



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUAREZ"

***"DIFERENCIA DE LA FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE PARKINSON CONTRA GRUPO CONTROL"***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. JUAN ALEJANDRO REGALADO CHICO

TUTORES:

DR. ROGER CARRILLO MEZO
DR. ULISES RODRÍGUEZ ORTIZ

COAUTOR:

FIS. BENJAMÍN HERNÁNDEZ REYES



MÉXICO, D.F.

ENERO DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“DIFERENCIA DE LA FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON CONTRA GRUPO CONTROL”

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal

Profesor titular del Curso de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
"Manuel Velasco Suarez"

Dr. Roger Carrillo Mezo

Médico Adscrito del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez y Tutor del presente trabajo

Dr. Ulises Rodríguez Ortiz

Médico Adscrito de la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez y Tutor del presente trabajo

Dr. Colín Piana Ricardo

Director de enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco
Suarez

Dr. Nicasio Arriada

Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco
Suarez

Colaboradores

Fis. Benjamín Hernández Reyes

Físico Médico del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez y Coautor del presente trabajo

Fis. Erick Humberto Pasaye Alcaraz

Físico Médico del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez y Coautor del presente trabajo

T.R. German Botello Valverde

Técnico Radiólogo del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez

T.R Francisco Arroyo Arzate

Técnico Radiólogo del Departamento de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

Por su apoyo incondicional, por su cariño y compartir conmigo los buenos y malos momentos. Por su comprensión y enseñanzas.

A mis hermanas

Por todos los momentos agradables compartidos, por todo su apoyo.

A Mayra

Por compartir su tiempo conmigo, por entenderme y apoyarme siempre.
Por compartir mis sueños.

Al Dr. Roger Carrillo

Gracias por el apoyo a esta tesis. Gracias por todo el tiempo dedicado a compartir sus enseñanzas y su amistad. Gracias por su comprensión y tolerancia.

A mis profesores

Gracias por la invaluable enseñanza recibida día a día. Gracias por su tiempo y atención.

A mis compañeros y amigos

Por compartir conmigo una parte importante de mi vida durante estos 2 años. Nunca olvidare todos los momentos a su lado.

A los físicos y técnicos radiólogos

Por su excelente trabajo, por sus enseñanzas y consejos. Por su amistad.

Al personal de enfermería

Por su dedicación diaria. Por su apoyo.

ABREVIATURAS

EP	Enfermedad de Parkinson
RM	Resonancia Magnética
DTI	Tensor de Difusión
FA	Fracción de Anisotropía
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
GPI	Globo Pálido interno
Gpe	Globo Pálido externo

INDICE

CONTENIDO	No. Pág.
I. Resumen	2
II. Antecedentes	3
III. Introducción	11
IV. Planteamiento del problema	14
V. Hipótesis	14
VI. Objetivos	14
VII. Justificación	14
VIII. Metodología	15
IX. Resultados	16
X. Discusión	19
XI. Conclusión	20
XII. Bibliografía	21

I. RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una patología crónico-degenerativa incapacitante en la mayoría de los casos, con una importante afección a la calidad de vida del paciente que la padece. La Resonancia Magnética (RM), es en la actualidad uno de los métodos más útiles y prometedores que existen para su estudio. Una de las herramientas que provee es la técnica de Tensor de Difusión (DTI), que actualmente es un parámetro importante en el diagnóstico y pronóstico de diversas patologías. El propósito del presente estudio fue realizar mediciones panorámicas de la Fracción de Anisotropía (FA) basada en voxel en sustancia gris y sustancia blanca a pacientes con EP según su tipo y compararlos con grupo control.

Se demostró reducción de la FA en la vía piramidal en sus diferentes porciones, reducción de la FA en la sustancia blanca del área motora suplementaria tanto de la región paracentral como del cíngulo. Y se encontró reducción de la FA en los pedúnculos cerebelosos. No observamos alteración de la FA en la sustancia nigra.

Encontramos como hallazgo disminución de la FA a nivel de hipocampos, presente únicamente en los grupos de tipo rígido-acinético y tipo mixto. De igual forma en todos nuestros grupos de EP se encontró disminuida la FA a nivel de Fórceps mayor y disminución de la FA en el fórceps menor en los tipos temblor y rígido-acinético.

La FA demuestra su utilidad como factor de medición de daño y como tal pudiera ser un marcador utilizado para evaluación del seguimiento de etapas de una enfermedad.

II. ANTECEDENTES

Historia: La EP fue descrita el siglo pasado por el Dr. James Parkinson (1755-1824) e inicialmente le llamó *parálisis agitante*. Posteriormente se ha comprobado que no existe verdadera parálisis, sino un trastorno de los movimientos voluntarios e involuntarios. Es común que se sobrediagnostique la EP debido a temblores de otra naturaleza, y es asimismo frecuente un mal concepto del tratamiento debido a estos errores de diagnóstico. La descripción original de Parkinson de lo que él llamó "parálisis agitante" y publicó en 1817 fue: "movimientos trémulos involuntarios, con disminución del poder muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvarse el tronco hacia adelante y dar la apariencia de correr y no de caminar; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño". Jean-Martin Charcot a finales del siglo XIX denominó a la "Parálisis agitante" Enfermedad de Parkinson en honor al médico inglés. En 1919 Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la sustancia nigra, hasta finales del decenio de 1950 se descubre que en el cerebro de los enfermos hay poca dopamina. Las primeras descripciones de la EP las hizo Galeno en el siglo II DC, Sylvius de le Boe en el siglo XVII, realizó varios estudios de los diferentes temblores y distinguió dos tipos: uno que aparecía en reposo (tremor coactus) y otro cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (motor tremolous)⁽¹⁾.

