



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"**

**ALTERACIONES EN RESONANCIA MAGNETICA DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSON PLUS**

Para obtener el título de posgrado como médico especialista en medicina interna

**PRESENTA
DRA.LINEY NOLASCO RODRIGUEZ**

**ASESORA DE TESIS
DRA. ROSILDA SANTOS MONTERO**

MÉXICO, DF., AGOSTO 2012



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.

AUTORIZACIONES

**DR. VICTOR GARCIA BARRERA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN DESARROLLO E
INVESTIGACIÓN. ASESOR DE TESIS**

**DR. ARMANDO PEREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

**DRA ROSILDA SANTOS MONTERO
MEDICO NEUROLOGO ASESORA DE TESIS**

ÍNDICE

| | | |
|--------------|---------------------------|-----------|
| I. | RESUMEN | 4 |
| II. | INTRODUCCION | 6 |
| III. | PROBLEMA | 29 |
| IV. | HIPOTESIS | 30 |
| V. | OBJETIVO | 31 |
| VI. | JUSTIFICACION | 32 |
| VII. | MATERIAL Y METODOS | 33 |
| VIII. | RESULTADOS | 35 |
| IX. | DISCUSIÓN | 46 |
| X. | CONCLUSIONES | 47 |
| XI. | ABREVIATURAS | 48 |
| XII. | ANEXOS | 49 |
| XIII. | REFERENCIAS | 60 |

I. RESUMEN

Nolasco Rodríguez Liney, Santos Montero Rosilda, García Barrera Víctor, Trejo González Alberto, De León Martínez Uriel.

“ALTERACIONES EN RESONANCIA MAGNETICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSON PLUS”

México DF. Agosto 2012

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson (EP) o Parkinson Idiopático (PI), Parkinson plus (PP) o Parkinsonismos, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), Atrofia de Múltiples Sistemas (AMS), Degeneración Cortico Basal (DCB), Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Introducción

El diagnóstico de Enfermedad de Parkinson es básicamente clínico, y se hace con los criterios del síndrome rígido acinético, criterios que comparte con otras entidades como con los Parkinsonismos o Parkinson plus.

El enfoque actual en la literatura mundial, es encontrar estudios paraclínicos que puedan ayudar en la diferenciación de dichas patologías; dentro de los que incluyen la Resonancia Magnética Nuclear.

Objetivo

Detectar las alteraciones que existen en la resonancia magnética de cráneo en secuencias básicas, en pacientes con Enfermedad de Parkinson y Parkinson Plus en nuestra población derechohabiente.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, transversal. Se incluyeron 48 pacientes del servicio de Neurología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, hombres y mujeres, con edades de 35 a 88 años, que cumplieron criterios diagnósticos clínicos de síndrome rígido acinético, los pacientes fueron entrevistados en la consulta externa, se dividieron en dos grupos según reunieran criterios diagnósticos, bien validados para Parkinson idiopático o Parkinson Plus, se realizó UPDRS antes y 30min después de la toma de levodopa, para verificar porcentaje de respuesta, como apoyo en la clasificación diagnóstica. A todos se les realizó Resonancia Magnética Nuclear, con un equipo

Siemens de 1.5 Tesla, secuencias T1, T2 y T2 Flair, en planos transversal, coronal y axial; las imágenes fueron revisadas por un radiólogo ciego a las manifestaciones clínicas del paciente.

Resultados

Un total de 48 pacientes con diagnóstico de síndrome rígido acinético fueron reclutados durante un periodo de 6 meses (marzo a agosto del 2012), en la consulta externa del servicio de Neurología. 10 pacientes fueron excluidos 3 (6%) por contraindicación para la realización de Resonancia Magnética. Y 7 (15%) por no acudir a la entrevista para revisión. 38 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, presentaron características clínicas de E. Parkinson idiopático 34 (90%) y 4 (10%) de Parkinson Plus. 22 pacientes (58%) correspondieron al género masculino y 16 (42%) al femenino. La distribución por edades fue amplia, con un predominio en la sexta y séptima década de la vida. Los hallazgos de resonancia mas frecuentemente encontrados fueron disminución de la intensidad de la SNpc, aumento de la intensidad en SNr e hipointensidad del globo pálido en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Conclusiones

Nosotros recomendamos la realización Resonancia Magnética Nuclear desde el inicio de las manifestaciones del síndrome rígido acinético, ya que los hallazgos en el caso de E. de Parkinson idiopático, que consistieron en cambios en la intensidad de la SNr, y SNpc, así como en la intensidad del globo pálido fueron evidentes desde etapas iniciales, sin presentar correlación con la evolución de la Enfermedad. Debido a que no se encontraron alteraciones evidentes en pacientes con Parkinson Plus, si consideramos a la resonancia magnética con secuencias básicas, que generalmente son las secuencias a las que tenemos mas posibilidades de acceso, como un instrumento que puede resultar de importante ayuda para hacer la diferenciación, sobre todo en pacientes que en sus etapas iniciales las manifestaciones clínicas no están bien definidas y puede existir duda en el diagnóstico.

Antecedentes

ENFERMEDAD DE PARKINSON

En textos históricos de distintas culturas se encuentran diversas alusiones a síntomas que podrían interpretarse como parkinsonianos. En textos vedas, se hace alusión incluso a la presencia de un tipo de “*personas temblorosas*” (*kampavatta*), que se trataban mediante una planta de la familia de las *Fabaceae*, cuyo contenido en levodopa son ahora conocidos. Fue hasta 1817 con la publicación del *Ensayo sobre la parálisis agitante*, de James Parkinson, que dicho conjunto sindrómico, hoy conocido con el epónimo de enfermedad de Parkinson, se identificó como una entidad nosológica definida y característica.

Describiendo Parkinson magistralmente el temblor, la hipocinesia y la alteración de los reflejos posturales, síntomas a los que el neurólogo francés Charcot agregó la rigidez. ⁽¹⁾

Desde su descripción en 1817, la Enfermedad de Parkinson (EP) se ha considerado como una enfermedad puramente motora caracterizada por:

- Un síndrome parkinsoniano: temblor, bradicinesia y rigidez
- Con un anatomía patológica específica: degeneración de la neuronas y depósito de cuerpos de Lewy en la sustancia negra mesencefálica
- Un fisiopatología concreta: déficit dopaminérgico presináptico
- Tratamiento sustitutivo eficaz: levodopa y agonistas dopaminérgicos.

Sin embargo en los últimos años, se ha demostrado que la EP es un proceso multisistémico caracterizado por:

- A. Presencia de síntomas no motores (tabla 1) que acompañan o preceden al síndrome motor
- B. Depósito difuso de alfa-sinucleína que provoca disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión, a la vez que provoca la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco cerebral.

| | |
|--|--|
| Sensoriales | Visuales y olfatorios |
| Autonómicos | Digestivos, genitourinarios, cardiovasculares y de la sudoración |
| Trastornos del sueño | Insomnio, hipersomnia, trastornos de conducta del sueño REM |
| Alteraciones conductuales y cognitivas | Depresión, ansiedad, psicosis, deterioro cognitivo leve y demencia |
| Otros | Trastornos sensitivos |

EP no es la única causa de parkinsonismo, éste puede clasificarse desde un punto de vista etiológico en: ⁽¹⁸⁾

Causas de Parkinsonismo

| | | | |
|------------|---------|------------|--|
| Primario | Típico | | Enfermedad de Parkinson idiopática y familiar |
| | Atípico | Esporádico | Parálisis supranuclear progresiva Atrofia multisistémica Demencia con cuerpos de Lewy Degeneración corticobasal Parkinsonismo-demencia de Guam Enfermedad de Pick |
| | | Familiar | Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 Atrofia espinocerebelosa Variante de Whestphal de la enfermedad de Huntington Enfermedad de Wilson Neurodegeneración con depósito de hierro Neuroacantocitosis |
| Secundario | | | Iatrogénico (fármacos) Tóxico Infeccioso Metabólico (hipoparatiroidismo) Estructural (hidrocefalia a presión normal) Enfermedad cerebrovascular |

Epidemiología:

Tasa de prevalencia en los países occidentales oscilan en torno a los 103 a 109/100.000 habitantes. La incidencia varía entre 4 y 26/100.000 ⁽²⁾. En un estudio multicéntrico europeo se ha citado tasas de 0.4 a 1.2% en la personas mayores de 65 años de edad ⁽³⁾. La prevalencia de la enfermedad de Parkinson aumenta de forma significativa a medida que aumenta la edad de la población estudiada, un 4 y 11 % de estos pacientes manifiestan síntomas antes de los 40 años ⁽⁴⁾, alcanzando afectar al 2% de personas mayores de 65 años o más ⁽³⁾.

La esperanza de vida para los pacientes con enfermedad de Parkinson antes de la levodopa era de 67 años, y la duración promedio de la enfermedad de 9.4 años, periodo que se prolongó a 14 años con en tratamiento a base de levodopa.

Discreta predominancia de la enfermedad en varones, como le demuestra un estudio de cohorte prospectivo en la población italiana de 65 a 84 años que reveló un incremento de 2.13 veces en varones ⁽⁵⁾ y una menor frecuencia en raza negra ⁽¹⁾.

Dentro de los factores genéticos la mayoría de los estudios en gemelos no ha confirmado un aumento del riesgo global de EP en gemelos monocigotos en comparación con gemelos dicigotos ^(6,7), sin embargo, en gemelos con enfermedad iniciada antes de los 50 años, la tasa de concordancia en gemelos monocigotos estaba aumentada significativamente (1,0) en comparación con 0,167 en gemelos dicigotos ^(8,9).

El avance en la enfermedad de Parkinson fue el reconocimiento familiar en las que esta enfermedad se encuentra determinada genéticamente. La primera de estas mutaciones se describió en el gen de la α -sinucleína⁽¹⁰⁾, que se hereda en forma autosómica dominante, otros corresponden al: gen *parkin*⁽¹¹⁾, heredado de forma autosómica recesiva, Park 8 o LRRK2, responsable del 5-6% de los casos familiares y 1-2% de los casos esporádicos de enfermedad de Parkinson⁽¹²⁾.

Factores ambientales: se ha encontrado una asociación negativa entre tabaquismo y el desarrollo de EP^(13,14), otros factores que se ha asociado de manera menos constante son el trabajo en labores agrícolas⁽¹⁵⁾, exposición a pesticidas⁽¹⁶⁾, el consumo del agua de pozo y la vida rural.⁽¹⁷⁾

Patogenia

En la EP, las neuronas dopamínicas nigrales y otras células mueren por factores combinados que incluyen: 1) vulnerabilidad genética (p. ej., procesamiento o plegamiento anormal de sinucleína alfa); 2) estrés oxidativo; 3) disfunción de proteosomas; 4) actividad anormal de cinasa, y 5) factores ambientales

El estrés oxidativo al parecer desempeña un papel importante en las formas esporádicas de la enfermedad de Parkinson. El estrés adicional puede obedecer a defectos en el complejo mitocondrial de la cadena de fosforilación oxidativa en pacientes con enfermedad de Parkinson. También se han descrito las anomalías en el sistema proteosómico en la sustancia negra de casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson. Otros factores que contribuyen a la degeneración selectiva de neuronas dopamínicas en la EP son la fosforilación anormal de proteínas, la activación de microglia, la inflamación de baja magnitud y la apoptosis; cada uno de los factores puede ser objeto de intervención terapéutica.

El examen anatomopatológico macroscópico del cerebro en la enfermedad de Parkinson revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento de melanina oscuro normal del mesencéfalo.

En el examen microscópico hay degeneración de las células dopaminérgicas y la presencia de cuerpos de Lewy (*Lewy bodies*, LB) en las neuronas y procesos remanentes de la parte compacta de la sustancia negra (*substantia nigra pars compacta*, SNpc), otros núcleos del tronco encefálico y regiones como las cortezas temporal, límbica y frontal mediales. Los cuerpos de Lewy tienen una alta concentración de sinucleína alfa y son el rasgo anatomopatológico distintivo del trastorno.

En la actualidad es generalmente aceptado que estas alteraciones anatomopatológicas comienzan en los núcleos olfativos anteriores y en la parte baja del tallo encefálico (núcleos del glosofaríngeo y del vago), con afección del *locus coeruleus* de la porción ascendente del tronco encefálico, núcleo gigantocelular y el rafe, antes de extenderse a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal, el núcleo central de la amígdala y la SNpc. La evolución llega al tálamo y la corteza cerebral. Se ha dicho que la afección de las zonas extranigrales interviene en los aspectos no motores (autonómicos, del sueño, emocionales y cognitivos) y motores que no mejoran con levodopa (como inestabilidad postural, marcha y perturbaciones bulbares) de la enfermedad de Parkinson⁽¹⁹⁾

La consecuencia bioquímica de la pérdida de células dopaminérgicas en la SNpc es una denervación gradual del cuerpo estriado, la principal proyección destinataria para las neuronas con SNpc. Otras regiones blanco de estas neuronas incluyen los núcleos intralaminares y parafasciculares del tálamo, el globo pálido y el núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN). La denervación dopamínica del putamen, que es la porción motora del núcleo estriado, origina muchos de los síntomas motores de la EP. Los síntomas se desarrollan cuando la depleción de dopamina estriatal alcanza 50 a 70% de lo normal.

Diagnóstico. Datos clínicos

Síntomas motores:

Temblor.

Es característico que aparezca en reposo, con una frecuencia de 4 a 6 Hz, suele aumentar con la realización de tareas cognitivas o motoras con otras partes del cuerpo y es suprimido por contracciones musculares voluntarias.

Lo padecen el 85% de las personas afectadas de EP confirmada por necropsia, suele ser unilateral o asimétrico, su amplitud se incrementa con el estrés, los movimientos contralaterales o durante la marcha.

En el miembro superior provoca un movimiento de flexoextensión de la muñeca o de los dedos, recibiendo el nombre de “temblor en cuenta monedas”.

Más del 40% de los afectados de EP tienen un temblor postural y de acción. En algunos estudios se destaca que el temblor es uno de los principales condicionantes de la estigmatización y de la menor apreciación de calidad de vida asociada a EP y para el que la terapia muchas veces no es tan eficaz. Hasta un 10-25% de los pacientes con EP no sufren temblor. Puede afectar a la región facial, pero rara vez a la cabeza o a la voz.

Rigidez.

Se manifiesta como un aumento de la resistencia a la movilización pasiva de un segmento articular. Está presente en todo el recorrido del movimiento, no es velocidad-dependiente y se incrementa cuando el paciente realiza movimientos voluntarios con al extremidad contralateral (signos de Froment). El temblor postural cinético se puede palpar durante la exploración del tono muscular dando lugar al “signo de la rueda dentada”.

Acinesia.

Problema motor más invalidante, los términos hipocinesia, bradicinesia y acinesia reflejan distintas expresiones o grados del mismo problema, hipomimia, hipofonía, micrografía y sialorrea son manifestaciones de la hipocinesia. Disminuye la frecuencia de parpadeo y la persona no bracea adecuadamente al caminar. La marcha se hace lenta, con menor amplitud de paso y, con la evolución, aparecen fenómenos de aceleración involuntaria y bloqueos al inicio o en los giros. La emisión del lenguaje se hace lenta, monótona e hipofónica. Los trastornos deglutorios son tardíos.

Síntomas no motores:

Trastornos psiquiátricos.

Son frecuentes los problemas depresivos y ansiosos, incluso previos al diagnóstico. El 40% de los pacientes con EP sufren depresión a lo largo de la evolución. Pueden sufrir ataques de pánico en los periodos off.

Deterioro cognitivo y demencia.

Bradifrenia y alteraciones atencionales, de las funciones ejecutivas y de la fluencia verbal son mermas cognitivas presentes desde las fases iniciales de la EP, pueden progresar y llegar a afectarse otras funciones cerebrales en grado suficiente para producir demencia en un 20 a 78% de los paciente.

Alteraciones del sueño.

