaciones más frecuentes fueron

afectación atremórica, simétrica y axial (15), tremórica y asimétrica (14), y tremórica, simétrica y axial (12) (Tabla 12). Sólo 11 pacientes (15%) tenían discinesias. La UPDRS III media fue de $26,4 \pm 10,8$ (rango 5-54), y la *Clinical Global Impression-Severity scale* de 2 (afectación mínima) en 1 (1,4%), 3 (afectación leve) en 17 (23,3%), 4 (moderada) en 37 (50,7%), 5 (marcada) en 13 (17,8%) y 6 (grave) en 5 (6,8%) (figura 15).

En cuanto a **síntomas no motores**, por anamnesis estaban presentes en 60 (82,2%) pacientes. El más frecuente fue la depresión (presente o pasada) (49, %), seguido del estreñimiento (34, %), la hiposmia (17, %), el TCSREM (15, %) y el deterioro cognitivo (11, %).

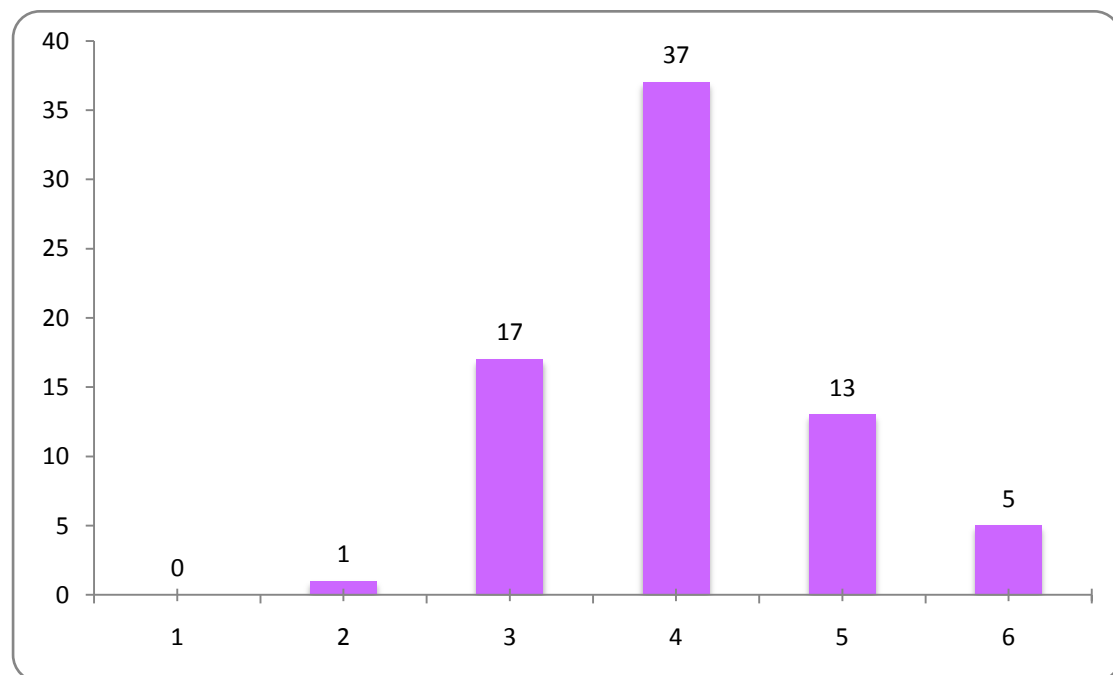


FIGURA 15. “*Clinical global impression-severity*” basal. 1: normal. 2: mínimamente afectado. 3: levemente afectado. 4: moderadamente afectado. 5: marcadamente afectado. 6: gravemente afectado. 7: extremadamente afectado.

C. VARIABLES SONOGRÁFICAS

Ocho pacientes (11%) carecían de ventana transtemporal bilateralmente por lo que no pudieron ser evaluados mediante STC. Sesenta y cinco (89%) tenían ventana transtemporal suficiente para la valoración al menos unilateral de la SN, con una SNmax media de $0,18 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ (rango 0,06-0,32). En 21 (32,4%) el valor fue patológico ($\geq 0,21 \text{ cm}^2$), es decir se encontró hiperecogenicidad de la SN (SN+). El rafe fue valorable en 55 sujetos (no valorable en 18 sujetos); fue normal en 38 (69%) y discontinuo en 17 (31%). El tercer ventrículo fue valorable en 64 sujetos (87,7%), con una media de $6,7 \pm 2,2 \text{ mm}$ (rango 2,2-10,8). Los ventrículos laterales fueron valorables sólo en 34 sujetos (47%), con una media de $15,8 \pm 2,4 \text{ mm}$ (12,4-21,7) desde el lado derecho y $15,7 \pm 2,5 \text{ mm}$ (12,2-20,5) desde el lado izquierdo. Los ganglios basales fueron valorables, al menos unilateralmente, en 37 pacientes. En 4 (11%) hubo hiperecogenicidad del lenticular (1 bilateralmente) y en 2 (5%) del caudado.

D. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: SPECT Y RM

Se realizó SPECT cerebral con transportador de dopamina (DaTSCAN) en 21 pacientes (28,8%): en 4 (19%) resultó patológico (sugestivo de EP). En este subgrupo de se pudo analizar la concordancia entre SPECT y STC en 17 (4 no tenían ventana transtemporal suficiente): la concordancia fue del 88,24% (13 clasificados como normales por ambas pruebas, 2 clasificados como patológicos por ambas pruebas), mientras que hubo 2 estudios discordantes (12%) (1 clasificado como normal por STC con SPECT patológico y 1 clasificado como patológico por STC con SPECT normal). El índice *kappa* resultante fue de $0,60 \pm 0,26$ (IC95% 0,089-1), lo que da una fuerza de concordancia moderada entre ambas pruebas.

Se realizó RM craneal en 15 pacientes. En 7 mostró atrofia cortico subcortical, en 7 lesiones vasculares crónicas y en 3 casos fue normal.

E. EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS LA RETIRADA DEL FÁRMACO POTENCIALMENTE PARKINSONIZANTE

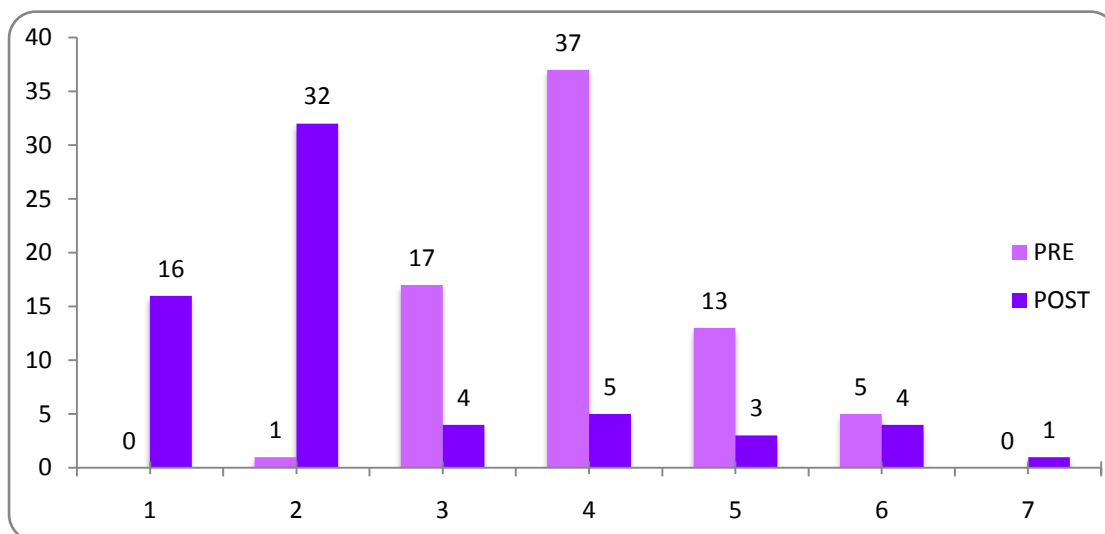


Figura 16: Evolución de la “Clinical Global Impression Severity-Scale”. 1: normal. 2: mínimamente afectado. 3: levemente afectado. 4: moderadamente afectado. 5: marcadamente afectado. 6: gravemente afectado. 7: extremadamente afectado.

Sesenta y seis pacientes (90,4%) fueron reevaluados tras la retirada o disminución significativa de la dosis del fármaco potencialmente parkinsonizante. El seguimiento medio fue de $10,1 \pm 7,2$ meses (2-33), y casi todos los pacientes ($n=65$) fueron seguidos durante 3 o más meses. Tres pacientes fallecieron tras 6, 7 y 33 meses de seguimiento.

La variación media de la UPDRS-III fue de $-14,6$ puntos ($\pm 13,5$; rango -43 a $+15$). Cuarenta y nueve pacientes mejoraron significativamente tras la retirada (CGI-Improvement 1-2), lo que permitió diagnosticarles de PIF: hubo mejoría muy marcada (1) en 29 casos y mejoría marcada (2) en 20. Diecisiete pacientes no mejoraron significativamente (CGI-Improvement 3-7), lo que permitió realizar el diagnóstico de EP: hubo una mínima mejoría (3) en 2, no hubo cambios (4) en 9, y el paciente refirió estar mucho peor (6) en 6 casos (Figura 16, 17).

En 7 pacientes no se retiró ni redujo la dosis del fármaco potencialmente parkinsonizante (bien por deseo del paciente o por criterio médico), por lo que no fue posible analizar la evolución clínica. Seis de ellos fueron diagnosticados por SPECT, que fue normal (diagnóstico PIF) en 5 y anormal (diagnóstico EP) en uno. El

sujeto restante (#62) quedó como no clasificado al final del estudio y se excluyó del análisis de las variables principales y secundarias.

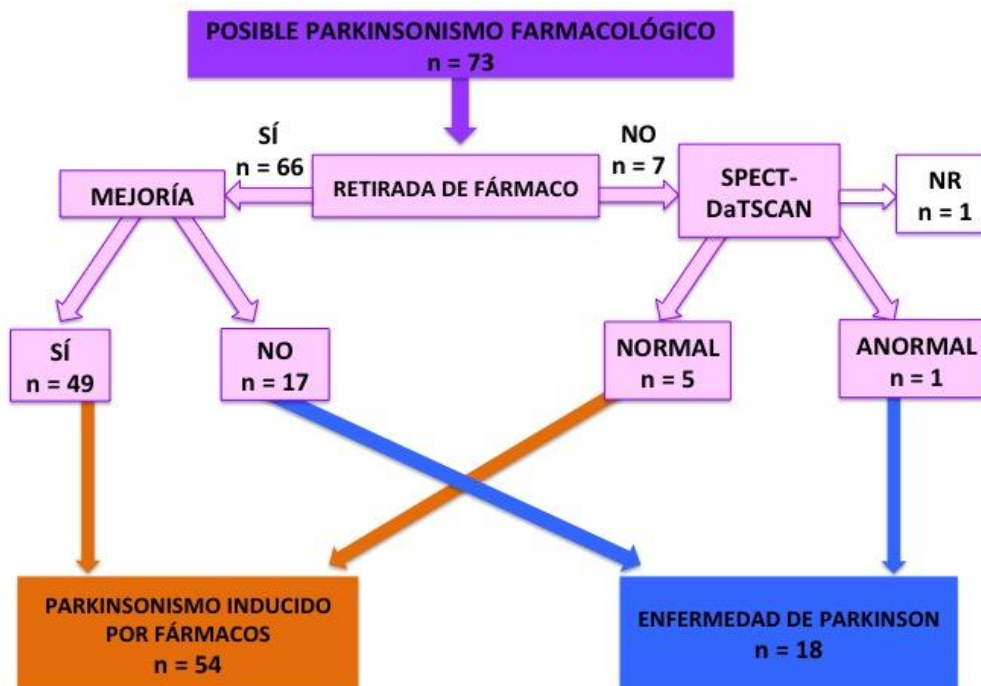


Figura 17: Clasificación diagnóstica final de los sujetos a estudio (por evolución clínica o por SPECT)

F. ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES SONOGRÁFICAS, EVOLUCIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO FINAL Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS

Sonografía transcraneal y evolución clínica

En los 60 pacientes de la cohorte (82,2%) en los que la evolución y la STC fueron valorables, se confirmó una asociación estadísticamente significativa entre la **ecogenicidad de la SN y la evolución clínica** tras la retirada del fármaco [Fisher p: 0.0005 e⁻²] (Figura 18).