Aspectos epidemiológicos: La EP afecta a todos los grupos étnicos y a uno y otro sexo, con ligera predilección por los varones y con una incidencia de 10.8/100,000 personas por año. La incidencia es menor en individuos de raza negra de África y Asia, en comparación con los de raza blanca, donde se observa una incidencia mayor. En el 95% de los casos son pacientes de más de 65 años. La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en población general se estima en 0.3%, aunque entre personas con 65 a 90 años se incrementa exponencialmente hasta 3%. Del 5 a 10% de los

pacientes tienen síntomas después de los 40 años⁽¹⁾. Toma mucha importancia el hecho de que las enfermedades neurodegenerativas (EP, enfermedad de neurona motora y demencia) están proyectadas a estar como la segunda causa de muerte entre las personas mayores en el año 2040⁽²⁾.

Aspectos etiológicos: En la actualidad la causa de la EP es desconocida. Sin embargo existen factores de riesgo para la enfermedad así como algunos considerados predictores y son los siguientes:

Riesgos:

- Edad y envejecimiento
- Sexo y raza
- Susceptibilidad genética: Incidencia de EP familiar, relación de EP con temblor esencial familiar. Relación con Antígenos de Histocompatibilidad Leucocitarios. Hipótesis de la herencia mitocondrial. Polimorfismos genéticos. Análisis de ligamento.
- Tóxicos ambientales: 1-metil-4fenil-tetrahidropiridina (MPTP), beta-N-metilamini-alanina (BMAA; complejo ELA parkinsonismo demencia de Guam). Residencia en medio rural. Aguas residuales o de pozo, pesticidas, tareas agrícolas, tóxicos industriales.
- Agentes infecciosos
- Traumatismos

Predictores:

- Tabaco-alcohol
- Antioxidantes, factores dietéticos⁽³⁾.

Desde el punto de vista clínico se distinguen 2 grandes grupos de trastornos de movimientos: los que se caracterizan por movimientos anormales involuntarios y los que se caracterizan por lentitud

de movimiento, que cursan con aumento del tono muscular o rigidez (Síndromes rígido-acinéticos o Parkinsonicos). Existen diversas causas de Síndrome Parkinsonico, las más frecuentes EP idiopática y la secundaria a fármacos.

Diagnóstico: Existe una triada clínica característica de alteraciones motoras: temblor, rigidez y acinesia. Las pruebas de exploración clínica toman mucha importancia por ser el primer método de investigación en el paciente, como las de integración motora, y con la ayuda de neurotransmisores en Líquido Cerebro-Espinal y Localización Estereotáxica son herramientas importantes para evaluar mejoría o planeación quirúrgica⁽⁴⁾.

En los estadios iniciales, hay hipertonía uní o bilateral, con resistencia al estiramiento pasivo que es vencida en forma intermitente (signo de la rueda dentada). El temblor, clásicamente de reposo y disminuye durante el movimiento. La hipocinesia, es la manifestación más incapacitante. El reflejo nasopalpebral puede tornarse tempranamente inagotable, adquiriendo enorme valor diagnóstico. Existen dos grandes subtipos clínicos:

a) predominio del temblor, y b) predominio de los trastornos posturales y de la marcha. Las formas juveniles (un 5 - 10% de los casos) constituyen un grupo aparte; los elementos distónicos precoces dificultan el diagnóstico correcto⁽⁵⁾.

Criterios diagnósticos: Koller hace hincapié en los siguientes criterios para el diagnóstico clínicamente definitivo de EP: 1) Existencia por un año o más de dos de los tres signos motores cardinales de la enfermedad : a) temblor de reposo o actitud, b) rigidez, c) bradicinesia, y 2) respuesta a la administración de levodopa, al menos en una dosis diaria de un gramo durante el transcurso de un mes, que produzca : a) moderado o marcado grado de mejoría, y b) duración de la mejoría de un año o más⁽⁶⁾.

Se maneja la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, en la cual se evalúan las siguientes características:

Signo	Medición	Rango de medición
Bradicinesia	La valoración incluye: . bradicinesia corporal e hipoquinesia . abrir y cerrar las palmas de las manos, pronación/supinación de las manos, y la punta de los talones	De: 0 (no afectado) a: 36 (severamente afectado)
Temblor	La valoración incluye: . temblor en acción de las manos derecha e izquierda . temblor en reposo de las manos derecha e izquierda y del pie . temblor en reposo de la cara, labios y barbilla.	De: 0 (no afectado) a: 32 (severamente afectado)
Rigidez	La valoración incluye: . rigidez en el cuello . rigidez en las extremidades superiores derecha e izquierda . rigidez en las extremidades inferiores	De: 0 (no afectado) a: 20 (severamente afectado)
Inestabilidad postural	La valoración incluye: . caída, congelamiento, habilidad para caminar . pasos, estabilidad postural	De: 0 (no afectado) a: 20 (severamente afectado)

(7)

Neuropatología y alteraciones neuroquímicas: Hay pérdida neuronal en los núcleos pigmentados del tronco cerebral, que afecta principalmente a la sustancia nigra compacta y en menor grado al locus cerúleos, área tectamental ventral y al núcleo del vago. También hay presencia de cuerpos de inclusión eosinofílicos intracitoplasmáticos (cuerpos de Lewy), en las áreas afectadas descritas, además de hipotálamo, astas intermediolaterales de la médula dorsal, ganglios simpáticos, plexos de Auerbach y Meissner, hipocampo, amígdala y corteza cerebral.