Trastornos de la conducta del sueño REM se presenta con elevada frecuencia (en más de la mitad de los pacientes) e incluso se considera actualmente un síndrome prodrómico de la EP. Scheck et al. (1996) publicaron que casi el 40% de las personas diagnosticadas de trastorno de la conducta del sueño REM acaban padeciendo parkinsonismo tras una media de seguimiento de unos 4 años.

Síntomas autonómicos.

Son comunes los trastornos urinarios en forma de urgencia miccional, nicturia, polaquiuria y en fases avanzadas incontinencia urinaria.

Datos radiológicos

Resonancia magnética:

Cambios estructurales

Secuencias convencionales en T1 y T2 de resonancia magnética muestra la estructura nigral normal en la EP idiopática. Estudios volumétricos T1 de resonancia magnética han fracasado en detectar una reducción en el volumen de nigral en la EP, posiblemente por la dificultad de definir con precisión la frontera de la SN compacta nigral⁽¹¹⁾. Sin embargo, secuencias estándar de RM son valiosas, ya que revelan lesiones estructurales que permiten documentar causas secundarias de parkinsonismo⁽¹⁰⁾.

Secuencias ponderadas en T2 se ven influidas por los aumentos locales en la susceptibilidad magnética cuando está elevado el contenido de hierro en áreas del cerebro. Con este enfoque, Michaeli y col.⁽⁹⁾ han sido capaces de detectar aumento de la susceptibilidad magnética nigral en la EP.

Un avance potencial implica el uso de imágenes de tensor de difusión para determinar la anisotropía fraccional regional dentro de la sustancia negra. En un estudio reciente, la anisotropía fraccional en la sustancia negra se midió en 14 pacientes con EP de novo y 14 voluntarios sanos emparejados por edad y sexo ⁽¹³⁾. Valores Nigrales de anisotropía fraccional se redujeron en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, en comparación con el grupo control. La mayor diferencia entre los 2 grupos se observó en la parte caudal de la sustancia negra. Pacientes con EP fueron distinguidos con 100% de sensibilidad y especificidad de los voluntarios sanos, sobre la base de su valor de anisotropía fraccional en parte caudal de la sustancia negra. Si se confirma en las grandes cohortes de pacientes con EP, estos hallazgos sugieren que la difusión de imágenes de tensor podría ser útil para apoyar el diagnóstico de la EP ⁽¹⁰⁾.

Dentro de la literatura internacional los hallazgos de imagen en RMN en secuencias convencionales, descritos para Enfermedad de Parkinson son:

- ❖ Menor volumen relativo de la SNpc, que pierde su hiperseñal normal
- ❖ SNpc con presencia de fofo parcheados de hiperseñal correspondiendo a gliosis
- ❖ Hiperintensidad en T2 SNr
- ❖ Hipointensidad de globo pálido ⁽¹⁴⁾

SPECT y PET

Aportan datos acerca del sistema dopaminérgico presináptico el cual está alterado en la mayoría de parkinsonismos degenerativos y que, mientras en la EP la marcación de receptores de DA es normal, ésta encuentra disminuida en la AMS y en la PSP. Ninguna de estas técnicas puede ser considerada actualmente como biomarcador de la EP.

Ecografía transcreal

En paciente con EP se detecta una hiperecogenicidad en el mesencéfalo, sobre todo en el lado contralateral al hemicuerpo más afectado, se puede observar en forma precoz, corresponde probablemente a depósitos de hierro. Se incrementa según pase el tiempo, por lo que no parece ser un buen marcador de progresión. Es válida para diferenciar la EP de la AMS y la PSP, donde la ecogenicidad del mesencéfalo es normal. Estudios recientes le restan especificidad porque también se ha observado esta alteración en el 135 de los controles y en el 40% de paciente depresivos.

Datos analíticos y genéticos

Analítica general:

Se justifica ante la presencia de un parkinsonismo y con el objetivo fundamental de descartar la presencia de alteraciones sistémicas que pueden provocar esta clínica.

Estudio genético:

En general, cabe destacar que en la EP genética ninguna mutación tiene una penetrancia alta y que la expresividad es variable. En formas de inicio temprano y con antecedentes familiares la probabilidad de encontrar mutaciones es más elevada

Las alteraciones más frecuentes en nuestro medio son las asociadas a mutaciones en el gen de la parkina (PARK 2) en, aproximadamente, el 15% de las formas familiares y, sobre todo, la más recientemente descrita en el gen LRRK2, que se encuentra mutada en, aproximadamente, el 10% de las formas familiares y en el 6% de las formas esporádicas.

Además esta mutación produce un cuadro de EP típica, de inicio en edades medias y que responde a la levodopa.

Actualmente no existe una norma general para el uso de pruebas genéticas en la EP, el consejo genético debe aplicarlo de forma individualizada.

Otras pruebas

Gammagrafía cardíaca

La captación de ¹²³I-metayodobenzilguanidina en la gammagrafía cardíaca está disminuida desde fases precoces en la EP, de forma similar a lo que ocurre en la enfermedad con cuerpos de Lewy, indicando una disfunción simpática posgangliónica miocárdica. Esta prueba permite, según distintos estudios, diferenciar la EP de controles, AMS, PSP o parkinsonismo vascular en las que su resultado es normal.

Pruebas de olfato

Los pacientes con EP frecuentemente sufren hiposmia o anosmia de forma precoz e incluso se postula que puede preceder al inicio de los síntomas motores, lo que concuerda con el hallazgo de una degeneración en el bulbo olfatorio en los estadios más iniciales de la enfermedad. Se postula que las pruebas clínicas que valoran la capacidad olfativa permiten diferenciar personas con EP de controles y, aunque con menor sensibilidad y especificidad, también de otros parkinsonismos.

Estudios del sueño

En caso de trastorno de la conducta del fase REM, la polisomnografía constata actividad muscular durante este período, cuando en condiciones normales tendría que haber atonía. Sin embargo este trastorno es frecuente también en la AMS y en otras enfermedades neurodegenerativas.

Pruebas farmacológicas

Que la clínica mejore tras la introducción de un tratamiento con levodopa es un criterio de apoyo al diagnóstico de EP.

Un test agudo con levodopa oral (125-275mg) o con apomorfina subcutánea (1.5-5mg); estimándose como respuesta favorable aquella que supone una mejoría de, al menos, un 30%, de la puntuación en la escala UPDRS, los valores de los test agudos son de, aproximadamente, un 70% de sensibilidad y un 75-80% de especificidad.

Criterios diagnósticos

Usualmente, el diagnóstico se establece a partir de la historia y la exploración, así como una respuesta favorable y mantenida a la levodopa, y el haber descartado otros parkinsonismos.

Varios expertos han formulado diferentes criterios diagnósticos. Los más comúnmente empleados con la actualidad son los propuestos por la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank:

| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK |
|--|
| DIAGNÓSTICO DE PARKINSONISMO |
| Bradicinesia |
| Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Rigidez muscular• Temblor de reposo de 4.6 Hz• Inestabilidad postural no debida a alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva |
| DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON |
| - Historia de ictus repetidos con progresión escalonada |
| - Historia de traumatismo craneal repetido |
| - Historia de encefalitis y / o crisis oculógiras |
| - Tratamiento neuroléptico o con depletores de monoaminas |
| - Más de un familiar afectado |
| - Remisión sostenida |
| - Manifestaciones estrictamente unilaterales después de 3 años |
| - Parálisis supranuclear de la mirada |
| - Signos cerebelosos |
| - Alteración autonómica precoz y grave |
| - Demencia grave precoz |
| - Signo de Babinski |
| - Tumor cerebral o hidrocefalia |
| - Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción) |
| - Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina u otra neurotóxina |
| CRITERIOS ADICIONALES DE APOYO (se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva) |
| ❖ Inicio unilateral |
| ❖ Presencia de temblor de reposo |
| ❖ Afectación progresiva |
| ❖ Asimetría persistente |
| ❖ Respuesta excelente a la levodopa (del 70 al 100%) |
| ❖ Corea grave inducida por levodopa |
| ❖ Respuesta a la levodopa durante 5 años o más |
| ❖ Curso clínico de 10 o más años |

Datos clínicos más útiles en diferenciar la EP de otros parkinsonismos son la presencia de:

- Caídas precoces
- Pobre espuesta a la levodopa
- Simetría en las manifestaciones motoras
- Ausencia de temblor
- Disfunción autonómica precoz

En ocasiones, para concluir el diagnóstico hay que esperar a que el avance de la enfermedad haga más evidente la clínica. Es importante descartar la exposición a fármacos que pueden producir parkinsonismo, recoger la presencia de datos clínicos que pueden orientar el diagnóstico de otros parkinsonismos y establecer la forma de inicio y la progresión de la sintomatología

| FARMACOS QUE PRODUCEN PARKINSONISMO | |
|---|---|
| Actividad | Principios activos |
| Neurolépticos | Haloperidol, tiaprida, pimozida, clorpromazina, flufenazina, flupentixol, risperidona, olanzapina |
| Bloqueadores de dopamina empleados en trastornos digestivos | Metoclopropamida, veraliprida, cleboprida |
| Bloqueadores de dopamina empleado en vértigo y ansiedad | Sulpirida, tietilperazina, trimetazidina |
| Otros bloqueadores de dopamina | Tetrabenazina |
| Bloqueadores de los canales de calcio | Flunaricina, cinaricina Nifedipino, diltiazem, verapamilo |
| Moduladores amino | Litio |
| Antiarrítmicos | Amiodarona, procaína, mexiletina |
| Antidepresivos | Fluoxetina y otros |
| Inmunosupresores | Ciclosporina, bisulfano, citarabina, vincristina |
| Otros | Valproato, fenitoína, buspirona, petidina, captopril |

Diagnóstico diferencial

La entidad con la que se plantea mayor frecuencia de diagnóstico diferencial es: temblor esencial. En esta enfermedad, los antecedentes familiares son muy frecuentes y se caracterizan por la presencia de temblor postural, bilateral, experimenta mejoría tras la ingesta de alcohol.

Es también de interés establecer el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos: AMS, PSP o la DCB, no porque exista una clara diferenciación actual en la actitud terapéutica, sino por su diferente pronóstico. En este caso las pruebas que más apoyo pueden ofrecer son, la RM o técnicas de SPECT/PET con un marcaje del sistema DA postsináptico ⁽¹⁸⁾.

PARKINSONISMOS ATÍPICOS O PARKINSONISMOS PLUS

Estudios anatomopatológicos han indicado que hasta el 35% de los pacientes diagnosticados clínicamente de EP presentan en la autopsia un trastorno diferente fundamentalmente: parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Alzheimer (EA), atrofia multisistémica (AMS) y enfermedad vascular⁽²⁰⁾

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

Es el más común de los parkinsonismos atípicos⁽²¹⁻²²⁾. Fue descrita por primera vez como una entidad clínico-patológica por Steele y col en 1964⁽²³⁾. Clínicamente se presenta en la parte media a finales de la vida con caídas importantes, parálisis supranuclear de la mirada vertical, parálisis pseudobulbar, parkinsonismo que responde a levodopa, trastornos cognitivos frontales^(24,25).

Neuropatológicamente, se caracteriza por la presencia de ovillos neurofibrilares en las neuronas y células gliales en área de ganglios basales y tronco cerebral.⁽²⁶⁾ Los ovillos neurofibrilares son agregados anormales de proteína tau. Por lo que PSP se considera una “taupatía”.

Epidemiología

PSP presenta una prevalencia de 5 a 6 casos por 100000. Incidencia de PSP de 0.3 a 1.1 por 100 000. Un estudio, Olmsted Country, Minnesota, retrospectivo y con la aplicación de criterios normalizados, presenta una incidencia de 0.3 a 1.1 por 100 000 entre los 60 y 99 años. Es más frecuente en poblaciones europeas y norteamericanas.

La incidencia aumenta con la edad, el promedio de edad de comienzo se sitúa en el séptimo decenio de la vida. La supervivencia media publicada varía entre 5.3 y 9.7 años; el periodo de supervivencia confirmado anatomopatológicamente llega a los 18 años⁽²⁷⁾.

Fenomenología clínica

Características motoras

En fases iniciales, la PSP comparte con los demás parkinsonismos la bradicinesia, rigidez, hipomimia facial, hipofonía y la inestabilidad postural. Sin embargo cuando llega a sus estadios intermedios es singular por su combinación de intensa limitación de la mirada vertical, sacadas oculares hipométricas, mala fijación visual con ondas cuadradas en el electrooculograma, contracción tónica de los músculos faciales con pliegues nasolabiales profundos, disartria espástica o atáxica, intensa disfagia faríngea, inestabilidad postural desproporcionada con respecto a otros signos parkinsonianos y rigidez de nuca también desproporcionada con la de las extremidades, a menudo con una postura erecta o en retroflexión. Además respuesta mínima a los fármacos dopaminérgicos, ausencia casi completa de temblor en reposo y un cuadro motor relativamente simétrico. PSP inicial es sutil y no característica.

Presentan inestabilidad postural con caídas no relacionados con obstáculos como manifestación inicial, esta aparece como primer síntoma en el 60% ⁽²⁸⁾. La alteración inicial o única de la marcha puede ser un “bloqueo” o “apraxia” intensa de la marcha sin rigidez ⁽²⁹⁾ y aparece al inicio en un 11%, pero en un término medio de 4 años esta presente en la mayoría de los pacientes ⁽³⁰⁾.

Los siguientes síntomas más comunes en la presentación de la PSP son la disartria y alteraciones del comportamiento. Disartria: suele comenzar como hipofonía inespecífica, y adquiere pronto cualidades espásticas o atáxicas ⁽³¹⁾. La disfagia es una causa importante de morbimortalidad y aparece en etapas tardías en un 18% en los primeros 2 años.

Alteraciones en el comportamiento: los primeros inducen retraimiento social y apatía, irritabilidad y se pueden extender posteriormente a demencia frontal en la PSP avanzada ⁽³²⁾. La característica paresia de la mirada hacia abajo aparece relativamente tarde.

El temblor aparece en el 5-10% de los pacientes en las fases iniciales. Se observa temblor de acción o postural en el 25% de los casos. La rigidez de las extremidades y la bradicinesia distal son leves en relación con la rigidez axial. La apraxia y distonía de las extremidades afectan a una minoría de pacientes, son leves y asimétricas ⁽³³⁾.

Movimientos oculares

La pérdida de la amplitud de la mirada vertical hacia abajo, aunque relativamente específica de la PSP, está con frecuencia ausente hasta las últimas fases de la enfermedad y, de hecho, a menudo es superada, por la limitación de la mirada vertical hacia arriba. El seguimiento ocular, y la mirada refleja es la que menos, y más tarde, se afectan de manera respetiva.

En sus fases iniciales presenta un retraso de la iniciación de las sacadas oculares, la lentificación de los movimientos sacádicos verticales ⁽³⁴⁾, la alteración del nistagmo optocinético en el plano vertical, la ausencia de fenómeno de Bell, una convergencia deficiente y tenues ondas cuadradas en el electrooculograma evidentes sólo durante la fijación en una linterna distante en una habitación oscura ⁽³⁵⁾. Este último dato tiene una sensibilidad próxima al 100% ⁽³⁶⁾ aunque poca especificidad.

Otro signo ocular sensible pero inespecífico es la pérdida de la capacidad para suprimir voluntariamente el nistagmo producido por el reflejo vestibuloocular ⁽³⁷⁾.

La inhibición del elevador del párpado, la inhibición del cierre del párpado o el blefaroespasma aparecen en un tercio aproximadamente de los pacientes y pueden producir ceguera funcional. La frecuencia lenta de parpadeo de la PSP, a menudo inferior a 5 por minuto, puede originar sequedad de la conjuntiva con inflamación y lagrimeo ⁽³⁸⁾.

Trastornos conductuales

La disfunción clínica del lóbulo frontal en la PSP a menudo supone la pérdida cognitiva más discapacitante y puede progresar rápidamente. Las alteraciones del comportamiento fueron el síntoma inicial de la PSP en el 22% ⁽³⁹⁾, síntoma que finalmente produjo discapacidad al menos en el 80% de los casos ⁽³³⁾.

