



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**“Utilidad de 2 biomarcadores de IRM medidos mediante tensor de
difusión, para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de
Parkinson y parkinsonismos atípicos”**

**TESIS QUE PRESENTA:
DR. JUAN MANUEL SANTANA LÓPEZ
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA**

TUTOR DE TESIS: DR. AMIN CERVANTES ARRIAGA

MÉXICO, D.F. 17 DE ENERO DEL 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



TESIS DE POSGRADO

“Utilidad de 2 biomarcadores de IRM medidos mediante tensor de difusión, para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos”

PRESENTA

Dr. Juan Manuel Santana López
Especialidad: Neurología Clínica

TUTOR DE TESIS

Dr. Amin Cervantes Arriaga
Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas

ASESORES DE TESIS

Dra. Mayela Rodríguez Violante
Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas

Dra. Patricia Alvarado Alanis
Servicio de Psiquiatría Experimental, Estudiante de Doctorado

M. en C. Oscar René Marrufo Meléndez
Servicio de Neuroimagen, Ingeniero Biomedico

Dra Adilia Maria Guadamuz de Castro
Residente de Neuroimagen

MÉXICO, D.F. 17 de Enero del 2012

Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Fernando Zermeño Pohls
Subdirector del Departamento de Neurología
del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Amin Cervantes Arriaga
Tutor de tesis, Laboratorio Enfermedades Neurodegenerativas
del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Juan Manuel Santana López
Autor de tesis

DEDICATORIA

A Dios por darme la fortaleza para lograr las metas que me he propuesto,

A mi Esposa Lili por ser mi compañera, consejera, y por apoyarme siempre a pesar de las adversidades,

A mis hijos Alexa y Johan por ser los pilares de mi vida, y mi gran motivación

A mis padres y hermanos por brindarme siempre su apoyo incondicional;

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

En la literatura se reporta que en los pacientes portadores de enfermedad de Parkinson existen cambios a nivel de la pars compacta de la sustancia nigra que pueden ser detectados mediante la Resonancia Magnética de alta resolución; sobre todo cambios en la volumetría que se caracteriza por disminución de volumen de esta estructura, en comparación con controles sanos.

Así mismo se documenta que existe un aumento de los depósitos de hierro a nivel de la pars compacta y reticulada de la sustancia nigra, núcleo rojo y cuerpo estriado y que puede ser medido mediante las secuencias de susceptibilidad o de eco gradiente mediante la llamada relaxometría. Se mencionan además datos en relación a atrofia cerebral global e hiperintensidades en la sustancia blanca en la enfermedad de Parkinson temprana, comparado con controles sanos, lo que condiciona alteraciones en las capacidades mnésicas, visoespaciales, ejecutivas y de atención de los pacientes.

Se ha demostrado recientemente que en los pacientes con enfermedad de Parkinson los valores mayores de relaxometría significativos a nivel de la sustancia nigra con baja fracción de anisotropía en sustancia nigra y tálamo y elevados valores de difusividad media a nivel del tálamo tienen una certeza global del 95% para diferenciar pacientes con enfermedad de Parkinson de los controles sanos.

Por lo anterior durante la presente investigación se pretende realizar estudio de Resonancia Magnética, obteniendo las secuencias convencionales de T1, T2, difusión, FLAIR, eco gradiente a los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática en estadios tempranos y avanzados (según estadios de Hoehn y Yahr), así como a pacientes con parkinsonismos atípicos y controles sanos, con la finalidad de descartar causas secundarias de parkinsonismo. Las anteriores secuencias se realizarán solo en los

pacientes que no posean dichas secuencias previamente en su protocolo de estudio, es decir, en los pacientes de reciente ingreso al Instituto. En los pacientes que ya posean dichas secuencias, ya no se les realizara nuevamente. Posteriormente a la realización de dichas secuencias se realizará la secuencia de tensor de difusión, con la cual se realizará un posprocesamiento para obtener las secuencias de fracción de anisotropía y difusividad media a nivel de la pars compacta de la sustancia nigra, con la finalidad de encontrar diferencias que nos pudieran servir de apoyo para el diagnóstico temprano de los pacientes con enfermedad de Parkinson, aunadas a los criterios clínicos del banco de cerebros. Se realizaran las secuencias convencionales de T1, T2, FLAIR, difusión, eco gradiente, y se agregara la secuencia de tensor de difusión para obtención de fracción de anisotropía y difusividad media. Para la realización del tensor de difusión y medición de la fracción de anisotropía y difusividad media, posterior a la obtención de las secuencias convencionales de IRM, se utilizara el programa FSL 4.1 (FMRIB software library; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/), el cual se correrá en una computadora personal y no en el software del equipo de resonancia magnética.

A todos los pacientes se les realizará test de Montreal Cognitive Assessment, con la finalidad de excluir a aquellos pacientes con alteraciones cognitivas que pudieran influir en los resultados del estudio, ya que en la literatura se describe que aproximadamente el 24% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, durante los estudios de autopsia satisfacen los criterios para el diagnósticos de demencia por cuerpos de Lewy.

ÍNDICE

1. Antecedentes

1.1 Enfermedad de Parkinson

1.2 Cuadro clínico de la Enfermedad de Parkinson

1.3 Diagnóstico clínico y diferencial

1.4 Estudios de neuroimagen en la Enfermedad de Parkinson

2. Planteamiento del problema

2.1 Pregunta de investigación

3. Hipótesis

3.1 Hipótesis de investigación

3.2 Hipótesis estadística nula

3.3 Hipótesis estadística alterna

4. Objetivos

4.1 Objetivo primario

4.2 Objetivos secundarios

5. Justificación

6. Metodología

6.1 Diseño

6.2 Población y muestra

7. Criterios de selección del estudio

7.1 Criterios de inclusión grupo de Enfermedad de Parkinson temprana

7.2 Criterios de inclusión grupo de Parkinsonismos atípicos

7.3 Criterios de inclusión de grupo control

8. Variables principales
9. Materiales y métodos
10. Análisis estadístico
11. Método detallado
 - 11.1 Reclutamiento de pacientes
 - 11.2 Aplicación de instrumentos clinimétricos
 - 11.3 Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa
 - 11.4 Obtención de estudio de resonancia magnética
 - 11.5 Procesamiento de imágenes
12. Consideraciones éticas
13. Consideraciones financieras
14. Cronograma de actividades
15. Resultados
16. Discusión
17. Referencias
18. Anexo 1: Consentimiento informado

1) ANTECEDENTES

1.1 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico degenerativo y progresivo secundario a una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada. Fue descrita por James Parkinson en 1817, quien reconoció la rigidez, el temblor y los trastornos de la marcha, llamándola parálisis agitante.

La incidencia estimada es de 4.5 a 21 casos/100, 000 habitantes por año. La prevalencia va de 18 a 328 casos/100, 000 habitantes. La incidencia y la prevalencia aumentan a medida que se analizan poblaciones más añosas, especialmente luego de los 50 años de edad. Es ligeramente más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y la raza blanca parece tener más riesgo (1).

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson no es sencillo, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, como lo demuestra el estudio realizado en el banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido (2).