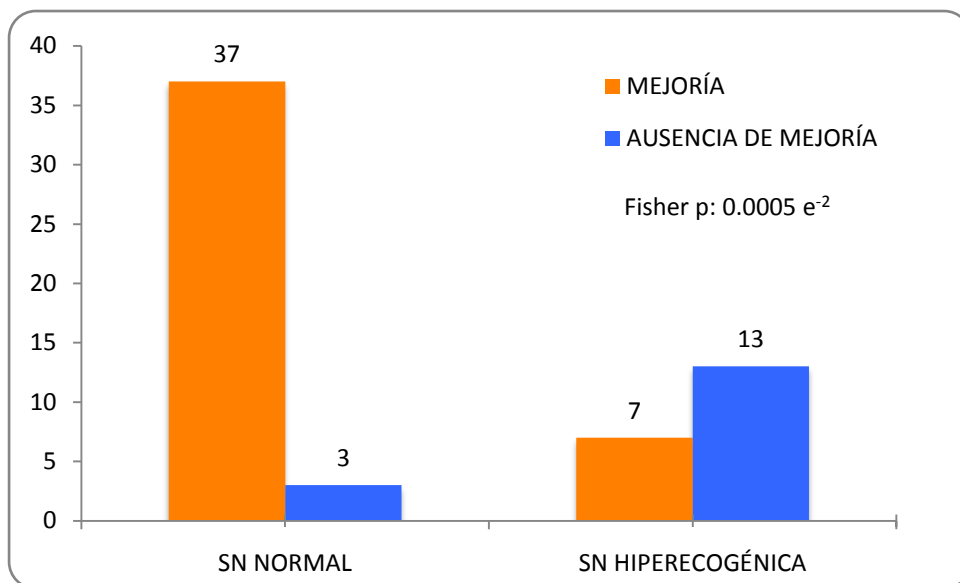


Figura 18: STC según la evolución tras la retirada del fármaco parkinsonizante

Sonografía transcraneal y diagnóstico final

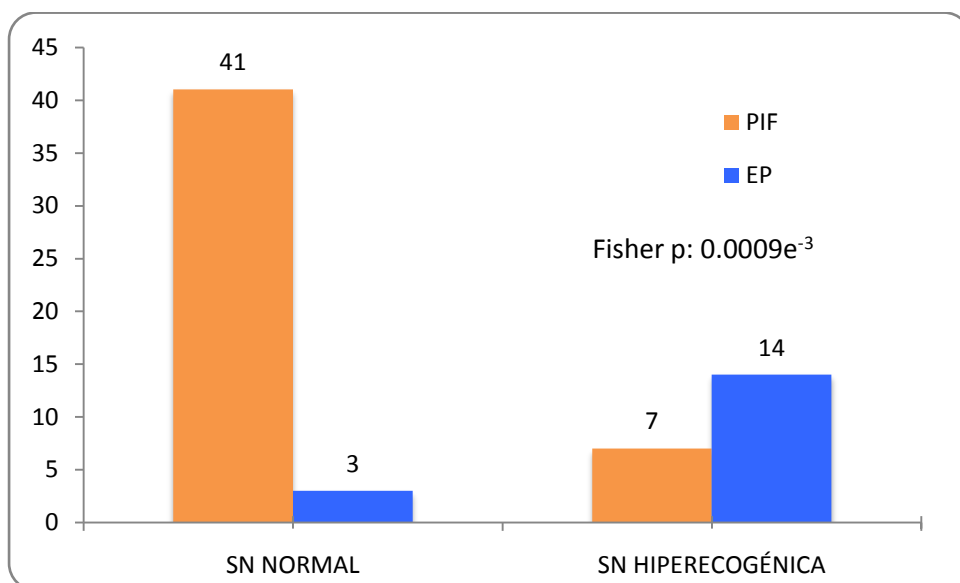


Figura 19: STC en los pacientes diagnosticados de PIF o EP al final del estudio.

En 65 pacientes de la cohorte (89%) se pudo analizar la asociación entre el diagnóstico final (EP 17, 26,2%; PIF 48, 73,8%) y la STC. El diagnóstico final se determinó por la respuesta a la retirada del fármaco en 60 y por SPECT cerebral en 5. Se confirmó una asociación estadísticamente significativa entre la ecogenicidad de la SN y el diagnóstico final de PIF o EP (n=65) [Fisher p: 0.0009e⁻³](Figura 19,20).

No pudo analizarse la asociación entre STC y diagnóstico final en 8 pacientes (12,3%) de la cohorte, por ausencia de ventana suficiente para la STC.

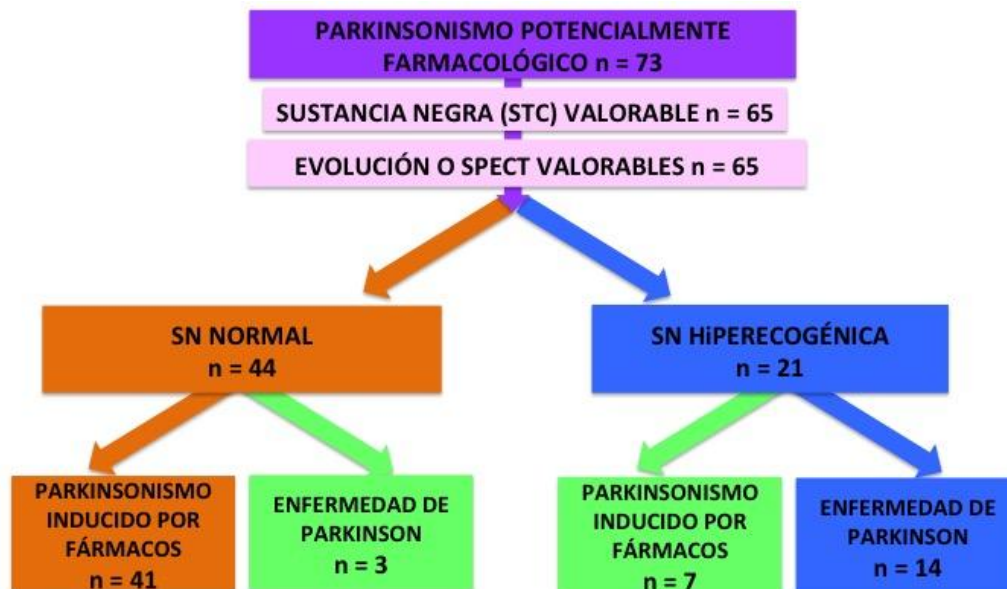


Figura 20: Ilustración gráfica del organigrama del estudio y los resultados de STC en relación con la clasificación diagnóstica al final del estudio. SN:sustancia egra.

Hubo 14 verdaderos positivos (66,7%), 7 falsos positivos (33,3%), 41 verdaderos negativos (93,2%) y 3 falsos negativos (7%).(Figura 19). La **rentabilidad diagnóstica** de la STC según estos resultados fue (tabla 13): sensibilidad 82,4%, especificidad 85,4%, coeficiente de probabilidad positivo 5,7, coeficiente de probabilidad negativo 0,21. Teniendo en cuenta una prevalencia de EP en la población de pacientes con posible PIF estimada a partir de las referencias de la literatura en el 15%, los valores predictivos serían VPP 49,9% y VPN 96,5%.

Parámetro	Definición	Valor
Sensibilidad	$\frac{VP}{VP+FN}$ Probabilidad test positivo si enfermo (EP)	82,4%
Especificidad	$\frac{VN}{VN+FP}$ Probabilidad test negativo si sano (PIF)	85,4%
Coeficiente de probabilidad positivo	$\frac{S}{1-E}$ Probabilidad de que un resultado positivo provenga de un sujeto enfermo (EP) frente a un sano (PIF) (VP/FP)	5,7
Coeficiente de probabilidad negativo	$\frac{1-S}{E}$ Probabilidad de que un resultado negativo provenga de un sujeto enfermo (EP) frente a un sano (PIF) (FN/VN)	0,21
Valor Predictivo Positivo	$\frac{S \times \text{prevalencia}}{S \times \text{prevalencia} + (1-E) \times (1 - \text{prevalencia})}$ Proporción de sujetos con test positivo que tienen la enfermedad (EP)	49,9%
Valor Predictivo Negativo	$\frac{E \times (1 - \text{prevalencia})}{(1-S) \times \text{prevalencia} + E \times (1 - \text{prevalencia})}$ Proporción de sujetos con test negativo que no tienen la enfermedad (tienen PIF y no EP)	96,5%

Tabla 13. Rentabilidad diagnóstica de la STC en nuestra serie de posible PIF. *E: Especificidad. FN: falsos negativos. FP: falsos positivos. S: sensibilidad. VN: verdaderos negativos. VP: verdaderos positivos.*

Sonografía transcraneal y otras variables clínicas

En el análisis univariante la hiperecogenicidad de la SN se asoció significativamente al sexo masculino (Chi2 p <0,0001), y hubo una tendencia no significativa a la asociación con la asimetría en los signos parkinsonianos (Chi2 p:0,0059) y TCSREM por anamnesis (Chi2 p:0,0164). En el análisis multivariante sólo el sexo masculino, la ausencia de mejoría clínica y el diagnóstico final de EP mantuvieron la asociación estadística (Tabla 14).

	SN NORMAL	SN HIPERECOGÉNICA	UNIVARIANT E ($\alpha:0,0045$)*	MULTIVARIANTE (n:54/59)
Edad [n:65]	72,5±10,7	73,6±10	NS	-
Sexo masculino [n:65]	11/44 (25%)*	16/21 (76,2%)*	p <0,0001	p: 0,0123 OR 9,44 (IC95% 1,64-54,7)
AF [n:63]	6/42 (%)	6/21 (28,6%)	NS	-
Mejoría [n:60]	37/40 (92,5%)*	7/20 (35%)*	p: 0,0005e ⁻²	p:0,0021 OR 31,52 (IC95% 3,5-285,5)
Diagnóstico final [n:65]				p: 0,0016 OR 31,7 (IC95% 3,7 -272,5)
PIF EP	41/44 (93,2%)* 3/44 (6,8%)*	7/21 (33,3%)* 14/21 (66,7%)*	p: 0,0009e ⁻³	
Temblor [n:64]	30/43 (69,8%)	12/21 (57,1%)	NS	-
Asimetría [n:64]	15/43 (34,9%)	15/21 (71,4%)	NS (p: 0,0059)	NS
UPDRS III [n:64]	27,2±11,4	26,8±9,8	NS	-
Hiposmia [n:61]	8/40 (20%)	8/21 (38,1%)	NS	-
TCSREM [n:61]	6/40 (15%)	9/21 (42,9%)	NS (p:0,0164)	NS
Depresión [n:64]	28/43 (65,1%)	16/21 (76,2%)	NS	-

Tabla 14: Análisis uni y multivariante de la asociación entre las variables clínicas y la ecogenidad de la sustancia negra por STC. *: El nivel de significación $\alpha:0,0045$ resulta de la corrección del previo (0,05) por las comparaciones múltiples efectuadas (Corrección de Bonferroni). Resultados en media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y número sobre el total (n/total) y porcentaje entre paréntesis para cualitativas. Entre corchetes el número de pacientes valorables para cada variable clínica en cada uno de los grupos. En sombreado y con asterisco (*) diferencias que alcanzaron la significación estadística.