En la PSP, la apatía, la lentitud mental y el deterioro de las funciones ejecutivas son constantes ⁽⁴⁰⁾. La risa pseudobulbar y el llanto son manifestaciones frecuentes en la PSP, incluso como síntoma de presentación.

Disautonomía

En la PSP es escasa o inexistente, no se ha descrito arritmias ventilatoria ni déficit termorreguladores. Siendo frecuentes la incontinencia urinaria, el estreñimiento y disfunción eréctil. ⁽²⁷⁾

Subtipos clínicos

Se ha descrito dos subtipos clínicos de PSP ⁽⁴¹⁾

La forma principal, denominada “de Steele-Richardson-Olszewski”: comprende la mitad aproximadamente de todos los casos confirmados por la autopsia ⁽⁴²⁾. Presenta un comienzo precoz de caídas, paresia de la mirada vertical y deterioro cognitivo

Otra forma, “PSP y parkinsonismo”, representa un tercio aproximadamente de los casos de PSP y es asimétrica, con temblor y una buena respuesta a levodopa pero transitoria.

La sexta parte restante de los casos no se ajusta a ninguno de los síndromes.

Pruebas diagnósticas:

Resonancia magnética

Los signos de la PSP en la RM, a menudo no se observan en las primeras fases:

- ❖ Atrofia mesencefálica: especialmente en la región dorsal
- ❖ Dilatación del tercer ventrículo, sobre todo en la región posterior
- ❖ Alteración de la señal en la sustancia gris periacueductal, indicativa de gliosis
- ❖ Signos del “ojo de tigre”, en el que aparece una señal baja indicativa de depósito de hierro en forma de V cuyos brazos son las porciones medial y lateral del putamen, dejando una región central normal ⁽⁴³⁻⁴⁷⁾.
- ❖ Adelgazamiento de la placa cuadrigeminal, sobre todo en su parte superior, en RM sagital ⁽⁴⁴⁾
- ❖ “signo de la mañana gloriosa”, en la que el margen lateral del tegmento del mesencéfalo tiene una cóncava y no convexa apariencia como resultado de la atrofia en el cerebro medio del tegmento ⁽⁴⁸⁾
- ❖ “signo del colibrí”, en el que la forma de la atrofia del cerebro medio rostral y medio sagital hacen al forma de un colibrí ⁽⁴⁹⁾

Estudios longitudinales de RM muestran una tasa de atrofia cerebral y expansión ventricular del 1.3% y 0.7% por año en comparación con el 0.4% y 1.8% de los sujetos control ⁽⁵⁰⁾

Imágenes funcionales:

SPECT con HMPAO (tomografía computarizada de emisión de fotón único, hexametilpropileneamina oxima) muestra una hipoperfusión frontal superior relativamente simétrica y alteraciones variables en los ganglios basales ⁽⁵¹⁾.

La ERM (espectroscopia por resonancia magnética) muestra una reducción del cociente n-acetil.aspartato/creatina en el globo pálido de la PSP ⁽⁵²⁾.

La tomografía de emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa, pone de manifiesto la pérdida de captación del trazador en un grado similar en el caudado y en el putamen.

Criterios diagnósticos

Su especificidad es del 96%. Los criterios clínicos “probables” con una gran especificidad necesaria para un intento de tratamiento y criterios “posibles” suficientemente sensibles para su uso en un estudio de prevalencia ⁽⁵³⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS PARA PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA. CRITERIOS DEL NINDS-SPSP

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN OBLIGATORIOS |
|--|
| “Posible” parálisis supranuclear progresiva |
| ❖ Trastorno gradualmente progresivo |
| ❖ Edad de inicio > 40 años |
| ❖ Cualquier de: |
| ❖ --- parálisis supranuclear vertical (mirada hacia arriba o hacia abajo) o |
| ❖ --- lentitud de los sacádicos verticales e inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año de inicio de la enfermedad |
| ❖ Sin pruebas de otras enfermedades que puedan explicar las características progresivas, como lo indican los criterios de exclusión obligatorios |
| “Probable” parálisis supranuclear progresiva |
| ❖ Trastorno gradualmente progresivo |
| ❖ Edad de inicio > 40 años |
| ❖ Parálisis supranuclear vertical (mirada hacia arriba o hacia abajo) e inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año de inicio |
| ❖ Sin pruebas de otras enfermedades que puedan explicar las características progresivas, como lo indican los criterios de exclusión obligatorios |
| Criterios de exclusión obligatorios |
| ❖ Historia reciente de encefalitis |
| ❖ Síndrome del miembro ajeno, déficit sensitivos corticales, atrofia frontal o temporoparietal focal |
| ❖ Alucinaciones o delirios no relacionados con la terapia dopaminérgica |
| ❖ Demencia cortical del tipo Alzheimer |

| |
|---|
| ❖ Características cerebelosas tempranas prominente |
| ❖ Disautonomía inexplicable temprana prominente (marcada hipotensión y trastornos urinarios) |
| ❖ Signos parkinsonianos asimétricos graves |
| ❖ Pruebas neurorradiológicas de anomalía estructural importante |
| ❖ Enfermedad de Whipple, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa, cuando está indicada |
| CRITERIOS DE SOPORTE |
| ❖ Acinesia o rigidez simétricas, proximal más que distal |
| ❖ Postura cervical anormal, especialmente retrocolis |
| ❖ Respuesta escasa o ausente a la levodopa |
| ❖ Disfagia y disartria tempranas |
| ❖ Inicio temprano de deterioro cognitivo que incluye, por lo menos, dos de los siguientes: |
| ❖ --- apatía |
| ❖ ---deterioro del pensamiento abstracto |
| ❖ ---disminución de la fluencia verbal |
| ❖ ---uso de conducta de imitación |
| ❖ ---signos de liberación frontal |

ATROFIA MULTISISTÉMICA

En 1969, Graham y Oppenheimer⁽⁵⁴⁾ introdujeron el término atrofia de múltiples sistemas (AMS) para combinar las entidades de la degeneración estriatonigral, ataxia olivopontocerebelosa, y el síndrome de Shy-Drager.

Se caracteriza por una combinación variable de disfunción autonómica, parkinsonismo con poca respuesta a la levodopa, ataxia cerebelosa, y síntomas piramidales. Las características patológicas incluyen pérdida neuronal en los ganglios basales, cerebelo, protuberancia, núcleos olivar inferior y médula espinal acompañada de gliosis.

20 años después de la introducción de AMS, abundantes inclusiones citoplasmáticas gliales (ICG) de filamentosos arginofóricos se describe como la característica patológica de la enfermedad⁽⁵⁵⁾.

El hallazgo de una alfa-sinucleína fibrilar mal plegada, hiperfosforilada, como componente principal de las ICG permite clasificar a la AMS como una alfa-sinucleinopatía, junto con la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, y ha determinado sustancialmente la dirección de la investigación sobre su patogénesis⁽⁵⁶⁾.

Los avances en el reconocimiento clínico han llevado a una revisión de los criterios diagnósticos en 2008, incluyendo, por primera vez, las características de neuroimagen⁽⁵⁷⁾.

Epidemiología y pronóstico

Cuenta con una incidencia anual estimada de aproximadamente 0,6 por 100 000 por año, alcanzando el 3 por 100 000 por año en la población mayor de 50 años. La prevalencia varía desde 1,9 hasta 4,9 por cada 100 000 habitantes ^(58,59).

En 221 pacientes con AMS probable en el registro multicéntrico de la red de competencia alemana en la enfermedad de Parkinson, la edad media de inicio fue de 60 años, y ambos sexos se ven afectados por igual ⁽⁶⁰⁾. La media de supervivencia oscila entre 7 y 9 años después de la presentación clínica inicial.

Un estudio de la historia natural realizada por el Grupo de Estudio Europeo de AMS indica un predominio de rasgos parkinsonianos en el 58% de los pacientes (AMS- subtipo P) o ataxia cerebelosa en el 42% de los pacientes (AMS-subtipo C) en una cohorte de 50 pacientes en ocho centros de Europa ⁽⁶¹⁾.

AMS-P por lo general progresa mucho más rápidamente que la enfermedad de Parkinson ⁽⁶²⁾. Como se indica en un estudio realizado por Sullivan y sus colegas ⁽⁶³⁾, muchos hitos de discapacidad acumulada a lo largo de un corto período de tiempo en el AMS define el mal pronóstico de la enfermedad.

Presentación clínica

Los pacientes presentes con una combinación heterogénea de falla autonómica, disfunción urogenital, ataxia cerebelosa, rasgos parkinsonianos, y signos piramidales.

Una encuesta de la presentación clínica de AMS en Europa fue proporcionada por el Registro de la EMSA ^(64,65), que incluyó 437 pacientes de 19 centros de diez países, este estudio indica una distribución uniforme de la enfermedad en toda Europa con una presentación similar de los síntomas listados entre todos los centros implicados, con disfunción urinaria (83%) siendo más común que la desregulación ortostática sintomática (75%) y parkinsonismo (87%), siendo más común que la ataxia cerebelosa (64%).

El diagnóstico definitivo se basa en la evidencia neuropatológica de las ICG, en asociación con la degeneración olivopontocerebelosa estriatonigral o ataxia ⁽⁶⁶⁾.

Características neuroradiológicas

Resonancia magnética nuclear

- ❖ Atrofia de la protuberancia o el cerebelo: es típico, en particular en la variante de la atrofia olivopontocerebelar.
- ❖ El signo de la “cruz” ⁽⁶⁷⁾. Este signo imagenológico refleja por lo tanto degeneración de las neuronas pontinas y de las fibras transversas pontocerebelosas en varios tipos de atrofia olivopontocerebelosas independientemente del proceso patológico subyacente ⁽⁶⁸⁾.
- ❖ Signo de la “hendidura putaminal”: reflejaría depósito excesivo de hierro y atrofia putaminal ⁽⁶⁹⁾.

- ❖ Baja intensidad de señal en T2 a nivel del putamen, pero este hallazgo no es específico⁽⁶⁸⁾.
- ❖ Atrofia putaminal
- ❖ Atrofia cerebelosa (vermis y los hemisferios del cerebelo)
- ❖ Atrofia cerebral (mesencéfalo, protuberancia, y el bulbo raquídeo)
- ❖ Intensidad de señal anormal en los cerebelosos medios pedúnculos⁽⁷⁰⁾.

CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE ATROFIA MULTISISTÉMICA. SEGUNDA DECLARACIÓN DE CONSENSO SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA ATROFIA MULTISISTÉMICA (2008)

| CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ATROFIA MULTISISTÉMICA DEFINITIVA |
|---|
| 1. Sostenida por necropsia con hallazgos neuropatológicos de extensas y abundantes inclusiones citoplasmáticas gliales alfa-sinucleína positivas en el sistema nervioso central en asociación con cambios neurodegenerativos en las estructuras estriatonígricas u olivopontocerebelosas |
| CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICOS DE ATROFIA MULTISISTÉMICA PROBABLE |
| Una enfermedad esporádica y progresiva del adulto (>30 años) caracterizada por: |
| I. Insuficiencia autónoma que comprende incontinencia urinaria (con disfunción eréctil en los hombres) o una caída ortostática de la presión arterial dentro de los 3 minutos después de ponerse de pie de, por lo menos, 30 mmHg de presión sistólica o 15 mmHg de presión diastólica y |
| II. Parkinsonismo que responde poco a la levodopa (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o |
| III. Síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de los miembros o disfunción oculomotora cerebelosa) |
| CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ATROFIA MULTISISTÉMICA POSIBLE |
| Una enfermedad esporádica y progresiva del adulto (>30 años) caracterizada por: |
| 1. Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o |
| 2. Síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de los miembros o disfunción oculomotora cerebelosa) y |
| 3. Por lo menos una característica sugestiva de disfunción autónoma (urgencia miccional, polaquiuria o evacuación vesical incompleta no explicables de otro modo, disfunción eréctil en los hombres, disminución ortostática importante de la presión arterial que no cumple el nivel requerido en la atrofia multisistémica probable) y |
| 4. Por lo menos una de la características adicionales siguientes: |
| A. Atrofia multisistémica de tipo P o C posible |
| <ul style="list-style-type: none"> • Signo de Babinski con hiperreflexia • Estridor |
| B. Atrofia multisistémica de tipo P posible |
| <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo rápidamente progresivo • Mala respuesta a la levodopa • Inestabilidad postural dentro de los 3 años del inicio motor |

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de la extremidades o disfunción oculomotora cerebelosa |
| <ul style="list-style-type: none"> • Disfagia dentro de los 5 años del inicio motor |
| <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia en la RM de putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipometabolismo en le PET con FDG en putamen, tronco encefálico y cerebelo |
| <p>C. Atrofia multisistémica de tipo C posible</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo (bradicinecia y rigidez) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia en la RM de putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipometabolismo en le PET con FDG en putamen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Denervación dopaminérgica nigroestriada presináptica en la SPECT o la PET |

FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

Cuerpos de Lewy neocorticales se encuentran en aproximadamente el 20% al 35% de las personas mayores que tienen demencia ⁽⁷¹⁾ y no se producen comúnmente en los cerebros normales

Demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es considerada la segunda causa más común de demencia neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer (EA) ⁽⁷²⁾.

En 1996, los criterios de consenso para el diagnóstico clínico de DCL fueron propuestos uno o dos de las principales características siguientes: alucinaciones visuales (AV) completamente formados recurrentes, parkinsonismo y la cognición fluctuante ⁽⁷³⁾.

Funciones neuropsicológicas

Las demencias de la DCL y EA son similares en el inicio insidioso y curso progresivo ⁽⁷⁴⁾ mayor déficit en la atención y la percepción visual en la DCL ⁽⁷⁴⁾

Los déficits de orden superior de procesamiento visual en la DCL es un hallazgo atribuible a la lentitud del parkinsonismo motor asociado ⁽⁷⁴⁾.

Los déficits perceptivos evidentes en la DCL puede ser responsable de algunos errores de percepción y delirante identificación errónea

Los movimientos oculares sacádicos reflexivos responsables para la reposición de la fóvea muestran un mayor deterioro de la DCL ⁽⁷⁵⁾

El flujo sanguíneo regional se demuestra que es menor en las regiones occipitales en la DCL ⁽⁷⁶⁾.

Dificultades de memoria, cuando está presente en la DCL temprana, parecen ser bastante leve y estar en contraste directo con el trastorno amnésico pronunciada de la Enfermedad de Alzheimer ⁽⁷⁷⁾

Síntomas motores espontáneos de parkinsonismo

Los signos parkinsonianos deben ser espontáneos y no atribuibles a los neurolépticos ⁽⁷³⁾.

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson (EP) y la DCL se asocia más a menudo con la rigidez y la bradicinesia que el temblor ⁽⁷⁸⁾

La inestabilidad postural / y la dificultad para la marcha se sobrerrepresentan en la DCL y demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP) en comparación con la EP ⁽⁷⁹⁾, y esto ha llevado a algunos a especular que los signos extrapiramidales asociados con la demencia puede tener una base dopaminérgica y una base no dopaminérgica.

En general, el parkinsonismo asociado con DCL suele ser menos severo que el observado en la EP o Parkinson demencia, al menos inicialmente. El temblor, bradicinesia y la rigidez tienden a ser más simétrica que asimétrico, y el temblor tiende a ser máximo con la postura / acción.

Alucinaciones visuales (AV)

En la DCL son completamente formadas y detalladas, con objetos en 3 dimensiones, personas o animales que no son atribuibles a la distorsión de la percepción o la ilusión ⁽⁷⁴⁾.

Los pacientes que tienen DCL con alucinaciones auditivas suelen experimentar AV, pero rara vez se presentan alucinaciones auditivas en los pacientes que no tienen AV ⁽⁸⁰⁾.