A nivel neuroquímico, fundamentalmente depleción entre el 75 y 80% de dopamina en el sistema nigroestriado, también en otras aéreas, siguiendo el hipotálamo y el sistema mesolímbico mesocortical. Así mismo se ha descrito disminución de GABA y serotonina en el estriado y disminución de algunos neuropeptidos⁽³⁾.

Actualmente se considera que existen 2 sistemas independientes, pero a su vez relacionados con el complejo pálido estriado y que tienen que ver con el control motor y la fisiología de la EP. En primer lugar la vía directa que se relaciona con el Globo Pálido interno (GPi) y el tálamo a través de una primera neurona gabaérgica. Desde el putamen, esta vía también proyecta a la Sustancia Nigra reticular (NSr) que es homóloga de Gpi y la que igualmente se relaciona con el tallo cerebral. Por la estimulación de esta vía directa se sabe que la inhibición se bloquea desde las proyecciones talámicas que van a las vías excitatorias hacia las zonas motoras precentrales. El proceso es mediado por glutamato desde la corteza cerebral sensorimotora o por excitación L-dopaminérgica desde la sustancia nigra pars compacta. El resultado parece ser la facilitación cortical del movimiento.

En segundo lugar, la vía indirecta relaciona tres estructuras: el Globo Pálido externo (Gpe), el núcleo subtalámico y el tálamo. La estimulación cortico-estriada de este sistema, tiene el efecto neto de liberación de glutamato-neurotransmisor activador del núcleo subtalámico al pálido medial, provocando un aumento de la inhibición gabaérgica de las redes talámicas y reduciendo la entrada tálamo cortical a las zonas motoras precentrales.

O sea que la vía directa facilita la retroalimentación positiva a los campos motores precentrales, mientras que la vía indirecta contribuye a la retroalimentación negativa⁽⁸⁾.

Los factores inmunológicos pueden contribuir a una pérdida secundaria y progresiva de células de la sustancia nigra. Esta posibilidad está apoyada por los hallazgos del HDL-DR el cual incrementa los niveles de citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa en la pars compacta de la sustancia nigra en etapas más tardías del padecimiento⁽⁹⁾.

Diagnostico por imagen de la EP: hasta hace poco los métodos por imagen eran muy poco útiles en la EP, ya que los primeros cambios ocurren en las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, que incluso era mínima la ayuda que podía ofrecer la RM convencional.

Sin embargo actualmente los estudios de imagen resultan útiles para el diagnóstico de EP así como diagnósticos diferenciales como el parkinsonismo vascular⁽¹⁰⁾.

Los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), demuestran el decremento estriatal de fluoro L-dopa (F-DOPA) en la EP⁽¹¹⁾.

También se han realizado estudios que evalúan la disminución de actividad de la dopamina mediante metilfenidato por PET ⁽¹²⁾ y 123I-2-b -**carbometoxi**-3-b -(4-iodofenil)-**tropano** (123I-b -CIT) en SPECT⁽¹³⁾.

Actualmente los estudios por imagen, en especial las técnicas de RM toman importancia para el diagnóstico de EP y poder hacer un diagnóstico diferencial más sustentado con otras patologías.

La RM es un fenómeno físico por el cual él los protones de hidrogeno (H) absorben selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia al ser sometidos bajo un potente campo magnético. Para la práctica médica su importancia y utilidad radica en la presentación de imágenes, para lo cual se necesitan los siguientes elementos: un imán, una antena que emita pulsos de radiofrecuencia de diversos valores y separados a intervalos de tiempo adecuados (*secuencias de pulso*), una antena que reciba las señales emitidas por los tejidos examinados y una computadora para la transformación de esas señales en imágenes.

Las imágenes rutinarias de RM pueden mostrar intensidades de señal tanto altas como bajas y atrofia a nivel del putamen en pacientes con degeneración Nigroestriatal y cambios cerebelares y pontinos en atrofia olivopontocerebelosa (ambos subtipo de atrofia de sistemas múltiples), atrofia del mesencéfalo en la parálisis supranuclear progresiva, atrofia cortical asimétrica en degeneración gangliónica corticobasal, una multitud de infartos en el estriado y cambios en la sustancia blanca cortical y subcortical en casos de parkinsonismo vascular⁽¹⁴⁾.

Las diferentes modalidades de imagen también nos pueden proporcionar datos sobre la fisiopatología de complicaciones por el empleo de Levodopa a largo plazo y aportando datos que sugieren complicaciones no motoras de la EP como la depresión y el deterioro cognitivo⁽¹⁵⁾.