En el grupo de pacientes en los que se ensayó tratamiento con levodopa o fármacos dopaminérgicos (n=19) fue posible valorar la asociación entre la hiperecogenidad de la SN y la respuesta al tratamiento en 15 (excluidos 4: 2 sin ventana transtemporal; 2 por intolerancia). Se observó una asociación estadísticamente

significativa entre la hiperecogenicidad de la SN y la respuesta a fármacos dopaminérgicos (Fisher p: 0,020) (figura 21).

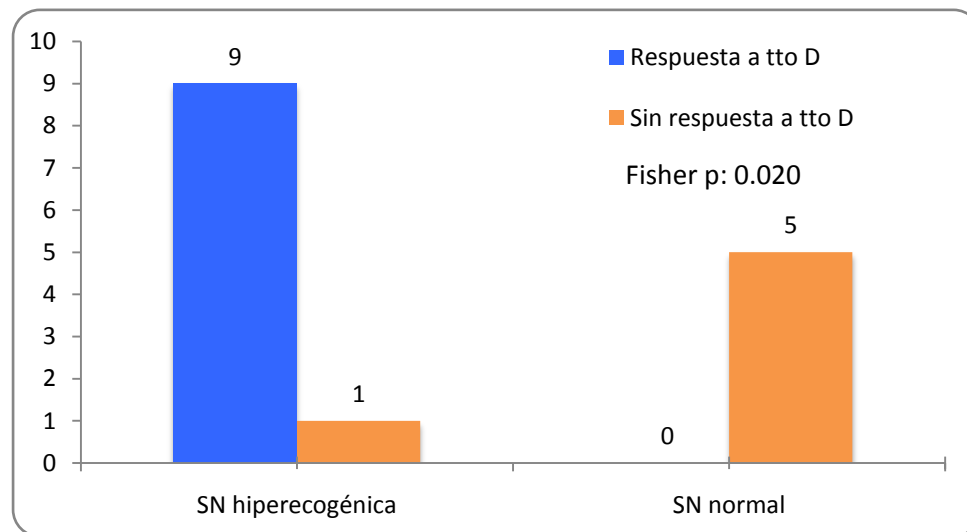


Figura 21. Relación entre ecogenicidad de la SN y respuesta a tratamiento dopaminérgico.

Diagnóstico final y variables clínicas

Desde el punto de vista del diagnóstico final de EP, se observó una asociación estadísticamente significativa con la hiperecogenicidad de la SN [Fisher p <0,0001] y con la hiposmia por anamnesis (p: 0.0025) en el análisis univariante, y cercana a la significación con el sexo masculino, la asimetría en los signos clínicos y el TCSREM por anamnesis. En el análisis multivariante la hiperecogenicidad de la SN (p:0,0062), la asimetría (p:0,0285) y la hiposmia (p:0,0164) se asociaron significativamente con el diagnóstico final de EP (Tabla 15).

La distribución de las variables sonográficas en ambos grupos se detallan en la tabla 16, y se comparan con las del grupo control empleado en la fase 0 del estudio. Sólo el área mayor de SNmax distinguió a los pacientes con EP de los pacientes de PIF y controles. El tercer ventrículo fue significativamente mayor en pacientes con PIF y EP respecto a controles. La proporción de discontinuidad del rafe fue ligeramente superior en pacientes con PIF y EP que en los controles sanos.

	DIAGNÓSTICO PIF	DIAGNÓSTICO EP	UNIVARIANTE ($\alpha:0,0045$)*	MULTIVARIANTE (n:59, $\alpha:0,05$)
Edad [n:72]	72,6±10,4	72,4±10,7	NS	-
Sexo masculino [n:72]	16/54 (29,6%)	10/17 (58,8%)	NS (p: 0,0293)	NS
AF [n:70]	7/52 (13,5%)	5/18 (27,8%)	NS	-
SN + hiperecogénica [n:65]	7/48 (14,6%)*	14/17 (82,4%)*	p: 0.0009e ⁻³	p:0,0062 (OR 105; IC95% 3,7-2982,9)
SN max (cm²)	0,1508±0,0581	0,238±0,0405	p: 0,0003e ⁻³	
Temblor [n:71]	33/53 (62,3%)	13/18 (72,2%)	NS	-
Asimetría [n:71]	21/53 (39,6%)	14/18 (77,7%)	NS (p:0,0066)	p:0,0285 (OR 18,5; IC95% 1,4-252,4)
Discinesias [n:72]	9/54 (16,7%)	1/18 (5,6%)	NS	-
UPDRS III [n:73]	26,4±10,2	25,9±12,8	NS	-
Hiposmia [n:67]	8/50 (16%)	9/17 (53%)	Chi ² p:0,0025	p:0,0164 (OR 28,9; IC95% 1,9-452,9)
TCSREM [n:67]	7/50 (14%)	8/17 (47%)	NS (p:0,0047)	NS
Depresión [n:70]	36/52 (69,2%)	13/18 (72,2%)	NS	-

Tabla 15: Análisis uni y multivariante de la asociación entre las variables clínicas y el diagnóstico final. El nivel de significación $\alpha:0,0045$ resulta de la corrección del previo (0,05) por las comparaciones múltiples efectuadas (Corrección de Bonferroni). Resultados en media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y número sobre el total (n/total) y porcentaje entre paréntesis para cualitativas. Entre corchetes el número de pacientes valorables para cada variable clínica en cada uno de los grupos. En sombreado y con asterisco (*) diferencias que alcanzaron la significación estadística.

	DIAGNÓSTICO PIF	DIAGNÓSTICO EP	p ($\alpha:0,006$)	CONTROLES	p ($\alpha:0,006$)
Edad [n:71]	72,6 \pm 10,4	71,5 \pm 10,4	NS	65,6 \pm 15,7 [n:138]	CON vs PIF p:0,0064
Sexo masculino [n:71]	16/54 (29,6%)	10/17 (58,8%)	p: 0,0293	65/73 (47%) [n:138]	NS (p:0,046)
SN max [n: 65]	0,15 \pm 0,06*	0,24 \pm 0,04*	p: 0,0003e ⁻³	0,14 \pm 0,05* [n:132]	CON vs EP: p:0,0002e ⁻⁶
Rafe discount [n: 55]	12/39 (30,8%)	5/16 (31,3%)	NS	19/105 (15,3%) [n:124]	NS (p:0,0562)
III V [n: 64]	6,5 \pm 2,2	7,2 \pm 2,3	NS	5,2 \pm 2,3* [n:130]	CON vs EP/PIF p:0,0004e ⁻¹
VL desde D [n:34]	15,5 \pm 2,3	16,7 \pm 2,7	NS	14,2 \pm 1,9 [n:84]	CON vs EP/PIF p:0,0002
VL desde I [n:29]	15,3 \pm 2,6	16,4 \pm 2,3	NS	15 \pm 1,7 [n:78]	CON vs EP p <0.05
Hipereco LN [n:37]	2/26 (7,7%)	2/11 (18,9%)	NS	6/82 (6,8%) [n:88]	NS
Hipereco CN [n:37]	1/25 (4%)	0/11 (0%)	NS	2/86 (2,3%) [n:88]	NS

Tabla 16: Comparación de variables sonográficas entre los pacientes de la fase 1 (dicotomizado en diagnóstico final EP/PIF) y los sujetos de la fase 0 (controles). El nivel de significación $\alpha:0,006$ resulta de la corrección del previo (0,05) por las comparaciones múltiples efectuadas (Corrección de Bonferroni). Resultados en media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y número sobre el total (n/total) y porcentaje entre paréntesis para cualitativas. Entre corchetes el número de pacientes valorables para cada variable clínica en cada uno de los grupos. En sombreado y con asterisco (*) diferencias que alcanzaron la significación estadística.

G. ANÁLISIS DE LOS SUJETOS MAL CLASIFICADOS POR SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL

Tres pacientes con SN normal no mejoraron tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante, quedando clasificados como EP (falsos negativos) (7% del total de negativos). Siete pacientes con SN patológica sí mejoraron tras la retirada del fármaco potencialmente parkinsonizante, quedando clasificados como probable PIF (falsos positivos) (33,3% del total de positivos). En las tablas 17 y 18 se detallan sus características clínicas.

	#35	#36	#161
Sexo	Varón	Mujer	Mujer
Edad	77	70	83
AP PIF	No	No	No
AF	No	No	No
Fármacos	Amlodipino	Quetiapina	Hidroxicina, clebopride, amlodipino
Observación (meses)	15	5	6
Afectación	Tremórico, asimétrico	Tremórico, simétrico, axial	Tremórico, asimétrico, superior
Discinesias	No	No	Sí
Síntomas no motores	TCSREM, hiposmia	Depresión, deterioro cognitivo	TCSREM, hiposmia, estreñimiento
Variación UPDRS III	8 a 18	54 a 63	32 a 39
Variación CGI-S (-I)	3 a 4 (6)	6 a 7 (6)	4 a 6 (6)
SPECT	No disponible	Hipocaptación simétrica estriatal	No disponible
STC	SNmax 0,16	SNmax 0,16 Ampliación IIIV	SNmax 0,19
Respuesta a levodopa	No	No	Desconocida

Tabla 17. Falsos negativos (diagnóstico de EP y SN normal). AF: antecedentes familiares de Parkinson. AP PIF: antecedentes de parkinsonismo inducido por fármacos. CGI: clinical global impression severity/improvement. SNmax: área de ecogenicidad máxima de SN. SPECT: tomografía por emisión de fotón único cerebral de transportador de dopamina. STC: sonografía transcraneal. TCSREM: trastorno de conducta de sueño REM.

Al comparar los pacientes bien clasificados (n:55) frente a los mal clasificados (n:10), hubo una mayor proporción de varones en el segundo grupo (7/10, 70% frente a 20/55, 36,4%; p:0.0471) y mayores valores de SNmax (SNmax-F 0.23 ± 0.05 vs 0.16 ± 0.06 p:0.0016;). Aunque el seguimiento medio de los pacientes mal

clasificados por STC fue inferior, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($8,1 \pm 5,23$ vs. $10,7 \pm 7,7$), tampoco en la edad ($72,4 \pm 10,7$ V vs. $75,4 \pm 9$ años F), UPDRS, o tipo de fármaco empleado.