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por pérdida neuronal en las células dopaminérgicas en la sustancia nigra, en asociación con la formación de cuerpos de Lewy intracelulares. Las células serotoninérgicas del rafe medio, las células noradrenérgicas del locus ceruleus y las células colinérgicas de los núcleos basales como el núcleo pedunculopontino están también comprometidas en menor medida, al igual que otros núcleos pigmentados del tallo cerebral (3).

La pérdida de neuronas en la sustancia nigra en la enfermedad de Parkinson resulta en una profunda depleción de dopamina en el estriado, con mayor afección de las proyecciones nigrales al putamen (4, 5). Esto se manifiesta clínicamente con una combinación de bradicinesia, rigidez y temblor, que es característicamente asimétrico en el inicio (3).

Los cuerpos de Lewy también se encuentran en la corteza cingulada anterior, frontal, de asociación parietal y temporal (6). La demencia es 2 veces más prevalente en la enfermedad de Parkinson que en pacientes controles sanos (7).

1.2 Cuadro clínico de la Enfermedad de Parkinson

Los signos y síntomas que sugieren posibles características premonitoras de enfermedad de Parkinson son el temblor esencial, disfunción olfatoria, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, apatía, baja impulsividad, constipación y otras disautonomías (15).

Los pacientes con temblor esencial tienen 4 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson que los controles. Las alteraciones olfatorias (hiposmía o anosmía) ocurren en más del 90% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. La disfunción olfatoria es un signo muy temprano de enfermedad de Parkinson idiopática. Las alteraciones olfatorias pueden predecir el desarrollo de enfermedad de Parkinson en 2 a 7 años. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una variedad de trastornos del sueño, incluido el trastorno de conducta MOR, que preceden el inicio de los síntomas motores por muchos años o incluso décadas. Las alteraciones oculomotoras probablemente acontecen por alteraciones en las sacadas, y son debidas a pérdida de las vías dopaminérgicas centrales. Las disautonomías generalmente están presentes en los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson, ya que cuando la disautonomía ocurre temprano en el curso de la enfermedad, es usualmente indicativo de parkinsonismos atípicos como la Atrofia de Múltiples Sistemas. La constipación aparece temprano en el curso de la enfermedad y puede preceder el inicio de los síntomas motores por muchos años. Los trastornos sexuales, la hipotensión ortostática y los trastornos urinarios son comunes en los estadios avanzados de la enfermedad. En la enfermedad de Parkinson temprana la depresión (37%), apatía (27%),

trastornos del sueño (18%) y ansiedad (17%) son los síntomas neuropsiquiátricos más comunes y preceden el desarrollo de las manifestaciones motoras por varios años (15).

La enfermedad de Parkinson se manifiesta inicialmente con una variedad de signos y síntomas que suelen desorientar al médico. Así, generalmente, el diagnóstico se retrasa durante varios meses hasta que generalmente la presencia de temblor resulta orientadora. En ocasiones el cansancio o la astenia, fuertes dolores musculares (resultado de una distonía) asimétricos y resistentes a los tratamientos habituales son las primeras manifestaciones de la enfermedad.

Los signos más característicos y constantes son la rigidez, el temblor de reposo, bradicinesia y trastornos en los reflejos posturales que, por esta razón, son denominados signos cardinales de la enfermedad. Estos datos clínicos tienen una sensibilidad del 80% en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (2).

1.3 Diagnóstico clínico y diferencial

El diagnóstico de la EP se realiza mediante la confirmación histopatológica, sin embargo desde el punto de vista clínico se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, UKPDSBB). Estos criterios son confiables y ampliamente utilizados a nivel mundial; actualmente son aceptados como estándar en ensayos clínicos y proyectos de investigación. El sistema involucra tres pasos; en el primero se determina la presencia de un síndrome parkinsoniano mediante la presencia de bradicinesia y ya sea uno o más de los siguientes: rigidez, temblor en reposo o inestabilidad de la marcha. El segundo paso involucra la exclusión de otras causas de parkinsonismo (p. ej. Medicamentos, alteraciones vasculares). En el tercer paso se documenta el diagnóstico definitivo de EP a través de la presencia de al menos tres de los siguientes datos: inicio unilateral, temblor de reposo, progresión, asimetría persistente afectando primariamente al lado de inicio,

excelente respuesta a levodopa (70 al 100%), corea severa inducida por levodopa, buena respuesta a levodopa por al menos 5 años y evolución clínica progresiva por al menos 10 años.

Por otra parte se ha demostrado que hasta el 56% de los sujetos que reciben tratamiento antiparkinsoniano pueden estar erróneamente diagnosticados de acuerdo a una encuesta realizada en Escocia en 2009. Por otra parte estudios histopatológicos han reportado tasas de error diagnóstico de hasta en el 24%. Finalmente se ha reportado que el diagnóstico inicial realizado aproximadamente al año y medio del inicio de la sintomatología solo es correcto en el 64% de los casos, sin embargo cuando estos criterios son aplicados por neurólogos especialistas en movimientos anormales la sensibilidad y especificidad se estima del 98.6% y 91.1% respectivamente.

Además de los criterios antes mencionado se han descrito otros indicadores sugestivos de error diagnóstico entre los que destacan el uso de monoterapia antiparkinsoniana por 5 años o mas, dosis bajas de antiparkinsonianos, no incremento de la dosis durante los tres años previos, aquellos sin documentación de progresión clínica o respuesta a la terapia, el uso concomitante de antagonistas de receptores dopaminérgicos y una de necesidad para prescripción de medicamentos en menos del 60%.

Existen publicados otros dos sistemas de criterios diagnósticos. Los criterios patrocinados por el Comité Asesor del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus de los Estados Unidos (NINDS) y el establecido por el comité del programa de evaluación de trasplantes intracerebrales (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations, CAPIT). Ninguno de estos sistemas ha sido validado adecuadamente y su uso no es tan generalizado como los criterios del UKPDSBB. criterios basados en los síntomas motores cardinales influye en la prevalencia de la enfermedad.

La prueba o reto de levodopa se utiliza principalmente para evaluar y predecir la respuesta a levodopa, sin embargo una prueba positiva apoya el diagnóstico de EP mientras que una prueba negativa obliga a considerar otros síndromes parkinsonianos. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo

global de la prueba aguda de levodopa para predecir el diagnóstico de EP es de 70.9%, 81.4% y 88.6% respectivamente.

Los parkinsonismo atípicos que dificultan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y viceversa son la parálisis supranuclear progresiva, atrofia múltiple de sistemas, demencia con cuerpos de Lewy y degeneración corticobasal así como otras entidades acompañadas de parkinsonismo como la demencia frontotemporal.

1.4 Estudios de neuroimagen en la Enfermedad de Parkinson

El desarrollo de la IRM de alta resolución con reconstrucción tridimensional volumétrica, secuencias de inversión de recuperación y difusión han conducido a un papel más importante de la imagen estructural en el diagnóstico de los trastornos parkinsonianos (3). La IRM de alta resolución puede detectar cambios a nivel de la pars compacta de la sustancia nigra en la mayoría de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática mediante la medición del volumen de este núcleo (8, 9). En los síndromes parkinsonianos atípicos puede haber señales anormales en putámen y puente en imágenes ponderadas en T2 y difusión, en conjunto con atrofia de estas estructuras, así como de corteza y mesencéfalo (10, 11, 12).