La EP está caracterizada por la muerte progresiva de poblaciones neuronales dentro de las cuales se encuentran las dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra, los núcleos del tallo cerebral que responden a catecolaminas y serotonina, el núcleo basal de Meynert, neuronas del hipotálamo y pequeñas redes neuronales corticales principalmente en el giro del cíngulo y la corteza entorrinal, también en el bulbo olfatorio, ganglios simpáticos y neuronas parasimpáticos⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la Difusión por RM, también conocida como “movimiento Browniano”, se refiere al movimiento molecular microscópico debido al calor. A temperatura fija, el rango de difusión se puede describir por la siguiente ecuación:

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt,$$

Donde $\langle r^2 \rangle$ se refiere al desplazamiento de las moléculas, t es el tiempo de difusión y D es la difusión constante. La difusión constante se expresa típicamente en unidades de milímetros cuadrados por segundo (mm^2/s), indicando el promedio de desplazamiento de una molécula sobre un área durante un tiempo. Entre más altos los valores de esta constante, indican más movilidad de moléculas de agua. Las imágenes de movimiento molecular del agua tienen la habilidad de probar las propiedades microestructurales o biológicas de los tejidos. Los tiempos de difusión típica para uso clínico son 10-50ms, correspondiendo al desplazamiento molecular medio en el orden de $10 \mu\text{m}$ ⁽¹⁷⁾.

Se puede hablar de 2 tipos de movimiento en difusión:

En una difusión isotrópica, el movimiento molecular es igual en todas direcciones. El agua en el cuerpo demuestra una difusión isotrópica. En el cerebro humano, la difusión isotrópica puede ser demostrada en los espacios de líquido cefalorraquídeo, excepto en las aéreas de paso, como los forámenes de Monro o a través del acueducto de Silvio.

En una difusión anisotrópica, la movilidad molecular no es igual en todas direcciones. Los tractos de materia blanca tienen fibras orientadas por donde se desplaza el líquido, perpendicular a la dirección de las fibras. Las variantes en la señal de difusión pueden ser un problema para la interpretación clínica. Sin embargo, la difusión de anisotropía de las fibras bien orientadas puede ser utilizada para la caracterización cuantitativa y el mapeo anatómico de los tractos de materia blanca. El

Tensor de Difusión (DTI), utilizando vectores con matriz de 3x3, es un modelo matemático de patrones de anisotropía en 3D de los tractos de materia blanca. Se obtiene a partir de la secuencia de difusión, describe la principal magnitud y dirección de la movilidad de los protones de agua en los tejidos.

En áreas normales donde existen barreras anatómicas (como en las fibras de la sustancia blanca) existirá un mayor movimiento de las moléculas de agua en un sentido que en otros. Si medimos esta trayectoria, obtendremos este tensor, el cual consta de 3 componentes: la FA, el mapa de anisotropía a color (MAC) y la tractografía en tercera dimensión.

La FA, un parámetro derivado del cómputo de DTI, refleja la anisotropía global de la estructura analizada.

Los valores del FA dependen de la difusibilidad del agua en el espacio extracelular a lo largo de las fibras de axones. Los parámetros como la mielinización, el grosor de la membrana axonal y los cambios de los componentes extra o intracelular pueden afectar los valores de FA. Mientras el valor de FA se acerque al 1, más anisotrópico será esta estructura⁽¹⁷⁾.

La ecuación con la que se obtiene la FA es:

$$FA = \left(\frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \right) \left(\sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)^2}} \right)$$

Donde

$$\langle \lambda \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Una anisotropía de 0 (cero) corresponde a una esfera perfecta, y una anisotropía de valor 1 es la difusión linear ideal. Los tractos bien definidos tienen una FA mayor de 0.20. Pocas regiones tienen una FA mayor de 0.90. Ese número indica la asimetría de la difusión, pero no indica la dirección.

Diagnostico diferencial de EP: Incluye estado normal por la edad del paciente, temblor esencial, Parkinsonismo medicamentoso, Síndromes Parkinson Plus, parkinsonismo vascular, Atrofia

de Sistemas Múltiples e hidrocefalia normotensa. Otras entidades menos comunes incluyen distonia dopa-respuesta, inicio de la enfermedad de Huntington Juvenil y degeneración palidopontonigral⁽¹⁸⁾.

III. INTRODUCCIÓN

Dado que en nuestra institución la incidencia de EP es alta nos interesa identificar si existen alteraciones en la sustancia blanca y sustancia gris del parénquima cerebral, como ya se vio existen diferentes métodos de imagen para explorar estas estructuras, nos interesó la FA mediante el DTI porque nos permite valorar la integridad de las vías y en cierta forma la densidad celular de la sustancia gris.

Blain y col. En el año 2006, se encargaron de evaluar el daño en pacientes con síndromes parkinsonianos, cuantificando y comparando la degeneración a nivel de puente y pedúnculos cerebrales en Atrofia de Sistemas Múltiples (ASM), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) y EP. Estudiaron los cambios en medidas de difusión, características clínicas y atrofia localizada. Utilizaron 17 pacientes con diagnóstico de ASM, 17 con PSP y 12 con EP. Se incluyeron 12 pacientes controles sanos. El estudio se realizó con equipo de Resonancia Magnética de 1.5T, el volumen DTI fue adquirido de 60 cortes continuos a 2.5 mm, FOV de 340 x 340mm y matriz de 96x96mm. Las estructuras examinadas incluyeron pedúnculos cerebelosos medio e inferior, puente y decusación de los pedúnculos cerebrales superiores. Se estandarizó el tamaño del ROI (109mm², 70.3mm², 38.7mm² y 14.1mm²), se registraron mapas de anisotropía y mapas de difusión. Sus resultados demostraron una interacción entre el grupo y las regiones cerebrales investigadas (p=0.005), se mostró reducción en la fracción de anisotropía en los pedúnculos cerebrales medios en AMS y PSP (p=0-002%), EP (<0-001%) y controles (<0-001%), en la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores se encontró reducida en los pacientes con PSP y EP (p=0-003%). Con sus resultados sugieren que la técnica puede ser potencialmente usada para diagnóstico, según la sensibilidad, especificidad y valores predictivos⁽¹⁹⁾.