	#57	#67	#93	#121	#180	#212	#217
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón
Edad	76	76	80	86	58	84	64
AP PIF	No	Sí	No	No	No	No	No
AF	No	No	No	No	No	No	Sí
Fármaco	VPA	Sulpiride	Sulpiride	Risperid, quetiapina	Olanzap	Sulpiride	Risperid, ami- sulpiride
Observación	19	7	11	3	5	4	6
Afectación	Sim, ax	Sim, ax	Sim, ax	Asim, ax	Trem, asim, ax	Trem, asim, ax	Trem, asim
Discinesias	No	No	No	No	No	No	No
Síntomas no motores	TCSREM, estreñim	TCSREM, estreñim	Depre	TCSREM, depre, estreñim	Depre	Depre, estreñim	Hiposmia, depre, estreñim
Variación UPDRS III	22 a 4	18 a 5	20 a 5	39 a 21	25 a 1	38 a 8	37 a 4
Variación CGI-S (-I)	4 a 1 (1)	3 a 1 (1)	3 a 2 (2)	5 a 2 (2)	4 a 1 (1)	5 a 2 (2)	4 a 2 (1)
SPECT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Normal
SNmax	0,25	0,29	0,24	0,27	0,21	0,24	0,32

Tabla 18. Falsos positivos (SN hiperecogénica con diagnóstico PIF). *Olanzap: olanzapina. Risperid: risperidona. VPA: ácido valproico. AF: antecedentes familiares de Parkinson. AP PIF: antecedentes de parkinsonismo inducido por fármacos. CGI: clinical global impression severity/improvement. SNmax: área de ecogenicidad máxima de SN. SPECT: tomografía por emisión de fotón único cerebral de transportador de dopamina. STC: sonografía transcraneal. TCSREM: trastorno de conducta de sueño REM.*

DISCUSIÓN

Nuestro estudio prospectivo ha conseguido probar el valor diagnóstico y pronóstico de la STC en la evaluación de pacientes con posible PIF. Se ha demostrado además que la implementación de esta técnica para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la EP es factible en un medio hospitalario con el equipo adecuado, siguiendo estrictamente los protocolos de consenso y con un adecuado entrenamiento y capacitación técnica. El diseño de nuestro trabajo es además ilustrativo de los pasos a seguir (estudio de población control, evaluación de la rentabilidad diagnóstica de la prueba) antes de evaluar la rentabilidad de la técnica y emplearla en un contexto clínico novedoso. Los hallazgos de los estudios de validación de la técnica (fases 0 y V) han sido recientemente publicados por separado.[Alonso-Canovas 2014]

El diseño de nuestro estudio fue exigente desde el punto de vista técnico. Dado que no existían datos publicados sobre el equipo sonográfico Toshiba® antes del inicio del estudio el rigor en este aspecto se consideró fundamental. Se trató de conseguir una suficiente experiencia del neurosonólogo en la STC con este equipo con la evaluación de una población control numerosa, detectando el punto de corte del área de SNmax óptimo para la distinción entre SN normal e hiperecogénica. Más aún, fue requisito del estudio comprobar la rentabilidad diagnóstica de este punto en una muestra igualmente numerosa de pacientes con afectación extrapiramidal (pacientes con EP y TE). Los buenos resultados vertidos por estos estudios preliminares (sensibilidad del 83% y especificidad del 90% para el diagnóstico de EP) que implicaron a 300 sujetos estudiados, respaldan y justifican la consistencia obtenida en los resultados sonográficos del estudio principal.

En lo que se refiere al estudio principal, la contribución de los neurólogos generales remitiendo pacientes con sospecha de PIF fue crítica a la hora de conseguir el reclutamiento planificado, facilitando en especial la inclusión de sujetos con sintomatología leve a moderada que normalmente no se derivan a las unidades específicas de Trastornos del Movimiento. Además, la flexibilidad en el momento de realización de la STC y la ausencia de intervenciones diagnósticas o terapéuticas

exigibles por la inclusión de los pacientes en el estudio favorecieron también el reclutamiento. Se evitaron en este sentido los costes adicionales que generaría realizar de forma universal pruebas como SPECT o RM, en vez de en los casos en los que el médico responsable lo considerara imprescindible. El estudio refleja de este modo el manejo habitual en consultas de Neurología del paciente con posible PIF, sin los artificios y restricciones propias de los ensayos clínicos, y sin el sesgo de derivación de estudios basados en consultas monográficas y el de gravedad de los estudios de farmacovigilancia (ver más adelante).

Por otro lado, el hecho de que fueran los neurólogos especialistas en trastornos del movimiento los que determinaran la inclusión o exclusión de los sujetos a estudio y los responsables de la evaluación clínica posterior a la retirada (CGI, UPDRS III) favoreció el rigor en el registro de las variables principales del estudio y de la clasificación diagnóstica correcta como PIF o EP al final del estudio. Se emplearon la CGI y UPDRS-III por ser escalas de sencilla administración y validez demostrada en la evaluación de la EP, en detrimento de escalas empleadas en otros estudios sobre PIF, predominantemente psiquiátricos, por ser más cuestionadas y menos universales. Aunque el neurosonólogo no estaba ciego a la afectación clínica de los pacientes, el diseño del estudio, que simultaneó los estudios sonográficos de las cuatro poblaciones (controles, EP, TE y PIF), y la decisión de que el punto de corte de normalidad de la ecogenicidad de la SN no se estableciera hasta la conclusión del reclutamiento de los tres estudios favorecieron unas condiciones semiciegas de la exploración. La adhesión estricta al protocolo de STC, la experiencia y cualificación técnica del especialista y el hecho de que todas (las 373) exploraciones fueran realizadas por la misma persona son otros argumentos a favor de la consistencia y fiabilidad de los resultados obtenidos.[Walter 2013]

Se consiguió un reclutamiento igual (Fase 1) o superior (Fase 0, V) al estimado en el diseño del estudio, con una baja proporción de pacientes no evaluables o con información incompleta, lo que favoreció el análisis exhaustivo de todas las variables de estudio con tamaños muestrales suficientes. El tiempo de seguimiento medio fue prolongado, de más de 10 meses, y no hubo pérdidas de seguimiento con

repercusión significativa (seguimiento documentado de 3 meses o más en el 98,5% de los sujetos). Además, la proporción de pacientes sin ventana transtemporal suficiente fue relativamente bajo (11%), y la mayoría de los pacientes en los que no se retiró el fármaco parkinsonizante disponían de SPECT para confirmación del diagnóstico. Todo esto posibilitó que más del 80% y cerca del 90% de los sujetos del estudio fueron evaluables para las variables principales (asociación entre STC y evolución clínica y diagnóstico final respectivamente). Además, se observaron estrictamente las normas estadísticas para realización de comparaciones de múltiples variables (Bonferroni), lo que sin duda también ha contribuido a la calidad del estudio y la consistencia de los resultados.

De forma similar a lo publicado en otras series, observamos una edad media avanzada y predominio femenino en nuestra cohorte de posible PIF. Además, al comparar los grupos por su diagnóstico final, en el de PIF hubo una mayor proporción de mujeres y edad ligeramente superior al de EP, lo que se asemeja al perfil clásico de esta entidad, típica de mujeres mayores.[López-Sendón 2012] En cambio, el sexo masculino se asoció con el diagnóstico final de EP (aunque sin llegar a la significación estadística) y significativamente con la hiperecogenicidad de la SN (ver más adelante). Igualmente, en el grupo de pacientes con diagnóstico final de EP la frecuencia de antecedentes familiares fue mayor (30% frente al 15%), aunque no se alcanzó la significación estadística. Estos datos estarían en consonancia con el mayor riesgo de EP en varones e individuos con antecedentes familiares de EP que se han descrito en la literatura, y con la mayor frecuencia de hiperecogenicidad de la SN en varones comprobada por diversos autores.[Berg 2011]

En cuanto al tipo de fármacos implicados, los bloqueantes dopaminérgicos predominaron claramente, aunque fundamentalmente en fármacos indicados como procinéticos, sedantes vestibulares o antiflatulentos. Estos datos deben concienciar a médicos de familia y neurólogos sobre la necesidad de informar sobre el potencial parkinsonizante de estos fármacos, prescritos aún hoy en día por cuadros clínicos benignos con un perfil riesgo/beneficio claramente desfavorable, en especial en edades avanzadas. Los antagonistas del calcio (de riesgo elevado e intermedio-bajo),

antiepilépticos y antidepresivos también estuvieron representados en proporciones similares a las de otras series. No hubo ninguna variable clínica o evolutiva asociada a los distintos grupos farmacológicos, aunque no puede descartarse que estas hubieran sido evidentes si el tamaño de alguno de los subgrupos hubiera sido mayor.

En nuestra cohorte de posible PIF, la gravedad del parkinsonismo fue globalmente moderada, con una CGI-S de 4 (moderada) en la mitad de los pacientes y una UPDRS-III media de 27. Estos datos reflejan que la muestra obtenida es representativa del problema del PIF en consultas generales y ambulatorias, habiéndose evitado el sesgo de derivación de consultas monográficas y estudios de farmacovigilancia, habitualmente centrados en casos graves o atípicos.[Llau 1994, Jiménez-Jiménez1996, Bondon-Guiton 2011] El fenotipo clínico clásico (atremórico, simétrico, axial) fue por poco el más frecuente, aunque se observó una gran variabilidad y ausencia de correlación con la evolución o el diagnóstico final. Una excepción notable fue la asimetría en los signos clínicos, que se asoció de forma significativa al diagnóstico final de EP tanto en el análisis univariante como multivariante, con un OR de más de 18. Si bien el intervalo de confianza fue amplio es significativo constatar que como mínimo, la asimetría en los signos parkinsonianos aumentó un 40% las probabilidades de un diagnóstico final de EP (límite inferior del IC 1,4). Aunque estudios previos retrospectivos destacaron la predominancia de la simetría en sujetos con PIF frente a EP, ningún estudio prospectivo había documentado el valor pronóstico de la asimetría motora hasta ahora.[Díaz Corrales 2010]

Los síntomas no motores fueron frecuentes en la anamnesis en nuestra serie, estando presentes en más del 80% de los pacientes. Los síntomas depresivos explican una parte sustancial de estos hallazgos (casi el 70% referían depresión), y no es sorprendente teniendo en cuenta la elevada proporción de fármacos que se emplearon con fines antidepresivos o eutimizantes en nuestra serie. Este factor de confusión es habitual en los estudios de PIF y hace que, al igual que en el nuestro, la presencia de síntomas depresivos no sea capaz de discriminar entre sujetos con EP y PIF, a pesar de la firme asociación documentada entre depresión y EP. No obstante, sí encontramos cierto valor pronóstico en otros síntomas no motores como el

TCSREM y especialmente la hiposmia. El primero se acercó a la significación estadística en la asociación con el diagnóstico de EP en análisis univariante (47% de los sujetos con diagnóstico final de EP vs 14% de sujetos con diagnóstico final de PIF). En otro estudio retrospectivo (n=194) se hallaron resultados similares: 55% de TCSREM (por anamnesis) en parkinsonismo persistente y 15% en parkinsonismo reversible, $p:0.06$. [Morley 2014] En nuestra cohorte, en el caso de la hiposmia esta asociación fue más marcada con un OR de 29 de diagnóstico final de EP en sujetos que la presentaran. Al igual que ocurrió con la asimetría en la exploración, el intervalo de confianza fue amplio, pero el límite inferior (1,9) traduce un aumento del riesgo de EP del 90% en sujetos con posible PIF que lo refieran en anamnesis. Otros estudios prospectivos habían relacionado la hiposmia en pruebas objetivas con la ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco en pacientes con posible PIF, pero este es el primer estudio en que la hiposmia se estableció por anamnesis. [Lee 2007] Ya que las pruebas de función olfatoria no están disponibles universalmente y su realización consume un tiempo valioso en la consulta, estos datos tienen una implicación clínica inmediata para los neurólogos que tratan pacientes con posible PIF. Finalmente, no observamos asociación entre la evolución o el diagnóstico final en los casos de estreñimiento ni el deterioro cognitivo, de igual modo que otros autores, lo que sin duda se explica por la baja especificidad de estos síntomas y su alta prevalencia en la población del estudio, de edad media elevada (>70 años).

Serán necesarios estudios con tamaños muestrales mayores que aclaren si estas asociaciones con síntomas motores y no motores (algunas de significación quizás infravalorada por la estricta corrección del nivel de significación) son reales, lo que iría sin duda en consonancia con el modelo presentado previamente de la EP premotora (Figuras 2 y 3). En la tabla 19 se resumen los datos demográficos, clínicos (motores y no motores) y sonográficos que se asociaron con las variables pronósticas del estudio.