En estudios postmortem se ha demostrado incremento en los depósitos de hierro en la sustancia nigra, el cual puede contribuir a la generación de radicales libres, los cuales juegan un papel en la pérdida neuronal de células dopaminérgicas. La cuantificación de los depósitos de hierro mediante imágenes de susceptibilidad (SWI) y eco gradiente esta relacionada con la severidad de los síntomas motores. La secuencia SWI esta compuesta por un complemento de imágenes en tercera dimensión y secuencias de eco gradiente. Se detecta un incremento en la concentración de hierro a nivel de pars compacta y reticular de la sustancia nigra, del núcleo rojo, núcleo caudado y putámen (13).

La atrofia cerebral global acompañada de hiperintensidades de la sustancia blanca se correlaciona con alteración de las capacidades mnésicas, visoespaciales, ejecutivas y de atención en los pacientes con enfermedad de Parkinson, comparado con los controles sanos (14).

Los procesos patológicos que conducen al desarrollo de enfermedad de Parkinson comienzan décadas antes del inicio de los típicos síntomas motores y, cuando el diagnóstico es hecho cerca de 70 a 80% de la Dopamina estriatal y un tercio de las neuronas de la sustancia nigra y las fibras dopaminérgicas estriatales se han perdido (15).

Los estudios clinicopatológicos han sugerido que el periodo preclínico de la enfermedad de Parkinson es relativamente corto, y tiene una duración aproximada de 4 a 7 años, sin embargo, en estudios recientes se ha comentado que el periodo preclínico puede iniciar desde el periodo prenatal o perinatal (15). Esto es sostenido por varios estudios de imagen que indican de un 4 a 13% de reducción anual de la captación estriatal de fluorodopa F18 o en la unión al transportador de Dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson, comparado con 0 a 2.5% de reducción anual en sujetos sanos (15,16).

En un estudio reciente utilizando Resonancia Magnética, comparando pacientes con enfermedad de Parkinson contra controles sanos, se realizaron mediciones de parámetros cuantitativos como volumen de atrofia, depósitos de hierro, tensor de difusión para obtención de fracción de anisotropía y difusividad media, medidos a nivel de estructuras subcorticales como núcleo caudado, putámen, globo pálido, tálamo, núcleo rojo y pars compacta de la sustancia nigra, utilizando análisis basado en voxels de relaxometría, mostrando la diferencia en cada parámetro a nivel de las estructuras antes mencionadas. En este estudio se demostró que en los pacientes con enfermedad de Parkinson mostraron valores mayores de relaxometría significativos a nivel de la sustancia nigra, con baja fracción de anisotropía en sustancia nigra y tálamo y elevados valores de difusividad media a nivel del tálamo. Con la medición de estos 3

marcadores se obtuvo una certeza global del 95% para diferenciar pacientes con enfermedad de Parkinson de los controles sanos (17).

2) **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los cambios estructurales y de volumetría pueden ser encontrados en la resonancia magnética, utilizando tensor de difusión para medición de fracción de anisotropía y difusividad media a nivel de la sustancia nigra de pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos cambios han demostrado una utilidad en distinguir entre pacientes con la enfermedad y sujetos sanos. Sin embargo la utilidad de estos mismos marcadores no ha sido evaluada en el diagnóstico diferencial entre la EP y los parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva), ni para comparar los cambios entre los pacientes con parkinsonismos tempranos versus parkinsonismos avanzados, lo anterior en base a la escala de Hoen y Yhar.

2.1 Pregunta de investigación:

¿El uso de estos dos marcadores por resonancia magnética será de utilidad en el diagnóstico diferencial de pacientes con parkinsonismos atípicos y aquellos con enfermedad de Parkinson?

3) **HIPÓTESIS**

3.1 Hipótesis de investigación. El análisis cuantitativo de los cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia nigra en los estudios de resonancia magnética medidos a través de fracción de

anisotropía y difusividad media, permitirá discernir entre pacientes con EP, pacientes con parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva) y controles sanos.

3.2 Hipótesis estadística nula. No existe diferencia estadísticamente significativa en el análisis cuantitativo de las mediciones de fracción de anisotropía y difusividad media en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, comparada con los pacientes con parkinsonismos atípicos o controles sanos.

3.3 Hipótesis estadística alterna. Existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el análisis cuantitativo de las mediciones de fracción de anisotropía y difusividad media en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, comparada con los pacientes con parkinsonismos atípicos o controles sanos.

4) OBJETIVOS

4.1 Objetivo primario.

- Establecer parámetros a partir de los dos marcadores de resonancia magnética para discriminar entre enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva); utilizándose como adyuvantes de los criterios clínicos del banco de cerebros de la sociedad de enfermedad de Parkinson del Reino Unido y los criterios establecidos para los demás parkinsonismos.

4.2 Objetivos secundarios.

- Determinar los cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia nigra, en la resonancia magnética de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática tanto en estadios tempranos y avanzados de Hoehn y Yahr.
- Determinar los cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia nigra, en la resonancia magnética de pacientes con parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva).
- Validar los paradigmas de resonancia magnética en población mexicana.

5) JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Parkinson es histopatológico, sin embargo por razones evidentes el diagnóstico se realiza de forma rutinaria basado en criterios clínicos. Desafortunadamente la tasa de error diagnóstico es alta especialmente cuando este no es realizado por neurólogos especialistas en movimientos anormales.

La principal dificultad diagnóstica radica en diferenciar la enfermedad de Parkinson de los otros parkinsonismos atípicos y en etapas tempranas de la enfermedad.

El beneficio que se puede obtener de la detección de cambios tempranos en la resonancia magnética, los cuales son de tipo cuantitativo, y no cualitativos como en las técnicas convencionales de resonancia magnética que se realizan en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es definir parámetros que puedan utilizarse como métodos de apoyo, complementando el juicio clínico.

El diagnóstico preciso impactará directamente en el tratamiento adecuado para el paciente; lo anterior mejorará la atención y calidad de vida del paciente pero también permitirá reducir los costos directos e indirectos generados por un diagnóstico incorrecto.

Adicionalmente se reducirán costos de estudios innecesarios o en contraparte se evitarán retrasos en la solicitud de los mismos ya que la mayor parte de los parkinsonismos presentan altas prevalencias de alteraciones autonómicas y cognitivas, alteraciones del sueño y otros síntomas no motores. Finalmente el pronóstico y respuesta al tratamiento varían de forma evidente entre la enfermedad de Parkinson y los demás parkinsonismos.

La finalidad de ingresar al presente estudio a pacientes tanto en estadios tempranos como tardíos de la enfermedad es evidenciar las mayores alteraciones en cuanto a volumen que se describen en la literatura con el avance de la enfermedad a nivel de la pars compacta de la sustancia nigra a causa de la mayor pérdida neuronal que existe a este nivel. Como ya se mencionó el mayor reto diagnóstico se presenta en etapas tempranas, sin embargo como cualquier prueba diagnóstica es indispensable conocer su validez a lo largo del espectro de la enfermedad en cuestión.