Karagulle Kendi y col. En el año 2008, remarcan la utilidad de las nuevas técnicas de RM para EP, mencionan la utilidad de la morfometría para evaluar materia gris y realizaron evaluaciones por DTI en un estudio comparativo entre 20 pacientes con EP y 8 controles sanos, usando mapeo

paramétrico como análisis. Utilizaron equipo de RM de 3T, con antena de 8 canales y difusión de 12 direcciones con valor-b de $1000\text{mm}^2/\text{s}$ y 1 volumen de adquisición. Su estudio demostró un decremento significativo en los valores de FA en los lóbulos frontales, incluyendo área motora suplementaria, aéreas prefrontales y cíngulo anterior en pacientes con EP, comparado con grupo control. La difusión fue normal en el cerebelo, pedúnculos cerebrales y núcleos grises. Estos resultados sugieren que los cambios neurodegenerativos no solo ocurren en la sustancia nigra en EP⁽²⁰⁾.

Chan y colaboradores estudiaron pacientes con EP, en su estudio incluyeron 73 pacientes contra 78 controles sanos. Se realizaron los estudios con equipo de resonancia magnética de 1.5T, obtuvieron los valores de FA de varias estructuras cerebrales, incluyendo caudado, putamen, globo pálido, tálamo y sustancia nigra, entre núcleo rojo y fibras crurales con especial interés a la sustancia nigra, donde se utilizaron ROI de 40mm^3 y de tamaño variable pero estandarizado en las otras regiones. Tuvieron como resultados valores de FA en pacientes con EP más bajos que los comparados con los sujetos controles ($P=0-001$) en sustancia nigra. Sin embargo no demostraron diferencias significativas de las otras estructuras. Con este estudio demostraron la correlación entre los valores de FA y la severidad clínica de EP⁽²¹⁾.

Ziegler y colaboradores realizaron mediciones de DTI en pacientes con EP temprana. Incluyeron 19 pacientes con edades de 51 a 72 años y 20 pacientes controles sanos dentro del mismo rango de edad. Las imágenes fueron obtenidas con equipo de RM de 3T y antena de 12 canales, 64 cortes, $\text{TR}=7500$ ms, $\text{FOV}=256$ mm, con matriz de 128×128 , grosor de cortes 2mm, 60 direcciones con $b=700$ mm^2/s , utilizaron herramientas de procesamiento FreeSurfer(**mr**). Se evalúa la FA en sustancia blanca en giro precentral (bilateral), sustancia blanca pericallosa (bilateral), putamen anterior (bilateral), pedúnculo cerebral (bilateral), fascículo uncinado/cápsula externa (derecho), pedúnculo cerebral superior y medio (derecho) y materia blanca orbitofrontal (izquierda), donde encontraron FA disminuida. Mostraron las correlaciones negativas entre la severidad de los síntomas motores y la FA en el tallo cerebral, el núcleo estriado y corteza. Concluyen que el DTI provee un biomarcador no invasivo para cambios tempranos de EP, los resultados sugieren que la neuropatología de la EP puede estar más allá de los lugares comúnmente analizados⁽²²⁾.

Por su parte Tessa, estudio 27 pacientes con EP de novo, utilizando los criterios diagnósticos del UK Brain Bank, comparados con 16 voluntarios sanos, con similar estudio socioeconómico y educacional. El y sus colaboradores evaluaron la severidad de EP por la escala UPDRS y según estadios de Hoehn y Yahr. En base a esto subdividieron a los pacientes en 3 subgrupos clínicos (tipo temblor dominante, tipo rígido-acinético y tipo mixto). Se obtuvieron imágenes con equipo de resonancia magnética de 3T, los mapas de difusión y FA fueron obtenidos con secuencias de eco planar (TR 6000ms, TE 95ms, cortes 5mm, FOV 256mm, tamaño de matriz 128 x 128) adquiridas en plano axial con 6 direcciones no colineares, fueron calculados después de la segmentación automática del tejido cerebral y no cerebral y se hicieron correcciones con Toulbox 1.0. Sus resultados concluyen que comparados con el grupo control, los pacientes con EP quienes estaban en el grupo del tipo rígido-acinético mostraron un incremento del 25% en los histogramas de FA, así como también se encontró elevada la FA en los pacientes con tipo temblor, estos hallazgos se encuentran en relación con la hipótesis que la pérdida sutil de sustancia gris, está presente en EP, desde las fases clínicas tempranas y que esta característica está más pronunciada en pacientes con el tipo rígido-acinético⁽²³⁾.

Para nuestra investigación utilizamos una combinación de los estudios presentados por Ziegler y Tessa, ya que contamos con métodos y herramientas utilizados en ambos, tomando en cuenta que en nuestra institución no se han realizado estudios para EP utilizando la FA en una cantidad de pacientes similar a la presentada por ellos. Resulta importante conocer las diferencias de valores en la población latina y la influencia cultural. La edad de nuestros pacientes también es una diferencia, ya que la edad promedio es menor.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia entre los valores de FA en pacientes con la EP comparados con el Grupo Control?