Favorecen PIF/mejoría tras la retirada del fármaco	Favorecen EP/ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco
Sustancia negra normal (p <0,0001)	Sustancia negra hiperecogénica (p <0,0001)
Ausencia de hiposmia (p:0,0025)	Presencia de hiposmia (p:0,0025)
Ausencia de TCSREM por anamnesis (NS, p:0,0047)	Presencia de TCSREM por anamnesis (NS, p:0,0047)
Simetría en la exploración (NS, p:0,0066)	Asimetría en la exploración (NS, p:0,0066)
Sexo femenino (NS, p: 0,0293)	Sexo masculino (NS, p: 0,0293)
Antecedentes familiares ausentes (NS)	Antecedentes familiares presentes (NS)
Presencia de discinesias (NS)	Ausencia de discinesias (NS)

Tabla 19. Datos clínicos y sonográficos que se asociaron con las variables primarias del estudio. EP: enfermedad de Parkinson. NS: no significativo. PIF: parkinsonismo inducido por fármacos. TCSREM: trastorno de conducta del sueño REM. El nivel de significación α :0.05 se ajustó a 0.0045 para corregir por comparaciones múltiples (Bonferroni).

Más allá de las variables secundarias, en nuestra cohorte de posible PIF se demostró la utilidad de la STC en cuanto a la predicción de la evolución clínica, la asociación con el diagnóstico final e incluso con la respuesta a levodopa. La normalidad o hiperecogenicidad de la SN en la STC se relacionó estrechamente con la evolución tras la retirada del fármaco parkinsonizante de forma muy significativa en el análisis multivariante. Aunque el intervalo de confianza fue muy amplio su límite inferior traduce un riesgo casi 4 veces mayor de ausencia de mejoría en caso de SN hiperecogénica. El estudio al que más se asemeja nuestro trabajo no obtuvo resultados ni mucho menos tan contundentes, aunque hay varios factores que lo explican.[Olivares Romero 2013] En primer lugar, el tamaño muestral fue exiguo, de sólo 20 sujetos, lo que dificultó encontrar asociación significativa entre la ecogenicidad de la SN y el diagnóstico final. En segundo lugar, la evaluación de la ecogenicidad del núcleo lenticular se consideró criterio estricto de inclusión. Esto limitó también el reclutamiento de pacientes, ya que su evaluación no es tan sencilla

como la de la SN (en especial en equipos antiguos), y además no parece estar justificado, puesto que aunque es una estructura muy relevante en el diagnóstico de parkinsonismos atípicos, no tiene un papel definido en el contexto del PIF.

Por otro lado, la asociación de la hiperecogenicidad de la SN con el sexo masculino fue clara también en el análisis multivariante: encontrar un resultado de SN hiperecogénica fue casi 10 veces más probable en el caso de varones que de mujeres (OR 9,44 [IC95% 1,64-54,7]). La relación entre sexo masculino y SN hiperecogénica se observó también en la fase de validación de nuestro estudio (fase V) y es coherente con múltiples estudios que la refrendan. En lo que respecta a otras variables sonográficas, ninguna discriminó entre los dos grupos diagnósticos. La discontinuidad del rafe, parámetro relacionado con la depresión (muy representada en nuestra cohorte), fue frecuente en ambos grupos (PIF y EP) y más común que en la población control, aunque no alcanzó la significación estadística. La mayor edad media de la cohorte de posible PIF explica la mayor amplitud media del tercer ventrículo al compararlo con el grupo control.

Otro dato destacable de nuestro estudio es la elevada rentabilidad diagnóstica de la STC en el contexto del posible PIF, en especial en cuanto a los valores predictivos negativos. La especificidad de la técnica superó el 85% y el VPN el 96%, con un coeficiente de probabilidad negativo de 0,22, datos que respaldan que la normalidad de la prueba es un sólido argumento para descartar EP subyacente el contexto clínico del posible PIF. El estudio antes mencionado de STC en posible PIF estimó un VPN del 87,5%, muy cercana a nuestros propios cálculos, lo que sin duda aporta consistencia a nuestros hallazgos.[Olivares Romero 2013] Por este motivo, sería idónea como técnica de evaluación en este contexto clínico, capaz de “ahorrar” exploraciones más complejas, invasivas y costosas como el SPECT cerebral.

No obstante, los valores de sensibilidad de la técnica en este contexto frente a la distinción entre EP, TE y sujetos sanos fueron menores (81,3% en la fase 1 frente a 83% en fase V), lo que refleja la complejidad del diagnóstico diferencial entre la EP y el auténtico PIF. Un factor que puede explicar esta diferencia, más allá de las

limitaciones de la técnica, es que en nuestra serie (como en la práctica clínica habitual) el diagnóstico se estableció en la mayor parte de los casos por la evolución clínica a medio plazo, aunque numerosas referencias señalan la posibilidad de recurrencia de los síntomas tras una aparente mejoría por un lado (falsos PIF que acaban siendo EP) y la recuperación tardía de otros (falsos EP que acaban siendo PIF).[López-Sendón 2012] Estos factores pueden justificar, en particular, la relativamente elevada tasa de falsos positivos de nuestro estudio (la tercera parte de pacientes con SN+ mejoraron tras la retirada del fármaco) y relativamente bajo valor predictivo positivo (50%). Según el modelo de la EP con fase preclínica y premotoras prolongadas (figura 2), y teniendo en cuenta que la hiperecogenicidad de la SN en sujetos libres de síntomas indica vulnerabilidad y no degeneración, es probable que una proporción de los sujetos calificados como falsos positivos por la técnica acabaran desarrollando EP en un seguimiento lo bastante prolongado, como han demostrado algunos estudios previos.[Mahlknecht 2012] Se calcula que la presencia de este marcador (SN+) en sujetos sanos tiene un VPP del 25% para el desarrollo ulterior de EP. El caso de nuestros pacientes con PIF resuelto y SN+, el VPP aumentó hasta un 50%, siendo compatible con una reserva dopaminérgica mermada, pero aún por encima del umbral que condicionaría la presencia de síntomas motores parkinsonianos persistentes. Estudios a largo plazo como las cohortes prospectivas PRIPS y TREND arrojarán luz sobre esta y otras incertidumbres de los biomarcadores de la fase premotora de la EP.[Berg 2012]

A pesar de estas limitaciones, dos observaciones más de nuestro estudio respaldan el valor diagnóstico de la STC en el contexto de posible PIF. En primer lugar, a pesar del pequeño tamaño muestral (17 pacientes), se observó una concordancia significativa con SPECT en grado moderado, con sólo 2 (12%) estudios discordantes. Es un dato a destacar, teniendo en cuenta que estudios previos ofrecían grados de analogía muy heterogéneos entre ambas técnicas, mayores en estadios avanzados (motores) de la EP (Tabla 8). No es de extrañar, dado que como se ha discutido previamente, se trata de dos técnicas complementarias, que evalúan aspectos distintos (vulnerabilidad la STC y degeneración el SPECT) de una misma enfermedad.

En una fase sintomática de la degeneración nigroestriatal como la que tratamos en este estudio, resulta satisfactorio encontrar estos niveles de concordancia.

En segundo lugar, hubo una correlación significativa entre la hiperecogenicidad de la SN y la respuesta a levodopa: ningún paciente con SN normal respondió al tratamiento dopaminérgico. Este dato es importante porque, aunque el SPECT-DaTSCAN puede revelar déficit dopaminérgico presináptico, no distingue netamente entre parkinsonismo atípico y EP; salvo que se complemente con un estudio postsináptico (IBZM). En cambio, en los parkinsonismos atípicos la proporción de pacientes con SN+ es menor que en la EP y es más frecuente que aparezcan otros marcadores sonográficos (dilatación ventricular, hiperecogenicidad lenticular). Valorando nuestros resultados de forma global, un resultado sonográfico de SN normal en el contexto de PIF significaría indemnidad del sistema dopaminérgico presináptico con muy alta probabilidad, o bien, con mucha menor probabilidad, parkinsonismo con escaso potencial de respuesta a levodopa. Estos datos respaldarían una actitud conservadora de esperar y observar la evolución espontánea tras la retirada del fármaco sin iniciar tratamiento dopaminérgico.

Debemos considerar, no obstante, las limitaciones metodológicas y técnicas de nuestro estudio. La ausencia de SPECT en la mayoría de los pacientes, al no ser requisito del estudio, hace que los diagnósticos se hayan establecido de forma clínica y puedan estar sujetos a un cierto error. En este sentido, el tiempo de observación, aunque globalmente prolongado, pudo ser insuficiente por la posibilidad de recurrencias tardías de parkinsonismos que pueden haberse omitido. En cuanto a la técnica, la ausencia de ventana transtemporal, especialmente frecuente en mujeres de edad avanzada, puede ser una limitación importante en el contexto clínico del PIF que afecta predominantemente a este subgrupo, aunque en nuestro caso no fue tan limitante. Finalmente, una evaluación sonográfica completamente ciega habría sido deseable, pero requeriría una logística e infraestructura fuera del alcance de la mayor parte de centros hospitalarios. Además, el diseño del estudio favoreció unas condiciones semi-ciegas que reflejan la práctica habitual de la neurosonología clínica, de validez ya demostrada y documentada por decenas de estudios y

aceptada por la comunidad científica. Igualmente habría sido deseable la demostración objetiva por pruebas complementarias de variables clínicas recogidas por anamnesis (*sniffing sticks* para hiposmia, polisomnografía para el TCSREM). Sin embargo, estas condiciones reproducen la práctica clínica real, en la que el factor tiempo (y el económico) son críticos y las pruebas complementarias que no son estrictamente necesarias se omiten. El hecho de que las variables así registradas demostraran valor pronóstico en nuestro estudio respaldaría el valor diagnóstico clínico de la anamnesis en este aspecto.

En conclusión, hemos demostrado que la STC es una técnica útil en el contexto del PIF, de implantación factible en un centro sin experiencia previa con la cualificación técnica necesaria y siguiendo un protocolo estricto. Fue capaz de predecir con buena rentabilidad diagnóstica la evolución clínica tras la retirada del fármaco y el diagnóstico final, así como la respuesta al tratamiento dopaminérgico en un subgrupo de pacientes. Destacó especialmente por un elevado valor predictivo negativo, que descarta con gran fiabilidad el diagnóstico de EP subyacente y la convierte en una técnica idónea de primera línea en la práctica clínica, especialmente atractiva por su bajo coste, nula invasividad, comodidad y brevedad de la exploración para el paciente. Además, en nuestra serie encontramos otras variables clínicas (asimetría en la exploración, hiposmia en anamnesis) que también se asociaron con el diagnóstico final de EP y pueden ser útiles para neurólogos que atienden casos de posible PIF. La complejidad de la fase premotora de la EP y los múltiples factores que interaccionan en el riesgo de desarrollo de la enfermedad dificultan la distinción neta de pacientes con PIF y EP, también desde el punto de vista neurosonológico. Futuros estudios con seguimientos prolongados despejarán estas incógnitas y clarificar los conceptos en esta área aún misteriosa de los trastornos del movimiento.