El desarrollo de marcadores altamente confiables y sensibles de enfermedad de Parkinson temprana es prioritario por las siguientes razones:

- 1) Permitir la detección de individuos en riesgo antes del desarrollo de los clásicos síntomas, una fase en la cual la terapia neuroprotectora se espera que tenga su mayor impacto.
- 2) Ayudar a diferenciar pacientes con enfermedad de Parkinson de otras causas de parkinsonismos.
- 3) Acelerar el descubrimiento de la etiopatogenesis dirigida a las terapéuticas de la enfermedad de Parkinson.

6) METODOLOGÍA

6.1 Diseño. Se trata de un estudio observacional, debido a que la exposición ocurre sin la participación del investigador y de acuerdo con variables que están fuera de control del investigador; además de transversal, debido a que se desarrolla en un momento concreto de tiempo, sin mediciones subsecuentes. Se contará con tres grupos distintos; el primero integrado por pacientes con enfermedad de Parkinson (temprana y avanzada); el segundo con algún tipo de parkinsonismo y el tercero de un grupo de sujetos sanos del grupo etario correspondiente.

6.2 Población y muestra. La **población blanco** son todos los pacientes con parkinsonismo, incluyendo a aquellos con enfermedad de Parkinson. La **población elegible** son todos aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo atípico (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva) que acudan a consulta de Movimientos anormales, hospitalización de neurología o urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La **población participante** será aquella con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo atípico (los mencionados) que acudan a consulta de Movimientos anormales, hospitalización de neurología o urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y que firme el consentimiento informado.

6.3

El **tamaño de muestra** basado en otros estudios con marcadores de resonancia magnética será de: 10 sujetos con enfermedad de Parkinson temprana (estadios de Hoehn

y Yahr 1 a 2); 10 sujetos con enfermedad de Parkinson avanzada (estadios de Hoehn y Yahr 2.5 a 5); 10 sujetos con parkinsonismo atípico y 10 controles sanos.

El **método de muestreo** será probabilístico polietápico de la siguiente manera. Los sujetos con enfermedad de Parkinson se reclutarán mediante muestreo aleatorio simple hasta obtener 10 sujetos ya sea con enfermedad avanzada o bien temprana; posteriormente se llevará a cabo muestreo a conveniencia para completar los 10 sujetos del grupo faltante. Los sujetos con parkinsonismo atípico se seleccionarán por muestreo aleatorio simple; mientras que los controles se obtendrán por pareamiento.

7 Criterios de selección del estudio.

7.1 Criterios de inclusión grupo de Enfermedad de Parkinson temprana.

- Pacientes mayores de 30 años de edad y de cualquier género que cumplan con los criterios del Banco de Cerebros de Reino Unido.
- Estadio de Hoehn y Yahr menor de 2.5.
- Puntuación en el Montreal Cognitive Assessement (MoCA) mayor de 25.
- Consentimiento informado debidamente firmado.

7.2 Criterios de inclusión grupo de Parkinsonismos atípicos

- Pacientes mayores de 30 años de edad y de cualquier género que cumplan con los criterios diagnósticos aceptados para cualquiera de las siguientes entidades:
 - Parálisis supranuclear progresiva
 - Atrofia múltiple de sistemas

- Consentimiento informado debidamente firmado.

7.3 Criterios de inclusión de grupo control (sujetos sanos)

- Sujetos del mismo grupo etáreo que los participantes con enfermedad de Parkinson.
- No tener ninguna enfermedad neurodegenerativa así como tampoco historia familiar (primer grado) incluyendo: Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, Esquizofrenia, temblor, corea, alteraciones de la marcha, temblor esencial o familiar.
- Sin toma de medicamentos que interfieran con el metabolismo de la dopamina ni asociado a temblor, parkinsonismo o signos extrapiramidales.
- Consentimiento informado debidamente firmado.

8 Variables principales. A continuación se describe las principales variables, su definición conceptual y operacional, instrumento de medición, escala de medición.

Tabla 1. Definiciones de las principales variables de investigación.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición	Escala de medición
Fracción de anisotropía		Dependiente	IRM	
Difusividad media		Dependiente	IRM	
Volumetría		Dependiente	IRM	

Clasificación de enfermedad de Parkinson	Clasificación en inicial (temprana) y avanzada	Independiente	Estadios de Hoehn y Yahr	Dicotómica
Parkinsonismo atípico	Diagnóstico de un subtipo específico de parkinsonismo atípico	Independiente	Criterios clínicos	Nominal
Edad	Años cumplidos de acuerdo a fecha de nacimiento	Independiente	Historia clínica	Cuantitativa
Género	Sexo del sujeto	Independiente	Historia clínica	Dicotómica
Estado motor	Grado de afección en las funciones motoras	Independiente	UPDRS-III	Cuantitativa
Estado funcional Parkinson	Capacidad motora del paciente para realizar actividades cotidianas	Independiente	Estadaje de Hoehn y Yahr	Ordinal
Tratamiento anti-parkinsoniano	Manejo farmacológico para enfermedad de Parkinson mediante	Independiente	Historia clínica	Nominal
Dosis de equivalentes de levodopa	Dosis de miligramos total incluyendo levodopa, agonistas e iCOMT	Independiente	Historia clínica	Cuantitativa

9 Material y métodos. Se utilizara equipo de resonancia magnética de 3 teslas y a todos los pacientes se les realizaran las secuencias de T1, T2, FLAIR, difusión, eco gradiente, tensor de difusión. 2 radiólogos experimentados examinaran los estudios de resonancia magnética.

Para la realización del tensor de difusión y la medición de la fracción de anisotropía y difusividad media, posterior a la obtención de las secuencias convencionales de IRM, se utilizara el programa FSL 4.1 (FMRIB software library; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/), el cual se corra en una computadora personal y no en el software del equipo de resonancia magnética.

10 Análisis Estadístico.

- Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes, datos completos y estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables dimensionales.
- Pruebas de normalidad (Kilmogorov Smirnov) para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal o no-normal.
- Análisis bivariado comparativo con pruebas de *t de Student* o Wilcoxon/Mann-Whitney para variables numéricas de acuerdo a si son paramétricas o no paramétricas respectivamente; chi cuadrada para variables nominales.
- Prueba de ANOVA de una vía para variables paramétricas y prueba de Kruskal-Wallis para no paramétricas.

- Correlación de Spearman y regresión múltiple lineal y logística respectivamente para identificar asociaciones.

10.1 Análisis basado en voxel

- La fracción de anisotropía y difusividad media serán comparadas utilizando un análisis de regresión múltiple, el cual se utiliza cuando estudiamos la posible relación entre varias variables independientes (predictoras o explicativas) y otra variable dependiente (criterio, explicada, respuesta), y que nos ayuda a crear un modelo donde se seleccionen las variables que puedan influir en la respuesta, descartando aquellas que no aporten información. Se utilizarán además mediciones de T de student para la fracción de anisotropía y difusividad media, para obtener un valor de p y determinar si los resultados son o no debidos al azar.

10.2 Análisis predictivo y curvas ROC

- Para diferenciar los pacientes con enfermedad de Parkinson de los pacientes con parkinsonismos atípicos y controles sanos se utilizará un análisis de regresión logística, así como curvas ROC, utilizando la medición de cada parámetro de la resonancia magnética, utilizando combinaciones con el mejor poder discriminativo, calculando el área bajo la curva rROC para cada combinación.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS versión 19 de IBM (Statistics Package for Social Sciences).

11 Método detallado

A continuación se describe en mayor profundidad los principales procedimientos involucrados en el protocolo de investigación.

11.1 Reclutamiento de pacientes

El estudio se planea de forma transversal con pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios diagnósticos propuestos por el Banco de Cerebros de la UK Parkinson's Disease Society modificados y que cumplan con el resto de criterios de inclusión.

También se incluye un grupo de pacientes con diagnóstico de parkinsonismo atípico. Estos se determinarán por el incumplimiento de los criterios del Banco de Cerebros de la UK Parkinson's Disease Society. De ser posible se catalogarán como parálisis supranuclear progresiva, atrofia múltiple de sistemas y otros de acuerdo a los criterios vigentes.

Los controles se obtendrán cumpliendo con los criterios de inclusión mencionados en la sección correspondiente.

Los pacientes serán invitados a participar al ser atendidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, primordialmente a través de la clínica de movimientos anormales tanto en turno matutino aunque también se realizará difusión en todas las clínicas.

Tras la lectura de la carta de consentimiento informado se resolverán las dudas y preguntas del paciente y/o familiares; en caso de aceptar se recabará la firma de paciente, dos testigos y el médico entrevistador.

Los pacientes incluidos serán tanto de primera vez como subsecuentes. Se registrarán en una hoja de captura las siguientes variables demográficas: Número de expediente, nombre (el cual se registrará como acrónimo), género, lateralidad, fecha de nacimiento, edad en años cumplidos, antecedentes familiares de Parkinson, antecedentes familiares de demencias y trastornos psiquiátricos. En cuanto a la enfermedad de Parkinson se registrará tiempo de diagnóstico, hemicuerpo de inicio de la sintomatología motora,

tratamiento antiparkinsoniano actual. De acuerdo a la disponibilidad de tiempo tanto del paciente como del neurólogo entrevistador se citará a la brevedad posible en el Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto para realizar la aplicación de instrumentos clinimétricos.

11.2 Aplicación de instrumentos clinimétricos.

Los registros se harán en papel en formas específicas para luego ser capturadas en una base de datos electrónica de ser posible en SPSS o bien en una hoja de cálculo de Excel si no es posible adquirir una licencia para el uso de SPSS v11 o más reciente.

Se realizarán pruebas estandarizadas de función motora ya validadas en español y en México.

Estadios de Hoehn y Yahr (42): El estadiaje será efectuado por un neurólogo especializado en movimiento anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. El estadio se determina de acuerdo a las características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada . 0 - No hay signos de enfermedad. 1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.1.5 - Afectación unilateral y axial.2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retroimpulsión (Test del empujón). 3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente. 4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda. 5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (43): Será efectuado por un neurólogo especializado en movimiento anormales o en su defecto por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología. La herramienta cuenta con las siguientes partes: 1) Mental, conductual y de ánimo, 2) Actividades de la vida diaria y 3) Sección motora. La puntuación máxima posible es de 199

(discapacidad total) y la mínima de 0 (sin discapacidad).

11.3 Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa

El cálculo de dosis diaria de equivalente de levodopa (LEDD) o unidades de equivalencia de levodopa (LEU) se utiliza para cuantificar los cambios en el tratamiento de medicamentos antiparkinsonianos dopaminérgicos de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). En la literatura se encuentra un número amplio de factores de conversión o multiplicadores de los cuales algunos difieren discretamente mientras que en otros los hacen de forma considerable, todos ellos se basan en la experiencia de los investigadores sin contarse con un método objetivo para su cuantificación.

Utilizando todas las equivalencias referidas en las publicaciones de Wenzelburger, Vingerhoetz, Hobson y Katzenschagler se infirió una nueva ecuación donde se incluyó la media de los factores de conversión de cada uno de los antiparkinsonianos como se describe a continuación:

(Dosis en mg de L-dopa X 1 ó Dosis en mg de L-dopa x 1.25 si recibe inhibidor de la COMT) + (Dosis en mg de L-Dopa de liberación controlada X 0.74) + (Dosis en mg de pergolida X 100) + (Dosis en mg de cabergolina X 80.12) + (Dosis en mg de bromocriptina X 10) + (Dosis en mg de pramipexol x 89) + (Dosis en mg de ropinirol x 21.3) + (Dosis en mg de Lisurida X 100) + (Dosis en mg de apomorfina X 8.25) + (Dosis de dihidroergocriptina X 5) = Equivalentes de dosis diaria de L-Dopa.

11.4 Obtención de estudio de resonancia magnética

El protocolo de resonancia magnética se llevará a cabo en un equipo de 3T, General Electric.

A cada paciente se le realizará un total de 43 imágenes de tensor de difusión (spin echo EPI, TR: 10150 ms, TE: 84.1 ms, tamaño de matriz: 128 x 128, grosor de corte de 2.6 mm), se utilizarán gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=800 \text{ s/mm}^2$).

La duración total del protocolo es de 10 minutos y 22 segundos.

Como se comentó previamente en el resumen de la investigación, las secuencias habituales (T1, T2, FLAIR, Eco gradiente y difusión) solo serán obtenidas en los pacientes que previamente no se les hayan realizado estas secuencias para diagnóstico diferencial de parkinsonismo. En los pacientes que ya tengan estas secuencias y que se encuentren ya catalogados como Parkinson idiopático, o como parkinsonismos atípicos según los criterios clínicos de cada enfermedad solo se les realizará como complemento la secuencia de tensor de difusión, con la finalidad de obtener las secuencias de fracción de anisotropía y difusividad media a nivel de la pars compacta de la sustancia nigra en el posprocesamiento.

11.5 Procesamiento de imágenes

El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la fracción de anisotropía se realizará mediante el programa TBSS (Estadística Espacial Tracto Base), el cual es parte del programa FSL (FMRIB Software Library), el cual posee herramientas para el análisis de resonancia magnética funcional e imágenes de tensor de difusión cerebrales.

Las imágenes de fracción de anisotropía serán creadas para ajustar un modelo de tensor de difusión a los datos en bruto con FDT (barra de herramientas de difusividad), posteriormente el cerebro de cada paciente se extraerá para adaptarlo a una máscara prediseñada mediante BET (herramienta de FSL). Los datos se ajustarán luego en un espacio común, siguiendo la herramienta de registro no lineal, FNIRT, que utiliza un b-spline, que representa la deformación de campo. A continuación la imagen de fracción de anisotropía será construida para obtener un esqueleto de la fracción de anisotropía, el cual representará a los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada paciente y sus datos alineados de fracción de anisotropía se proyectarán en el esqueleto de fracción de anisotropía y los datos resultantes se introducirán en un modelo de análisis estadístico cruzado de morfometría voxel por voxel.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida, principio de autonomía de los sujetos participantes, principio de beneficencia y consentimiento informado, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

El estudio se considera de investigación con riesgo mínimo de acuerdo al artículo del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud tratándose de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. Así mismo se apega a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki.

A los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismos atípicos y controles sanos, se les invitará a participar en el estudio, explicándoles claramente de los beneficios que se pueden obtener de la realización de dicho estudio, haciéndoles firmar una carta de consentimiento informado

13. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero. No se requiere aporte financiero en el caso de pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismos atípicos. En el caso de controles sanos el costo será cubierto por el fondo de investigación del Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. En caso de que algún paciente presente problemas para cubrir el costo del estudio también este será cubierto.

- b) Recursos con los que se cuenta. El hospital cuenta con un equipo de resonancia magnética de 3 teslas. Unidad de Movimientos Anormales.

- c) Recursos a solicitar. Utilización del equipo de resonancia magnética de 3 teslas.
- d) Análisis del costo por paciente. La resonancia magnética es un estudio que se solicita como rutina a todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, con la finalidad de descartar causas secundarias de la enfermedad, por lo que el estudio se solicitará como de manera habitual se hace, con la diferencia que se le agregarán las secuencias antes mencionadas. En el caso de los controles el costo será determinado de acuerdo al tabulador para estudios de investigación.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Figura 1. Cronograma de actividades

	Diciembre 2010	Enero 2011	Febrero 2011	Marzo 2011 – Diciembre 2011	Enero – Febrero 2012
Elección del tema					
Búsqueda y selección de bibliografía					
Elaboración de protocolo					
Revisión y aprobación de protocolo					
Recolección de datos					

Concentración de datos y análisis inicial de la información					
Análisis estadístico					
Elaboración de manuscrito					
Divulgación científica					

15. RESULTADOS

Las características demográficas de cada grupo de pacientes como edad, edad de inicio de la enfermedad, edad de diagnóstico de la misma y el tiempo de evolución de la enfermedad se presentan en las tablas siguientes. En el grupo de pacientes con EP se analizó el estadio de Hoehn y Yahr y en los tres grupos se realizó la determinación de las medias del UPDRS motor (parte III), así como del estado cognitivo mediante la prueba de MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Parkinson (n=10)

	Edad	Edad de inicio	Edad de diagnóstico	Tiempo de evolución en años
Media	66.1	63.4	65.3	1.5
Desv. Típica	8.8	10.2	9.7	1.3
Mínimo	54	47	50	1
Máximo	77	76	77	5

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con Atrofia de Múltiples Sistemas (n=5)

	Edad	Edad de inicio	Edad de diagnóstico	Tiempo de evolución en años
Media	58.2	53.2	57	3.8
Desv. Típica	7.7	4.9	7.1	3.3
Mínimo	49	49	50	1
Máximo	70	61	69	8

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva**(n=6)**

	Edad	Edad de inicio	Edad de diagnóstico	Tiempo de evolución en años
Media	60.7	56.8	59.2	2.3
Desv. Típica	8.5	9.8	9.9	1
Mínimo	47	41	43	1
Máximo	70	69	70	4

Tabla 5. Estadio de Hoehn y Yahr en pacientes con EP, así como puntajes obtenidos por cada grupo de pacientes en las evaluaciones clínicas

	EP:		MSA:		PSP:		
	EP: Hoehn y Yahr	UPDRS Parte III	EP: MoCA	UPDRS Parte III	MSA: MoCA	UPDRS parte III	PSP: MoCA
	Media	1.2	16.2	28.5	37.4	28.	41.
Desv. típ.	0.3	6.3	0.84	11.65	1.4	9.4	1.2
Mínimo	1	9	27	26	27	31	26
Máximo	2	26	30	57	30	59	29

UPDRS en su parte motora. MoCA (Montreal cognitive assessment). EP. Enfermedad de Parkinson; MSA. Atrofia de Múltiples Sistemas; PSP. Parálisis Supranuclear Progresiva

Las características clínicas referentes a los signos y síntomas de cada grupo de pacientes se muestran en las siguientes figuras.

Figura 2. Porcentaje de pacientes que presentaron las características clínicas mencionadas en el gráfico, en el grupo de Enfermedad de Parkinson (10 pacientes).

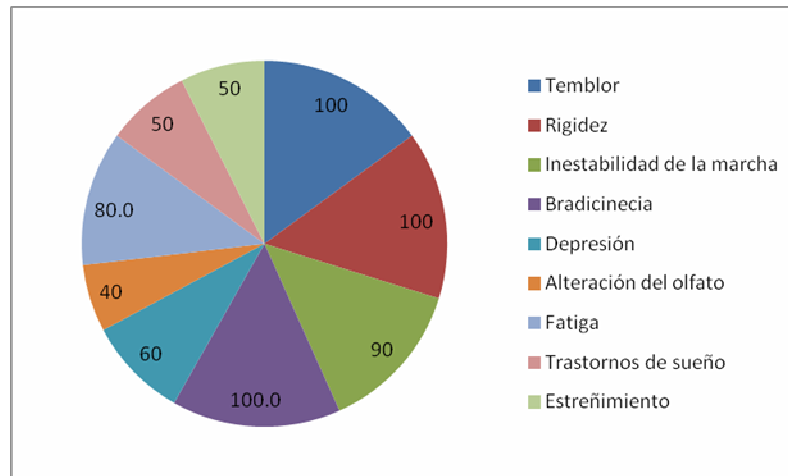


Figura 3. Porcentaje de pacientes que presentaron las características clínicas mencionadas en el gráfico, en el grupo de Atrofia de Múltiples Sistemas (5 pacientes).

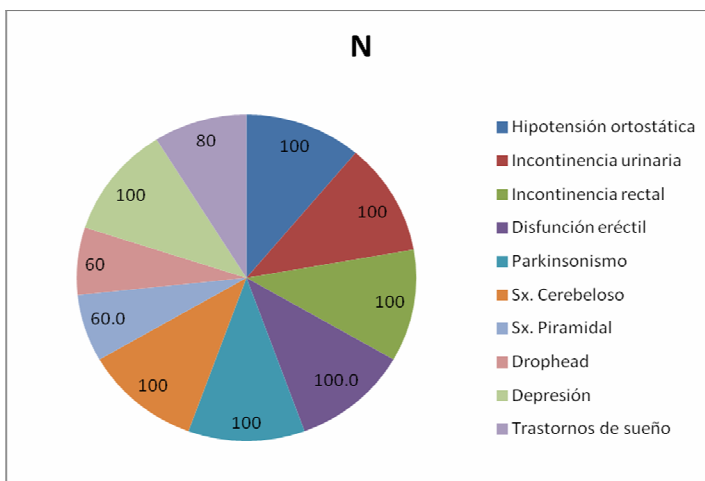


Figura 4. Porcentaje de pacientes que presentaron las características clínicas mencionadas en el gráfico, en el grupo de Parálisis Supranuclear Progresiva (6 pacientes).

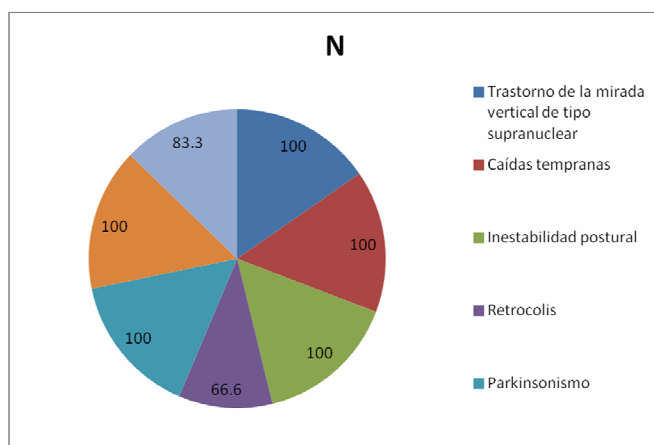


Figura 5. Porcentaje de pacientes que presentaron las alteraciones mencionadas en el gráfico, en la IRM en secuencias convencionales, en el grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson (10 pacientes)

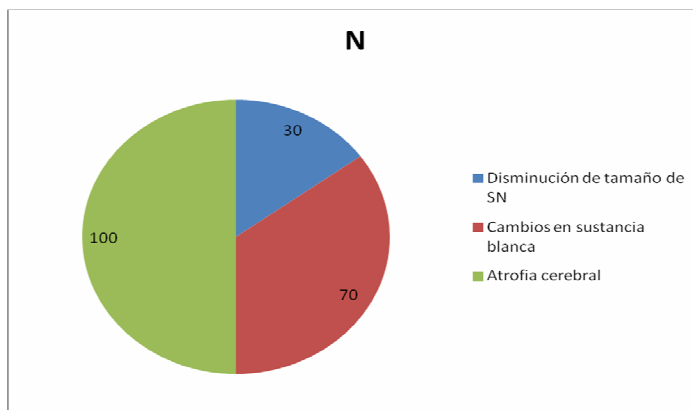


Figura 6. Porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones mencionadas en el gráfico, en la IRM en secuencias convencionales, en el grupo de pacientes con Atrofia de Múltiples Sistemas.

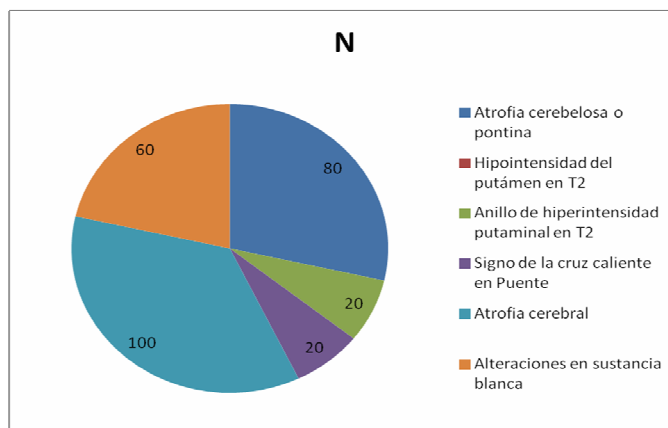
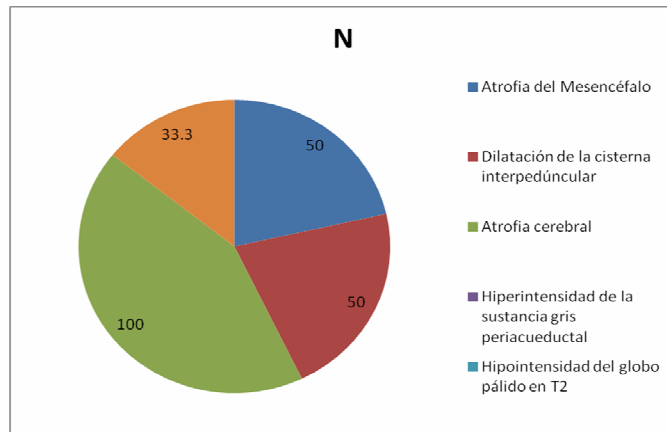


Figura 7. Porcentaje de pacientes que presentaron alteraciones mencionadas en el gráfico, en la IRM en secuencias convencionales, en el grupo de pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva.



A continuación se presentan inicialmente los resultados de la fracción de anisotropía y difusividad media para los distintos blancos elegidos.

Tabla 6. Fracción de anisotropía en núcleos caudados.

	MSA	PSP	EP	Controles
Ambos caudados	0.213 ± 0.014	0.205 ± 0.02	0.222 ± 0.02	0.242 ± 0.017
Caudado derecho	0.249 ± 0.015	0.243 ± 0.227	0.263 ± 0.018	0.279 ± 0.01
Caudados izquierdo	0.178 ± 0.14	0.169 ± 0.02	0.182 ± 0.02	0.206 ± 0.02
Ambos Globos Pálidos	0.363 ± 0.1	0.367 ± 0.02	0.379 ± 0.04	0.384 ± 0.02
Globo pálido derecho	0.330 ± 0.02	0.325 ± 0.03	0.344 ± 0.04	0.346 ± 0.02
Globo pálido izquierdo	0.399 ± 0.02	0.412 ± 0.02	0.416 ± 0.04	0.424 ± 0.02
Ambos putamen	0.249 ± 0.02	0.252 ± 0.02	0.258 ± 0.02	0.260 ± 0.03
Putamen derecho	0.241 ± 0.02	0.250 ± 0.03	0.251 ± 0.03	0.252 ± 0.03
Putamen izquierdo	0.258 ± 0.01	0.254 ± 0.03	0.265 ± 0.02	0.268 ± 0.02
Ambas sustancia nigra	0.483 ± 0.03	0.505 ± 0.03	0.502 ± 0.02	0.529 ± 0.03
Sustancia nigra derecha	0.547 ± 0.05	0.563 ± 0.04	0.566 ± 0.02	0.588 ± 0.03
Sustancia nigra izquierda	0.419 ± 0.03	0.447 ± 0.02	0.438 ± 0.03	0.471 ± 0.04
Ambos tálamos	0.325 ± 0.01	0.320 ± 0.02	0.339 ± 0.02	0.352 ± 0.02
Tálamo derecho	0.348 ± 0.01	0.342 ± 0.03	0.358 ± 0.02	0.369 ± 0.02
Tálamo izquierdo	0.302 ± 0.01	0.297 ± 0.02	0.320 ± 0.02	0.335 ± 0.02

Al analizar mediante prueba de ANOVA y análisis Post Hoc con prueba de Bonferroni y Tukey se encontró que la anisotropía de ambos caudados fue útil para diferenciar a los pacientes con PSP de los controles sanos, pero no fue de utilidad para diferenciar de EP y MSA.

En el caso de la anisotropía del caudado derecho solo mostró tendencia ($p=0.057$) para diferenciar pacientes con MSA de aquellos controles sanos; si hubo diferencia entre pacientes con PSP y controles sanos. La anisotropía del caudado izquierdo solo fue útil para diferenciar entre controles y PSP. En resumen la anisotropía en caudados solo fue capaz de diferenciar entre controles sanos y pacientes con PSP pero no con MSA y EP.

En el caso del globo pálido, putamen y sustancia nigra no hubo diferencias entre los grupos.

En lo referente al tálamo solo en el caso de ambos tálamos ($p=0.049$) y tálamo izquierdo ($p=0.02$) se encontró diferencia entre el grupo de controles sanos y aquellos con PSP.

Al analizar la difusividad en los mismos blancos se encontró que la difusividad en ambos caudados, permite diferenciar entre controles sanos y PSP ($p=0.07$), pero también entre controles sanos y pacientes con EP ($p=0.047$). Sin embargo no fue capaz de diferenciar entre parkinsonismos y EP.

En globo pálido y putmen no hubo diferencias entre grupos. La difusividad en tálamos permito diferenciar controles sanos de pacientes con PSP ($p=0.042$) y se encontró una tendencia para diferenciar entre MSA y controles sanos ($p=0.06$).

16. Discusión

La medición de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) y el grupo de controles sanos. La diferencia entre el grupo de Atrofia de Múltiples Sistemas (MSA) y controles sanos nos arrojó valores cercanos a lo significativo, sin embargo creemos que esto puede ser debido a que el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que se sugiere que en estudios posteriores se incremente el tamaño de la muestra para ver si este factor influyo en los resultados.

La medición de la difusividad media en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP y el grupo de controles sanos, así como el grupo de Enfermedad de Parkinson (EP) del grupo de controles sanos. La diferencia entre el grupo de MSA y controles sanos solo mostró una tendencia, nuevamente lo anterior probablemente de deba a limitaciones dadas por el tamaño de la muestra. La medición de la difusividad media a nivel del Globo Pálido nos ayudo a diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP del grupo de controles sanos. La medición de la fracción de anisotropía a nivel del Tálamo nos ayudo a diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP del grupo de pacientes controles sanos.

Ni la fracción de anisotropía ni la difusividad en los blancos elegidos fue capaz de diferenciar entre los distintos parkinsonismos y los pacientes con EP temprana. De acuerdo al diseño establecido se incluyeron solo pacientes con EP en etapas tempranas de la enfermedad, con una media de estadio Hoehn y Yahr de 1.15 (rango 1-2). Otro factor de gran importancia es el hecho de que los pacientes con EP presentaban un tiempo de evolución de solo 1.5 años muy por debajo de la media para los casos de MSA y PSP. Existe la posibilidad de que el daño en los blancos elegidos aún no fuera tan importante como para diferenciarse en relación a los controles sanos. En el estudio de Perán y colaboradores la media del tiempo de evolución del grupo con EP era de 4.5 años.

17. REFERENCIAS

1. Parkinson's disease in epidemiologic perspective. Kessler I. *Adv Neurol* 1978.
2. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992.
3. Neuroimaging in Parkinson's disease. David J. Brooks. *The journal of the American society for experimental neurotherapeutics* 2004.
4. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. Fearnley JM, Lees AJ. *Brain* 1991.
5. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. *N Engl J Med* 1988.
6. Staging of Brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Braak H, Tredici KD, Rub U et al. *Neurobiol aging* 2003.
7. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. *J Neural Transm* 2002.
8. A comparison of (18) F-Dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. Hu MT, White SJ, Herlihy AH et al. *Neurology* 2001.
9. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. Hutchinson M, Raff U. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000.
10. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. Schrag A. Good CD, Miskiel K et al. *Neurology* 2000.
11. Magnetic Resonance Imaging- based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999.

12. Diffusion- weighted Imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the Parkinson variant of multiple system atrophy. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R et al. *Neurology* 2003.
13. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. Wei Zhang , Sheng GanSun, Yu-Hong Jiang. *Neurosci Bull* 2009.
14. Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease. Turi O Dalaker, MD, Jan P Larsen, PhD. *Movement disorders* 2009.
15. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. Yuncheng Wu, MD, PhD; Weidong Le, MD, PhD; Joseph Jankovic, MD. *Arch Neurol*. Vol 68, Jan 2011.
16. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. *Arch Neurol*. 2005;62(3):378-382.
17. Magnetic resonante Imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. Patrice Péran et al. *BRAIN* 2010: 133; 3423-3433.
18. Parkinsonism: onset, progression and mortality." Hoehn M, Yahr M (1967). *Neurology* **17** (5): 427–42
19. Multiple system atrophy. Gregor K Wenning, Carlo Colosimo. *Lancet neurology* 2004; 3: 93-103
20. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: reporto f the NINDS_SPSP International Workshops. Livan I, Agid Y et al. *Neurology* 1996;47:1-9

18. APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Utilidad de 2 biomarcadores de IRM medidos mediante tensor de difusión, para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos

Esta es una invitación para que usted participe voluntariamente en un estudio clínico. Por favor, lea la siguiente información cuidadosamente antes de dar su opinión sobre si desea o no participar.

NOMBRE DEL ESTUDIO:

Utilidad de 2 biomarcadores de IRM medidos mediante tensor de difusión, para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos

PROTOCOLO.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo primario.

- Establecer parámetros a partir de marcadores de resonancia magnética para discriminar entre enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva); utilizándose como adyuvantes de los criterios clínicos del banco de cerebros de la sociedad de enfermedad de Parkinson del Reino Unido y los criterios establecidos para los demás parkinsonismos.

Objetivos secundarios.

- Determinar los cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia nigra, en la resonancia magnética de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática tanto en estadios tempranos y avanzados de Hoehn y Yahr.
- Determinar los cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia nigra, en la resonancia magnética de pacientes con parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva).

- Validar los paradigmas de resonancia magnética en población mexicana.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.

Durante el estudio usted continuara recibiendo su tratamiento y no se realizaran modificaciones al mismo.

Además de la evaluación clínica, se realizara una evaluación cognoscitiva con una prueba llamada Montreal Cognitive Assesment (MoCA) para evaluar como se encuentra cognitivamente.

La Evaluación clínica consistirá en determinar si cumple con los criterios clínicos para enfermedad de Parkinson o algún tipo de parkinsonismo.

El estudio de IRM solo se realizará en una ocasión al principio del estudio mediante las técnicas convencionales, y posteriormente las imágenes se procesaran para la realización del tensor de difusión.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Su participación en este estudio es voluntaria. Aún si decide participar, es libre para abandonar el estudio en cualquier momento, sin incurrir en ningún tipo de penalidad. No habrá ningún cambio en la atención medica convencional proporcionada por la institución, si decide no participar o si decide dejar el estudio después de haber comenzado. Su medico puede también decidir interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento respetando el beneficio para usted.

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE.

Si usted participa en el estudio, sus responsabilidades más importantes serán:

1. Seguir estrictamente las instrucciones de su medico.
2. Acudir a las consultas con su medico, regularmente y en las fechas que se le indique. Este estudio contará con un mínimo de 2 visitas.

RESOLUCIÓN DE DUDAS.

Puede usted preguntar a su medico todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su medico le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, obligaciones, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación en el estudio.

En caso necesario, y para cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Teléfono: _____

—

IDENTIFICACIÓN.

Su identificación será conservada como información confidencial. Los resultados de este estudio serán publicados sin descubrir su identidad. Su expediente medico, sin embargo, estará disponible para revisión por el personal involucrado en el estudio, el comité de ética

del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, y los funcionarios de la Secretaría de Salud.

CONSENTIMIENTO.

Yo: _____

—

El (la) abajo firmante estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio clínico.

Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio clínico y que he contestado apropiadamente a todas mis preguntas.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------------------	-------	---------------

NOMBRE DEL MEDICO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-------------------	-------	---------------

TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------------------------------	-------	---------------

TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------	-------	---------------