V. HIPÓTESIS

Existen cambios degenerativos que pueden ser evaluados mediante RM reflejado como una disminución del valor de la FA en pacientes con EP respecto a un grupo de sujetos control sin EP.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la diferencia de los valores de FA en pacientes con EP con respecto a sujetos control sin EP.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar los valores de la FA en pacientes con EP

Determinar si hay diferencia de los valores de la FA en pacientes con los diferentes tipos de la EP: tipo temblor dominante, tipo rígido-acinético y tipo mixto.

VII. JUSTIFICACIÓN

Se pretendió realizar esta investigación, porque hasta el momento los estudios convencionales de imagen no ofrecen información directa de la fisiopatología en la EP. Los nuevos métodos funcionales de la RM como el DTI han aportado en diferentes enfermedades nuevos hallazgos. Las investigaciones de la FA que se han realizado han tenido resultados diferentes y se han realizado en población no mexicana, por lo que nosotros quisimos demostrar que si existe una reducción de la FA en los pacientes con EP y que existe diferencia entre los mismos tipos. Contamos además con los recursos humanos y materiales para poder realizar el estudio.

VIII. METODOLOGÍA

Estudio transversal, comparativo, prolectivo.

Se incluyeron a 24 pacientes con EP, de la clínica de movimientos anormales, que cumplieron con los criterios de UPDRS, que se les realizó estudio de RM en nuestra institución, los cuales se separaron por tipo, en temblor, rígido-acinético y mixto, cada grupo fue comparado con igual número de sujetos control sin EP, estos últimos con diagnóstico de envió de patología que no involucró sustancia blanca ni gris, pareados por género y edad. Se les realizó el estudio estructural convencional de RM con equipo General Electric de 3 Tesla, con bobina de cabeza de alta resolución, de 8 canales, gradientes de 33 mT/m. Se utilizaron secuencias convencionales de T1 (TE 16.1, TR 2300, TI 750) sin o con contraste, T2 propel (TE 128.6, TR 5000), T2 FLAIR (TE 120, TR 7000, TI 2500), de todo el encéfalo en los tres planos ortogonales y se agregó una secuencia de imagen por Tensor de Difusión (TE 77.7, TR 10000, FOV 24, con grosor de corte 3.0, espacio 0, Matriz frecuencia 128 x 128, b=1000) con el uso de gradientes de campos pulsado en 21 direcciones con imagen eco planar (single-shot echo-planar), en 1 plano transversal.

El post-procesamiento de la secuencia de DTI se llevó a cabo con ayuda del área de Física Médica del servicio de Neuroimagen, se utilizó computadora con procesador intel centrino Core 2 duo, a 2.4 GHz y 4 GB de memoria RAM, en la cual se instalaron las herramientas de software FreeSurfer de Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging⁽²⁴⁾ y el software FMRIB Software Library 4.1 de la Universidad de Oxford⁽²⁵⁾, mediante los cuales se realizó el siguiente proceso basado en los métodos utilizados por Smith, Jenkinson y Rueckert⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

El primer paso consistió en corregir las imágenes originales por los artefactos debido al movimiento de la cabeza y las corrientes de eddy. Después se calcularon las imágenes de FA para cada uno de los individuos estudiados, tanto controles como EP. Posteriormente se hizo un registro de imágenes no lineal entre las imágenes de FA y las imágenes de un espacio estándar de referencia de 1x1x1mm. Las imágenes de referencia usadas en el registro de imágenes fueron las del espacio estándar FMRIB58 FA de la Universidad de Oxford⁽²⁵⁾.

En el siguiente paso se generaron “esqueletos” de las áreas de mayor cantidad de fibras en la sustancia blanca para cada individuo. Se realizó una prueba estadística de t de Student basada en voxel a voxel de los “esqueletos” encontrados para calcular diferencias estadísticas entre los diferentes grupos.

Los resultados obtenidos fueron regiones de las zonas del cerebro donde existieron diferencias estadísticamente significativas entre los individuos de los grupos control comparados contra los EP.

Para poder identificar las zonas de diferencia en la FA entre los pacientes con EP y los controles sanos se requirió de una $p < 0.05$ para los grupos de tipo rígido-acinético y mixto y una $p < 0.2$ para el grupo de tipo temblor.

IX. RESULTADOS

Para nuestro estudio se incluyeron 24 pacientes que cumplieron con los requisitos. De estos 7 pacientes fueron del tipo de temblor contra 7 controles, 7 fueron EP rígidos-acinéticos contra 7 controles y 6 de tipo mixto contra 6 controles. Fueron eliminados 4 pacientes del estudio debido a que no cumplían con las características de adquisición de imagen para el procesamiento de las imágenes.

Del grupo de pacientes con tipo temblor tuvieron un promedio de edad de 64.14 años, de ellos 3 mujeres y 4 hombres. En el grupo de tipo rígido-acinético el promedio de edad fue de 55.5 años y de ellos 2 fueron mujeres y 3 hombres, del grupo de tipo mixto el promedio de edad fue de 60.3 años y de ellos fueron 3 mujeres y 3 hombres. La media de edad del grupo control fue de 49 años con 2 mujeres y 5 hombres.