CONCLUSIONES

- La implantación de la STC en nuestro hospital terciario, primero para el diagnóstico de EP y después para explorar su papel en el PIF, objetivo de nuestro estudio, fue factible mediante la obtención de la cualificación técnica necesaria y siguiendo estrictamente los protocolos de consenso.
- Hemos llevado a cabo un estudio prospectivo de diseño estricto y cuidadoso, con reclutamiento y retención adecuada, que refleja la fenomenología del PIF en nuestro medio, con características demográficas, clínicas y pronósticas similares en gran medida a las publicadas en la literatura.
- La STC fue una técnica útil en nuestra cohorte de posible PIF, capaz de predecir la evolución clínica tras la retirada del fármaco y el diagnóstico final, así como la respuesta al tratamiento dopaminérgico en un subgrupo de pacientes, cumpliéndose el objetivo principal de nuestro estudio.
- La STC mostró una buena rentabilidad diagnóstica para diagnosticar EP subyacente en pacientes con posible PIF, con un elevado valor predictivo negativo. Estos hallazgos apuntan a su idoneidad como técnica de primera línea en la práctica clínica, especialmente atractiva por su bajo coste, nula invasividad, comodidad y brevedad de la exploración para el paciente.
- En nuestra serie encontramos otras variables clínicas (asimetría en la exploración, hiposmia en anamnesis) que también se asociaron con el diagnóstico final de EP y pueden ser útiles para neurólogos que atienden casos de posible PIF.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbar M, Carlander B, Castelnau D. Tricyclics and malignant syndrome. *Eur Psychiatry*. 1996;11:212–3.
- Ak S, Yağcıoğlu EA. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:2013–4.
- Albin RL, Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ, Albers JW. A new syndrome of axial muscle rigidity associated with etretinate therapy. *Mov disord*. 1988;3:70–6.
- Almeida CM, Galvão MdeL, Ferreira PL, Braga WS. Interferon-induced Parkinsonism in a patient with chronic hepatitis C. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:715–6.
- Alonso-Canovas A, López-Sendón JL, Buisán J, deFelipe-Mimbrera A, Guillán M, García-Barragán N, et al. Sonography for diagnosis of Parkinson disease—from theory to practice: a study on 300 participants. *J Ultrasound Med*. 2014;33:2069–74.
- Alvarez MV, Evidente VG. Understanding drug-induced parkinsonism: Separating pearls from oysters. *Neurology*. 2008;70:e32–4.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255:18–32.
- Arai M. Parkinsonism onset in a patient concurrently using tiapride and donepezil. *Intern Med*. 2000;39:863.
- Arblaster L, Lakie M, Mutch WJ, Semple M. A study of the early signs of drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:301–3.
- Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology*. 1996;47:626–35.
- Arzur J, De la Gastine B, Bessodes A, Coqueler A. Drugs induced Parkinsonism: the case of a 77 year old woman. *Rev Méd Interne*. 2006;27:422–4.
- Austin LS, Lydiard RB, Ballenger JC, Cohen BM, Laraia MT, Zealberg JJ, et al. Dopamine blocking activity of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol psychiatry*. 1991;30:225–32.
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord*. 2006;21:800–8.

- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423-5.
- Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, Fuss G, et al. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage* 2009;47:1237-43.
- Behnke S, Schröder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:93-106.
- Behnke S, Runkel A, Kassar 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
- Behnke S, Hellwig D, Bürmann J, Runkel A, Farmakis G, Kirsch CM, et al. Evaluation of transcranial sonographic findings and MIBG cardiac scintigraphy in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:995-9
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology.* 2004;62:734-41.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:16-34.
- Berg D, Jabs B, Mershdorf 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.
- Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol.* 2001;248:684-9.
- Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2011;118:453-61.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-1055
- Berg D. Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S195-8.

- Berriozabal Díaz L, Zubiaurre Lizarralde L, Castiella Eguzkiza A, Morcillo Zapata E. Parkinsonism due to clebopride. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2011;103:161–2.
- Bohlega S a, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)* 2013;18:215–21.
- Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord.* 2011;26:2226–31.
- Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Andrade DC, Barsottini OG, Andrade LA, Barbosa ER, et al. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10:242-6.
- Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Felicio AC, Ciampi de Andrade D, Teixeira MJ, Braga-Neto P, et al. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Park Relat Disord* 2014;20:477–81.
- Boranic M, Raci F. A Parkinson-like syndrome as side effect of chemotherapy with vincristine and adriamycin in a child with acute leukaemia. *Biomedicine.* 1979;31:124–5.
- Bovi T, Antonini A, Ottaviani S, Antonioli A, Cecchini MP, Di Francesco V, et al. The status of olfactory function and the striatal dopaminergic system in drug-induced parkinsonism. *J Neurol.* 2010;257:1882–9.
- Bower JH, Dickson DW, Taylor L, Maraganore DM, Rocca W. Clinical correlates of the pathology underlying parkinsonism: A population perspective. *Mov Disord.* 2002;17:910–6.
- Brigo F, Matinella A, Erro R, Tinazzi M. [123I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2014;21:1369-e90
- Brockmann K, Gröger A, Di Santo A, Liepelt I, Schulte C, Klose U, et al. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord* 2011;26:2335-42.
- Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15:513–8.
- Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Neurology.* 1993; 43:552–6.
- Caligiuri MP, Lacro JP, Jeste DV. Incidence and predictors of drug-

induced parkinsonism in older psychiatric patients treated with very low doses of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:322-8.

Chabolla DR, Marganore DM, Ahlskog JE, O'Brien PC, Rocca WA. Drug-induced parkinsonism as a risk factor for Parkinson's disease : A historical cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:724-7.

Chuang C, Constantino A, Balmaceda C, Eidelberg D, Frucht SJ. Chemotherapy-induced Parkinsonism responsive to levodopa: An underrecognized entity. *Mov Disord.* 2003;18(3):328-31.

Cilia R, Marotta G, Belletti A, Siri C, Pezzoli G. Reversible dopamine transporter reduction in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 2014;29:575-7.

Clayton AH. Antidepressant-induced tardive dyskinesia: review and case report. *Psychopharmacol bull.* 1995;31:259-64.

Damásio J, Carvalho S. Drug induced movement disorders: role of antipsychotic drugs. *Acta Med Port.* 2011;24:915-22.

De Mattos JP, De Rosso AL, Corrêa RB, Novis SA. Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:525-30.

De Rosso a. LZ, De Mattos JP, Correa RB, Nicaretta DH, Novis S a P. Parkinsonism and aids: A clinical comparative study before and after HAART. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:827-30.

Deik A, Saunders-Pullmann R, San Luciano M. Substance of abuse and movement disorders: complex interactions and comorbidities. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012;29:997-1003.

Demirkiran M, Aslan K, Bicakci S, Bozdemir H, Özeren A. Transient parkinsonism: Induced by progesterone or pregnancy? *Mov Disord.* 2004;19:1382-4.

Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:2-23.

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

Dick RS, Barold SS. Diltiazem-induced parkinsonism. *Am J Med.* 1989;87:95-6.

Dolga AM, Culmsee C, de Lau L, Winter Y, Oertel WH, Luiten PGM, et al. Statins - increasing or reducing the risk of Parkinson's disease? *Exp Neurol.* 2011;228:1-4.

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.
- Dotti MT, Federico A. Amiodarone-induced Parkinsonism: A case report and pathogenetic discussion. *Mov Disord.* 1995;10: 233–4.
- Duran-Ferreras E, Duran-Ferreras A. The usefulness of SPECT with 123I-ioflupane (DaTSCAN) in Parkinsonism induced by pharmaceuticals. *Rev Neurol.* 2011;52:382–3.
- Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology.* 2004;62:1435–7.
- Egberts a C, Meyboom RH, De Koning FH, Bakker a, Leufkens HG. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:277–81.
- Enevoldson T, Wiles C. Acute parkinsonism associated with flurbiprofen. *Br Med J.* 1990;300:540–1.
- Errea-Abad JM, Ara-Callizo JR, Aibar-Remon C. Drug-induced parkinsonism. Clinical aspects compared with Parkinson disease. *Rev Neurol* 1998;27:35-9.
- Ertan S, Ulu MO, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Kafadar AM, Acar ZU, et al. Phenytoin-induced parkinsonism. *Singapore Med J.* 2006;47:981–3.
- Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord.* 2008;23:401–4.
- Fernandez Pardal M, Fernandez Pardal J, Micheli F. Aggravation of Parkinson's disease by cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:158–9.
- Fornazzari L, Ichise M, Remington G, Smith I. Rabbit syndrome, antidepressant use, and cerebral perfusion SPECT scan findings. *J Psychiatry Neurosci.* 1991;16:227–9.
- Fox JH, Bennett DA, Goetz CG, Penn RD, Savoy S, Clasen R, et al. Induction of parkinsonism by intraventricular bethanechol in a patient with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1265
- Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:81-92.
- García-Parajuá P, Álvarez Iniesta I, Magariños M. Reversible and dose-related parkinsonism induced by venlafaxine. *Med Clin (Barc)* 2003;120:759
- García Ruiz PJ, Mena MA, Peñafiel N, De Yébenes JG. Cinnarizine-induced parkinsonism in primates. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:152–4.
- García-Ruiz PJ, García de Yébenes J, Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, García Urra D, Morales

- B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:19–26.
- Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: A review. *Vet Clin Pathol.* 2009;38:288–98.
- Giladi N, Melamed E. Levodopa therapy can ameliorate tetrabenazine-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 1999;14:158-9
- Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapiramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:377–89.
- Gillman M a, Sandyk R. Parkinsonism induced by a monoamine oxidase inhibitor. *Postgrad Med J.* 1986;62:235–6.
- Giroud-Benitez J, Lopez Suarez R, Mendez Chavez A, Vistorte Pupo A, Gonzalez-Torres R, Lopez Jaen I, et al. Clinical characteristics of drug induced parkinsonism in psychotic patients. *Rev Neurol.* 2001;33:1095–7.
- Go CL, Frenzel A, Rosales RL, Lee LV, Benecke R, Dressler D, Walter U. Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system. *J Ultrasound Med.* 2012;31:191-6.
- Godau J, Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:199-215.
- Goetz CG. Drug-induced Parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1983;40: 325–6.
- Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:142–5.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. New York: McGraw-Hill, 2001. ISBN 0-07-135469-7. 2045 pp.
- Gordon PH, Pullman SL, Louis ED, Frucht SJ, Fahn S. Mirtazapine in Parkinsonian tremor. *Park Relat Disord.* 2002;9:125–6.
- Grandas F, López-Manzanares L. Bupropion-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22:1830–1.