Alucinaciones en el DCL no están asociados con la dosis de levodopa o la presencia de "on" y "off".

AV se ha documentado que ocurren en 59% a 85% de las autopsias confirmados por muestras de DCL y en un 11% al 28% de las autopsias confirmados por muestras de enfermedad de Alzheimer (EA) ⁽⁷²⁾.

Los estudios de autopsia revelan que las AV es más probable que se produzcan a principios del curso de DCL, mientras que tienden a ocurrir en las etapas avanzadas de la EA. ⁽⁷²⁾

La causa subyacente de las alucinaciones más probable es que se asocien con la severa reducción de acetilcolina en la DCL, pero otros sistemas de neurotransmisores pueden tener un papel de aportación, incluyendo la dopamina y la serotonina.

Fluctuaciones

Las fluctuaciones de la DCL se asemejan a las señales de delirio, sin factores precipitantes identificables de estos cambios de estado mental. Este fenómeno implica una creciente y menguante alteración de la cognición, las habilidades, y la excitación.

Ha sido descrito como variable de la atención, lenguaje incoherente, hipersomnolencia, la conciencia alterada de los alrededores, mirando al vacío, o parecer "cristal" o "apagado".

La utilidad de esta característica clínica principal ha sido muy criticada.

Cuatro elementos diferencian significativamente la DCL de la EA, incluyendo (1) somnolencia durante el día y el letargo, (2) dormir en el día de 2 horas o más, (3) mirando hacia el espacio durante largos períodos, y (4) cuando un flujo de las ideas parece desorganizado, confuso, o no lógico. La presencia de tres o cuatro características de este compuesto en el 63% de los pacientes con DCL

Somnolencia diurna excesiva

Los pacientes que tienen DCL suelen tener somnolencia durante el día. En una muestra de referencia clínica de 78 pacientes con DCL temprana que se sometieron a una polisomnografía durante la noche, aproximadamente tres cuartas partes de la muestra tuvo un importante número de despertares que no corresponde a la medicación, movimientos periódicos de extremidades durante el sueño o apnea del sueño ⁽⁸¹⁾.

Trastorno de la conducta durante el sueño REM

La pérdida de la atonía muscular normal durante el movimiento ocular rápido (REM) se refiere a la parasomnia del trastorno conductual del sueño REM (RBD). Puede variar desde el tono muscular elevado a complejas secuencias de comportamiento, tales como pantomima de diversas actividades que pueden ser moderadas o vigorosas ⁽⁸²⁾. El mecanismo fisiopatológico de la presunta RBD implica un daño a formación reticular pontino-medular descendente o núcleo sublaterodorsal que conduce a una pérdida de la inhibición del sueño REM normal de la médula espinal, las motoneuronas alfa ⁽⁸⁴⁾.

En los seres humanos, la evidencia polisomnográfico de sueño REM sin atonía se considera el sustrato electrofisiológico de RBD y se encuentra en pacientes con o sin una RBD ⁽⁸⁴⁾.

El inicio estimado de RBD por lo general precede a la aparición de la demencia, AV, y parkinsonismo muchos años y a menudo décadas (rango 6 meses a 55 años) ⁽¹⁹⁾.

Disautonomía

Alteraciones autonómicas más comunes en DCL: hipotensión ortostática y la sensibilidad del seno carotídeo ⁽⁸⁶⁾.

La frecuencia de los síntomas urinarios y el patrón de pérdida de sudor en la DCL fue comparable a la de la EP, pero mucho menos que en MSA.

Resonancia magnética

Estudios de resonancia magnética en la DCL son más bien raros, probablemente porque no muestran cambios peculiares de señal o atrofia localizada que puedan apoyar el diagnóstico:

- ❖ Atrofia cerebral: en la DCL es menos acentuado que en los paciente con enfermedad de Alzheimer con la preservación particular de estructuras mesiales temporales, incluyendo la amígdala, hipocampo, parahipocampo y circunvolución dentaria.
- ❖ Volumen total del cerebro: no es significativamente diferente en los pacientes con demencia vascular, DCL, pero la sustancia blanca e hiperintensidades en los ganglios basales en T2 son más frecuentes y extensos en paciente con demencia vascular que en los pacientes con DCL. Hipoperfusión occipital se ha demostrado en la DCL.
- ❖ Atrofia del lóbulo occipital: presente en la DCL, pero también en la Enfermedad de Parkinson

CRITERIOS CLINICOS DIAGNÓSTICOS REVISADOS DE DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY. TERCERA COMUNICACIÓN EL CONSORCIO SOBRE DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY (2005)

| |
|--|
| CARACTERÍSTICA CENTRAL (esencial para un diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy posible o probable) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Demencia definida como deterioro cognitivo progresivo suficiente para interferir con la función social u ocupacional normal |
| <ul style="list-style-type: none"> • El deterioro prominente o persistente de la memoria no necesariamente aparece en los estadios iniciales, pero con frecuencia, se evidencia con la progresión |
| <ul style="list-style-type: none"> • Los déficit en pruebas de atención, función ejecutiva y capacidad visoespacial pueden ser especialmente marcados |
| CARACTERÍSTICAS CENTRALES (dos características centrales son suficientes para un diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy probable; una para demencia con cuerpos de Lewy posible) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas en atención y estado de alerta |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones visuales recurrentes por lo general bien formadas y detalladas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Características espontáneas de parkinsonismo |
| CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS (cuando se presentan una o más de éstas en presencia de una o más características centrales, se puede hacer un diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy probable. En ausencia de cualquier características central, una o más características sugestiva es suficiente para la demencia con cuerpos de Lewy posible. No se debe diagnosticar una demencia con cuerpos de Lewy probable sobre la base de las características sugestivas aisladas) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de conducta de sueño REM |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad grave a los neurolepticos |
| <ul style="list-style-type: none"> • Baja captación del transportador de dopamina en los ganglios basales demostrada |

| |
|--|
| por SPECT o PET |
| CARACTERÍSTICAS DE SOPORTE (habitualmente presentes, pero no se ha probado su especificidad diagnóstica) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Caídas repetidas y síncope • Pérdida inexplicable transitoria de la conciencia • Disfunción autónoma grave (hipotensión ortostática, incontinencia urinaria) • Alucinaciones en otras modalidades • Delirios sistematizados • Depresión • Conservación relativa de las estructuras del lóbulo temporal en la TC/RM • Captación baja generalizada en estudio de perfusión de SPECT/PET con actividad occipital reducida • Gammagrafía miocárdica con MIBG anormal (baja captación) • Actividad prominente de ondas lentas en el EEG con ondas agudas transitorias del lóbulo temporal |
| ES MENOS PROBABLE UN DIAGNOSTICO DE DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY |
| <ul style="list-style-type: none"> • En presencia de enfermedad cerebrovascular evidente por signos neurológicos focales o en imágenes encefálicas • En presencia de cualquier otra enfermedad física o trastornos encefálicos suficientes para explicar en parte o en su totalidad el cuadro clínico • Cuando el parkinsonismo sólo aparece por primera vez en un estadio de demencia grave |
| SECUENCIA TEMPORAL DE LOS SÍNTOMAS |
| <p>Se debe diagnosticar una demencia con cuerpos de Lewy cuando la demencia aparece antes que el parkinsonismo (cuando está presente) o simultáneamente con él. La expresión demencial de la enfermedad de Parkinson debe utilizarse para describir la demencia que ocurre en el contexto de una enfermedad de Parkinson bien establecida. En una circunstancia práctica, se debe utilizar el término que sea más apropiado para la situación clínica, y, a menudo, son útiles expresiones genéricas como enfermedad con cuerpos de Lewy. En los estudios de investigación en los que se debe hacer una distinción entre demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson, se sigue recomendando la regla existente de 1 año entre el inicio de la demencia y el parkinsonismo en la demencia con cuerpos de Lewy. La adopción de otros períodos temporales simplemente confunde la acumulación de datos o la comparación entre los estudios. En otras circunstancias experimentales que pueden incluir estudios clinicopatológicos y ensayos clínicos, ambos fenotipos clínicos pueden ser considerados en conjunto bajo categorías tales como enfermedad con cuerpos de Lewy o alfasinucleinopatías</p> |

DEGENERACION CORTICOBASAL (DCB)

Descrita por primera vez en 1968 por Rebeiz y cols en su artículo titulado “Degeneración corticodentadonígrica con acromasia neuronal”

La DCB constituye el 0.9% de los pacientes observados en consultas especializadas de trastornos del movimiento.

En la población general es el 4 a 6% del número de los que presentarán parkinsonismos

La incidencia de DCB sería de 0-62 -0.92/100000 habitantes y año. En base a una supervivencia media de 7.9 año.

Prevalencia de 4.9-7.3/100000 habitantes.

Características clínicas

Las principales manifestaciones clínicas consideran características de la CDB incluyen rigidez progresiva y apraxia asimétrica, con otros hallazgos que sugieren alteraciones adicionales corticales (por ejemplo, los fenómenos de las extremidades extrañas o “alienígenas”, pérdida sensorial cortical, mioclonías, y movimientos de espejo) y disfunción basal ganglionar (bradicinesia, distonía y el temblor) ⁽⁸⁸⁾.

La asimetría de los resultados es la clave, y algunos pacientes tienen elementos de rigidez y espasticidad en las extremidades afectadas.

La distonía, temblor, mioclonías, movimientos coreiformes, y las características extrañas de las extremidades tienden a ser insensibles con levodopa.

Características neuropsicológicas

Muestran el deterioro en los dominios favorecidos por las redes cognitivas frontales o frontoestriatal y parietal: atención y concentración, funciones ejecutivas, la praxis verbal, fluidez, y el funcionamiento visoespacial ⁽⁸⁹⁾. El perfil de deterioro depende en parte cual hemisferio se ve afectado al máximo. Rendimiento en las pruebas de aprendizaje y la memoria tiende a ser levemente afectada o no afectada en absoluto.

Características neurorradiológicas

Los hallazgos típicos incluyen:

- ❖ El ventrículo lateral en el hemisferio cerebral máximamente afectado también puede ser ligeramente mayor que el opuesto
- ❖ Atrofia cortical asimétrica, especialmente frontoparietal, con la atrofia más importante en el lado contralateral afectado clínicamente ⁽⁸⁹⁾
- ❖ Atrofia de media o posterior del cuerpo caloso
- ❖ Sutiles cambios de señales hiperintensas subcorticales en la corteza motora, con o sin cambios en la corteza somatosensorial ⁽⁹⁰⁾.
- ❖ Estos a menudo son hallazgos sutiles y su presencia o ausencia no debe alterar el diagnóstico clínico de la cadena CBS.
- ❖ Hipoperfusión asimétrica en el SPECT y PET

- ❖ Hipometabolismo asimétrico sobre la corteza frontoparietal, con o sin involucro de los ganglios basales

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DEGENERACIÓN/ SÍNDROME CORTICOBASAL. DE BOEVE ET AL.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Características centrales | 1. Inicio insidioso y curso progresivo |
| | 2. Sin causa identificable (ej, tumor, infarto) |
| | 3. La disfunción cortical incluye, por lo menos, uno de los siguientes |
| | - Apraxia ideomotora focal o asimétrica |
| | - Fenómeno del miembro ajeno |
| | - Pérdida sensitiva cortical |
| | - Heminegligencia visual o sensitiva |
| | - Apraxia constructiva |
| | - Mioclonías focales o asimétricas |
| | - Apraxia del habla o afasia no fluente |
| | 4. Disfunción extrapiramidal que se refleja en uno de los siguientes: |
| | - Rigidez apendicular focal o asimétrica que carece de respuesta importante o sostenida a L- dopa |
| | - Distonía apendicular focal o asimétrica |
| Investigaciones de soporte | 1. Grados variables de disfunción cognitiva focal o lateralizada, con conservación relativa del aprendizaje y de la memoria en las pruebas neuropsicométricas |
| | 2. Atrofia focal o asimétrica en la TC o la RM, típicamente en la corteza perifrntal |
| | 3. Hipoperfusión focal o asimétrica en SPECT o PET, típicamente máxima en la corteza parietofrontal con afectación de ganglios basales o sin ella |

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente.

Su diagnóstico es básicamente clínico, y se hace con los criterios del síndrome rígido acinético, criterios que comparte con otras entidades como son los Parkinsonismos o Parkinson plus, siendo difícil su diferenciación en etapas iniciales.

El enfoque actual en la literatura mundial, es encontrar estudios paraclínicos que puedan ayudar en la diferenciación de dichas patologías; dentro de los que se incluyen los radiológicos y la resonancia es uno de los más reportados, con descripción de signos específicos que pueden encontrarse en cada una de las patologías; por lo que consideramos que con la aplicación de cada uno de ellos a los criterios clínicos podemos mejorar la certeza diagnóstica, la resonancia magnética es un método seguro y actualmente accesible para nuestros derechohabientes, lo que repercutirá favorablemente en la atención médica.

No se cuenta con estadísticas nacionales, ni de nuestro centro hospitalario, de frecuencias de Enfermedad de Parkinson o de Parkinson plus, así como tampoco correlación con las alteraciones neuroimagenológicas; de ahí que nos hacemos la interrogante: ¿Qué alteraciones en Resonancia magnética existen en pacientes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos o Parkinson plus en la consulta externa de neurología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza?

¿Las alteraciones en Resonancia Magnética en población Mexicana corresponden a las reportadas en la literatura internacional?

IV. Hipótesis

Por ser un estudio descriptivo no aplica este rubro

General

- 1) Detectar las alteraciones que existen en la resonancia magnética de cráneo en secuencias básicas, (secuencias con mas probabilidades de acceso) en pacientes con Enfermedad de Parkinson y Parkinson Plus en nuestra población derechohabiente.

- 2) Correlacionar los síntomas de Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos con las imágenes de resonancia magnética.

Particulares

- A. Detectar casos de parkinsonismo en pacientes que pudieran haber sido catalogados como enfermedad de Parkinson Idiopático.

- B. Correlacionar de acuerdo al estado evolutivo los hallazgos en resonancia magnética de pacientes con enfermedad de Parkinson y Parkinson Plus.

- C. Conocer las frecuencias de Enfermedad de Parkinson y Parkinson plus (AMS,PSP,DCB y demencia por cuerpo de Lewy) en el Hospital Regional Ignacio Zaragoza y comparar con estadísticas internacionales.

- D. Determinar si será de utilidad realizar de manera rutinaria el estudio de resonancia magnética y en que momento del curso evolutivo de la enfermedad con fines de mejorar certeza diagnóstica, pero no incrementar gastos a la institución.

- E. ¿Se puede diferenciar la Enfermedad de Parkinson del Parkinson Plus con el uso de Resonancia magnética nuclear?

La diferenciación entre Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos o Parkinson plus con imagen es relevante para determinar el pronóstico y el tratamiento, los parkinsonismos se caracterizan por mala respuesta a tratamiento como una evolución más desfavorable y en menor tiempo.

En la población del Hospital Regional Ignacio Zaragoza no se han realizado hasta la fecha estudios con resonancia magnética en pacientes con Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos, sus diagnósticos hasta la actualidad son basados en criterios diagnósticos clínicos.

A nivel internacional en enfoque es hacia la búsqueda de herramientas eficaces para el diagnóstico diferencial entre Enfermedad de Parkinson idiopática y Parkinsonismos, es por eso necesario realizar este estudio enfocado a nuestra población para determinar la utilidad de los hallazgos neurorradiológicos con resonancia magnética, basado en literatura científica que permitan alcanzar metas diferenciales, que puedan mejorar la calidad de atención de los pacientes a demás de optimizar costos para la institución.

Diseño

Observacional, transversal y descriptivo

Grupos de estudio

Pacientes de la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, hombre y mujeres, de 35 a 88 años de edad, que cumplan criterios diagnósticos clínicos de Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos

Tamaño de la muestra

Total de paciente con el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos que acudan a la consulta externa de neurología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" en le periodo de marzo del 2012 a agosto del 2012

Criterios de inclusión

Todos los pacientes que:

- Se encuentren captados en la consulta externa de neurología adultos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.
- Cumplan con los criterios clínicos de Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos :
 - EPI UK PDSBB para E. Parkinson idiopático
 - PSP NINDS –PSP para Parálisis Supranuclear Progresiva
 - 2ª declaración del consenso para Atrofia de Múltiples Sistemas
 - De Boeve et al para Degeneración Cortico Basal.
 - 3ª Comunicación del Consorcio sobre Demencia de Cuerpos de Lewy.
- Que tengan completo su expediente clínico y radiológico
- Acepten participar tanto el paciente como sus familiares en este estudio, con autorización de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes que:

- Tengan alguna contraindicación para la realización del estudio de resonancia magnética nuclear (portadores de marcapasos, implantes metálicos en el cuerpo, delineado permanente, tatuajes, claustrofobia, stents vasculares, intra o extracraneanos, prótesis oculares, implantes bucales colocados antes del 2001-2002, clips cerebrales en aneurismas y válvulas cardiacas mecánicas.
- No autoricen consentimiento informado
- No acepten participar en el presente estudio

Criterios de eliminación

- Por ser estudio transversal, con habrá eliminación.

Cédula de recolección de datos

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio (ANEXO I)

Descripción general del estudio

Después de la autorización por escrito e información sobre el protocolo, se captaron a todos aquellos pacientes de la consulta externa de neurología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, revisados previamente por un médico neurólogo y cumplieron criterios de Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos.

Se verificó en el expediente clínico y se valoró al paciente en una entrevista, para corroborar que reunieran los criterios de selección establecidos. Se aplicó UPDRS inicial y 30 minutos después de la toma de levodopa para determinar porcentaje de repuesta a la misma, para sustentar el diagnóstico de Parkinson idiopático.

Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se realizó estudio de resonancia magnética en coordinación con el área de radiodiagnóstico, de acuerdo al horario y capacidad de trabajo de dicha área.

Los hallazgos neurorradiológicos fueron realizados en un resonador Siemens de 1.5 Tesla al que se le han practicado controles de calidad con revisión periódica por personal del área biomédica. En secuencias T1, T2 y T2 Flair, en planos transversal, coronal y axial

Los estudios de imagen fueron revisados por un médico radiólogo experto, ciego a las manifestaciones clínicas del paciente.

Cada uno de estos resultados se concentró en hojas de captación de datos identificadas con el nombre de cada paciente, para su posterior análisis e interpretación.

Para el análisis de datos se usó el programa estadístico SPSS15 con medidas de tendencia central y de dispersiones así como de frecuencia relativa para proporciones y tablas de frecuencias, frecuencias acumuladas.

Este protocolo fue aceptado por el Comité de Investigación del H. R. Gral. Ignacio Zaragoza.

Se identificaron 48 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Resumen de las características epidemiológicas del estudio. **cuadro 1.**

Cuadro 1.Características generales

| Característica | Frecuencia (n=38) |
|-----------------------------|----------------------|
| Edad | 70 ±16 |
| Sexo | |
| Masculino (%) | 22/38 (58%) |
| Femenino (%) | 16/38 (42%) |
| Años de evolución | 15 ± 14 |
| Enfermedad de Parkinson (%) | 34/38 (90%) |
| Parkinsonismos plus (%) | |
| PSP | 0 |
| AMS | 3/38 (8%) |
| DCB | 1/38 (2%) |
| DCL | 0 |
| Estadio Hoehn y Yahr (%) | |
| 1 | 6/38 (16%) |
| 2 | 17/38 (44%) |
| 3 | 9/38 (24%) |
| 4 | 6/38 (16%) |

Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), Atrofia de Múltiples Sistemas (AMS), Degeneración Cortico Basal (DCB), Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL)

La distribución de afección, para Enfermedad de Parkinson y Parkinson Plus por género: masculino 52% y femenino 48%. La distribución por edades fue amplia, con un predominio en la sexta y séptima década de la vida, **Gráfico 1.** El tiempo de evolución de la enfermedad en años, fué heterogénea, con porcentajes de 12% para la sexta década y 34% en la séptima década el resto en las demás edades. **Gráfico 2.**

GRAFICO 1. EDADES

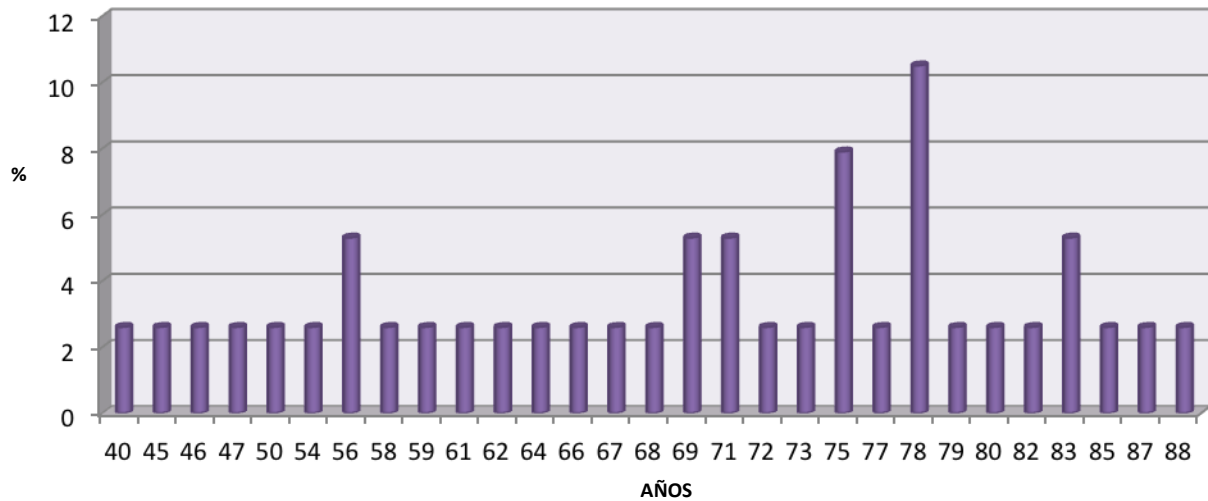
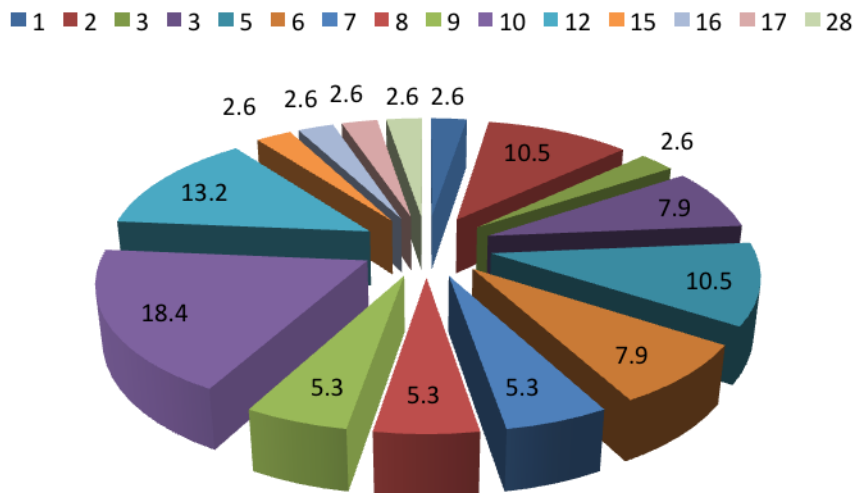
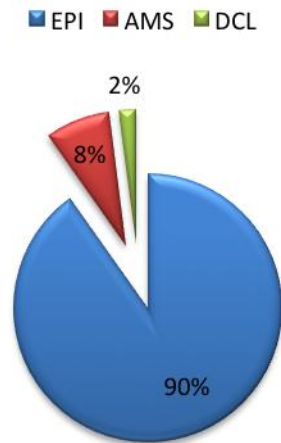


GRAFICO 2. AÑOS DE EVOLUCION CON EP Y PP



34 pacientes 89.6%, cumplieron criterios para Enfermedad de Parkinson; 4 10% para Parkinson plus, **Gráfico 3.**, 1 paciente con sospecha clínica para probable Demencia por Cuerpos de Lewy 2%; y para Atrofia de Múltiples Sistemas 3 casos, 8%

GRAFICO 3. % DE FRECUENCIA DE EPI Y PP



El porcentaje de respuesta a levodopa, se realizó con UPDRS, antes y 30 minutos después de toma, se corroboró una mejor respuesta de estos fármacos en pacientes con EPI, con respecto a Parkinson plus, teniendo respuestas desde 0% a 43% en estos últimos, **Gráfico 4 y 5**. De los 38 pacientes del estudio se realiza la clasificación funcional Hoehn y Yarh con los datos referidos en **Cuadro 2**.

GRAFICO 4. FUPRS ANTES DE ADMINISTRACION DE LEVODOPA

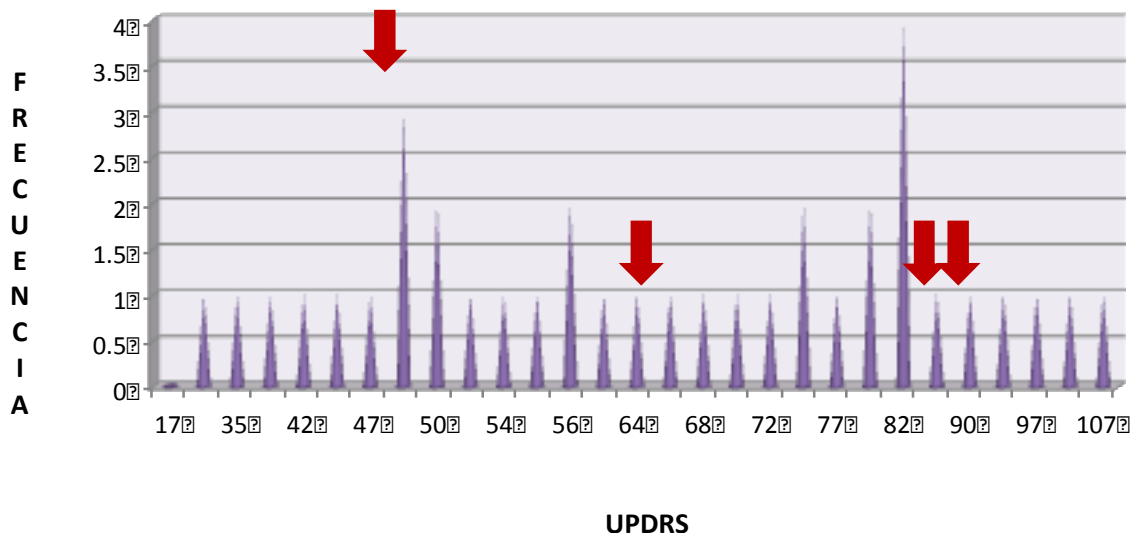


GRAFICO 5. UPDRS DESPUES DE TOMA DE LEVODOPA

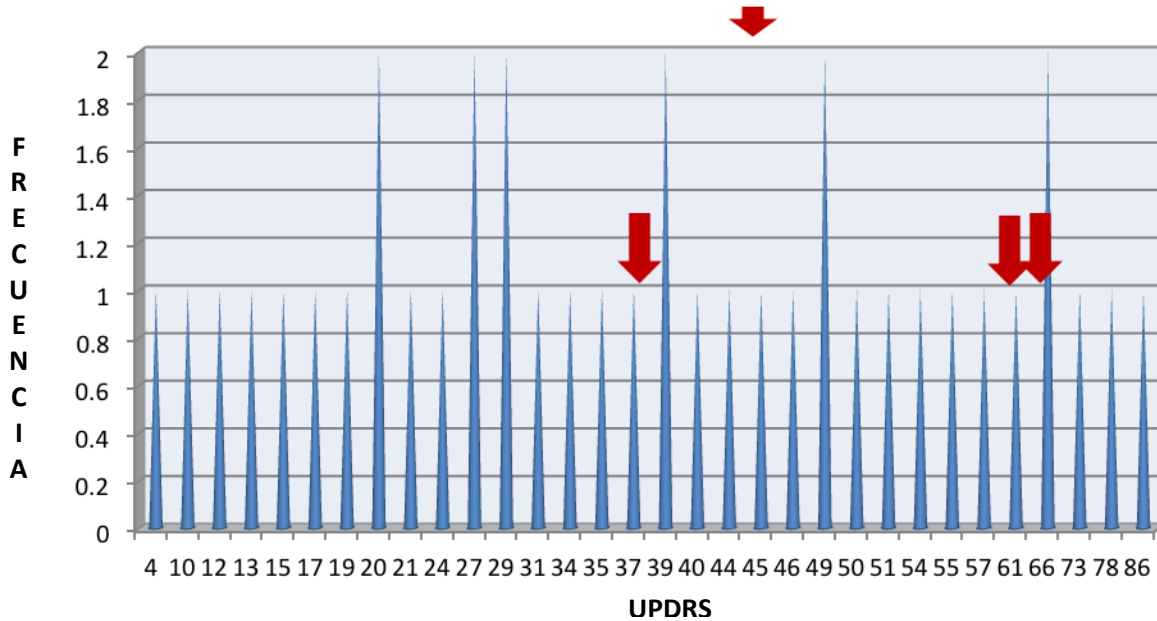


Gráfico 4, 5. Las flechas rojas indican a paciente con Parkinson Plus y su pobre respuesta a levodopa

Del total de 38 pacientes incluidos en el estudio, no se les realiza RMN 10 pacientes (3 ,6% por contraindicación de RMN; 7, 15% por no acudir a captación de datos), del total restantes, se encontraron los siguientes hallazgos, encontrando afección en el 100% de pacientes que se realiza estudio de imagen **Cuadro 3.**

Cuadro 2: % de pacientes de acuerdo a estadio Hoehn y Yarh

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|---------|------|------------|------------|
| Válidos | 1.00 | 6 | 15.8 |
| | 2.00 | 17 | 44.7 |
| | 3.00 | 9 | 23.7 |
| | 4.00 | 6 | 15.8 |
| Total | | 38 | 100.0 |

Los hallazgos en Resonancia Magnética descritos para Enfermedad de Parkinson no se presentaron exclusivamente en esta Patología como se demuestran en los **Gráficos 6,7,8 y 9** respectivamente.

| CUADRO 3. HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|--|-------------------|-------------------|
| Menor volumen relativo de la SNpc, que pierde su hiperseñal normal | 33 | 87 |
| SNpc con focos parcheados de hiperseñal | 23 | 61 |
| Hiperintensidad en T2 SNr | 30 | 79 |
| Hipointensidad de globo pálido | 22 | 58 |
| Signo de la “cruz” | 4 | 10 |
| Signo de la “hendidura putaminal” | 2 | 5 |
| Baja intensidad de señal en T2 a nivel del putamen | 1 | 3 |
| Atrofia putaminal | 2 | 5 |
| Atrofia cerebelosa (vermis y los hemisferios del cerebelo) | 4 | 10 |
| Atrofia cerebral (mesencéfalo, protuberancia, y el bulbo raquídeo) | 3 | 8 |
| Atrofia mesencefálica (región dorsal) | 1 | 3 |
| Dilatación del tercer ventrículo (región posterior) | 1 | 3 |
| Hiperintensidad periacueductal | 1 | 3 |

SNpc (sustancia negra pars compacta, SNr (sustancia negra reticular)

GRAFICO 6. MENOR VOLUMEN RELATIVO DE LA SNpc PERDIDA DE SU HIPERSEÑAL NORMAL EN T2

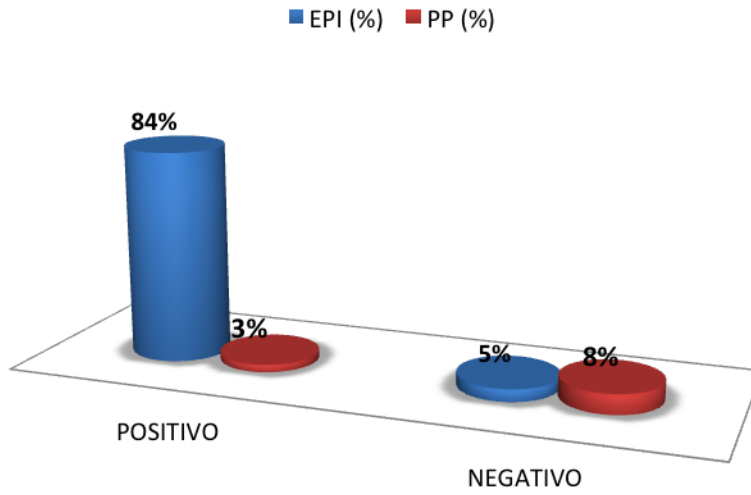


GRAFICO 7. SNpc CON FOCOS PARCHEADOS DE HIPERSEÑAL

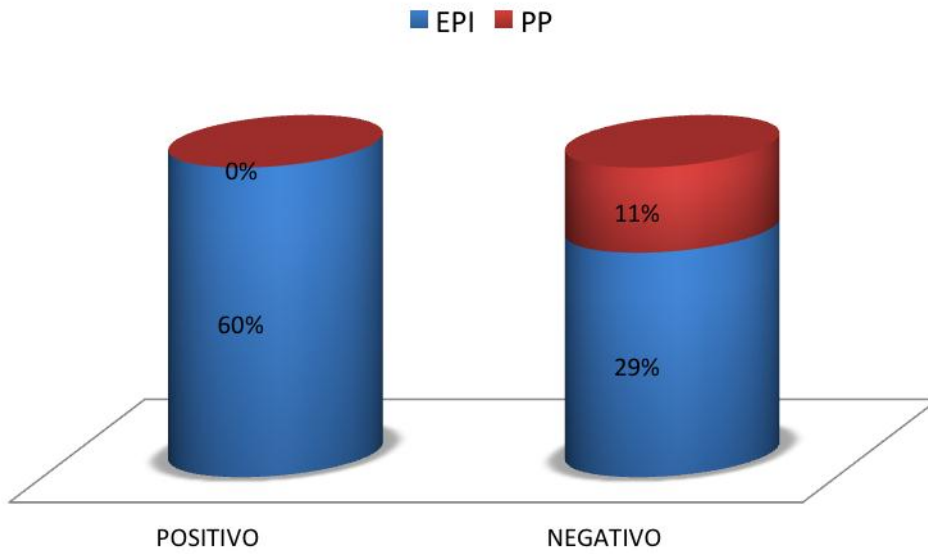


GRAFICO 8. HIPERINTENSIDAD EN T2 SNr

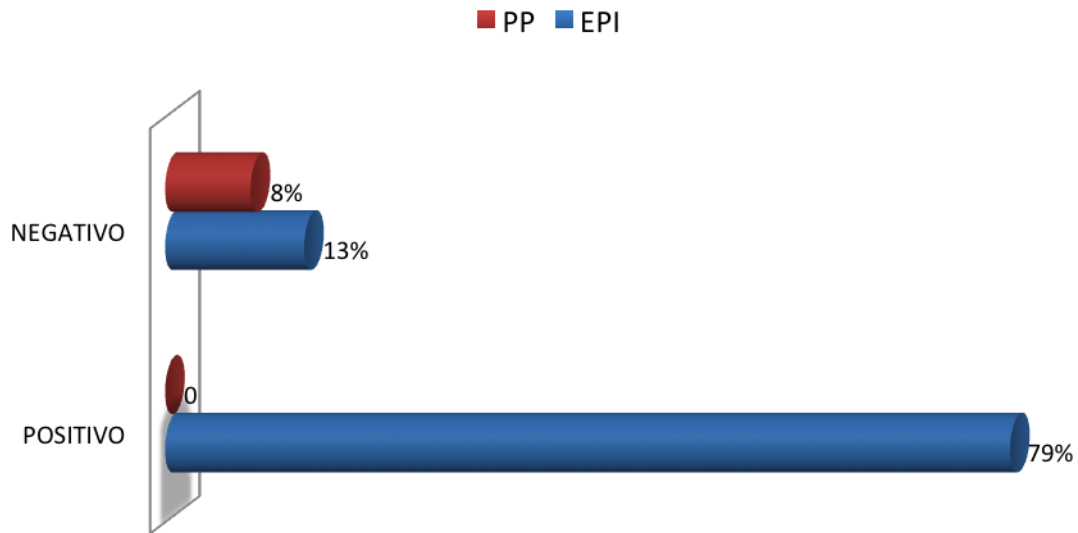
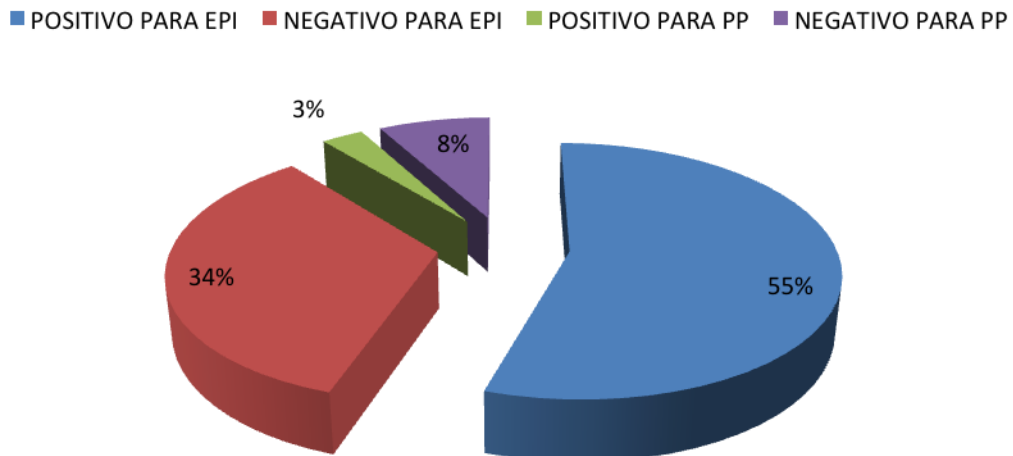


GRAFICO 9. HIPOINTENSIDAD DE GLOBO PÁLIDO



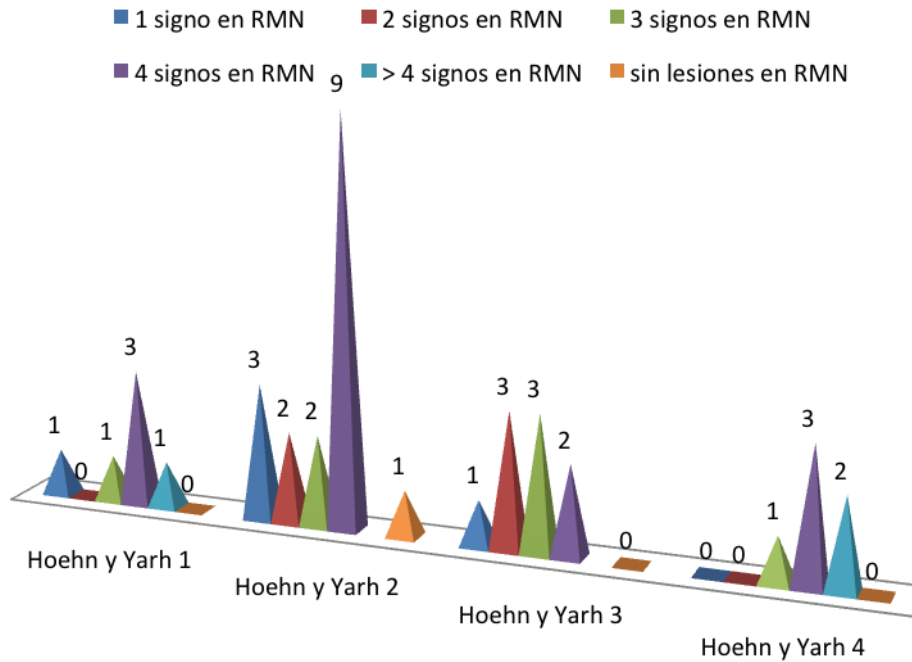
Los hallazgos en RMN descritos por la literatura internacional para Parkinson Plus, en el presente estudio se agrupan en el **Cuadro 5**. Estos hallazgos no fueron específicos para PP, ya que se presentaron en paciente con EPI.

CUADRO 5. HALLAZGOS EN RMN DESCRITOS PARA PP

| SIGNO EN RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR | NUMERO DE PACIENTES | | |
|--|---------------------|-----------------------|---------------|
| | EPI | AMS SIGNO PRESENTE | SIGNO AUSENTE |
| Signo de la "cruz" | 2 | 2 | 1 |
| Signo de la "hendidura putaminal" | | 2 | 1 |
| Baja intensidad de señal en T2 a nivel del putamen | | 1 | 1 |
| Atrofia putaminal | 1 | 1 | 2 |
| Atrofia cerebelosa (vermis y los hemisferios del cerebelo) | 1 | 3 | |
| Atrofia cerebral (mesencéfalo, protuberancia, y el bulbo raquídeo) | 1 | 2 | 1 |
| Atrofia mesencefálica (región dorsal) | 1 | | |
| Dilatación del tercer ventrículo (región posterior) | 1 | | |
| Hiperintensidad periacueductal | 1 | | |

Se ha descrito estudios en los cuales el grado de afección encontrados en imágenes de RMN en EPI y PP esta en relación con el estadio funcional. Pero en nuestros resultados no se observo esa concordancia, como se muestra en los **Gráfico 10**.

GRAFICO 10: CORRELACION DE ESTADIO CLINICO Y NUMERO DE LESION EN RMN



La distribución clínica con respecto al predominio de hemicuerpo afectado al inicio de enfermedad o mayor deterioro, fue muy similar: hemicuerpo derecho 38%, izquierdo 34%, bilateral:8%.

Se observó correlación clínica radiológica, es decir se observó en algunos pacientes mayor alteración mesencefálica, correspondiendo con el lado que predominaban los síntomas.

Gráfico 11, 12 Y 13. Además de otras alteraciones como son: enfermedad de pequeño vaso, quistes subaracnoideos, en un total de 9 pacientes ,23%.

GRAFICO 11. PREDOMINIO DE LESIONES EN RMN

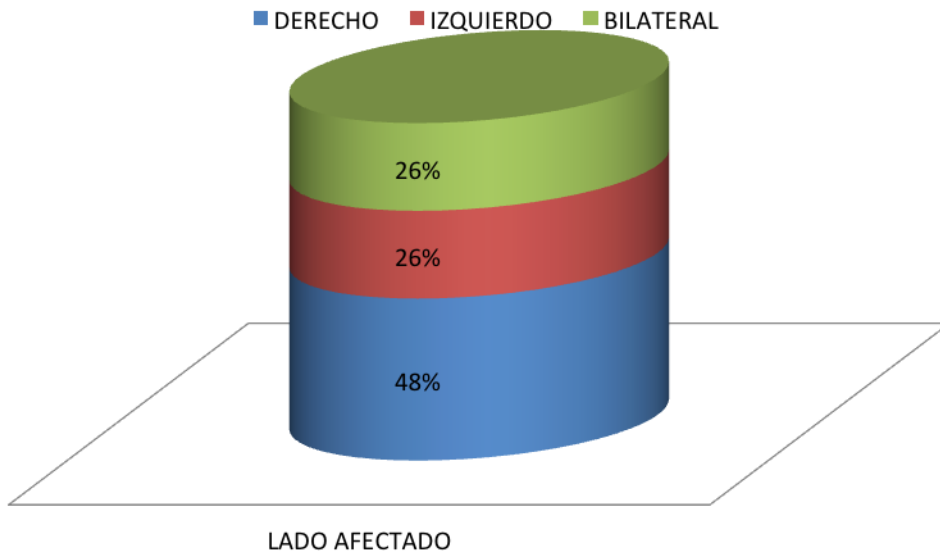


GRAFICO 12. PREDOMINIO DE HEMICUERPO AFECTADO

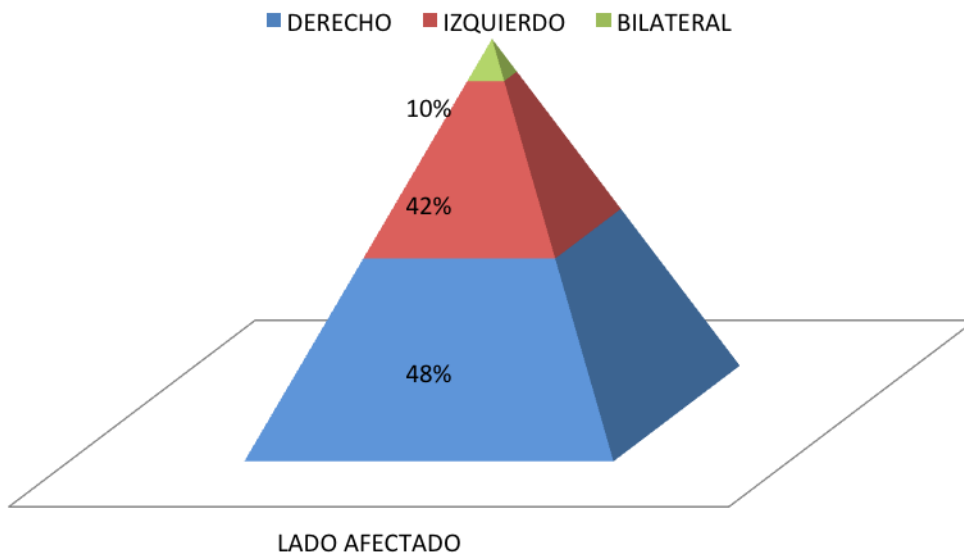


GRAFICO 13. CORRELACION DE LADO AFECTA EN RMN Y HEMICUERPO AFECTADO



Al realizar la correlación clínica y los hallazgos de imagen se reclasificaron dos pacientes: uno de ellos se determinó como parkinsonismo vascular y otro secundario a fármacos, este último previamente clasificado como Demencia por Cuerpos de Lewy. Y se concluyó la presencia de 3 casos de Atrofia de Múltiples Sistemas

Si se considera que el diagnóstico primario y diferencial de la Enfermedad de Parkinson en la actualidad está basado en criterios clínicos (no existen marcadores biológicos de la patología), y que los síntomas aparecen cuando se ha producido la degeneración o muerte del 60 a 90% de la población de neuronas dopaminérgicas de la SNc (sustancia negra pars compacta), se comprende la enorme importancia de contar con un método que permita establecer dicho diagnóstico con certeza en los paciente con probable EP y más importante aún, en la etapa preclínica de la entidad e identificar aquellas patologías que comparte datos clínicos como los son los parkinsonismos ^(1,2).

Las estrategias más utilizadas en el campo de la neuroradiología son la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), el SPECT y la RMN ^(3,4). En RMN se han puesto a prueba múltiples y diferentes secuencias de pulsos en cada trabajo reportado, a fin de demostrar cambios en la concentración de hierro, o bien alteraciones en la morfología o la intensidad de señal de la SN o de otros núcleos basales ^(5,6).

En hasta un 15% de los casos etiquetados como enfermedad de Parkinson temprana por los investigadores, las imágenes han mostrado la función normal de la dopamina lo que lleva a un sugerente diagnóstico alterno ^(8,9). Teniendo en cuenta esta estadística, la capacidad de detectar de manera no invasiva la estructura o la función alterada nigral, nos provee de valiosas herramientas que pueden ayudar a aumentar la especificidad de diagnóstico para la deficiencia de dopamina en los síndromes parkinsonianos y racionalizar las decisiones de manejo en las etapas iniciales de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

En el presente estudio realizado en un hospital de tercer nivel con un equipo resonador de 1.5 teslas, se corroboran datos reportados en la literatura internacional, como lo son: una mayor prevalencia en personas de la sexta y séptima década de la vida; un discreto predominio de hombres sobre mujeres, 1.08; un 10% de nuestra población en estudio iniciaron con síntomas antes de los 40 años de edad.

Las particularidades de este reporte en nuestra población: el Parkinsonismo más frecuente es Atrofia de Múltiples Sistemas, diferente a los reportado en la literatura internacional donde se cita a la Parálisis Supranuclear Progresiva como la más frecuente; el grado de afección no está en relación con el estadio funcional (escala Hoehn y Yahr). En todos los pacientes sin importar tiempo de evolución se observaron lesiones, de predominio en región mesencefálica, por lo que se justificable la realización de un estudio de RMN en paciente los cuales desde un inicio se tiene sospecha de Enfermedad de Parkinson o Parkinson Plus, siendo estos hallazgos herramientas y no se debe obviar la importancia de la historia clínica y examen físico para un diagnóstico adecuado

X. Conclusiones

Nosotros recomendamos la realización Resonancia Magnética Nuclear desde el inicio de las manifestaciones del síndrome rígido acinético, ya que los hallazgos en el caso de E. de Parkinson idiopático, que consistieron en cambios en la intensidad de la sustancia nigra pars reticulada, y pars compacta, así como en la intensidad del putámen fueron evidentes sin presentar correlación con la evolución de la Enfermedad.

No se encontraron, por el contrario alteraciones evidentes en pacientes que clínicamente tenían criterios para diagnóstico de Parkinson Plus.

Existen pacientes que en sus etapas iniciales las manifestaciones clínicas no están bien definidas y puede existir duda en el diagnóstico, y podemos tomar esta herramienta para dar apoyo, sobre todo en los casos que puedan orientar hacia una Enfermedad de Parkinson idiopático, No pudimos corroborar mismos hallazgos en Parkinsonismos

XI. Abreviaturas

| | |
|-------|---|
| AMS | Atrofia de Múltiples Sistemas |
| DA | Dopamina |
| DCB | Degeneración Cortico Basal |
| DCL | Demencia por Cuerpos de Lewy |
| EA | Enfermedad de Alzheimer |
| EP | Enfermedad de Parkinson |
| NINDS | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke |
| PI | Parkinson Idiopático |
| PP | Parkinson plus |
| PSP | Parálisis Supranuclear Progresiva |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| SNpc | Sustancia Nigra pars compacta |
| SNr | Sustancia Nigra pars reticular |
| UK | Reino Unido |
| UPDRS | Escala Unificadora de Evaluación para la Enfermedad de Parkinson |

**ANEXO I. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
INCITACION A PARTICIPAR**

Usted esta invitado a participar en un estudio para la aplicación de preguntas, realización de algunas tareas sencillas y realización de un estudio de imagen con la finalidad de hacer un diagnóstico más certero.

El Parkinson es un padecimiento del sistema nervioso central de origen desconocido y que se manifiesta por temblor de las extremidades, dificultad para el movimiento, lentitud del mismo y alteración de los reflejos de la postura.

Existen otras enfermedades conocidas como Parkinsonismos que pueden simular a la enfermedad, hasta el momento no hay algún estudio para su diferenciación. Se ha observado que en la enfermedad de Parkinson la resonancia presenta anomalías que nos puede ayudar en el diagnóstico para diferenciar la enfermedad.

La Resonancia es un estudio radiológico no invasivo.

Nuestro objetivo es hacer la diferenciación entre otras enfermedades, con las que se puede confundir la Enfermedad de Parkinson y así tener una opción para un mejor diagnóstico y tratamiento. El estudio se realiza de manera ambulatoria y no es necesario algún cuidado especial posterior a su realización. Es un método seguro.

La decisión de participar implica que Usted tenga un conocimiento completo de los riesgos y beneficios, los cuales se detallan en esta carta. Cualquier duda adicional puede ser aclarada por los investigadores responsables. Una vez que Usted lea éste escrito y aclare sus dudas, podrá decidir si desea participar en el estudio o no.

PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE

Inicialmente se realizará una historia clínica completa y en esa misma consulta se decidirá el ingreso al protocolo. Se citará al paciente a neurología consulta externa con fines de aplicar escalas y criterios diagnósticos con envío posterior al servicio de radiología mediante cita para la realización de resonancia magnética. En la primera consulta también se evaluará de manera detallada su estado actual, sus capacidades en su vida diaria. Se realizarán consultas periódicas para vigilar su evolución. Habrá vigilancia estrecha de los pacientes. Los procedimientos serán realizados por neurólogos, radiólogos y técnicos en radiología experimentados, el estudio será interpretado por médicos neurólogos y radiólogos.

EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS

No debe entrar a estudio radiológico los pacientes que sean portadores de marcapasos, o prótesis metálicas por el riesgo de movilización.

BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Es conveniente tener métodos para apoyo en el diagnóstico, en tener un diagnóstico mas certero conlleva a establecer el pronóstico.

CONSIDERACIONES ECONOMICAS

Este estudio no representará ningún costo adicional para el paciente o su familia.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los expedientes serán mantenidos con carácter estrictamente confidencial. Solo los investigadores tendrán acceso a los datos generados durante el estudio.

DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO

Su participación se considera completamente voluntaria y Usted puede desistir de participar o continuar en el estudio en el momento que lo desee. Esta determinación no afectará de ninguna manera su relación con el hospital o el grupo médico.

Si Usted considera que cualquiera de los puntos antes mencionados no está claro o le surgen dudas nuevas, le suplicamos aclararlas con los investigadores responsables antes de determinar si participará o no en el estudio. Los participantes en el proyecto son La Dra. Nolasco Rodríguez Liney, Médico residente de medicina interna. Dra. Santos Montero Rosilda médico adscrito de Neurología, el Dr. Víctor García Barrera Médico adscrito de Neurología.

AUTORIZACIÓN

He leído el contenido de este escrito y he decidido por voluntad propia participar en este estudio. Sus objetivos generales, los particulares y los riesgos posibles e inconveniencias me han sido explicadas y aclaradas a satisfacción. Mi firma indica también que he recibido una copia de la presente autorización para participar.

Nombre

Firma

Testigo

Testigo

Fecha _____

Teléfono _____

Firma de quien obtiene el consentimiento

ANEXO II. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: PACIENTES CON SINDROME RIGIDO-ACINETICO

| | | |
|--|--|--------|
| NOMBRE | | FECHA: |
| CEDULA | | |
| DIRECCION | | |
| EDAD | | |
| SEXO | | |
| FECHA DE INICIO DE SINTOMAS | | |
| FECHA DE DIAGNÓSTICO | | |
| CRITERIOS DX: PARKINSON Y PARKINSONISMOS | | |
| UPDRS ANTES DE LEVODOPA | | |
| UPDRS RESPUESTA A LEVODOPA | | |

| EFECTOS SECUNDARIOS | | | | | | |
|--|---|--|----|----|--------------|-------|
| DISCINECIAS | NO | | | SI | | |
| ONN-OFF | NO | | | SI | | |
| OTROS | NO | | | SI | | |
| TRATAMIENTO | | | | | | |
| LEVODOPA-CARBIDOPA | NO | | SI | | TIEMPO DE TX | DOSIS |
| ANTICOLINERGICO | NO | | SI | | TIEMPO DE TX | DOSIS |
| AGONISTA DOPAMINERGICO | NO | | SI | | TIEMPO DE TX | DOSIS |
| ANTIDEPRESIVO | NO | | SI | | TIEMPO DE TX | DOSIS |
| RMN | | | | | NO | SI |
| PARKINSON IDIOPATICO | HIPERINTENSIDAD EN T2 SNr | | | | | |
| | HIPOINTENSIDAD DE GLOBO PÁLIDO | | | | | |
| | FOCO DE HIPERSEÑAL EN LA SNr | | | | | |
| | DISMINUCION DE ANISOTROPIA EN SNr | | | | | |
| PARKINSONISMO-DEMENCIA | ATROFIA DEL TALAMO Y LOBULO OCCIPITAL | | | | | |
| PARALISIS SUPRANUCLEAR | ATROFIA MESENFALICA | | | | | |
| | DILATACION DEL TERCER VENTRICULO | | | | | |
| | CAMBIOS EN LA SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL | | | | | |
| | SIGNO DEL OJO DE TIGRE | | | | | |
| ATROFIA DE MULTIPLES SISTEMIAS | ATROFIA DEL PUTAMEN | | | | | |
| | ATROFIA DE PEDUNCULO CEREBELOSO MEDIO | | | | | |
| | ATROFIA DE PROTUBERANCIA | | | | | |
| | ATROFIA DEL CEREBELO | | | | | |
| DEGENERACION CORTICOBASAL | ATROFIA CORTICAL | | | | | |
| | HIPERINTENSIDAD DE CORTEZA ATROFICA (FLAIR) | | | | | |
| | HIPERINTENSIDAD DE SUSTANCIA BLANCA (FLAIR) | | | | | |
| | T2 DE PUTAMEN Y GLOBO PALIDO | | | | | |
| PARKINSONISMOS VASCULARES | T2 SUBCORTCAL | | | | | |
| ESCALA HOEHN Y YARH | | | | | | |
| ESCALA UNIFICADA DE EVALUACION DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (UPDRS) | | | | | | |
| I. ESTADO MENTAL, COMPORTAMIENTO Y ESTADO DE ANIMO (En la semana previa. Historia) | | | | | | |
| 1. ALTERACIÓN DEL INTELECTO: | | | | | | |
| | | Nula. | | | | |
| | | Leve, falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades. | | | | |
| | | Pérdida moderada de la memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas. | | | | |
| | | Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada. | | | | |
| | | Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios y resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo. | | | | |
| 2. TRASTORNO DEL PENSAMIENTO (Por demencia o intoxicación de fármacos): | | | | | | |
| | | No hay. | | | | |
| | | Ensueños vividos | | | | |
| | | Alucinaciones "benignas" conservando la capacidad de discernir. | | | | |
| | | Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias. | | | | |

| | | |
|--|----|--|
| | | Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo. |
| 3. DEPRESIÓN: | | |
| | | No hay. |
| | | Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas. |
| | | Depresión mantenida (1 semana o más). |
| | | Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés). |
| | | Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio. |
| 4. MOTIVACIÓN-INICIATIVA: | | |
| | | Normal. |
| | | Menos pujante de lo habitual; más pasivo. |
| | | Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias). |
| | | Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias). |
| | | Aislado, apartado; pérdida total de la motivación. |
| | 16 | PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA I |
| II. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA. (Determinar en on/off) | | |
| 5. LENGUAJE | | |
| | | Normal. |
| | | Discretamente alterado. No hay dificultad para entender. |
| | | Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo. |
| | | Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita. |
| | | Ininteligible la mayor parte del tiempo. |
| 6. SALIVACIÓN | | |
| | | Normal. |
| | | Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche. |
| | | Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo. |
| | | Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo. |
| | | Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo. |
| 7. DEGLUCIÓN | | |
| | | Normal. |
| | | Rara vez se atraganta. |
| | | Se atraganta ocasionalmente. |
| | | Requiere dieta blanda. |
| | | Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. |
| 8. ESCRITURA | | |
| | | Normal. |
| | | Discretamente lenta o pequeña. |
| | | Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles. |
| | | Muy alterada; no son legibles todas las palabras. |
| | | La mayoría de las palabras son legibles. |
| 9. CORTAR ALIMENTOS Y MANEJAR CUBIERTOS | | |
| | | Normal. |
| | | Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda. |
| | | Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda. |
| | | Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud. |
| | | Necesita ser alimentado. |
| 10. VESTIDO | | |
| | | Normal. |

| | |
|---|--|
| | Algo lento, pero no requiere ayuda. |
| | Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas. |
| | Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo. |
| | Incapacitado. |
| 11. HIGIENE | |
| | Normal. |
| | Algo lento, pero no necesita ayuda. |
| | Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas. |
| | Requiere ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete. |
| | Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas. |
| 12. DAR VUELTAS EN LA CAMA Y AJUSTARSE LA ROPA DE CAMA. | |
| | Normal. |
| | Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda. |
| | Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad. |
| | Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo. |
| | Incapacitado. |
| 13. CAIDAS (Sin relación con el fenómeno de “congelación”) | |
| | Ninguna. |
| | Rara vez. |
| | Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día). |
| | Se cae un promedio de una vez al día. |
| | Se cae más de una vez al día. |
| 14. “CONGELACIÓN” AL CAMINAR | |
| | No hay. |
| | Rara vez aparece “congelación” al caminar, puede haber titubeo al inicio. |
| | “Congelación” ocasional al caminar. |
| | “Congelación” frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno. |
| | Caídas frecuentes por “congelación”. |
| 15. CAMINAR | |
| | Normal. |
| | Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas. |
| | Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda. |
| | Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda. |
| | No puede caminar, incluso con ayuda. |
| 16. TEMBLOR | |
| | Ausente. |
| | Discreto; infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente. |
| | Moderado; molesto para el paciente. |
| | Intenso; interfiere con muchas actividades. |
| | Marcado; interfiere la mayoría de las actividades. |
| 17. SÍNTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO | |
| | Normal. |
| | Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto. |
| | Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso. |
| | Frecuentes sensaciones dolorosas. |
| | Dolor extremo. |
| 52 | PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA II |
| III. EXPLORACIÓN DE ASPECTOS MOTORES | |
| 18. LENGUAJE | |

| | |
|--|---|
| | Normal. |
| | Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen. |
| | Monótono: farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado. |
| | Muy alterado, difícil de comprender. |
| | Ininteligible |
| 19. EXPRESIÓN FACIAL | |
| | Normal. |
| | Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva (“cara de póker”) normal. |
| | Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial. |
| | Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo. |
| | Cara “de máscara” o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm. |
| 20. TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS | |
| | Ausente. |
| | Discreto e infrecuentemente presente. |
| | Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. |
| | De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. |
| | De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo. |
| 21. TEMBLOR DE REPOSO EN MMII | |
| | Ausente. |
| | Discreto e infrecuentemente presente. |
| | Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. |
| | De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. |
| | De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo. |
| 22. TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS | |
| | Ausente. |
| | Leve; presente con la acción. |
| | De amplitud moderada; presente con la acción. |
| | De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción. |
| | De gran amplitud; interfiere la alimentación. |
| 23. RIGIDEZ AXIAL (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado). | |
| | Ausente. |
| | Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. |
| | Discreta a moderada. |
| | Intenso pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. |
| | Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad. |
| 24. RIGIDEZ EN MMSS (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”). | |
| | Ausente. |
| | Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. |
| | Discreta a moderada. |
| | Intenso pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. |
| | Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad. |
| 25. RIGIDEZ EN MMII (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”). | |
| | Ausente. |
| | Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. |
| | Discreta a moderada. |

| | |
|---|---|
| | Intenso pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. |
| | Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad. |
| 26. GOLPETEO DE LOS DEDOS (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado). | |
| | Normal (>15/5 segundos). |
| | Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos). |
| | Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos). |
| | Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos). |
| | Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos). |
| 27. MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS (El paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible). | |
| | Normal. |
| | Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud. |
| | Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. |
| | Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento. |
| | Apenas puede realizarlos. |
| 28. MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS (Movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos). | |
| | Normal. |
| | Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud. |
| | Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. |
| | Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento |
| | Apenas puede realizarlos. |
| 29. AGILIDAD CON LOS MMII (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7.5 cm). | |
| | Normal. |
| | Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud. |
| | Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. |
| | Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.. |
| | Apenas puede realizarlos. |
| 30. LEVANTARSE DE LA SILLA (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho). | |
| | Normal. |
| | Lento, o puede necesitar más de un intento. |
| | Tiene que impulsarse con los brazos en la silla. |
| | Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda. |
| | Incapaz de levantarse sin ayuda. |
| 31. POSTURA. | |
| | Erecta normal. |
| | Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor. |
| | Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado. |

| | | |
|---|----|---|
| | | Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado. |
| | | Flexión marcada con alteración postural extrema. |
| 32. MARCHA. | | |
| | | Normal. |
| | | Camina lentamente; puede arrastrar los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión. |
| | | Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión. |
| | | Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda. |
| | | No puede caminar, incluso con ayuda. |
| 33. ESTABILIDAD POSTURAL (Respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado). | | |
| | | Normal. |
| | | Retropulsión, pero se recupera sin ayuda. |
| | | Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador. |
| | | Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente. |
| | | Incapaz de permanecer en pie sin ayuda. |
| 34. BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general). | | |
| | | No hay. |
| | | Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida. |
| | | Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción de amplitud. |
| | | Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada. |
| | | Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada |
| | 68 | PUNTUACIÓN TOTAL SUBESCALA III |
| | | TOTAL |
| A | D | |

CLASIFICACION POR ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR

| | | |
|--|-----|--|
| | 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 retropulsión (test del empujón). |
| | 3.0 | Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente. |
| | 4.0 | Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda. |
| | 5.0 | Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda. |

IMAGENES

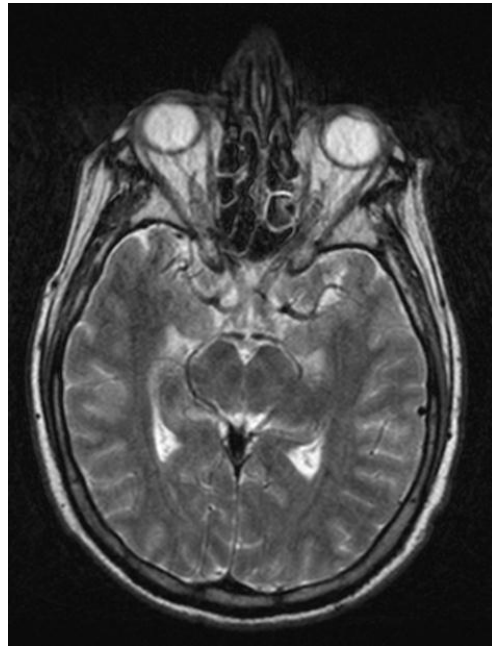


Fig 1. Imagen de RMN, T2, corte axial que muestra el Mesencéfalo en paciente normal,

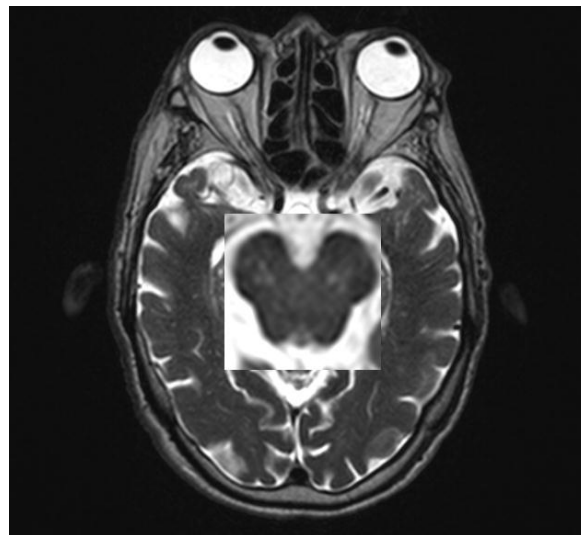


Fig 2 . Imagen de RMN en fase T2 corte axial donde se muestra: SNpc mesencefálica con presencia de focos parcheados de hiperseñal correspondiendo a gliosis así como hipointensidad en globo pálido

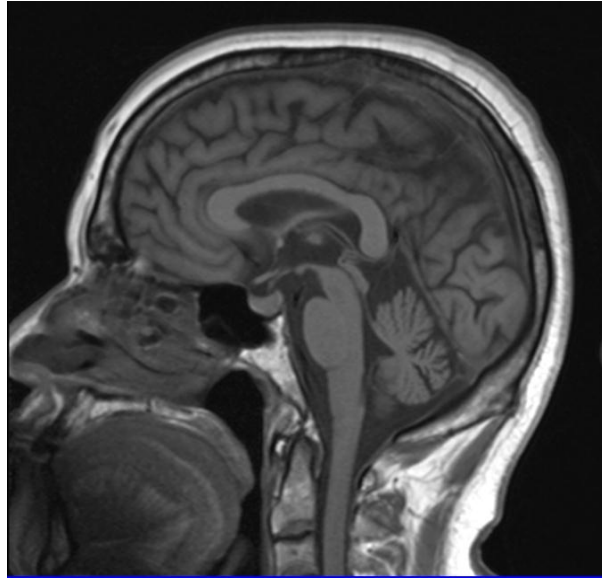


Fig 3. Imagen de RMN en T1 corte sagital en paciente con AMS donde se observa atrofia cerebelosa



Fig 4. RMN en T2 corte axial: Hipointensidad de globo pálido

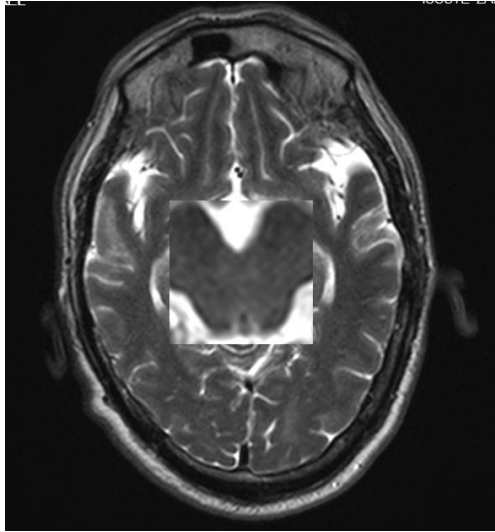


Fig 5. RMN en T2 corte axial: Menor volumen de SNpc que pide su hiperseñal normal en T2

XII. Referencias

1. Julio Pascual Gómez, Tratado de neurología clínica: Enfermedad de Parkinson. *Ars Medica* 2009;23:513
2. Bermejo-Pareja F. Chronic neurological diseases: from the clinical setting to the population clinical setting. *Neurologia* 2007;22:236-248
3. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM y cols. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in europe: The EUROPARKINSON collaborative study, european community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15
4. Schrag A, Schott, Jonathan M y cols. Epidemiological, clinical and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5:355-363
5. Balcereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. *Italian longitudinal study on Aging Neurology* 2000;55:1358-1363.
6. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, et al. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981;31:77-80
7. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004;63:305-311
8. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta neurol Scand* 1976;53:81-102
9. Maraganore DM, Anderson DW, Bower JH, et al. Autopsy patterns for Parkinson's disease and related disorden in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1999;53:1342-1344
10. Chan DK, Mellick G, cai H, et al. The alpha-synuclein gene and Parkinson disease in a Chinese population. *Arch Neurol* 200;57:501-582
11. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al., for the French Parkinson's Disease genetics Study Group. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342:1560-1576
12. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopatic Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:415-416
13. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, et al. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* 1999;52:115-119
14. Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997;26:328-339
15. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999;88:742-749
16. Tanner CM, Goldman SM. Epidemilogy of Parkinson's disease *Neurol Clin* 1996;14:317-335
17. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. Environmental risk factors in parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:928-939
18. Antoni Rey Pérez. Enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. *Editorial medica paramericana* 2009;1:2-18
19. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Principios de medicina interna*, 18 edición. McGrawHill 2011;336.
20. Hugnes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy boby Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-1499.
21. Rebeiz J, Kolodny E, Richardson E. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc* 1967;92:23-26.

22. Rebeiz J, Kolodny E, Richardson E. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968;18:20–33.
23. Boeve B, Lang A, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54:S15–S19.
24. Lippa C, Smith T, Fontneau N. Corticonigral degeneration with neuronal achromasia: a clinicopathologic study of two cases. *J Neurol Sci* 1990;98:301–310.
25. Lang A, Riley D, Bergeron C. Cortical-basal ganglionic degeneration. In: Calne D, ed. *Neurodegenerative Diseases*. Philadelphia: Saunders, 1994:877–894.
26. Riley D, Lang A. Corticobasal ganglionic degeneration (CBGD): further observations in six additional cases. *Neurology* 1988;38(Supp 1):360.
27. Joseph Jankovic. *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*. Wolters Kluwer. 2007;13:161-163
28. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1031-1034
29. Imai H, Nakamura T, Kondo T, Narabayashi H. Dopa-unresponsive pure akinesia or freezing: a condition with a wide spectrum of progressive supranuclear palsy? *Adv Neurol* 1993;60:622-625
30. Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1986;36:1005-1008
31. Kluin KJ, Foster NL, Berent S, Gilman S. Perceptual analysis of speech disorders in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1993;43:563-566
32. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at Bedside. *Neurology* 2000;55:621-1626
33. Jankovic J, Van der Linden C. Progressive supranuclear palsy. In: Chokroverty S, ed. *Movement Disorders*. New York: OMA publishing; 1990:267-286
34. Leigh RJ, Riley DE. Eye movements in parkinsonism: it's saccadic speed that counts. *Neurology* 2000; 54:1018-1019
35. Pfaffenbach DD, Layton DD, Kearns TP. Ocular manifestations in progressive supranuclear palsy. *Am J Ophthalmol* 1972;74:1179-1184
36. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Monstastruc JL, Rascol A, Clanet M. square wave jerks in parkinsonian síndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:599-602
37. Rascol O, Clanet M, Senard JM, Montaztruc JL, Rascol A. Vestibulo-ocular reflex in Parkinson's disease and multiples system atrophy. *Adv Neurol* 1993;60:395-397
38. Golbe LI, Davis PH, Lepore FE. Eyelid movement abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 1989;4:297-302
39. Birdi S, Rajput AH, Fenton M, et al. Progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2002; 17:1255-1267
40. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallet M, Grafman J, Salazar A. Rabdomicized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001;57:467-473
41. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristic of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258
42. Nath U, Ben_shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy. A clinical cohort study. *Neurology* 2003;60:910-916

43. Savoiaro M, Girotti F, Strada L, Ciceri E. magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neural Transm Suppl* 1994;42:93-110
44. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001;58(7):1076–1079
45. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54(3):697–702.
46. Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm* 2003;110(2):151–169.
47. Savoiaro M. Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl 1):S35–S37.
48. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, et al. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004;15:125–32.
49. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003;210:57–60. 779 PARKINSON-RELATED DEMENTIAS
50. Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, et al. Rates of cerebral atrophy in autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2006;59:200–3.
51. Habert MO, Spampinato U, Mas JL, et al. A comparative technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime SPECT study in different types of dementia. *Eur J Nucl Med* 1991;18:3-11
52. Pederico F, Simone IL, Lucivero V, et al. usefulness of proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating parkinsonian syndromes. *Ital Neurol Sci* 1999; 20:223-229
53. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: report of the NINDS- progressive supranuclear palsy international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9
54. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 28–34.
55. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79–100.
56. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 1998; 251: 205–08.
57. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004; 19: 1391–402.
58. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49: 1284–88.
59. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 93–103.
60. Wullner U, Schmitz-Hubsch T, Abele M, et al. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007; 114: 1161–65.

61. Geser F, Wenning GK, Seppi K, et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord* 2006; 21: 179–86.
62. May S, Gilman S, Sowell BB, et al. Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007; 22: 2371–77.
63. O’Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008; 131: 1362–72.
64. Geser F, K Seppi, Stampfer Kountchev-M, et al: El Sistema Europeo de Atrofia Múltiple, Grupo de Estudio (EMSA-SG). *J Neural Transm* 112.1677-1686.2005;
65. Kountchev Stampfer M, Geser F, Ndayisaba JP, et al: Evaluación de las normas de diagnóstico y terapéuticos para MSA en Europa: primeros resultados del Registro Europeo de MSA (EMSA-R) *Mov Disorders*, 20. (Suppl 12): S144.2005;
66. Trojanowski JQ, Revesz T: Propuesta de criterios neuropatológicos para el diagnóstico post mortem de atrofia de múltiples sistemas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33. 615-620.2007;
67. Yoshida M: Atrofia de múltiples sistemas: la alfa-sinucleína y la degeneración neuronal. *Neuropatología* 27. 484-493.2007
68. Litvan I, Atypical Parkinsonian Disorders, clinical and research aspects. Humana Press Inc. 2005;20:335-338
69. Trojanowski JQ, Revesz T: Propuesta de criterios neuropatológicos para el diagnóstico post mortem de Atrofia de múltiples sistemas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33. 615-620.2007;
70. Nadia Stefanova, Philipp Bücke, Susanne Duerr, Gregor Karl Wenning. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1172–78
71. Galasko D. Hansen Ángeles, Katzman R., et al.: clínico-neuropatológicos correlaciones en la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas *Arch Neurol* 51. 888-895.1994
72. Perry EK, Marshall E. Perry RH, et al: actividades colinérgicos y dopaminérgicos en la demencia senil de tipo de cuerpo de Lewy. *Alzheimer Dis Assoc Disorders* 4. 87-95.1990;
G. Lennox, J. Lowe, Landon M., et al: enfermedad difusa de cuerpos de Lewy. correlativa neuropatología el uso de anti-ubiquitina inmunocitoquímica *J Neurol Neurosurg Psiquiatría* 52. 1236-1247.1989;
73. McKeith IG, Galasko D., Kosaka K., et al: Las guías de consenso para el diagnóstico clínico y patológico de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL): informe del consorcio en la DCL taller internacional. *Neurología* 47. 1113-1124.1996
74. L. Hansen, D. Salmones, Galasko D., et al: La variante con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer: una entidad clínica y patológica. *Neurología* 40. 1-8.1990
75. Mosimann UP, RM Muri, Burn DJ, et al.: cambios de los movimientos oculares sacádicos en demencia de la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy *cerebral* 128. 1267-1276.2005
76. Lobotesis K., Fenwick JD, Phipps A., et al: hipoperfusión occipital en el SPECT en la demencia con cuerpos de Lewy, pero no EA. *Neurología* 56. 643-649.2001
77. Salmón DP, Galasko D. Hansen LA, et al.: Los déficit neuropsicológicos asociados con la enfermedad con cuerpos de Lewy difusa *cerebral Cogn* 31. 148-165.1996
78. Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth CE: Relación de los síntomas motores, deficiencia intelectual, y la depresión en la enfermedad de Parkinson. *J Neurol Neurosurg Psiquiatría* 51. 855-858.1988

79. McKeith I., J. Mintzer, Aarsland D. on nombre de la Reunión Internacional de Expertos de la Asociación de Psicogeriatría en la DCL, et al.: La demencia con cuerpos de Lewy *Lancet Neurol* 3. 19-28.2004
80. Ferman TJ, Boeve BF, Silber MH, et al.: Las alucinaciones y los delirios asociados con la conducta del sueño REM trastorno / síndrome de la demencia *J Clin Neurosci Neuropsiquiatría* 9. 692.1997
81. Ferman TJ, Boeve BF, Silber MH, et al.: ¿Es la cognición fluctuante en la demencia con el sueño. *Sueño* 24. 374.2001
82. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al.: el sueño REM trastorno de la conducta y la demencia degenerativa: una asociación que probablemente refleja la enfermedad con cuerpos de Lewy. *Neurología* 51. 363-370.1998
83. Jouvet M, Delorme F. [Locus coeruleus et sommeil paradoxal]. *C R Seances Soc Biol Fil* 1965;159:895–9
84. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585–9.
85. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:907–14
86. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al, for the consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863–72
87. Jankovic J, Tolosa E. Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. Wolters Kluwer, 2007; 15:189-192
88. Litvan I, Atypical Parkinsonian Disorders, clinical and research aspects. Humana Press Inc. 2005;21:361-364
89. Boeve B. Corticobasal degeneration. In: Adler C, Ahlskog J, editors. Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician. Totawa (NJ): Human Press Inc.; 2000. p. 253–61
90. Boeve B. Corticobasal degeneration: the syndrome and the disease. In: Litvan I, editor. Atypical parkinsonian disorders. Totawa (NJ): Humana Press; 2005. p. 309–34