Tabla 1. Comparación de regiones con reducción e incremento de FA entre los distintos grupos de EP y grupo control

Temblor - control		Rígido - control		Mixtos - control	
Reducción	Incremento	Reducción	Incremento	Reducción	Incremento
-Frontal superior derecha	-Brazo posterior de capsula interna izq.	-Frontal superior bilateral	-Putamen derecho	-Piramidal bilateral	-Corteza de la 2ª. Circunvolución
-Parietal superior izquierda	-Hemisferio cerebeloso der.	-Sensitivo/Motor bilateral		-Esplenio del cuerpo calloso	Frontal der.
-Fórceps mayor	-Pedúnculo cerebeloso medio izq.	-Fórceps menor		-Brazo post de capsula interna bilateral	-Pulvinar izq.
-Fórceps menor bilateral		-Fórceps mayor		-Rodilla y Esplenio del Cuerpo Calloso	-2ª. Circunvolución Temporal der.
-Rodilla del cuerpo calloso derecha		-Rodilla y Esplenio del Cuerpo Calloso		-Brazo posterior de capsula interna izq.	
-Brazo posterior de capsula interna izq.		-Brazo posterior de capsula interna izq.		-Pedúnculos cerebrales	
-Pedúnculo cerebral derecho		-Pedúnculos cerebrales		-Capsula externa izq.	
		-Capsula externa		-Fórceps mayor der.	
		-Hicampo der.		-Hipocampo der.	

En los 3 grupos encontramos reducción de la FA en la vía piramidal y también se encontró afectado el cuerpo calloso, especialmente el esplenio. En el fórceps mayor también estuvo reducida la FA en todos los pacientes. La capsula externa izquierda y el hipocampo derecho estuvieron reducidos en los grupos rígido-acinético y mixtos. En los 3 grupos la sustancia blanca subcortical del frontal superior estuvieron reducidos.

Hubo incremento de la FA en cerebelo derecho, pedúnculo cerebeloso medio izquierdo y brazo anterior de la capsula interna derecha en el grupo de temblor. El putamen derecho en el grupo rígido-acinético. En la corteza de la 2ª. Circunvolución frontal derecha, 2ª circunvolución Temporal derecha y en el pulvinar izquierdo.

Imágenes.

Grupo EP tipo Temblor – Grupo Control

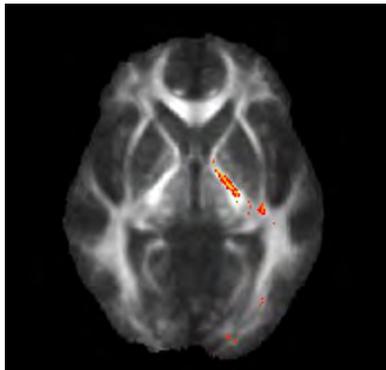


Fig. 1

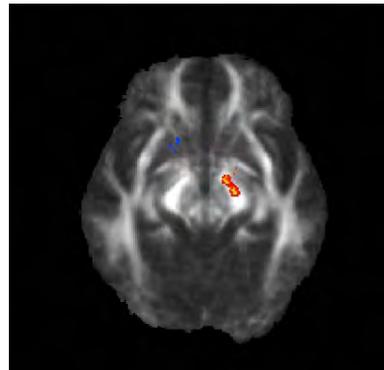


Fig. 2

Fig. 1. Se observa la FA disminuida en paciente con temblor respecto a control.

Fig 2. Pedúnculo cerebral izquierdo con disminución de la FA, en contraste existe aumento de la FA en brazo anterior de la capsula interna derecha.

Grupo EP tipo Rígido-acinético – Grupo Control

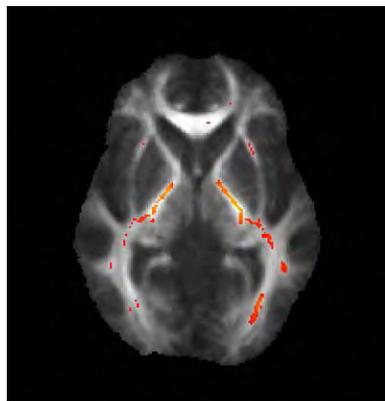


Fig. 3

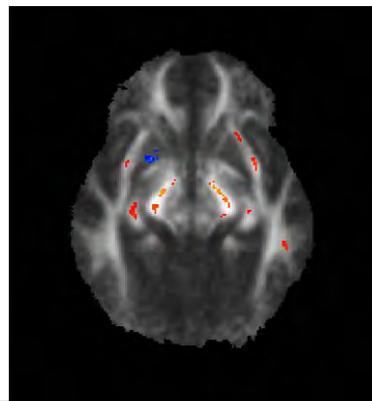


Fig. 4

Fig. 3. Se observa la FA disminuida en vía piramidal bilateral y capsula externa izq.

Fig 4. La FA se encuentra disminuida en pedúnculos cerebrales bilaterales e incremento de la FA en putamen der.

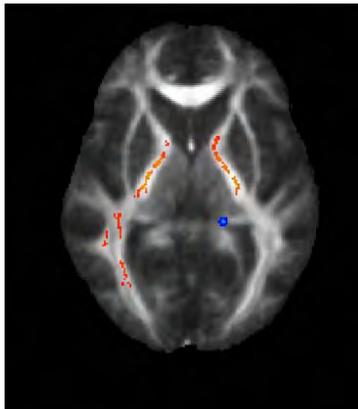


Fig. 5

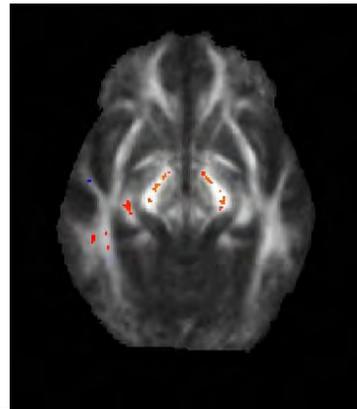


Fig.6

Fig. 5. Se observa disminución de la FA en vía piramidal bilateral y aumento de la FA en tálamo pulvinar izq.

Fig 6. Disminución de la FA a nivel de ambos pedúnculos cerebrales, con FA aumentada en la 2ª. Circunvolución temporal der.

X. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio la medición de la FA resultó una técnica interesante y con resultados positivos según lo esperado con la disminución en sus valores en pacientes con EP con tiempo de evolución variable.

Encontramos reducción de la FA en la vía piramidal en sus diferentes porciones como fue encontrado por Ziegler et al y Karagulle et al, también observamos reducción de la FA en la sustancia blanca del área motora suplementaria tanto de la región paracentral como del cíngulo. Y encontramos reducción de la FA en los pedúnculos cerebelosos. De esta forma se identifica que tanto la vía motora primaria como la suplementaria y parte de la vía extrapiramidal presentan reducción de la FA y no observamos alteración de la FA en la sustancia nigra como fue descrito por Chan et al.

Se encontró como hallazgo que no se había reportado por ninguno de los autores referidos la disminución de la FA a nivel de hipocampos, presente únicamente en los grupos de tipo rígido- acinético y tipo mixto. De igual forma en todos nuestros grupos de EP se encontró disminuida la FA a

nivel de Fórceps mayor y disminución de la FA en el fórceps menor en los tipos temblor y rígido-acinético.

XI. CONCLUSIÓN.

La técnica de DTI ofrece una herramienta útil, la FA. Nos dimos a la tarea de buscar métodos diferentes de medición de la FA, no antes usados en el Instituto, y evaluar su utilidad en patologías de tipo degenerativo. Se evaluaron programas libres, con herramientas útiles y que se pueden emplear en futuras investigaciones.

Nuestros resultados se mostraron según lo esperado con reducción de la FA en todos los grupos con patología, predominando en trayecto de la vía piramidal además de incluirse las aéreas motoras suplementarias, lo cual nos habla de la afección de la movilidad y su reflejo clínico. Hay otras aéreas en las que nuestros resultados resultaron positivos y acorde a lo reportado por otros autores.

Resulta importante comentar los avances que han existido en el estudio de la EP por medio de técnicas de Neuroimagen y mencionar que la FA demuestra su utilidad como factor de medición de daño y como tal pudiera ser un marcador utilizado para evaluación del seguimiento de etapas de una enfermedad o incluso identificar y discriminar diferentes circuitos motores y no motores que se ven afectados en los pacientes con EP.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. García S. y col, Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson, *Med Int Mex* 2008;2(1):28-37
2. Lilienfeld DE, Perl DP. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, *Neuroepidemiology* 1993;12:219-28
3. Jiménez-Jiménez F. Síndromes Parkinsonicos, *Arch Neurocién*;5(2):84-95, 2000
4. Velasco F, Aspectos diagnósticos y de tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson, *Arch Neurocién*;3(3):148-152, 1998
5. Fustinoni J. Diagnostico de la enfermedad de Parkinson, *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires*; 2(2), 2001
6. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 42 (Suppl 1): 6-16, 1992
7. A well-established measure:The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 2006 Teva Neuroscience
8. Rodríguez de Romo A, Hernández-Cruz I, Parkinson y estereotaxia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velazco Suarez, *Arch Neurocién*;11(2):123-132, 2006
9. Rango M, Arighi A, Barberis B, et al. Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and parkinsoniano Syndromes. *Funct Neurol.* 2007;22(2):75-9.
10. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:63-67
11. Vingerhoets FJ, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994; 36:759-64
12. Lee CS, Samii A, Sossi V, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493-503
13. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AG, Wolters EC. [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 1011-19
14. Nakamura K, Edwards R. Physiology versus pathology in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104 (29): 11867-11868
15. Piccini P, Brooks D. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2006; 21(12) 2035-2041
16. Hernandez LH. Parkinson disease: Molecular aspects and prospective neuroprotective and restorative therapies. *Arch Neurocién* 2006; 11 (2): 100-111. Y Bowen B, Block R, Sanchez J, et al. Proton MR spectroscopy of the brain in 14 patients with Parkinson Disease. *AJNR* 1995;16:61-68
17. P. Mukherjee et al. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings, *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:632- 41, Apr 2008
18. Ali Samii, John G Nutt, Bruce R Ransom, Parkinson's disease, *Lancet* 2004; 363: 1783-93
19. Blain C. R. V. et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI, *NEUROLOGY* 2006;67:2199-2205
20. Karagulle Kendi et al. Altered Diffusion in the Frontal Lobe in Parkinson, *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:501- 05, Mar

21. Chan et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1383-1386
22. Ziegler D. et al. DTI-based measures of microstructural tissue integrity in early Parkinson's disease, MIT
23. Tessa et al. A Whole-Brain Analysis in De Novo Parkinson Disease, AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29:674-80. Apr
24. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>
25. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>
26. Smith S. et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data, Neuroimage 2006;31: 1487-1505
27. Jenkinson M, Smith S. A global optimization method for robust affine registration of brain images, 2002; Med Image Anal 5: 143-56
28. Rueckert D. et al. Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations: Application to Breast MR Images, 1999; IEEE Trans Med Imaging 18: 712-721