- Hagenah J, König IR, Kötter C, Seidel G, Klein C, Brüggemann N. Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals. *J Neurol*. 2011;258:590-5
- Handler CE, Besse CP, Wilson AO. Extrapyrarnidal and cerebellar syndrome with encephalopathy associated with cimetidine. *Postgrad Med J*. 1982;58:527–8.
- Hellwig S, Reinhard M, Amtage F, Guschlbauer B, Buchert R, Weiller C, et al. Transcranial sonography and [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur J Neurol*. 2014;21:860–6.
- Hoffman WF, Labs SM, Casey DE. Neuroleptic-induced parkinsonism in older schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1987;22:427–39.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
- Iwasaki Y, Wakata N, Kinoshita M. Parkinsonism induced by pyridostigmine. *Acta Neurol Scand*. 1988;78:236.
- Jabs BE, Bartsch AJ, Pfulmann B. Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism - Age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur Psychiatry*. 2003;18:177–81.
- Jabs BE, Berg D, Mersdorf U, Joachim A, Pfulmann B. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology*. 2001;44:183–6.
- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997;48:358 –362.
- Jerome L. Bupropion and Drug-Induced Parkinsonism. *Can J Psychiatry*. 2001;46:560–1.
- Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A, et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Park Relat Disord*. 1996;2:145–9.
- Kang SH, Kim DK. Drug induced parkinsonism caused by the concurrent use of donepezil and risperidone in a patient with traumatic brain injuries. *Ann Rehabil Med*. 2013;37:147–50.
- Kasten M, Brüggemann N, König IR, Doerry K, Steinlechner S, Wenzel L, et al. Risk for

- antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214:729–36.
- Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007;22:193–7.
- Kim Y Do, Kim JS, Chung SW, Song IU, Yang DW, Hong YJ, et al. Cognitive dysfunction in drug induced parkinsonism (DIP). *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53:222–6.
- Kim JS, Oh YS, Kim YI, Yang DW, Chung YA, You IR, et al. Combined use of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and dopamine transporter (DAT) positron emission tomography (PET) predicts prognosis in drug-induced Parkinsonism (DIP): A 2-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:124-8.
- Kim JS, Youn J, Shin H, Cho JW. Nonmotor symptoms in drug-induced parkinsonism and drug-naïve Parkinson disease. *Can J Neurol Sci*. 2013;40:36–41.
- Kompoliti K, Comella CL, Jaglin JA, Leurgans S, Raman R, Goetz CG. Menstrual-related changes in motoric function in women with Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55:1572–5.
- Krogias C, Eyding J, Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:237-57.
- Krogias C, Postert T, Eyding J. Transcranial sonography in ataxia. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:217-35.
- Kulkantrakorn K, Selhorst J, Petruska P. Cytosine Arabinoside and Amphotericin B-Induced Parkinsonism. *Ann Neurol*. 1996;39:413–4.
- Lai BCL, Tsui JKC. Epidemiology of Parkinson's disease. *BC Medical Journal* 2001; 43: 133-7. Available from <http://www.bcmj.org/article/epidemiology-parkinson%E2%80%99s-disease>
- Latourelle JC, Dybdahl M, Destefano AL, Myers RH, Lash TL. Risk of Parkinson's disease after tamoxifen treatment. *BMC Neurol*. 2010;10:23.
- Lauckaite K, Rastenyte D, Šurkienė D, Vaidelytė B, Dambrauskaitė G, Sakalauskas A, et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *BMC Neurol*. 2014;14:54.
- Lee PH, Kim JS, Shin DH, Yoon S-N, Huh K. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:372–4.
- Lee PH, Yeo SH, Yong SW, Kim YJ. Odour identification test and its relation to cardiac 123I-

metaiodobenzylguanidine in patients with drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1250–2.

Lees AJ. Síndromes Parkinsonianos Secundarios. En Jankovic J, Tolosa E. Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. Capítulo 17, pp 213-215. Quinta edición. LWW 2007. ISBN 9788493558376.

Lencer R, Eismann G, Kasten M, Kabakci K, Geithe V, Grimm J, et al. Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry*. 2004;185:465–71.

Leo RJ, Lichter DG, Hershey LA. Parkinsonism associated with fluoxetine and cimetidine: a case report. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1995;8: 231–3.

Lieberman AN, Goldstein M. Reversible Parkinsonism Related to Meperidine. *N Engl J Med*. 1985;312:509

Lima M, Maradei S, Maranhao Filho P. Cyclosporine-induced parkinsonism. *J Neurol*. 2009;256:674–5.

Ling H, Bhidayasiri R. Reversible parkinsonism after chronic cyclosporin treatment in renal transplantation. *Mov Disord*. 2009;24:1848–9.

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

Lobsien E, Schreiner S, Plotkin M, Kupsch A, Schreiber SJ, Doepp F. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:450-3.

Lopez-Sendon JL, Mena MA, Garcia de Yebenes J. Drug-Induced Parkinsonism in the Elderly. *Drugs aging*. 2012;29:105–18.

Luchins DJ, Jackman H, Meltzer HY. Lateral ventricular size and drug-induced Parkinsonism. *Psychiatry Res*. 1983;9:9–16.

Luque FA, Selhorst JB, Petruska P. Parkinsonism induced by high-dose cytosine arabinoside. *Mov disord*. 1987;2:219–22.

Mahlknecht P, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Rastner V, Gasperi A, Rungger G, Poewe W, Seppi K. Is transcranial sonography useful to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2012;27:1194-6.

Martí-Massó JF, Obeso JA, Carrera N, Martínez Lage JM. Aggravation of Parkinson ' s disease

- by cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:804–5.
- Martí-Massó JF, Carrera N, Urtasun M. Drug induced parkinsonism: a growing list. *Mov Disord*. 1993;8:125–6.
- Martí-Massó JF, Poza JJ. Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs. *Neurologia* 1996;11:10–5.
- Martí-Massó JF, Poza JJ, Lopez de Munain A. Drugs inducing or aggravating parkinsonism: a review. *Therapie*. 1996; 51:568–77.
- Martí-Massó JF, Poza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: Ten years later. *Mov Disord*. 1998;13:453–6.
- Martí-Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza J-J, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005;60:419–22.
- Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E, Mireia F, Fernandez-Egea E, Pavia J, et al. Lower striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naive schizophrenic patients is not related to antipsychotic treatment but it suggests an illness trait. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191:805–11.
- Mena MA, Garcia de Yébenes MJ, Tabernero C, Casarejos MJ, Pardo B, Garcia de Yébenes J. Effects of calcium antagonists on the dopamine system. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18:410–26.
- Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2010;10:9
- Miletic V, Relja M. Citalopram-induced parkinsonian syndrome: case report. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:92–3.
- Mintz U, Liberman UA, de Vries A. Parkinsonism syndrome due to cephaloridine. *JAMA*. 1971;216:1200.
- Mirsattari SM, Power C, Nath A. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord*. 1998;13:684–9.
- Miyagi S, Sekiguchi S, Kawagishi N, Akamatsu Y, Sato A, Fujimori K, et al. Parkinsonism During Cyclosporine Treatment in Liver Transplantation: An Unusual Case Report. *Transplant Proc*. 2008;40:2823–4.
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. 2005;4:866–76.

- Morley JF, Pawlowski SM, Kesari A, Maina I, Pantelyat A, Duda JE. Motor and non-motor features of Parkinson's disease that predict persistent drug-induced Parkinsonism. *Park Relat Disord* 2014;20:738-42.
- Müller T. Statin-induced Parkinson's-syndrome. Reader's letter on the article by J. Finsterer in "Der Nervenarzt" (2003) 74:115-12.. *Nervenarzt*. 2003;74:726-7.
- Muraoka T, Oku E, Sugataka K, Yamada S. A case of severe parkinsonism associated with short-term treatment with milnacipran. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31:299-300.
- Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*. 1997;12:107-10.
- Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc J, Blin O. Drug-induced parkinson syndromes. *Therapie* 2004;59:105-12.
- Nicoletti A, Arabia G, Pugliese P, Nicoletti G, Torchia G, Condino F, et al. Hormonal Replacement Therapy in Women With Parkinson Disease and Levodopa-Induced Dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:276-80.
- Obermann M, Küper M, Kastrup O, Yaldizli O, Esser S, Thiermann J, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and CSF dopamine depletion in HIV. *J Neurol*. 2009;256:948-53.
- Olivares Romero J, Arjona Padillo A, Barrero Hernández FJ, Martín González M, Gil Extremera B. Utility of transcranial sonography in the diagnosis of drug-induced parkinsonism: A prospective study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1451-8.
- Onofrj M, Thomas A. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 2003;61:1452.
- Padrell MD, Navarro M, Faura CC, Horga JF. Verapamil-induced parkinsonism. *Am J Med*. 1995;99:436.
- Pahwa R, Lyons KE Infectious, postinfectious, toxin induced and drug induced parkinsonism. In Watts RL, Standaert DG, Obeso J. (eds) *Movement Disorders*. Chapter 23, pp 461-480. Third Edition. New York, McGraw Hill, 2011 ISBN9780071613101.
- Parmar R C, Valvi C V, Kamat J R, Vaswani R K. Chloroquine induced parkinsonism. *J Postgrad Med* 2000;46:29-30.
- Pavlovic AM, Stevic Z, Pekmezovic T, Mijajlovic M, Jovanovic Z, Lavrnic D. Increased frequency of pathologic findings on transcranial B-mode parenchymal sonography in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrasound Med*

Biol. 2015;41:982-8.

Perez Lloret S, Amaya M, Merello M. Pregabalin-induced parkinsonism: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:353–4.

Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1763-5.

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

Poewe W, Seppi K. Diagnosis of drug-induced parkinsonism: can transcranial sonography make the difference? *Eur J Neurol.* 2013;20:1–2.

Quinn NP, Marsden CD. Menstrual-related fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1:85-7.

Reite M, Reite E, Collins D, Teale P, Rojas DC, Sandberg E. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness. *BMC Psychiatry* 2010;10:79.

Richard I, Maughn A, Kurlan R. Do Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Worsen Parkinson's Disease? A retrospective case series. *Mov Disord.* 1999;14:155–7.

Rollema H, Skolnik M, D'Engelbronner J, Igarashi K, Usuki E, Castagnoli N. MPP(+)-like neurotoxicity of a pyridinium metabolite derived from haloperidol: in vivo microdialysis and in vitro mitochondrial studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;268:380–7.

Rumpf JJ, Weise D, Fricke C, Wetzig T, Simon JC, Classen J. Sonographic abnormality of the substantia nigra in melanoma patients. *Mov Disord.* 2013;28:219-23.

Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2003;18:416-22.

Sandyk R. Parkinsonism induced by captopril. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8:197-8

Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci.* 1993;70:193–7.

Santens P, Claeys I, Vonck K, Boon P. Parkinsonism due to Lamotrigine. *Mov Disord.* 2006;21:2269–70.

Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The

- effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;52:1417–21.
- Saunders-Pullman R, Hagenah J, Dhawan V, Stanley K, Pastores G, Sathe S, et al. Gaucher disease ascertained through a Parkinson's center: imaging and clinical characterization. *Mov Disord* 2010;25:1364–72.
- Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*. 1995;5:105–8
- Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Coria F, Clavería LE. Parkinsonism induced by amlodipine. *Mov Disord*. 1995;10:115–6.
- Shepard PD, Stump D. Nifedipine blocks apamin-induced bursting activity in nigral dopamine-containing neurons. *Brain Res*. 1999;817:104–9.
- Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced Parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012;8:15–21.
- Silver M, Factor S a. Valproic acid-induced parkinsonism: Levodopa responsiveness with dyskinesia. *Park Relat Disord* 2013;19:758–60.
- Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987;25:645–656
- Sommet A, Azaïs-Vuillemin C, Bagheri H, Rascol O, Montastruc JL. Trimetazidine: A new cause for drug-induced parkinsonism? *Mov Disord*. 2005;20(8):1080–1.
- Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):696–702
- Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet*. 1984;2:1082–3.
- Stockner H, Schwingenschuh P, Djamshidian A, Silveira-Moriyama L, Katschnig P, Seppi K, et al. Is transcranial sonography useful to distinguish scans without evidence of dopaminergic deficit patients from Parkinson's Disease? *Mov Disord* 2012;27:1182–5.
- Strang RR. Parkinsonism occurring during methyldopa therapy. *Can Med Assoc J*. 1966;95:928–9.
- Strous RD, Alvir JMJ, Robinson D, Gal G, Sheitman B, Chakos M, et al. Premorbid functioning in schizophrenia: relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects. *Schizophr Bull*. 2004;30:265–78.

- Svetel M, Mijajlović M, Tomić A, Kresojević N, Pekmezović T, Kostić VS. Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:234-8.
- Teive H a G, Troiano AR, Germiniani FMB, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: A historical and clinical analysis. *Park Relat Disord*. 2004;10:243-5.
- Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology*. 1999;38:879-82.
- Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J*. 2009;85:322-6.
- Thornton JE, Stahl SM. Case report of tardive dyskinesia and parkinsonism associated with amoxapine therapy. *Am J Psychiatry*. 1984;141:704-5.
- Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU, Pasquin I, Steinmayr M, Vampini C, et al. [123I]FP-CIT SPET imaging in drug-induced Parkinsonism. *Mov Disord*. 2008;23:1825-9.
- Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, Pasquin I, Steinmayr M, Moretto G, et al. Clinical and [123I]FP-CIT SPET imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. *J Neurol*. 2009;256:910-5.
- Tisch S, Brew B. Parkinsonism in hiv-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73:401-3
- Tisch S, Brew B. HIV, HAART, and Parkinson's Disease: Co-incidence or pathogenetic link? *Mov Disord*. 2010;22:2257-8.
- Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord*. 2003;18:28-33.
- Ugoya SO, Agaba EI, Daniyam CA. Parkinsonism caused by adverse drug reactions: a case series. *J Med Case Rep* 2011;5:105.
- Van Der Mark M, Nijssen PCG, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AMG, et al. A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on parkinson disease risk: Time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One*. 2014;9:1-8.
- Venegas Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:147-56.
- Venegas Francke P, Miranda G G, Silva C MC. Transcranial sonography for the diagnosis of Parkinson disease. *Rev Med Chil*. 2011;139:54-9.

- Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WE. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes : A systematic review. *J Neurol*. 2009;256:530–8.
- Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60:74-7.
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004;63:504-9.
- Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology*. 2005;64:1726-32.
- 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.
- Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Overactive bladder in Parkinson's disease: alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography. *Eur J Neurol* 2006;13:1291-7.
- Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:15-25.
- 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;22:48-54
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130:1799-807.
- Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73:1010-7
- Walter U, Witt R, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Substantia nigra echogenicity in Parkinson's disease: relation to serum iron and C-reactive protein. *J Neural Transm*. 2012;119:53-7
- Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed

guide with video. *J Ultrasound Med* 2013;32:1837–43

Wenning GK, O'Connell MT, Patsalos PN, Quinn NP. A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10: 664–7.

Wilson JA, Primrose WR P. Drug induced parkinsonism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:957.

Wolfsperger M, Greil W. Galactorrhea during treatment with trimipramine: A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38:326–7.

Yasui M, Kihira T, Ota K, Funahashi K, Komai N. A case of parkinsonism induced by an oral contraceptive. *No To Shinkei* 1992;44:163–6.

ANEXO 1: ESCALA DE GRAVEDAD Y MEJORÍA CLINICAL GLOBAL IMPRESSION***Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-S)***

- 1 Normal;
- 2 Mínimamente afectado;
- 3 Levemente afectado;
- 4 Moderadamente afectado;
- 5 Marcadamente afectado;
- 6 Gravemente afectado;
- 7 Extremadamente afectado.

Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I)

- 1 Mejoría muy marcada;
- 2 Mejoría marcada;
- 3 Mejoría mínima;
- 4 Sin cambios;
- 5 Levemente peor;
- 6 Mucho peor;
- 7 Empeoramiento muy marcado.

**ANEXO 2: ESCALA DE EVALUACIÓN MOTORA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
*UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE III (UPDRS III)***

18. Lenguaje hablado

0 Normal.

1 Leve pérdida de expresión, dicción y/o volumen de la voz.

2 Monótono, farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.

3 Muy alterado, difícil de comprender.

4 Ininteligible.

19. Expresión facial

0 Normal.

1 Hipomimia mínima; podría ser normal (“cara de jugador de póker”).

2 Disminución discreta, pero claramente anormal de la expresión facial.

3 Hipomimia moderada; labios separados en algunas ocasiones.

4 Cara de “máscara”, con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados 0,6 cm. o más.

20. Temblor de reposo (puntúan por separado la cabeza y cada extremidad).

0 Ausente.

1 Ligero y poco frecuente.

2 De amplitud leve y continuo, o de amplitud moderada y aparición intermitente.

3 De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4 De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21. Temblor de acción de las manos (puntúa cada mano por separado).

0 Ausente.

1 Leve; presente con la actividad.

2 De amplitud moderada; presente con la actividad.

3 De amplitud moderada; presente al mantener una postura y con la actividad.

4 De gran amplitud; dificulta la alimentación.

22. Rigidez (valorada mediante la movilización pasiva de las grandes articulaciones, con el paciente sentado y relajado; puntúa por separado el cuello y cada extremidad).

0 Ausente.

1 Leve, osólo detectable cuando se activa por movimientos contralaterales u otros.

2 Discreta a moderada.

3 Intensa, pero se consigue alcanzar con facilidad la máxima amplitud del movimiento.

4 Muyintensa; la máxima amplitud del movimiento se logra con dificultad.

23. Golpeteo índice-pulgar (finger taps) (el paciente golpea el pulgar contra el índice en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; puntúa cada mano por separado).

0 Normal.

1 Leveentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2 Moderadamente alterado; fatiga clara y precoz; puede haber detenciones ocasionales del movimiento.

3 Muy alterado; frecuente titubeo al iniciar el movimiento o detenciones mientras se realiza.

4 Apenas puede realizar el ejercicio.

24. Abrir y cerrar las manos (el paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; puntúa cada mano por separado).

0 Normal.

1 Leve entecimiento y/o reducción de la amplitud.

2 Moderadamente alterado; fatiga clara y precoz; puede haber detenciones ocasionales del movimiento.

3 Muy alterado; frecuente titubeo al iniciar el movimiento o detenciones mientras se realiza.

4 Apenas puede realizar el ejercicio.

25. Movimientos de prono-supinación (el paciente realiza movimientos de prono-supinación de las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible, en sentido vertical u horizontal, ambas manos simultáneamente; puntúa cada mano por separado).

0 Normal.

1 Discretoentecimiento 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.

26. Agilidad de las piernas (el paciente golpea el talón contra el suelo en rápida sucesión, levantando la pierna por completo; la amplitud del movimiento debe ser de 7-8 cm; puntúa cada pierna por separado).

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.

27. Levantarse de la silla (el paciente intenta levantarse de una silla de de respaldo recto, con los brazos cruzados sobre el pecho).

0 Normal.

1 Lento, o puede necesitar más de un intento.

2 Se levanta apoyándose en los brazos del asiento.

3 Tiende a caer hacia atrás y puede intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.

4 Incapaz de levantarse sin ayuda.

28. Postura

0 Postura normal.

1 No totalmente erguido, levemente encorvado; podría ser normal en una persona mayor.

2 Postura moderada encorvada, claramente anormal; puede inclinarse ligeramente hacia un lado.

3 Postura muy encorvada, con cifosis; puede inclinarse moderadamente hacia un lado.

4 Flexión marcada con extrema alteración postural.

29. Marcha

0 Normal.

1 Camina lentamente; puede arrastrar los pies y los pasos pueden ser cortos, pero no existe festinación ni propulsión.

2 Camina con dificultad, pero requiere poca o ninguna ayuda; puede existir cierta festinación, pasos cortos o propulsión.

3 Grave trastorno de la marcha que requiere ayuda.

4 No puede caminar, incluso con ayuda.

30. Estabilidad postural(se observa la respuesta a un desplazamiento súbito hacia atrás, provocado por un tirón sobre los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies ligeramente separados; debe estar previamente avisado).

0 Normal.

1 Retropulsión, aunque se recupera sin ayuda.

2 Ausencia de reflejo postural; hubiera caído de no impedirlo el evaluador.

3 Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.

4 Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia (combinación de lentitud, indecisión, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimientos durante la marcha).

0 No hay.

1 Mínima lentitud, dando al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas; posible reducción de la amplitud.

2 Grado leve de lentitud y pobreza de movimientos, claramente anormal; cierto grado de reducción de la amplitud.

3 Moderada lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos.

4 Marcada lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos.

ANEXO 3: ANAMNESIS ESTRUCTURADA. SÍNTOMAS NO MOTORES.

1. Hiposmia

¿Cree que ha disminuido o desaparecido su capacidad para detectar el olor de las cosas? ¿Nota los olores agradables o desagradables normalmente presentes en su vida cotidiana?

2. Trastorno de Conducta del Sueño REM

(Dirigido al cónyuge o convivientes con el paciente) ¿El paciente habla en sueños, gritando, moviéndose con violencia o gesticulando, como si escenificara sus sueños, que parecen pesadillas?

3. Estreñimiento



¿Sufre estreñimiento de forma habitual? (menos de tres deposiciones a la semana?)

4. Depresión

¿Se encuentra en tratamiento actualmente o lo ha estado por una depresión?

¿Se siente habitualmente deprimido? Es decir, ¿siente habitualmente tristeza, desesperanza, desvalimiento, irritabilidad, culpabilidad, falta de interés por sus actividades, incapacidad para disfrutar plenamente de las cosas?

ANEXO 4: CERTIFICACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL

Universität Rostock *Traditio et Innovatio*

Universitätsmedizin Rostock

Universitätsklinikum Rostock AGH - PF 100500 18055 Rostock

Certificate

This is to certify that

Dr. Araceli Alonso-Canovas
 from Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

has successfully observed and worked as a sonographer in the

Neurosonological Laboratory
 of the Department of Neurology, University of Rostock, Germany

from the 12th November to the 15th November 2012.

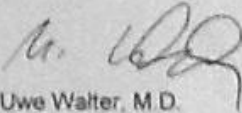
Contents of the work:

- Indications and methods of transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma for early and differential diagnosis of neurodegenerative, movement, and affective disorders
- Sonographic imaging and assessment of midbrain structures (e.g. substantia nigra, red nucleus, brainstem raphe), thalamus, basal ganglia (lenticular nucleus, caudate nucleus), 4th, 3rd and lateral ventricles
- TCS application in healthy probands and patients with movement disorders
- Basic course of sonography of nerves and muscles in the arm and neck regions
- Structured report of normal and pathological findings

Dr. Araceli Alonso-Canovas has qualified for independently performing TCS of the brain parenchyma according to the guidelines of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH).

The Neurosonological Laboratory of the Department of Neurology, University of Rostock, is acknowledged as a teaching laboratory for the qualification for the Certificate in Advanced Neurosonology by the German Society of Ultrasound in Medicine (DEGUM) and the German Society of Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN).

Rostock, 15th November 2012


 Uwe Walter, M.D.
 Professor of Neurology
 Head of the Neurosonological Lab
 Department of Neurology
 University of Rostock, Germany



NSRG
Neurosonology
Research Group
of the WFN

Commission for International Certification
in Neurosonology



ESNCH
European Soc.
of Neurosonology
and Cerebral
Hemodynamics

This certificate is awarded to

Alonso Cánovas Araceli, M.D.

for successfully passing the
theoretical and practical examination in Neurosonology

Madrid, May 24, 2010


Prof. Manfred Kaps
Chair NSRG

Prof. G.-Michael von Reutern
Commission Chair

Prof. Eva Bartels
Commission Vice Chair

Prof. László Csiba
Chair ESNCH

ANEXO 5: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DEL HOSPITAL

	Hospital Universitario Ramón y Cajal Comunidad de Madrid	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
---	--	--

Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Victoria Ureña Vilardell Subdirectora Médico de Docencia e Investigación del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de este Centro

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en el Hospital Ramón y Cajal el Proyecto de Investigación titulado:

UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO: ¿PUEDE PREDECIR LA RESPUESTA A LA RETIRADA DEL FÁRMACO PARKINSONIZANTE?


Y que será realizado por la **Dra. Araceli Alonso Cánovas** como Investigadora Principal.

Servicio: **Neurología**


Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 06 de Febrero de 2013




 Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid
Planta 0 Dcha. - Telf.: 88835

Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell

	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
---	--

Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

UTILIDAD DE LA SONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN EL PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO: ¿PUEDE PREDECIR LA RESPUESTA A LA RETIRADA DEL FÁRMACO PARKINSONIZANTE?

Investigador Principal: **D^a. Araceli Alonso Cánovas**

Servicio: **Neurología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 06 de Febrero de 2013



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC