



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

*Correlación clínica y por imagen de Parálisis Supranuclear Progresiva*

**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER POR EL GRADO DE:**  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA**

PRESENTA:

**DRA. ELIZABETH LEÓN MANRIQUEZ**

TUTORES DE TESIS:

**DRA.MAYELA RODRIGUEZ VIOLANTE**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE DEL 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA  
Director de Enseñanza

---

DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA  
Profesor Titular del Curso de Neurología  
Jefe del departamento de Neurología

---

DRA. MAYELA RODRIGUEZ VIOLANTE  
Tutor  
Jefe del laboratorio de enfermedades neurodegenerativas

---

DR. AMIN CERVANTES ARRIAGA  
Tutor  
Médico Adscrito al laboratorio de enfermedades neurodegenerativas

---

DRA. ELIZABETH LEÓN MANRIQUEZ  
Autor

## ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINA
DEDICATORIA	4
INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
OBJETIVOS	21
JUSTIFICACION	22
HIPOTESIS	23
METODOLOGIA	24
CONSIDERACIONES ETICAS	29
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	39

**DEDICATORIA**

*A mi hijo Ethan Nava León por ser parte de todo esto, por existir desde que inicié mi formación, por apoyarme siempre y por ser siempre tan paciente....especialmente a tí...gracias*

*A mi abuela Graciela Pérez de Pónce porque sin ella no sería nada de lo que soy ahora.*

*A mi padre Alfonso León Tlatelpa por haberme dado siempre el apoyo para continuar con mi carrera a pesar de todas las adversidades....*

## INTRODUCCIÓN

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) sigue siendo un diagnóstico basado en la clínica, aunque su variedad clínica es amplia. La mayoría de los casos con PSP y algunos casos de AMS se presentan con caídas frecuentes y parálisis supranuclear de la mirada. La patología vascular puede simular PSP sin embargo esta se presenta con una predominancia de afección del cuerpo inferior. Adicionalmente puede presentarse un cuadro de demencia que contrario a la Demencia por cuerpos de Lewi en donde la enfermedad presenta daño cognitivo un año antes de la presentación del parkinsonismo, la demencia se presenta posterior al inicio del parkinsonismo. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una duración de la enfermedad más prolongada comparado con los parkinsonismos atípicos, indicando un mejor pronóstico en aquellos con Parkinson. El diagnóstico diferencial de PSP con Parkinson es más difícil especialmente en un curso temprano de la enfermedad debido a que algunos casos de PSP son caracterizados por un inicio asimétrico, bradicinesia o temblor y una respuesta inicial moderada a levodopa.

Los desordenes parkinsonianos pueden estar ampliamente divididos en dos patologías moleculares: Taupatías y sinucleopatías. Estas dos patologías moleculares pueden causar enfermedades clínicamente distintas o pueden sobreponerse clínicamente, dependiendo del sitio en donde se encuentra la pérdida neuronal más severa. Dentro de las sinucleopatías se encuentran AMS (atrofia múltiple de sistemas) y EP (enfermedad de Parkinson). Estudios clínico-patológicos indican que PSP, MSA y EP tienen áreas de sobre posición de pérdida neuronal. (1)

J. Clifford Richardson, un neurólogo canadiense, hace once años describió el síndrome de inestabilidad postural, parálisis supranuclear de la mirada, demencia leve, rigidez axial progresiva y parálisis bulbar. Patológicamente la PSP se define como una acumulación de proteína TAU e hilos de neutrófilos, principalmente en el pálido, núcleo subtalámico, núcleo rojo, substancia nigra, tegmento pontino, estriado, núcleo oculomotor, médula y núcleo dentado. La característica específica de la PSP son mechones astrocíticos en forma de estrella así como ovillos neurofibrilares. Estas características apoyan el rol de la proteína TAU en la patogénesis de este desorden y la clasificación de PSP por los neuropatólogos como una taupatía primaria.

Dentro de la PSP existen hallazgos clinicopatológicos que pueden ser separados por sus diferencias en la severidad, sitio de afección, características clínicas y están ligadas por la acumulación de ovillos neurofibrilares e historia natural de la

enfermedad similar que causa la muerte usualmente dentro de los 6 a 12 años después del diagnóstico. No hay unas guías aceptadas para el diagnóstico clínico de estas variantes siendo llamadas a menudo como PSP atípico.

La más común de estas variantes es llamada PSP-P y ha mostrado que la asociación con la patología de TAU es menos severa y se presentan en una distribución más restringida que en el Síndrome de Richardson (PSP clásico). La PSP-PAGF (PAGF, por sus siglas en inglés pure akinesia with gait freezing) se manifiesta con alteraciones tempranas de la marcha, micrografía e hipotonía con eventual congelamiento de la marcha. Estos pacientes cursan con una severa atrofia y pérdida neuronal en el globo pálido, sustancia nigra y núcleo subtalámico. Otras variantes son, PSP-CBS (CBS, por sus siglas en inglés corticobasal syndrome) y PSP- progresivo con afasia no fluente (PSP-PNFA, progressive non-fluent aphasia). PSP-CBS se caracteriza por la presencia de una distonía asimétrica, apraxia, y pérdida cortical sensorial. PSP-PNFA tiene una afección cortical por TAU más severa que los pacientes con PSP-P. (2)

## **PATOLOGIA**

Recientemente se ha reportado el uso de técnicas de tinción que muestran el sitio la afección cortical de la proteína TAU como un común denominador en PSP. Se han analizado 2 series post-mortem en donde se encontró que los pacientes con PSP-P tuvieron menor afección por TAU que aquellos con síndrome de Richardson, aunque el patrón de distribución entre ambos grupos fue similar, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra fueron las regiones con mayor afectación. (3-4) El grupo de células dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta y áreas ventro tegmentales inervan regiones corticales límbicas y talámicas, que influyen la función motora, ejecutiva así como otras características cognitivas y del comportamiento. La destrucción de estos grupos celulares probablemente contribuye a la falta de respuesta a levodopa y disfunción cognitiva fronto estriatal en pacientes con PSP. (2)

Aunque la sustancia nigra está severamente afectada en PSP-P, las características clínicas que distinguen PSP-P de Síndrome de Richardson incluyen temblor y respuesta moderada a levodopa, puede esperarse una menor depleción de dopamina extranigral en el mesencéfalo en PSP-P. (2) En un estudio detallado en un grupo de pacientes con características clínicas compatibles con PAGF se encontró afección de la región pálido-nigro-luissial.

La severidad de la afección por proteína TAU fue menor en pacientes con PAGF que en pacientes con Síndrome de Richardson, con menos depósito por TAU en el cerebelo, núcleo dentado y núcleo pontino. (5)

Se ha observado en imágenes funcionales un patrón atenuado del metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes con PAGF, comparado con pacientes con

Síndrome de Richardson (6). Las áreas de disminución del metabolismo de la glucosa fueron vistas solo en el mesencéfalo de pacientes con PAGF con preservación del metabolismo frontal, la restricción de la distribución de la afección de la PAGF se piensa que es la causa de las diferencias clínicas y probablemente contribuye a su mejor pronóstico (5-7). En algunas series los pacientes que presentaron PSP-CBS tenían una mayor afección por proteína TAU en el frontal medial y en la corteza parietal inferior bilateral contrario a los pacientes con síndrome de Richardson quienes tienen mayor afección en la corteza motora. La distribución de los depósitos de TAU en los pacientes con PSP-CBS fue similar a lo visto a la degeneración cortico basal. (8) Los pacientes con PSP-PNFA tienen una mayor afección en la corteza temporal y el giro frontal que los pacientes con Síndrome de Richardson, y tienen menor afección en el tallo cerebral y regiones subcorticales de materia gris. (9)

Es importante mencionar que la identificación de degeneración neurofibrilar con distribución atípica no es patognomónica de PSP ya que, hallazgos similares, pueden encontrarse en otras taupatías. Aunque las similitudes patológicas entre las taupatías primarias no son claras y, en muchos casos, no es posible una absoluta distinción entre ellas sin datos clínicos. (2)

## **FISIOPATOLOGIA**

TAU tiene 6 isoformas empalmadas alternativamente, las cuales son diferentes por la presencia o ausencia de 29 aminoácidos insertados (N1) y/o 59 aminoácidos insertados (N2) en la terminal N, y varias repeticiones de 31 aminoácidos en el dominio de la unión de microtubulos.

El dominio de unión de microtubulos contiene tanto repeticiones de 31 aminoácidos (3R) o cuatro repeticiones de 31 aminoácidos (4R). En el cerebro de adultos sanos las concentraciones de 3R tau y 4R tau son similares, pero en PSP la concentración de 4R aumenta y la relación 3R:4R falla. (2)

Las mutaciones en el MAPT, el gen que codifica para los microtubulos asociados a TAU en el cromosoma 17, están comúnmente asociados con demencia fronto-temporal con parkinsonismo (FTDP -17), lo cual se clasifica como una taupatía primaria. MAPT no está mutado en PSP esporádica, pero hay varios reportes de mutaciones de MAPT que están asociadas con anomalías clínicas y patológicas que recuerdan al síndrome de Richardson.

No se recomienda hacer mutación para MAPT debido a que el rendimiento es poco. Las mutaciones de MAPT tienen características clínicas y patológicas atípicas (2), por ejemplo un paciente con mutación del exón TAU 10 + 16 desarrolló PSP a los 40 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia (10). Una asociación genética reportó una gran familia española con fenotipo PSP ligado a un locus del cromosoma 1q31.1. y los cambios que cumplen con los



criterios diagnósticos de PSP fueron reportados en un miembro de esta familia. (11) Una mutación silente – Ser305Ser- en el exón 10 de TAU fue identificado en un paciente con historia de demencia de inicio temprano, anormalidades de la mirada y características patológicas de PSP pero sin caídas o rigidez axial. Dos miembros afectados de este paciente tienen características clínicas atípicas de PSP incluyendo demencia severa, distonía temprana y anormalidades de la mirada sin demencia. (12)

## **VARIEDADES CLÍNICAS**

Menos de la mitad de los pacientes con diagnóstico patológico de PSP tendrán el diagnóstico de PSP al momento de la presentación y 20% tendrán un diagnóstico distinto al momento de la muerte. Sin embargo en la mayoría de los casos de síndrome de Richardson el diagnóstico clínico es evidente dentro de los 2 primeros años. El NINDS (*Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke*) compiló los criterios diagnósticos para identificar de manera confiable a los pacientes quienes presentaban PSP. Estos criterios establecen que **las caídas tempranas debidas a inestabilidad postural y la parálisis supranuclear de la mirada o sacadas lentas verticales son las características clínicas más útiles para el diagnostico**. Estos dos signos son particularmente útiles para distinguir PSP de enfermedad de Parkinson, pero tienen un valor limitado en la práctica clínica rutinaria debido a su baja sensibilidad en ausencia de caídas y parálisis de la mirada en muchos pacientes (13), es decir, es necesario retomar los criterios previamente hechos para el diagnóstico clínico de PSP y tomar en cuenta las diferentes variedades clínicas que se han descrito actualmente.

### ***SINDROME DE RICHARDSON***

Se ha descrito que una marcha tambaleante e inexplicables caídas hacia atrás sin pérdida del estado de conciencia son las presentaciones más comunes de PSP. Más de la mitad de los pacientes desarrollan algunos cambios en la personalidad o enlentecimiento cognitivo dentro de los primeros dos años. Las alteraciones oculares son también inespecíficas incluyendo ojo rojo, seco o dolor ocular; fotofobia, visión borrosa y dificultad para enfocar. Otras alteraciones de la mirada como parálisis supranuclear de la mirada con limitación para ver hacia arriba o comer de manera desordenada (fenómeno de la corbata sucia) aparecen de forma tardía en la enfermedad, sin embargo, la alteración de los movimientos sacádicos oculares es un signo temprano. La parálisis vertical de la mirada es la característica diagnóstica más frecuente en la clínica pero como ya se había mencionado se desarrolla de manera tardía por lo que esperar a encontrarla puede retrasar el diagnóstico. Las alteraciones parpebrales como el cierre parpebral involuntario o apraxia de apertura parpebral, que aparece de manera más frecuente cuando comen o hablan puede causar ceguera funcional. El cierre espontáneo puede contribuir a la irritación ocular, epifora, y visión borrosa. La hiperactividad del músculo frontalis, procerus y corrugador, causan retracción

parpebral y contribuyen a la característica “cara de sorpresa” de los pacientes con PSP.

La mayoría de los pacientes son dependientes en sus actividades dentro de 3 a 4 años del diagnóstico de la enfermedad. El habla se vuelve ininteligible y la sensación de asfixia frecuente hace que requieran gastrostomía. La dificultad con la orientación visual y la inestabilidad postural hacen que sufran de caídas frecuentes con fracturas y esto favorece la discapacidad del paciente requiriendo a la larga de apoyo con silla de ruedas. El promedio de supervivencia es de 5 a 8 años. Las causas más comunes de muerte son neumonía por broncoaspiración, falla respiratoria neurogénica primaria o tromboembolia pulmonar. (2)

### ***PSP – PARKINSON***

Ninguno de los pacientes descritos por Richardson tuvo características parkinsonianas y ninguno tuvo temblor. El describió una inexpresividad facial y reducción en el volumen del habla y una rigidez “elástica” pero enfatizó la ausencia de rigidez y bradicinesia. Algunos estudios posteriores reportaron dentro de la clásica presentación del síndrome de Richardson un pequeño grupo que se presentaba con bradicinesia, rigidez, y en algunos casos, temblor. La asimetría en la afección de extremidades fue vista en algunos casos (2). El temblor ha sido criterio de exclusión en algunas guías diagnósticas para PSP, pero el temblor asimétrico postural e incluso el temblor de reposo de a 4 – 6 Hz fue común en los pacientes con PSP-P (\*) Se observó también una mejoría moderada en la bradicinesia y rigidez posterior al inicio con levodopa en algunos pacientes con PSP-P. Raramente hay una respuesta excelente, y la respuesta también disminuye con el tiempo.

Tanto PSP-P como síndrome de Richardson pueden tener un cuadro clínico distinto en los dos primeros años pero con el tiempo existe una sobreposición clínica y después de 6 años de seguimiento la fenomenología clínica puede ser similar. Las características tempranas que podrían ayudar al diagnóstico clínico de PSP-P pueden incluir una rápida progresión, sintomatología axial prominente o pobre respuesta a levodopa, a pesar de tener las características clínicas típicas de enfermedad de Parkinson idiopática. Las caídas y alteración cognitiva ocurren de manera más tardía en PSP-P que en síndrome de Richardson y quizá por la misma razón la muerte en estos pacientes ocurre tres años más tarde. (2)

### ***PSP-PAGF***

PSP-PAGF se ha visto como altamente predictivo de patología PSP-Tau. La acinesia pura fue descrita en 1974 en dos pacientes que desarrollaron congelamiento de la marcha, escritura y habla con cinesia paradójica. Estos pacientes estaban cognitivamente intactos al momento del diagnóstico, tampoco se observaron alteraciones de los movimientos oculares. El curso de la enfermedad fue largo y nunca desarrollaron otros síntomas de Parkinson.

Los criterios diagnósticos propuestos incluyen un inicio progresivo de alteraciones de la marcha con inicio vacilante y subsecuente congelamiento de la marcha, habla o escritura sin rigidez, temblor o demencia; o bien anormalidad en los movimientos oculares durante los primeros 5 años de la enfermedad. No hay beneficio con terapia con Levodopa y no hay evidencia clínica o radiológica de infartos lacunares que justifiquen las alteraciones. Algunas de las manifestaciones tempranas que se han identificado en estos pacientes son dificultad para la fonación, inmovilidad facial y una reducción en el tamaño de la letra. Rigidez axial con una pronunciada rigidez del cuello sin rigidez de las extremidades fue también una característica distintiva. La paresia de la mirada hacia abajo y el blefaroespasma desarrollado tardíamente en la mayoría de los pacientes, déficit cognitivo y la bradifrenia no fueron prominentes. (2)

### ***PSP-CBS***

Se caracteriza por dispraxia progresiva, asimétrica, pérdida cortical sensorial, incluyendo extremidad alienígena, distonía espasmódica de la extremidad con rigidez y bradicinesia que no responde a Levodopa. Las series patológicas han reportado que solo un 50% de los pacientes con CBS tienen cambios consistentes con la típica degeneración corticobasal. Solo algunos pacientes han sido identificados con distonía de extremidad asimétrica, apraxia y fenómeno de la extremidad alienígena. La pérdida cortical sensorial y afasia fueron vistos en algunos pacientes. Ninguno de estos pacientes desarrolló inestabilidad postural o caídas dentro del primer año de la enfermedad. Otras manifestaciones como disartria, disfagia, y rigidez axial estuvieron ausentes en estadios tempranos. Eventualmente desarrollaron inestabilidad postural, pero ocurrió mucho más tarde que en el síndrome de Richardson. La alteración oftalmológica más común fue un aumento en la latencia para el inicio de los movimientos oculares sacádicos, lo cual causa ocasionalmente una inclinación compensatoria de la cabeza y es típicamente más pronunciada en el lado en donde la apraxia predomina. (2)

### ***PNFA***

PNFA es una alteración del lenguaje caracterizada por habla no fluente, con vacilación, agramatismo y errores fonéticos que requieren un esfuerzo sustancial en la producción del lenguaje. PNFA puede ser visto dentro del espectro de los síndromes de demencia frontotemporal y puede ser visto en síndrome de degeneración cortico – basal. Algunas de las manifestaciones incluyen apraxia del habla, lo cual se describe como errores en el tiempo, coordinación e iniciación del habla que son secundarios a alteraciones de los comandos motores. Clínicamente la apraxia del habla es evidente durante una repetición serial y aunque, usualmente se acompaña de agramatismo, se ha reportado de manera aislada como signo de PNFA. (2)

### ***PSP-C***

Ataxia truncal y de extremidades de manera inicial, caídas tempranas y desarrollo de alteración de la mirada vertical e inestabilidad postural en los dos primeros años de la enfermedad.

## **OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS TEMPRANAS**

PSP es, como se ha mencionado anteriormente una enfermedad de difícil diagnóstico, las manifestaciones clásicas son bien conocidas debido a que el cuadro, al final de la enfermedad, es florido; sin embargo, el estudio de la enfermedad ha permitido que se encuentren manifestaciones que, previamente, no se consideraban relacionadas con la enfermedad. En un estudio realizado por Elan D.Louis et al., 11 de 89 pacientes con temblor esencial, fueron diagnosticados histopatológicamente como PSP, el resto de los pacientes (los otros 77) no desarrollaron Parkinson o PSP. De estos once pacientes diagnosticados con temblor esencial + enfermedad de Parkinson 81.8% fueron mujeres, todos fueron diagnosticados como temblor esencial durante su vida y todos tuvieron un temblor de mediana a gran amplitud. Tanto la edad de inicio como el tiempo de duración de la enfermedad tuvieron una gran variabilidad pero, todos los pacientes tuvieron temblor bilateral de acción en los brazos, con una intensidad de moderado a severo. Ocho pacientes (72.7%) tuvieron temblor que incluía estructuras craneales como cuello, barbilla o la voz). También tres de estos pacientes fueron diagnosticados erróneamente como enfermedad de Parkinson o parkinsonismo atípico. (14)

El tiempo de latencia promedio de inicio del temblor esencial y el diagnóstico de EP fue de 20, 35 y 41 años en tres de los casos. Siete de estos ocho pacientes tuvieron temblor de reposo y 6 de estos pacientes tuvieron alguna otra característica de Parkinsonismo leve por ejemplo bradicinesia, leve hipotonía o pull test positivo. Seis casos manifestaron alguna característica temprana leve de parkinsonismo atípico como inestabilidad postural temprana, pliegues nasolabiales profundos, temblor de reposo más severo que el temblor cinético y también tuvieron diagnóstico clínico de de demencia 47 años después del inicio del temblor esencial. Cinco pacientes tuvieron algún tipo de deterioro cognitivo inicialmente y fueron diagnosticados con demencia más tarde. Ninguno de los pacientes reportó visión doble o dificultad para la lectura y en ninguno se reportó por su médico tratante algún tipo de alteración de los movimientos oculares. Los once pacientes tuvieron características histopatológicas de PSP. En otras series se han reportado pacientes que tuvieron cambios posturales y/o una leve inestabilidad postural en la exploración así como daño cognitivo leve. (14)

**Un estudio reciente mostró que el gen asociado a proteína de microtúbulos TAU (MAPT) haplotipo H1, que es un factor de riesgo para PSP, también es un factor de riesgo para temblor esencial.** Otras manifestaciones que pueden encontrarse de manera temprana en estos pacientes es inestabilidad para la fijación ocular, retracción parpebral, blefaroespasma, y apraxia ocular. **Es**

**importante considerar si es que hay una relación entre temblor esencial y PSP, o bien, considerarla como un factor de riesgo y que proporción de temblor esencial + enfermedad de Parkinson es actualmente temblor esencial + PSP. (14)**

En los pacientes con PSP usualmente se encuentra alteración de la atención y otras funciones ejecutivas incluso de manera temprana y se han reportado déficits en la memoria tanto verbal como la no verbal mientras se ha encontrado una preservación del reconocimiento. (15).

Aunque la ataxia cerebelosa es un criterio de exclusión del Instituto Nacional de de Desordenes Neurologicos y EVC así como de la Sociedad para Parálisis Supranuclear progresiva para PSP, hay reportes de pacientes con PSP confirmada por patología con desarrollo de ataxia troncal y de extremidades como su síntoma inicial la cual fue distinta a la inestabilidad postural vista en el síndrome de Richardson y mostraron además mayor pérdida neuronal con gliosis en el núcleo dentado cerebelar. Masato Kanazawa et al. propone, posterior al estudio de 11 pacientes con estas características, una nueva variante de PSP con ataxia troncal y de extremidades como síntoma principal inicial llamada PSP-C, todos ellos desarrollaron síntomas cardinales de PSP a lo largo de la enfermedad. Los pacientes con PSP-C que desarrollaron ataxia y experimentaron caídas tempranas presentaron parálisis de la mirada vertical e inestabilidad postural dentro de 2 años después del inicio de la enfermedad. El estudio compara características de PSP vs AMS encontrando como principal diferencia la edad de inicio siendo más temprano el inicio en AMS 58.3 años +/- 7.4 que el de PSP-C (68.8+/-4.4) con una  $p= 0.009$ ; otra diferencia es la parálisis vertical de la mirada que no se observo en pacientes con MSA- C ( $p= 0.011$ ), aunque pueden tener un seguimiento anormal de la mirada; las caídas tempranas que están presentes en todos los casos de PSP con una  $p= 0.026$  y finalmente disautonomía que no se observo en algún caso de PSP. Finalmente los síntomas iniciales caracterizados por tambaleo, caídas, alteraciones urinarias y mareo al ponerse de pie estuvieron presentes en ambos grupos. La IRM mostró atrofia cerebelosa evidente dentro de los 2 años de inicio de la enfermedad (16). Aunque los signos clínicos de disfunción cerebelosa son considerados raros, algunos pacientes con PSP confirmada por patología desarrollan ataxia cerebelosa como síntoma inicial, casi imitando una ataxia espinocerebelosa (17).

Otra de las características de los pacientes con PSP es la alteración en la velocidad de las sacadas que distingue a PSP de otros parkinsonismos, tal enlentecimiento se observa tanto en sacadas verticales como en sacadas horizontales. Dado la dificultad que existe aún para diferenciar PSP en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson, una cuidadosa evaluación de las anomalías en la velocidad de las sacadas pueden a menudo ser de utilidad para hacer un diagnóstico claro de PSP, sin embargo no hay reportes de que la evaluación de las sacadas sean útiles para diferenciar entre los diferentes

subtipos de PSP. Definitivamente las sacadas verticales están mucho más afectadas que las horizontales debido a que las sacadas horizontales están controladas por la formación reticular paramediana pontina (FRPP) mientras que las sacadas verticales están controladas por el núcleo rostral intersticial y el fascículo longitudinal medio localizados en la región rostral del mesencéfalo. Las sacadas verticales se afectan de una manera particular por la pérdida neuronal en la formación reticular en el mesencéfalo mientras que de manera comparativa la FRPP se encuentra preservada. Sin embargo, la evaluación de las sacadas es sumamente difícil, algunos métodos de medición como la electrooculografía se han utilizado para hacer una valoración más objetiva. En contraste con las sacadas verticales las sacadas horizontales pueden aparecer en PSP de manera tardía en la enfermedad. En un trabajo de Yasuo et al. clasificó a 36 pacientes con PSP 22 fueron diagnosticados con SR, 2 con acinesia y freezing de la marcha, 6 con PSP cerebeloso y 6 con PSP-P. De 19 pacientes con H-Y 3.5 o menos solo 6 pacientes mostraron la típica parálisis de la mirada en la exploración neurológica. De 17 pacientes con H-Y 4 solo 4 tuvieron leve limitación de la mirada hacia arriba mientras el resto de los pacientes mostraron parálisis de la mirada vertical hacia arriba y abajo. Los 6 pacientes con PSP-C mostraron síntomas cerebelosos como habla escandida, ataxia truncal y de extremidades, aumento de la base de sustentación y en un caso nistagmus, 4 de 7 pacientes fueron diagnosticados con ataxia espinocerebelosa. Reportaron también que en los pacientes con PSP temprano los trazos de las sacadas, o los movimientos oculares, son lentos indicando fuertemente PSP aunque la exploración sugiere parkinsonismo. En los pacientes con PSP avanzado la mayoría de las sacadas tenían una amplitud pequeña. La comparación de PSP con sujetos sanos indicó una velocidad en la latencia y una precisión menor en sujetos enfermos. La comparación de PSP con PD sin tomar en cuenta el estadio mostró que las latencias fueron comparables entre PSP y PD, la latencia fue ligeramente más prolongada en pacientes con PSP, la precisión de las sacadas en PSP estaba más afectada de manera significativa que en los pacientes con PD. Al comparar de acuerdo al estadio de la enfermedad notaron que el deterioro de la velocidad de las sacadas y las sacadas guiadas por la memoria fue mayor en los pacientes con PSP comparado con los pacientes con Parkinson y la velocidad de la latencia disminuyó gradualmente de acuerdo al estadio de la enfermedad. Especialmente en estadios tempranos la velocidad de las sacadas en pacientes con PSP se encuentra bien preservada imitando a los pacientes con enfermedad de Parkinson, en este estudio se comparó la velocidad de las sacadas en H-Y 2 contra pacientes normales observándose que hay una velocidad relativamente bien preservada en PSP. El seguimiento de las sacadas fue discontinuo en mayor proporción en los últimos estadios de H-Y. La hipermetría, vista en pacientes con alteraciones cerebelosas, fue raramente observada incluso en pacientes con PSP-c. (17)

De acuerdo al subtipo de PSP se observó prolongación de la latencia de las sacadas en 5 de 6 de los pacientes con PSP-P, así como en 16 de los pacientes

con síndrome de Richardson. De los 6 pacientes que clasificaron como PSP-C las latencias estuvieron prolongadas en los 6; sin embargo, la diferencia entre las latencias prolongadas de síndrome de Richardson y los otros subtipos de PSP no fueron significativas excepto por el subgrupo de PSP (chi-square test,  $p=0.0585$ ). La precisión de las sacadas se encontró dentro de rangos normales en pacientes con congelamiento de la marcha, pero se encontró reducida en 20 de los 22 pacientes con síndrome de Richardson. La precisión estaba afectada en los 6 pacientes con PSP-C y en 5 de los 6 pacientes con PSP-P. (17)

En conclusión no solo las sacadas verticales si no también las sacadas horizontales están afectadas en pacientes con PSP manifestándose usualmente como sacadas lentas pero a veces como una secuencia de sacadas de pequeña amplitud con una relativa bien proporcionada velocidad. La progresión de la enfermedad causa una reducción en la amplitud de las sacadas en los pacientes con PSP no siendo así en los pacientes con Parkinson. En contraste las latencias de las sacadas guiadas por la memoria y las sacadas que van de un punto a otro fueron comparables entre los pacientes con PSP y los pacientes con Parkinson, sugiriendo que el inicio voluntario y la inhibición de las sacadas es comparable en los dos grupos. En este estudio se demostró que el inicio voluntario como el control inhibitorio de las sacadas fue comparable al de los pacientes con Parkinson lo que indica que la función de los ganglios de la base esta preservada al menos de igual forma que en PD. En contraste la precisión de las sacadas mostró un rápido deterioro de acuerdo a la progresión de la enfermedad en PSP más que en la enfermedad de Parkinson. La afección de las precisión de las sacadas puede indicar el grado de afección del tallo cerebral en cada subtipo de PSP por ejemplo los pacientes con congelamiento de la marcha no muestran una marcada reducción en la precisión de las sacadas sugiriendo que estos no presentan cambios patológicos en la FRPP. La progresión en el deterioro de la precisión de las sacadas horizontales en PSP puede ser utilizada como indicador de afección del sistema oculo-motor y/o en la FRPP. Entonces, grabar las sacadas horizontales puede ser de utilidad para diferenciar PSP de Parkinson, especialmente cuando la medición se hace después de un largo periodo de tiempo (años). En cambio el inicio voluntario, la frecuencia de las sacadas y el control inhibitorio de las sacadas estuvieron relativamente preservados en la mayoría de los casos. Otro dato fuerte para diagnóstico de PSP es la presencia de una reducción en el pico de velocidad de las sacadas verticales con la presencia simultánea de sacadas de onda cuadrada. (17)

De acuerdo al subtipo de PSP también se han reportado ciertas manifestaciones tempranas como la dificultad para la fonación, marcha con inicio vacilante, inmovilidad facial, disminución del tamaño de la letra en el caso de la PSP-PAGF

## **ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO EN PSP**

Una mejor caracterización de las alteraciones del comportamiento puede mejorar la atención de los pacientes con PSP, el perfil neuropsiquiátrico de estos

pacientes puede ayudar a diferenciar PSP de otras enfermedades degenerativas del SNC y esto favorecer un diagnóstico temprano de la enfermedad. Los síntomas negativos como por ejemplo la apatía, pérdida de la espontaneidad y la indiferencia, pueden dominar el perfil psiquiátrico de los pacientes con PSP. La depresión es otro síntoma común y la desinhibición puede estar presente en un tercio de los pacientes. Los trastornos del sueño también ocurren frecuentemente. La apatía y la depresión a menudo son confundidos en PSP lo cual deja un tratamiento innecesario con antidepresivos. En un estudio realizado por Gerstenecker et al. evaluó a 154 pacientes con diagnóstico clínico de PSP encontrando que la apatía es el síntoma más común (62% de los pacientes, seguida de la depresión que se encontró en un 58% de los pacientes; sin embargo esta fue menos severa.

Otras manifestaciones fueron Agitación (36%), irritabilidad (33%), desinhibición (32%) y ansiedad en 24% de los pacientes. Alucinaciones, ilusiones y alteraciones motoras aberrantes fueron identificadas en menos del 14%. Las alteraciones del sueño fueron reportadas en 52% de los pacientes (24% de moderado a severo), desordenes del apetito en 40% de los pacientes. Sin embargo para dar una descripción de las anormalidades del comportamiento los futuros estudios sugieren clasificar a los pacientes de acuerdo a su subtipo. Debido al difícil diagnóstico de trastorno depresivo o apatía se sugiere que el cuidador observe el comportamiento del paciente, como por ejemplo, que lllore en una situación en la que habitualmente no lloraba. (18)

## **HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS ACTUALES**

### ***NEUROIMAGEN***

La IRM tiene un rol importante en la diferenciación en los parkinsonismos. Usando las imágenes estándar T1 y T2, muchos de los estudios reportan anormalidades incluyendo principalmente atrofia de mesencéfalo, dilatación del tercer ventrículo, hiperintensidades periacueductales y atrofia tanto frontal como temporal.(1)

Usando el resonador convencional 1.5 T la medición visual o manual cuantitativa de los diámetros y áreas trans-seccionales de las estructuras que sabe están afectadas en PSP según los estudios patológicos como puente, mesencéfalo y pedúnculo cerebeloso superior. La IRM puede distinguir entre enfermedad de Parkinson, AMS, PSP y DCB. Sin embargo lo hace con una baja especificidad y sensibilidad (60 y 80% respectivamente). Existe un interés particular en la cuantificación de atrofia del mesencéfalo la cual se encuentra presente en al menos 75 a 80% de los pacientes diagnosticados clínicamente como PSP. Con el uso de T1 3D del tallo cerebral hay una diferenciación entre síndrome de Richardson y PSP-P con alta sensibilidad y especificidad de 90% a 96%. El índice resonancia magnética parkinsonismo, IRMP (área del puente/área del mesencéfalo x ancho del pedúnculo cerebeloso medio) ha sido la medición más significativa para diferenciar entre estas dos patologías. El IRMP da una mayor



seguridad que la relación del radio mesencéfalo/puente para la diferenciación de los pacientes con PSP y EP. Algunos signos indirectos de a atrofia de mesencéfalo incluyen atrofia del núcleo lenticular, que compromete al putamen y al globo pálido. La atrofia del tegmento rostral, la base pontina y el cerebelo en la vista medial-sagital de la IRM llamado el “signo del pingüino” fue observado en una larga proporción en los pacientes con PSP, en particular en el SR. Otro signo que se presenta es el signo de “morning glory” en donde se observa atrofia del mesencéfalo con una concavidad en el margen lateral recordando la imagen de la flor morning glory. Este signo se encuentra generalmente en los pacientes con SR y se cree que está relacionado con parálisis de la mirada parálisis supranuclear de la mirada posiblemente esperada por la degeneración de la parte craneal y dorsal del mesencéfalo. El estudio funcional de tomografía por emisión de positrones ha dado una retroalimentación importante acerca de la patogénesis de los movimientos anormales. (1)

Por otro lado, varios estudios volumétricos han revelado una atrofia tanto cortical como subcortical de la materia gris afectando la corteza frontal y temporal, tallo cerebral y núcleos de la base, incluso se han reportado estudios in vivo y post-mortem con atrofia cerebelar. Estudios previos han reportado alteraciones motoras que han correlacionado con atrofia del mesencéfalo, cíngulo y núcleo caudado, mientras una reducción en el volumen frontal se asoció con una realización sub-óptima de los test en la exploración neurológica. En un estudio realizado por Giordano et al. se examinó a 15 pacientes con PSP y 15 pacientes con Parkinson a quienes se les hizo medición volumétrica por IRM haciendo una comparación entre los dos grupos de estas mediciones en la cual no se encontró que los pacientes con PSP realizaban los test de cognición (FAB, MMSE, Escala de depresión de Beck, pVF, PIGD’s, etc.) con scores mucho más bajos que los pacientes con Parkinson, exhibiendo una diferencia significativa.

En el grupo de PSP se encontró una relación entre el FAB score y el volumen de materia gris del giro frontal superior y el cerebelo derecho. Se encontró además una relación entre el test de fluencia verbal y fonológica (pVF) y el volumen del giro subcalloso y el cerebelo derecho. La duración de la enfermedad fue asociada positivamente con la pérdida de la sustancia gris en el cerebelo izquierdo y derecho. El estudio también mostró una asociación significativa entre FAB, pVF y la prueba del reloj (TPCT) con atrofia frontal y cerebelar, por el contrario un mayor volumen cerebelar y de la corteza frontal se asoció con un mejor estatus cognitivo. La duración de la enfermedad y el test de inestabilidad de la marcha (PIGD’s) correlacionó con la atrofia cerebelar, es decir, una mayor duración de la enfermedad y un mayor PIGD’s fue asociado con pérdida de volumen cerebelar. Se observó una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ) en el test de inestabilidad de la marcha (PIGD’s) encontrándose una mayor afección en los pacientes con PSP. La diferencia entre UPDRS, H&Y y dosis diaria de levodopa fue significativa, siendo siempre mayor en los pacientes con PSP ( $p < 0.001$ ), en cuanto los test aplicados (PIGD’s, MMSE, FAB, pVF y prueba del reloj) la diferencia fue

significativa ( $p < 0.001$ ) mostrando una mayor afección en los pacientes con PSP. Paviour et al. ha demostrado una correlación significativa entre UPDRS III, caídas, y una severa afección de la mirada con un menor volumen del mesencéfalo, núcleo caudado y corteza del cíngulo. (15)

Los hallazgos del estudio por lo tanto correlacionan un deterioro cognitivo con atrofia del cerebelo en pacientes con PSP, lo cual puede ser confirmado por los depósitos neurofibrilares y astrocitosis TAU en el cerebelo de pacientes post mortem. Estas alteraciones realzan la importancia del cerebelo en funciones de fluencia verbal, planeación, abstracción y memoria de trabajo. La correlación entre PIGDs y la pérdida de volumen cerebelar anterior confirma el rol de cerebelo en la marcha y la alteración del balance de los pacientes con PSP. (15) La dopamina actúa en el sistema nervioso central a través de la activación de receptores dopaminérgicos los cuales están presentes en la membrana pre y post-sináptica. La imagen de la función de la terminal presináptica tanto con la captación de  $^{18}\text{F}$ -dopa o con los transportadores de dopamina (DAT) muestra una alta sensibilidad para detectar síndrome parkinsonianos atípicos pero solo una pobre especificidad para discriminarlos de EP ya que todos estos padecimientos tienen un déficit presináptico dopaminérgico en algún estadio. (19)

En cuanto a los subtipos de PSP hay un estudio preliminar que muestra las diferentes alteraciones del DAT y de los receptores D2 entre SR y PSP-P (20). Usando fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET algunos investigadores diferencian entre pacientes con Parkinson y demencia de los pacientes con Parkinson que no cursan con demencia (21), lo anterior sugiere que FDG-PET puede diferenciar entre PSP de otras entidades de Parkinson atípico. Recientemente se ha remarcado la presencia de hipometabolismo talámico y frontal en pacientes con SR, así como la presencia de hipometabolismo en pacientes con PSP usando FDG-PET. Entonces, FDG-PET puede ser un marcador para marcar la diferencia entre los subtipos de PSP (22).

El hipometabolismo encontrado en el tallo cerebral podría llegar a ser un marcador temprano en PSP. En un estudio realizado por Botha et al. en donde se identificó a 67 pacientes con diagnóstico de PSP, DCB y AMS se les realizó FDG-PET y se encontró en algunos pacientes con PSP un área focal de hipometabolismo en el mesencéfalo llamándole “signo del grano” (pimple sign). La presencia del signo del grano se clasificó como ausente, posible y definitivo. De 38 pacientes diagnosticados como PSP 18 presentaron criterios para PSP posible, 8 presentaron parálisis vertical de la mirada pero no experimentaron caídas en el primer año de la enfermedad y 10 pacientes experimentaron caídas con sacadas lentas pero no parálisis de la mirada. Veinte pacientes se clasificaron como probable PSP de los cuales 3 pacientes tuvieron una confirmación por autopsia. (24)

Veintiocho de los 67 pacientes se encontraron con signo del grano posible, 11 definitivo y 28 como ausente. La diferencia entre el grupo con signo “ausente” y “definitivo” fue significativa ( $p = .0009$ ). De los 11 pacientes que tuvieron signo del grano positivo fueron diagnosticados como PSP (5 posibles, 5 probables y 1 definitivo). Solo 8 de los 38 pacientes de PSP tuvieron signo del grano ausente (5 posible y 3 probable PSP). Comparando a los pacientes con PSP – DCB – AMS la sensibilidad del signo del grano fue de 28.95% (15.98% - 46.11%), pero la especificidad fue del 100%. (85.44 – 100%) con un cociente de probabilidad positivo corregido de 18 (1.09 - 288) y un cociente de probabilidad negativo de 0.72 (0.58 – 0.88). Hubo una sobreposición substancial entre los pacientes con posible signo del grano con 17 de los 38 pacientes con PSP y 11 de los 29 pacientes con otro diagnóstico tuvieron signo del grano positivo. La sensibilidad y especificidad de cualquier signo del grano (posible o definitivo) fue del 78.95% y 68.97% respectivamente. (24)

El estudio únicamente se limitó a la variante síndrome de Richardson de PSP y por lo tanto no es útil para diferenciar entre los diferentes subtipos de PSP, sin embargo, tiene una alta especificidad para distinguir entre PSP y DCB/AMS. Debido a que hay un gran grado de sobreposición entre los parkinsonismos, la diferenciación entre ellos es muy difícil.

La Neuroimagen ha sido propuesta como una medida para diferenciar entre estos desordenes y específicamente para separar a PSP de otros desordenes parkinsonianos atípicos. El volumen del mesencéfalo a mostrado separar PSP de DCB pero no con suficiente sensibilidad y especificidad. Varias de las anomalías metabólicas en el FDG-PET de pacientes con PSP muestran una pérdida neuronal. (24)

### **BIOMARCADORES**

En la enfermedad de Alzheimer se han encontrado biomarcadores prometedores incluyendo beta amiloide y fosfo-tau. En EP, DJ-1 y alfa-sinucleína han sido propuestos como marcadores. Algunos estudios han mostrado que alfa-sinucleína en LCR puede diferenciar entre pacientes con EP de pacientes controles pero no de otros. (24) Aerts et al. encontró en una cohorte de 142 pacientes con EP o con parkinsonismo atípico que la alfa-sinucleína no fue sustentable como biomarcador para diferenciar entre enfermedad de Parkinson y Parkinson atípico, incluyendo PSP. Además no se observó una diferencia entre alfa-sinucleopatías (EP, AMS, DLB) y un grupo de taupatías (PSP, DCB). Estudios recientes han encontrado en pacientes con AMS un incremento en los niveles de proteína Tau y proteína ligera de neurofilamento los cuales son marcadores de daño. (25) 24% de los pacientes clínicamente diagnosticados con Parkinson ideopático por un médico neurólogo, durante la vida, es encontrado al morir con un diagnóstico alternativo. (24)

### **BIOMARCADORES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO**

Diferente al plasma el LCR no está separado del cerebro por alguna barrera. Las proteínas/péptidos que pueden ser directamente demostrativos de la actividad cerebral o de la patología de la enfermedad podrían difundir en el líquido cefalorraquídeo. Además el LCR puede ser evaluado serialmente lo cual hace posible que el estudio de los cambios de las proteínas reflejen el curso de la enfermedad.

### ***Proteína TAU.***

Tau es importante para la función de los microtubulos axonales y, como resultado, juega un papel importante en la integridad estructural del soporte neuronal y axonal. Cuando la hiperfosforilación ha reducido la afinidad por los microtubulos, causando su mal funcionamiento, al mismo tiempo, esta adopta una conformación anormal dejando un aumento en la formación de agregados e inclusiones.

### ***Proteína TAU total y fosforilada.***

En Parkinson, la mayoría de los estudios encontraron valores normales pero también fueron reportados niveles bajos. En parkinsonismo atípico, se encontraron niveles altos de proteína TAU total en demencia por cuerpos de Lewi. En particular no se han visto cambios significativos en PSP. Tanto TAU total como fosforilada pueden probar ser útiles en la diferenciación de enfermedad de Alzheimer y quizá podría mejorar la seguridad del diagnóstico cuando es utilizado en combinación con otros marcadores.

### ***TAU isoformas.***

El imbalance de la homeostasis de las isoformas TAU con 3 (3R-Tau) y 4 (4R-tau) dominios de repetición de unión a microtubulos son importantes en la patogénesis de la enfermedad neurodegenerativa. En un cerebro normal adulto, hay niveles comparables de 3R y 4R pero en los casos de PSP, DCB y FTDP-17, los ovillos neurofibrilares y las inclusiones gliales son predominantemente 4R, mientras los cuerpos de Pick en demencia frontotemporal son predominantemente 3R-tau y los ovillos neurofibrilares en Alzheimer contienen ambas isoformas. Se encontró una disminución en la isoforma 4R-tau en PSP y Alzheimer comparado con degeneración corticobasal y enfermedad de Parkinson. Se piensa que 4R-tau podría ser utilizada como un marcador de progresión en PSP, pero se necesitan más estudios para confirmar esto.

### ***Cadena ligera de proteína de neurofilamento (NF-L)***

Los neurofilamentos son los elementos estructurales más importante y su papel principal es mantener el calibre axonal, forma neuronal y tamaño. Es por lo tanto una proteína crítica para la integridad morfológica de las neuronas y para la conducción de los impulsos nerviosos a lo largo del axón. Los neurofilamentos están compuestos por tres subunidades de diferente peso molecular, cadenas ligeras, medias y pesadas (NF-H). La forma NF-H es un importante componente del citoesqueleto. Los niveles altos de NF-H fueron encontrados en PSP y AMS

comparado con Parkinson, degeneración cortico-basal y controles neurologicos. Un incremento de NF-L en el LCR refleja una degeneración axonal de axones largos mielinizados. Estudios recientes mostrarón resultados consistentes en la diferenciación de Parkinson ideopático de Parkinson atípico. (25)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Parálisis supranuclear progresiva ha sido usada para unificar alteraciones con parkinsonismo progresivo, caídas tempranas, parálisis supranuclear de la mirada, disfunción pseudobulbar y alteraciones cognitivas. Desde su descripción en 1964 la heterogeneidad de la enfermedad en los diferentes subtipos clínicos ha sido reconocida en los estudios clinicopatológicos. Aunque las características de neuroimagen y laboratorio pueden apoyar el diagnóstico, este sigue siendo principalmente clínico. En la mayoría de los casos PSP se presenta clínicamente como Síndrome de Richardson o Steele-Richardson-Olszewski. La descripción

clásica del síndrome de Richardson no incluyó todos los casos neuropatológicamente confirmados. Para considerar la heterogeneidad en estudios subsecuentes PSP fue recientemente dividida en dos principales fenotipos: Síndrome de Richardson clásico y PSP – parkinsonismo (PSPS-P).

La heterogeneidad es mayor en la presentación de PSP como síndrome de degeneración cortico basal (PSP-C) y como un síndrome con congelamiento en estadios iniciales llamado acinesia pura con congelamiento de la marcha (PAFG) o raramente como una alteración prominente de alteraciones del habla sin rigidez inicial o temblor llamado PSP- afasia progresiva no fluente. Estos subtipos no son tomados en cuenta con los criterios actualmente utilizados.

En ausencia de biomarcadores específicos de PSP y sus variantes consideramos importante enfatizar las características clínicas para el diagnóstico de PSP y continuar en la búsqueda de datos clínicos que nos permitan identificar de manera temprana esta enfermedad.

## **OBJETIVOS**

- Identificar la frecuencia manifestaciones tempranas en PSP en la población mexicana

- Describir el fenotipo e identificar la frecuencia de manifestaciones tempranas en PSP en la población mexicana.
- Establecer correlación por imagen en los distintos fenotipos.

## **JUSTIFICACIÓN**

Parálisis supranuclear progresiva es la segunda causa más frecuente de estado parkinsoniano que causa parkinsonismo neurodegenerativo después del Parkinson ideopático. En una fase clínica temprana, los primeros 2 años, PSP es difícil de diagnosticar y sus manifestaciones se superponen a las de Enfermedad de Parkinson, Demencia por cuerpos de Lewi y otros síndromes parkinsonianos incluyendo atrofia múltiple de sistemas y degeneración cortico basal.

Menos de la mitad de los pacientes con diagnóstico patológico de PSP tendrán el diagnóstico de PSP al momento de la presentación y 20% tendrán un diagnóstico distinto al momento de la muerte. Sin embargo en la mayoría de los casos de síndrome de Richardson el diagnóstico clínico es evidente dentro de los 2 primeros años (1).

Es especialmente importante realizar un diagnóstico acertado en las fases clínicas iniciales de la enfermedad, debido a que será cuando las terapias modificadoras de la enfermedad tendrán su mejor efecto. Los pacientes seleccionados en algunos estudios en búsqueda de un tratamiento eficaz, como el estudio TAUROS (Tau Restoration on PSP, mediante tideglusib un inhibidor de GSK-3), han tenido una gran variabilidad en cuanto a las características basales de los pacientes. Una marcada dispersión de cambios en los scores se han visto con la mayoría de herramientas clínicas. Por lo tanto, aunque PSP-RS puede ser útil para estos ensayos clínicos se siguen buscando herramientas más sensibles al cambio para futuros ensayos.

El siguiente trabajo se propone como parte de un estudio de un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de PSP en donde se realizará estudio genético, caracterización clínica y por imagen, cuya finalidad será una adecuada caracterización de estos pacientes en búsqueda de herramientas para un diagnóstico temprano certero.

No existen estudios clínicos en población mexicana que permitan identificar la frecuencia de manifestaciones tempranas así como características clínicas.

## **HIPÓTESIS**

- Los hallazgos clínicos y por imagen en la población mexicana con PSP serán consistentes con respecto a estudios previos en la población mundial.



- Se identificarán manifestaciones tempranas que ayuden a diferenciar PSP de otros tipos de parkinsonismo.
- Los hallazgos por IRM serán adecuados para el diagnóstico de PSP pero no para los subtipos.

## **METODOLOGÍA**

### A) Diseño y Centro de Estudio

Estudio retrospectivo, casos y controles se compararan pacientes con diagnóstico clínico de PSP contra pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson. El estudio de imagen que será valorado será el utilizado al ingreso del paciente a este INNN.

#### B) Criterios de selección

- Pacientes con diagnóstico clínico de Posible/Probable PSP por los Criterios Diagnósticos del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) y la Society for PSP (SPSP) que acudan a la Consulta Externa del INNN.
- Inicio de la enfermedad después de los 40 años y consentimiento informado debidamente firmado.
- Pacientes con criterio diagnóstico de enfermedad de Parkinson (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank's).

#### C) Criterios de exclusión

- Pacientes con historia reciente de encefalitis.
- Síndrome de extremidad alienígena, déficit cortical sensitiva, atrofia frontal o temporoparietal.
- Demencia con características de Enfermedad de Alzheimer (Amnesia severa y afasia-agnosia o que cumpla criterios para la enfermedad).
- Parkinsonismo severo y asimétrico.
- Síntomas cerebelosos importantes de forma temprana durante la evolución, disautonomía importante.
- Evidencia neurorradiológica de anormalidad estructural tipo infartos en núcleos de la base o atrofia lobar.

#### D) Población y Muestra

Se reclutarán a pacientes mediante método de conveniencia que acudan a la consulta externa de movimientos anormales del INNN y que cumplan con los criterios de inclusión tanto para PSP como para Parkinson. En todos ellos se registrarán las siguientes variables demográficas: Número de expediente, nombre (el cual se registrará como acrónimo), género, lateralidad, fecha de nacimiento, edad en años cumplidos, lateralidad, antecedentes familiares de Parkinsonismo,

trastornos del movimiento y de demencias. Se registrará tiempo de diagnóstico, sintomatología motora inicial, tratamiento actual.

La evaluación clínica se realizará por un neurólogo especializado en trastornos del movimiento o neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología, esta incluirá toma de historial clínico y exploración neurológica estandarizada con especial énfasis en evaluar movimientos oculares, habla, movimiento de extremidades, reflejos posturales, respuestas atávicas y de liberación piramidal. En cuanto al historial se hará incapie en determinar tiempos de caídas (inicio y frecuencia), temblor esencial (inicio y evolución) así como presencia de otros síntomas visuales no explicados por la parálisis de la mirada, signos corticales y cerebelosos, así como alteraciones psiquiátricas haciendo énfasis en apatía y depresión. Respuesta a levodopa. Con lo anterior también se completarán los puntos marcados para el instrumento de evaluación de los pacientes con PSP, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSP-RS).

#### E) Variables Clínicas

Edad de inicio se considerará como la edad a la cual se presentó el primer síntoma atribuible a la PSP, acorde a lo referido por el paciente, su cuidador o el expediente médico.

Síntomas y signos clínicos con especial interés a registrar: Cambios de personalidad y aparente déficit cognitivo referido por familiares. Alteración de la mirada conjugada vertical. Presencia de signos clínicos de hiperactividad de musculatura frontal. Datos de disfunción de tallo cerebral, especialmente habla y deglución. Bradicinesia y presencia o no de rigidez, así como distribución anatómica de la misma. Presencia de reflejos de liberación piramidal. Presencia o no de temblor de reposo, postural y de intención. Caídas, en especial aquellas sin causa aparente y hacia atrás, y sin pérdida del estado de alerta, antecedente de temblor esencial, trastorno depresivo y apatía. Descripción del patrón de marcha. Signo del aplauso como dato de control motor y búsqueda de otros reflejos atávicos, sintomatología cerebelosa La respuesta a levodopa solo se considerará como presente o ausente.

La PSP-RS (A) es una escala de 28 reactivos divididos en seis categorías: actividades de la vida diaria, comportamiento, síntomas bulbares, oculomotores, movimiento de extremidades y alteraciones de la marcha y de línea media. Con un rango de puntuación para cada ítem de 0 a 4 en 22 de ellos y de 0 a 2 en 6 de ellos con un máximo posible de 100 puntos. La variabilidad inter-observador es buena con un coeficiente de correlación de 0.86 (95% IC 0.65-0.98). No ha demostrado correlación del género y edad de inicio con la velocidad de progresión de la enfermedad. De igual forma se aplicará la escala MDS-UPDRS, que es la versión revisada de la original UPDRS y que se ha aplicado en la evaluación de los parkinsonismos. En el caso de la PSP la UPDRS ha

demostrado ser un instrumento de medición adecuado para los síntomas motores. Recientemente se ha reportado que la MDS-UPDRS es igualmente efectiva que la escala original al ser aplicada en pacientes con PSP, con la ventaja que disminuye la ambigüedad en la valoración de los síntomas de bradicinesia al ser más específica en los distintos grados de esta (B).

La severidad de la enfermedad y funcionalidad del paciente se evaluarán con las escalas de Hoehn & Yahr y Schwab & England respectivamente. La escala de Hoehn & Yahr indica de forma general el nivel de severidad basándose en la lateralidad de los síntomas, afección de la movilidad, de la respuesta postural y la discapacidad que esto causa. La escala de HY ha sido empleada en otros trastornos diferentes a la enfermedad de Parkinson (C). La escala original considera 5 puntos (1=enfermedad unilateral, 2= afección bilateral leve con o sin afección axial, 3= enfermedad leve a moderada bilateral, con datos incipientes de imbalance, 4= enfermedad grave que requiere asistencia considerable, 5= paciente confinado a silla de ruedas o cama). En 1990, se introdujo el incremento en 0.5 para algunas pruebas clínicas, resultando en una escala de 7 puntos ya que se agregaban los estadios 1.5 y 2.5 (1.5= unilateral más afección axial; 2.5= enfermedad bilateral leve). Sin embargo dicha versión no ha sido validada.

La escala de Schwab and England se expresa en términos de porcentaje, en 10 pasos del 100 al 0, donde el 100% denota el estado normal y el 0% un estado de prostración en cama con disfunción vegetativa. La escala es ampliamente utilizada, pero nunca ha sido validada y estandarizada.

La calidad de vida relacionada al estado de salud, entendiendo esta como la evaluación que lleva a cabo el paciente sobre el impacto de su estado de salud en su vida y las consecuencias de ello, así como la posible modificación de dicho estado por adaptación y nuevas expectativas del paciente o de la familia y allegados. PSP afecta de forma inicial y progresiva al paciente y a sus cuidadores, no existe un programa institucional para cuidados paliativos de este tipo de pacientes, con lo cual probablemente se impacte más en el rubro de calidad de vida. Este punto se evaluará con la aplicación del cuestionario EQ5D-5L. Se trata de un cuestionario de 5 + 2 items. Consta de 3 componentes: 1) sección descriptiva, consta de 5 items, que pueden convertirse en un valor numérico que va de 1 (estado de salud perfecto) a 0 (muerte); 2) pregunta sobre el cambio en el estado de salud en los últimos 12 meses; y 3) escala visual análoga (EQ-VAS) para establecer el estado actual de salud, va de 0 (el peor estado) a 100 (el mejor estado de salud imaginable).

Variables	Clasificación	Tipo	Instrumento de medición
-----------	---------------	------	-------------------------

Edad	Independiente	Numérica discreta	Historia clínica
Género	Independiente	Nominal dicotómica	Historia clínica
Grado máximo de estudios	Independiente	Numérica discreta	Historia clínica
Tabaquismo	Independiente	Numérica discreta	Historia clínica Índice tabáquico
Consumo de alcohol	Independiente	Numérica discreta	Historia clínica/Gramos de alcohol/día
Toxicomanías	Independiente	Nominal dicotómica	Historia clínica
Años desde el inicio de sintomatología	Dependiente	Numérica Discreta	Historia Clínica
Años desde el diagnóstico de Parkinsonismo	Dependiente	Numérica Discreta	Historia Clínica
Años desde el diagnóstico de la enfermedad	Dependiente	Numérica discreta	Historia clínica
<b>Síntomas iniciales</b>	Dependiente	Nominal	Historia clínica
Tipo de síntomas	Dependiente	Nominal	Historia clínica
Historia familiar de enfermedad de Parkinson	Dependiente	Nominal dicotómica	Historia clínica
tratamiento antiparkinsonico	Dependiente	Nominal dicotómica	Historia clínica
Estadio de la enfermedad	Dependiente	Cualitativa ordinal	Escala Hoehn y Yahr
Experiencias no motoras de la vida diaria	Dependiente	Numérica discreta	UPDRS- MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) apartado I.
Experiencias motoras de la vida diaria	Dependiente	Numérica discreta	UPDRS- MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Apartado II
Examen motor	Dependiente	Numérica discreta	UPDRS- MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Apartado III
Complicaciones motoras	Dependiente	Numérica discreta	UPDRS- MDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Apartado IV
Actividades de la Vida diaria	Dependiente	Numérica discreta	Escala de PSP-Rating Scale, apartado 1
Estado Mental	Dependiente	Numérica discreta	Escala de PSP-Rating Scale, apartado 2
Sintomatología bulbar	Dependiente	Numérica discreta	Escala de PSP-Rating Scale, apartado 3
Movimientos Oculares	Dependiente	Numérica discreta	Escala de PSP-Rating Scale, apartado 4
Movilidad de Extremidades	Dependiente	Numérica discreta	Escala de PSP-Rating Scale, apartado 5
Sintomatología de Marcha y Línea	Dependiente	Numérica	Escala de PSP-Rating Scale,

Media		discreta	apartado 6	
Impacto de sobrecarga al cuidador	Dependiente	Numérica discreta	Zarit (Caregiver Interview) scale.	Burden
Calidad de vida	Dependiente	Numérica discreta	Cuestionario de calidad de vida Eq-5D.	

#### D) Análisis Estadístico.

La calidad de información basada en la presencia de faltantes se considerará como aceptable un porcentaje inferior al 5%.

- Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes, datos completos y estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables dimensionales.
- Pruebas de normalidad (Kilmogorov Smirnov) para determinar si la distribución de las variables numéricas es normal o no-normal.
- Análisis bivariado con pruebas de t para mediciones repetidas o su equivalente no paramétrico para variables numéricas; prueba de McNemar para variables nominales. El análisis bivariado comparativo se realizará mediante pruebas “t”, Mann-Whitney y Chi cuadrado según correspondiera.

La significancia estadística se considerará con un  $p < 0.05$ .

- Se utilizará los paquetes estadísticos Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 20 así como también el STATA en su versión 12 tanto para Windows como para Mac.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No se realizará ninguna intervención experimental ni modificación terapéutica que no este apegada a recomendaciones consensuadas por organismos internacionales.

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

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

## **CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

### **Aporte Financiero**

Este estudio no requiere apoyo financiero.

### **Recursos con los que se cuenta**

El recurso humano con el que se cuenta para nuestro estudio esta integrado por los autores y la Bióloga Karina Cruz Santillán. Se cuenta con equipo de cómputo para la captura de datos y el análisis estadístico. En cuanto a instalaciones se utilizará un consultorio previamente asignado para la clínica de trastornos del movimiento y enfermedad de Parkinson a cargo de la Dra. Mayela Rodríguez Violante. La revisión por parte de imagen se realizará con el apoyo del Servicio de Neuroimagen del INNN.



## **RESULTADOS**

Se reclutaron 16 pacientes de los cuales 2 fueron excluidos por no cumplir criterios clínicos para PSP. De los 14 pacientes 3 mostraron características de PSP-CBD, la edad de presentación promedio de la enfermedad fue a los 61.7 años 2 para PSP-P, 8 pacientes PSP – RS y uno para PSP-PAGF.

Se incluyeron un total de 13 pacientes con diagnóstico de PSP. El 61.5% (n=8) de los casos fueron mujeres y el restante 38.5% (n=5) hombres. La edad media de la muestra fue de  $69.3 \pm 8.2$  años (rango de 53 a 83 años). La totalidad de los pacientes presentaban dominancia de lateralidad derecha. La talla media fue de  $157.5 \pm 5.9$  centímetros, el peso medio fue de  $65.8 \pm 12.8$  kilogramos.

### **Antecedentes generales**

Ninguno de los pacientes con PSP refirió exposición a algún tóxico. En cuanto a comorbilidades médicas el 39.5% (n=5) padecía diabetes mellitus tipo 2, el 46.2% (n=6) padecía hipertensión arterial y el 23.1% (n=3) se conocía con dislipidemia. Ninguno de los pacientes presentaba comorbilidad cardiaca, vascular periférica o cerebrovascular. El nivel educativo por estratos destaco con un 30.8% (n=4) sin educación formal, 46.2% (n=6) con educación primaria, y el 15.4% (n=2) con educación secundaria. Solo un paciente poseía educación universitaria. Los años de escolaridad media fueron de  $8.4 \pm 5.2$ .

### **Antecedentes específicos**

Ninguno de los pacientes con PSP presentaba antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson, así como tampoco de temblor u otro trastorno del movimiento. El 46.2% (n=6) nunca había fumado, el restante 53.8% (n=7) suspendió el tabaquismo. Ningún paciente con PSP era fumador activo.

### **Tiempo al diagnóstico de PSP**

Los pacientes con PSP iniciaron su sintomatología en promedio hace  $6 \pm 3$  años; sin embargo el diagnóstico de parkinsonismo se realizó hace  $4.2 \pm 2.2$  años. Finalmente el diagnóstico de PSP se realizó hace  $1.8 \pm 1.2$  años. Es decir, existió una diferencia de 2 años desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de parkinsonismo y posteriormente otros dos años para el diagnóstico de PSP.

## **Tipo clínico de PSP**

De los 13 pacientes, tres correspondieron a PSP-CBD (23.1%), tres a PSP-P (23.1%), seis a PSP-RS (46.2%) y un solo paciente a PSP-PAGF (7.7%).

## **Sintomatología de los pacientes con PSP**

Los síntomas visuales iniciales se presentaron en la mayor parte de los pacientes (76.9%). La fotofobia fue el síntoma más frecuente (60%), seguido de visión borrosa (20%) y sensación de cuerpo extraño (20%). En lo que se refiere a los síntomas motores, el 46.2% (n=6) de los pacientes con PSP presentaban rigidez/bradicinesia, el 38.5% (n=5) inestabilidad de la marcha, la distonía se presentó solo en un paciente.

## **Síntomas específicos de la PSP**

El 61.5% (n=8) de los pacientes presentaban el “signo del procerus”. El 30.8% (n=4) presentaban apraxia palpebral; mientras que el 46.2% (n=6) presentaban blefaroespasmos. La respuesta optocinética en superversión estaba ausente en el 92.3% de los casos (n=12), siendo anómala solo en el 7.7%. Por otra parte, el 84.6% (n=11) de los casos presentaron ausencia de respuesta optocinética en infraversión, y solo el 15.4% (n=2) tuvieron una respuesta anómala. Finalmente, la respuesta optocinética horizontal estuvo ausente en el 69.2%, presente en el 23.1% y anómala en el 7.7% de los casos.

El “signo del aplauso” se encontró en el 84.6% de los casos (n=11). En cuanto a las respuestas atávicas, el 23.1% no las presentó. Un 30.8% (n=4) presentó el signo de Myerson, 23.1% (n=3) el signo del chupeteo y otro 23.1% el signo de prensión palmar.

La prueba de tándem de 10 pasos no pudo ser ejecutada por cinco pacientes (38.5%), mientras los 8 restantes (61.5%) la realizaron con un error.

## **Hallazgos por neuroimagen en los pacientes con PSP**

La atrofia del meséncefalo fue encontrada de forma temprana en el 55.6% de los casos que contaban con una IRM al inicio de los síntomas (n=9).

## **Manifestaciones tempranas de los pacientes con PSP**

El 38.5% (n=5) de los pacientes refirieron el inicio temprano con ataxia. El 53.8% (n=7) presentaron algún grado de deterioro cognitivo de forma temprana en el curso de la enfermedad. Solo el 23.1% (n=3) refirió a la depresión como una manifestación temprana de la PSP.

La disartria comenzó en promedio  $3.4 \pm 2.6$  años posteriores al inicio de los síntomas parkinsonianos. La disfagia se presentó  $4 \pm 2.9$  años posteriores al inicio de los síntomas de parkinsonismo. Finalmente, las caídas se presentaron a los  $2.3 \pm 2$  años del inicio del parkinsonismo.

## **Tratamiento sintomático de los pacientes con PSP**

El 92.3% (n=12) de los pacientes recibían alguna preparación con levodopa. Sin embargo, solo en el 30.8% (n=4) se obtuvo una respuesta a la misma. En el 69.2% de los casos no existió respuesta al tratamiento con levodopa. Otros medicamentos utilizados incluyeron los agonistas dopaminérgicos, específicamente pramipexol. Este era recibido por dos pacientes únicamente (15.4%). Ningún paciente recibía tratamiento con un inhibidor de la mono amino oxidasa B, amantadina o biperideno.

## **Otros tratamientos**

El 46.2% (n=6) de los pacientes recibían tratamiento antidepresivo, específicamente con un inhibidor de la recaptura de serotonina. Adicionalmente, el 30.8% (n=4) recibía manejo con un ansiolítico.

## **Evaluación clinimétrica de los pacientes con PSP**

### ***Hoehn y Yahr***

En lo que se refiere a la distribución por estadios, el 23.1% se encontraba en estadio 2 de Hoehn y Yahr (HY), el 23.1% en estadio 3, el 30.8% en estadio 4 y el 23.1% en estadio 5 de HY.

### ***MDS-UPDRS***

En cuanto a la escala MDS-UPDRS, la puntuación media para la parte I fue de  $16.7 \pm 6$  puntos, para la parte II fue de  $28.5 \pm 13.5$ . La exploración motora o MDS-UPDRS parte 3 tuvo una puntuación media de  $55.9 \pm 24.9$  puntos. La puntuación en la parte IV fue de 0 como era de esperarse.

### ***PSP-RS***

La puntuación de  $11.8 \pm 5.9$  (rango de 3 a 22). La puntuación para estado mental fue de  $4.9 \pm 4$  (rango de 0 a 11). La puntuación total para síntomas bulbares fue de  $2.9 \pm 1.9$  (rango de 0 a 7). La puntuación total para los movimientos oculares fue de  $8.8 \pm 3.7$  puntos (rango de 4 a 14). La puntuación total para la movilidad de las extremidades fue de  $8.9 \pm 3.3$  puntos (rango de 3 a 14). La puntuación total para la marcha y síntomas de la línea media fue de  $14.3 \pm 5.5$ , con un rango de 5 a 20 puntos. La puntuación total de la escala PSP-RS fue de  $50.8 \pm 21.3$  puntos.

### **Escalas de calidad de vida**

La puntuación media para la escala visual análoga fue de  $61.5 \pm 26$  puntos (rango de 10 a 100). Mientras que la puntuación del EQ-5D fue de  $11.7 \pm 1.8$  puntos, con un rango de 8 a 14.

## DISCUSIÓN

La PSP es un trastorno neurodegenerativo cuyo diagnóstico se basa principalmente en las características clínicas. De acuerdo a los criterios de la NINDS las características básicas son: una alteración progresiva, inicio de la enfermedad > 40 años y descartar cualquier otra causa que expliquen los síntomas. El diagnóstico de posible PSP se establece por: parálisis vertical de la mirada o sacadas verticales lentas más inestabilidad postural con caídas dentro de un año antes del inicio de la enfermedad. El diagnóstico de probable PSP se considera cuando hay parálisis de la mirada vertical e inestabilidad postural con caídas en el primer año de la enfermedad. Dentro estos criterios diagnósticos se incluyen algunos datos que son utilizados como apoyo que, nosotros consideramos, pueden utilizarse como herramientas de diagnóstico oportuno. Como se mencionó inicialmente los criterios de la NINDS son actualmente cuestionables dado la variedad de manifestaciones en los distintos subtipos de PSP. La importancia de replantearse tanto criterios diagnósticos como manifestaciones acompañantes surge de la necesidad de un diagnóstico temprano y la posibilidad actual de tratamiento para estos pacientes.

En nuestro estudio, se incluyó a un total de 13 pacientes con diagnóstico de probable PSP y 26 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, que se considera un número aceptable de pacientes tomando en cuenta que reportes previos en México han descrito una incidencia similar. En nuestro trabajo se encontró un predominio del sexo femenino con 61.5% comparado con el masculino para la enfermedad, sin embargo, creemos que esto se debe al tamaño de la muestra y ha sido una cuestión de azar, ya que no se correlaciona con otros estudios.

Como en otros trabajos se ha mencionado, uno de los problemas a los que nos enfrentamos, y que actualmente es un reto, es el diagnóstico temprano de la enfermedad. En todos los casos hay un retraso de entre 3 y 4 años para el diagnóstico de PSP. Lo anterior puede deberse a que los criterios para PSP no consideran la presencia de manifestaciones tempranas de la enfermedad.

El subtipo más frecuente en nuestra población fue PSP-RS con una frecuencia de 46.2% lo cual fue comparable con lo encontrado en otros estudios a nivel internacional.

Dentro de la sintomatología más frecuente de estos pacientes encontramos los síntomas visuales, que podríamos considerarlos como manifestación temprana de la enfermedad ya que precede a otros datos como la alteración de los movimientos oculares, la fotofobia fue el síntoma visual más referido por los pacientes, seguida de irritación ocular. Esto secundario a la blefaritis y ojo seco que son característicos de la enfermedad.

Los síntomas específicos de PSP fueron consistentes con los encontrados en la población general, tal como se había postulado dentro de las hipótesis del trabajo. Los síntomas característicos como signo de procerus, apraxia parpebral, blefaroespasmo fueron evidenciados en nuestra población aunque con una frecuencia baja; en cambio, otros signos como el signo del aplauso se encontró en 84.6% de nuestra muestra. Otro de los síntomas más frecuentemente evidenciado fue la alteración de los movimientos oculares, con una frecuencia de 92.3%, quienes cursaban con ausencia de respuesta optocinética, sin embargo debemos considerar que la respuesta optocinética hacia arriba puede estar abolida en pacientes de edad avanzada, la respuesta optocinética en infraversión, dato al que le damos mayor peso diagnóstico, se encontró afectado en 84.6% de los pacientes. Cabe mencionar, como dato importante, que la búsqueda de la alteración de la respuesta optocinética no se realizó de manera temprana en la mayoría de los pacientes ya que los diagnósticos de ingreso inicial fue distinto al de enfermedad de Parkinson o bien no se realizaron de manera sistemática al momento del ingreso, este dato es importante porque los estudios recientes mencionan la alteración de las sacadas y respuesta optocinética como una manifestación temprana de la enfermedad, sin embargo, nosotros no pudimos corroborarlo.

Las manifestaciones tempranas se evaluaron de acuerdo a las reportadas en estudios previos en otras poblaciones. La manifestación temprana más frecuente fue el deterioro cognitivo en algún grado (53.8%) de la población. Un 38.5% de la población presentó ataxia, sin embargo otros pacientes, no incluidos en este grupo, refirieron vértigo al inicio de la enfermedad y de hecho el ingreso en la mayoría de los casos con ataxia fue por parte del servicio de otoneurología posterior a un estudio exhaustivo del origen del vértigo, uno de los estudios realizados por parte de este servicio en estos pacientes fue la posturometría quizá por la inestabilidad postural referida por los pacientes. No se evidenció la disfagia como una manifestación temprana de la enfermedad ya que su aparición fue en promedio de  $4 \pm 2$  años después del inicio de los síntomas de parkinsonismo. La depresión se presentó únicamente en 23.1% de los casos sin embargo, otros padecimientos psiquiátricos como trastorno de ansiedad incluso irritabilidad o bien trastornos del sueño, básicamente, insomnio estuvieron presentes.

Los hallazgos por IRM, específicamente atrofia de mesencéfalo, solo se encontró en un 55.6% de los pacientes y, como se postuló dentro de las hipótesis de nuestro trabajo, no hubo diferencia entre los subtipos de PSP. La atrofia de

mesencéfalo se encontró principalmente en aquellos pacientes que cursaban con una evolución más prolongada de la enfermedad, por lo que, aunque puede servir de apoyo para el diagnóstico, no es de utilidad para la identificación temprana de la enfermedad.

La respuesta a levodopa, como en el resto estudios que se han hecho para PSP, fue mínima. En nuestra muestra únicamente 30.8% de los pacientes tuvieron una mejoría con el tratamiento a base de levodopa. Otro de los medicamentos utilizados para el tratamiento de trastorno depresivo en los pacientes con Parkinson son los inhibidores de la recaptura de serotonina y se ha reportado incluso una mejoría en los síntomas motores en Parkinson; 46.2% de los pacientes con PSP utilizaron este grupo de fármacos sin embargo, la mejoría motora no fue medida en este trabajo.

### **LIMITANTES DEL TRABAJO**

Se trata de un trabajo retrospectivo lo que da una limitante importante al trabajo, tenemos sesgo de memoria, que aunque nos basamos en lo referido en el expediente y el interrogatorio a los familiares y pacientes, está latente. El deterioro cognitivo no fue medido por algún tipo de escala en todos los pacientes, por lo que nos fue imposible incluir una medición objetiva en esta variable. Finalmente una de las grandes limitantes, como en la mayoría de los casos de enfermedades neurodegenerativas, es que aún no contamos con el diagnóstico histopatológico. De acuerdo a las referencias citadas en el inicio del protocolo el temblor esencial es una de las manifestaciones tempranas recientemente identificadas en PSP, sin embargo dentro este dato no se encontró dentro del interrogatorio inicial de los pacientes.

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo a los datos anteriores, considero debemos de tomar en cuenta en la revisión de pacientes con sospecha de Parkinsonismo o incluso en cualquier paciente con diagnóstico reciente de Parkinson deben investigarse a fondo los siguientes datos:

- Deterioro cognitivo (MOCA)
- Alteraciones psiquiátricas (trastornos de la personalidad, trastorno depresivo)
- Alteraciones del sueño (Insomnio)
- Antecedente de molestias oculares (fotofobia, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño)
- Temblor esencial
- Marcha atáxica, sensación de vértigo.
- Alteración de movimientos oculares (de manera temprana alteración de sacadas y/o respuesta optocinética).
- Falta de respuesta a levodopa

## **DIRECCIONES FUTURAS**

La creación de una nueva escala que evalúe la posibilidad de PSP de acuerdo a las manifestaciones tempranas en todos los parkinsonismos atípicos es la finalidad del inicio de esta investigación. Es necesario hacer un seguimiento detallado a través del tiempo a pacientes con Parkinson atípico buscando datos sugerentes de PSP con la medición bien documentada de las características antes mencionadas, realizar en ellos estudios de imagen, PET y finalmente comparar con otros tipos de Parkinsonismos para buscar la viabilidad de una nueva escala.



## REFERENCIAS

- (1) Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta Neurol Scand*: 2013; 127: 362–370. 2013 John Wiley & Sons A/S.
- (2) David R Williams, Andrew J Lees. Progressive Supranuclear Palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8: 270-79
- (3) William DR, Holton J, Strabd C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson’s syndrome. *Brain* 2007; 130:1566-76
- (4) Jellinger KA. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegenerative Dis* 2008; 5: 339–46.
- (5) Ahmed Z, Josephs KA, Gonzalez J, DelleDonne A, Dickson DW. Clinical and neuropathologic features of progressive supranuclear palsy with severe pallido–nigro–luisial degeneration and axonal dystrophy. *Brain* 2008; 131: 460–72.
- (6) Park HK, Kim JS, Im KC, et al. Functional brain imaging in pure akinesia with gait freezing: [(18)F] FDG PET and [(18)F] FP-CIT PET analyses. *Mov Disord* 2008; 24: 237–45.
- (7) Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: A third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22: 2235–41.
- (8) Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 982–88.
- (9) Josephs KA, Boeve BF, Duff y JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 2005; 11: 283–96
- (10) Morris HR, Osaki Y, Holton J, et al. Tau exon 10 +16 mutation FTDP-17 presenting clinically as sporadic young onset PSP. *Neurology* 2003; 61: 102–04.
- (11) Ros R, Gomez GP, Hirano M, et al. Genetic linkage of autosomal dominant progressive supranuclear palsy to 1q31.1. *Ann Neurol* 2005; 57: 634–41.
- (12) Stanford PM, Halliday GM, Brooks WS, et al. Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene: expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations. *Brain* 2000; 123: 880 –93.

- (13)Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS–SPSP international workshop. *Neurology* 1996; **47**: 1–9.
- (14)Elan D.Louis, Rachel Babij, Karen Ma, ETTY Cortés y Jean-Paul G. Vonsattel. Essential Tremor Followed by Progressive Supranuclear Palsy: Postmortem Reports of 11 Patients. *J. J Neuropathol Exp Neurol.* 2013 January ; 72(1): 8–17.
- (15)Alfonso Giordano, Alessandro Tessitore, Daniele Corbo, Giovanni Cirillo, Rosa de Micco, Antonio Russo, Sara Liguori, Mario Cirillo, Fabrizio Esposito, Gioacchino Tedeschi. Clinical and cognitive correlations of regional gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 590-594.
- (16)Masato Kanazawa, Mari Tada, Osamu Onodera, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Takayoshi Shimohata. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 1149e1151.
- (17)Yasuo Terao, Hideki Fukuda , Yuichiro Shiota, Akihiro Yugeta, Masayuki Yoshioka, Masahiko Suzuki, Ritsuko Hanajima, Yoshiko Nomura, Masaya Segawa, Shoji Tsuji, Yoshikazu Ugawa. Deterioration of horizontal saccades in progressive supranuclear palsy. *Clinical Neurophysiology* 124 (2013) 354–363.
- (18)Adam Gerstenecker, KevinDuff, Benjamin Mast, Irene Litvan. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *PsychiatryResearch*210(2013)1205–1210
- (19)Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010;51:596–609.
- (20)Lin WY, Lin KJ, Weng YH et al. Preliminary studies of differential impairments of the dopaminergic system in subtypes of progressive supranuclear palsy. *Nucl Med Commun* 2010;31:974–80.
- (21)Liepelt I, Reimold M, Maetzler W et al. Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration- [18F]FDG-PET. *Mov Disord* 2009;24:1504–11
- (22)Srulijes K, Reimold M, Liscic RM et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Richardson's Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism.*Mov Disord* 2012;27:151–5.
- (23)Hugo Botha, Jennifer L. Whitwell, Ajay Madhavan, Matthew L. Senjem, Val Lowe, Ketih A. Josephs. The pimple sign of progressive supranuclear palsy syndrome. *Parkinsonism and Related Disorders* 20 (2014) 180 – 185
- (24)Nadia Magdalinou, Andrew J Lees, Henrik Zetterber, Henrik Zetterberg. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;0:1–11
- (25)Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Doring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. Alpha-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:230–40
- (26)Constantinescu R, Zetterberg H, Holmberg B, Rosengren L. Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: an aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:205–12

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**  
**Unified Parkinson's Disease Rating Scale**  
**(UPDRS) Versión 3.0**

**I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD**

1. Intellectual Impairment

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems.

Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place.

Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements

or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression

0 = None.

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss

of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")

5. Speech

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**

**Unified Parkinson's Disease Rating Scale  
(UPDRS) Versión 3.0**

6. Salivation

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

8. Handwriting

0 = Normal.

1 = Slightly slow or small.

2 = Moderately slow or small; all words are legible.

3 = Severely affected; not all words are legible.

4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting food and handling utensils

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.

3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.

4 = Needs to be fed.

10. Dressing

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.

3 = Considerable help required, but can do some things alone.

4 = Helpless.

11. Hygiene

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.

3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.

4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in bed and adjusting bed clothes

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.

3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.

4 = Helpless.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**

**Unified Parkinson's Disease Rating Scale  
(UPDRS) Versión 3.0**

13. Falling (unrelated to freezing)

0 = None.

1 = Rare falling.

2 = Occasionally falls, less than once per day.

3 = Falls an average of once daily.

4 = Falls more than once daily.

14. Freezing when walking

0 = None.

1 = Rare freezing when walking; may have starthetisation.

2 = Occasional freezing when walking.

3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.

4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking

0 = Normal.

1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.

2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.

3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Moderate; bothersome to patient.

3 = Severe; interferes with many activities.

4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory complaints related to parkinsonism

0 = None.

1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.

2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.

3 = Frequent painful sensations.

4 = Excruciating pain.

### III. MOTOR EXAMINATION

#### 18. Speech

0 = Normal.

1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.

2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.

3 = Marked impairment, difficult to understand.

4 = Unintelligible.

#### 19. Facial Expression

0 = Normal.

1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".

2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.

3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**

### **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Versión 3.0**

4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

#### 20. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.

3 = Moderate in amplitude and present most of the time.

4 = Marked in amplitude and present most of the time.

#### 21. Action or Postural Tremor of hands

0 = Absent.

1 = Slight; present with action.

2 = Moderate in amplitude, present with action.

3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.

4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

#### 22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

0 = Absent.

1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.

2 = Mild to moderate.

3 = Marked, but full range of motion easily achieved.

4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

#### 23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**

**Unified Parkinson's Disease Rating Scale  
(UPDRS) Versión 3.0**

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

28. Posture

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination,

- short steps,  
or propulsion.
- 3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)
- 0 = Normal.
  - 1 = Retropulsion, but recovers unaided.
  - 2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.
  - 3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**  
**Unified Parkinson's Disease Rating Scale**  
**(UPDRS) Versión 3.0**

- 4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)
- 0 = None.
  - 1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons.  
Possibly reduced amplitude.
  - 2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal.  
Alternatively, some reduced amplitude.
  - 3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.
  - 4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)

A. DYSKINESIAS

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present? (Historical information.)
- 0 = None
  - 1 = 1-25% of day.
  - 2 = 26-50% of day.
  - 3 = 51-75% of day.
  - 4 = 76-100% of day.
33. Disability: How disabling are the dyskinesias? (Historical information; may be modified by office examination.)
- 0 = Not disabling.
  - 1 = Mildly disabling.
  - 2 = Moderately disabling.
  - 3 = Severely disabling.
  - 4 = Completely disabled.
34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?
- 0 = No painful dyskinesias.
  - 1 = Slight.
  - 2 = Moderate.



- 3 = Severe.
- 4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)
- 0 = No
  - 1 = Yes

*Clinica de Movimientos anormales* **APENDICE 1**  
**Unified Parkinson's Disease Rating Scale**  
**(UPDRS) Versión 3.0**

**B. CLINICAL FLUCTUATIONS**

36. Are "off" periods predictable?
- 0 = No
  - 1 = Yes
37. Are "off" periods unpredictable?
- 0 = No
  - 1 = Yes
38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?
- 0 = No
  - 1 = Yes
39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?
- 0 = None
  - 1 = 1-25% of day.
  - 2 = 26-50% of day.
  - 3 = 51-75% of day.
  - 4 = 76-100% of day.

**C. OTHER COMPLICATIONS**

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?
- 0 = No
  - 1 = Yes
41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?
- 0 = No
  - 1 = Yes
42. Does the patient have symptomatic orthostasis? (Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)
- 0 = No
  - 1 = Yes

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 2**  
**Unified Parkinson's Disease Rating Scale**  
**(UPDRS) Versión 3.0**

**PSP Rating Scale Score Sheet**

I. Historia

- 1 Aislamiento.
- 2 Irritabilidad
- 3 Disfagia a sólidos
- 4 Uso de cuchillo y tenedor, abotona, lavado de manos y cara.
- 5 Caídas
- 6 Incontinencia Urinaria.
- 7 Dificultad para dormir.

II. Estado Mental

- 8 Desorientación.
- 9 Bradifrenia.
- 10 Incontinencia emocional.
- 11 Prensión/Imitación/Comportamiento

III. Bulbar

- 12 Disartria
- 13 Disfagia.

IV. Movimientos Oculares.

- 14 Supraversión a la orden de:
- 15 Infraversión a la orden de:
- 16 Levo- y Dextroversión a la orden.
- 17 Disfunción palpebral.

V. Movilidad de extremidades.

- 18 Rigidez de Extremidades.
- 19 Distonía de extremidades.
- 20 Golpeteo con los dedos. Manos.
- 21 Golpeteo de Ortejos.
- 22 Apraxia de movimiento de las manos.
- 23 Temblor en cualquier parte del cuerpo.

VI. Marcha y Línea Media.

- 24 Rigidez cervical o distonía.
- 25 Levantarse de la silla
- 26 Marcha.
- 27 Inestabilidad Postural.
- 28 Sentarse.

*Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 3**  
**PSP Rating Scale**  
**(PSPRS)**

Punto a evaluar y definición de calificación.	Comentarios, instrucciones.
I. Historia	
I. Aislamiento. 0 Nada. 1 Sigue una conversación en grupos, puede responder espontáneamente, pero rara vez inicia conversación. Rara vez o nunca sigue una conversación en grupo. 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>En relación a la personalidad basal del paciente.</li> <li>Considerar la falta de conversación debido a demencia o bradifrenia como dato de aislamiento.</li> </ul>
II. Irritabilidad 0 No incremento en la irritabilidad. 1 Aumento, pero no afecta en la interacción familiar. 2 Interfiere con la interacción familiar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>En relación a la personalidad basal del paciente.</li> <li>Preguntar sin el paciente grita o pierde la paciencia fácilmente.</li> </ul>
III. Disfagia a sólidos 0 Normal; sin dificultad en un rango completo de alimentos. 1 Alimentos duros deben cortarse en trozos pequeños. 2 Requiere dieta sólida suave. 3 Requiere dieta en papilla o líquida. 4 Requiere alimentación por sonda para parte o la totalidad de alimentación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ignore la dificultad relacionada a sobrecargar la boca.</li> <li>Si ciertos alimentos como las cortezas de pan o verduras de hoja deben ser evitado, pero las carnes OK, la puntuación es "2"</li> </ul>
IV. Uso de cuchillo y tenedor, abotona, lavado de manos y cara. 0 Normal. 1 Cierta lentitud pero no requiere ayuda. 2 Extremadamente lento; ocasionalmente necesita ayuda. 3 Requiere ayuda considerablemente pero puede realizar algunas tareas por sí solo. 4 Requiere asistencia total.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Califique la peor de las 3</li> <li>Si la dificultad está relacionada a la infraversión, califique como si fuere esta meramente motora.</li> </ul>
V. Caídas 0 Ninguna en el último año. 1 < 1 por mes; por lo demás la marcha es normal. 2 1 – 4 por mes. 3 5 – 30 por mes. 4 > 30 al mes (o confinado a silla de ruedas).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promedie la frecuencia si el paciente intentó caminar sin ayuda.</li> <li>Asuma que no hay disponibilidad de ayuda para caminar.</li> <li>Ignore las "casi-caídas".</li> </ul>
VI. Incontinencia Urinaria. 0 Nada u ocasionalmente goteo, no diario. 1 Evidencia de goteo en sus prendas diariamente. 2 Grandes cantidades, únicamente dormido; no requiere apósito durante el día. 3 Ocasionalmente grandes cantidades durante el día; requiere apósito. 4 Consistente, requiere pañal o sonda permanente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si durante el día utiliza apósito por precaución pero recientemente no ha habido humedad, califique "3".</li> </ul>
VII. Dificultad par dormir. 0 No insomnio de 1º o 2º. 1 Insomnio de 1º o 2º; $\geq 5$ hrs. de sueño en promedio. 2 Insomnio tanto de 1º y 2º grado; $\geq 5$ hrs. de sueño en promedio. 3 Insomnio de 1º o 2º; $< 5$ hrs. de sueño en promedio. 4 Insomnio tanto de 1º y 2º grado; $< 5$ hrs. de sueño en promedio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>1º El insomnio es la dificultad para caer dormido.</li> <li>2º la dificultad es para mantenerse dormido.</li> <li>Ignore las idas al baño en las que el paciente regresa a dormir fácilmente.</li> </ul>
II. Estado Mental Aplica esta escala en reactivos del 8 – 11: 0 Claramente ausente 1 Erróneo o mínimo 2 Claramente presente, pero no interfiere con sus actividades de la vida diaria (AVD). 3 Interfiere moderadamente con las AVD. 4 Interfiere marcadamente con AVD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estime el grado en el cual el déficit puede interferir con el desempeño de las tareas cognitivas diarias.</li> </ul>
8. Desorientación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use los reactivos 1 – 10 del Mini-Mental o estime el grado de afección en las AVD por el historial referido.</li> </ul>
9. Bradifrenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si las respuestas son muy retardadas pida al cuidador que responda por el paciente o limite la entrevista, la puntuación es "3".</li> </ul>
10. Incontinencia emocional.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si hay historial de risa o llanto inapropiados, pero no al momento de la entrevista, califique entre "1" y "2" dependiendo su frecuencia.</li> </ul>
11. Presión/Imitación/Comportamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no se presentan de forma espontánea (p.ej. tomar de la bata o el brazo, o del apoyo de la silla de ruedas), pida al paciente que descance sus manos en los muslos, con las manos hacia arriba, coloque sus manos sobre ellas a 5 o 10 cm y no diga nada más.</li> <li>Si el paciente las aprieta califique "3"</li> <li>Si únicamente imita su acción durante la exploración, califique "2"</li> </ul>
III. Bulbar	
12. Disartria 0 Nada 1 Mínima; todas o casi todas las palabras son fácilmente comprensibles. 2 Moderada; la mayoría de las palabras son comprensibles 3 Severa; puede ser fluida pero la mayoría de las palabras son incomprensibles. 4 Mutismo; o pocas palabras e incomprensibles.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ignore palilalia y disfonía.</li> <li>"comprensible" significa el examinador, no el cuidador.</li> <li>Si por lo general esta en silencio, pero puede ser incitado a hablar algunas cuantas palabras, califique como "4", no importando si estas pueden ser entendidas.</li> </ul>
13. Disfagia. 0 Nada 1 Sorbos individuales, pequeñas cantidades de líquidos en la boca o faringe, sin asfixia o tos. 2 Ocasionalmente tose al beber, sin aspiración francamente. 3 Frecuentemente tose, puede aspirar pequeñas cantidades; expectora frecuentemente más que deglutir las secreciones. 4 Requiere medidas artificiales (aspiración oral, traqueostomía o sonda de gastrostomía) para evitar uso de aspiración.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dé a tomar 30 a 50 cc de líquido en una taza, si es seguro.</li> <li>No dé líquidos si las secreciones son audibles con la respiración, si hay historial de aspiración frecuente o si el cuidador se muestra aprensivo.</li> <li>Tose 1 vez, califique como "2", tose varias veces califique "3".</li> </ul>

### *Clínica de Movimientos anormales* **APENDICE 3**

## **PSP Rating Scale (PSPRS)**

IV. Movimientos Oculares.	
<p>Aplica esta escala en reactivos 14 – 16:</p> <p>0 Sacadas ni lentas ni hipométricas; 86 – 100% del rango normal.</p> <p>1 Sacadas lentas o hipométricas; 86 – 100% de rango normal.</p> <p>2 51 – 85% de rango normal.</p> <p>3 16 – 50% de rango normal.</p> <p>4 15% de rango normal o empeoramiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilice un blanco fijo y un comando verbal.</li> <li>Sin mejora con la repetición utilice la respuesta inicia (p.ej. la "peor").</li> <li>Puede sostener los párpados para observar las sacadas en infraversión.</li> <li>El rango normal de la mirada en cualquier dirección son 50°</li> <li>Ignore las sacadas en onda-cuadrada.</li> </ul>
14. Supraversión a la orden de:	
15. Infraversión a la orden de:	
16. Levo- y Dextroversión a ala orden.	
17. Disfunción palpebral.	
<p>0 Nada</p> <p>1 Velocidad de parpadeo disminuida (&lt;15/min) pero sin otra anomalidad.</p> <p>2 Leve inhibición de apertura o cierre o leve blefaroespasmio; sin discapacidad visual.</p> <p>3 Modera inhibición de apertura palpebral o blefaroespasmio que causa discapacidad visual parcial.</p> <p>4 Ceguera funcional o de cerca debido a cierre involuntario de los párpados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si hay actividad del músculo frontal califique como "2"</li> <li>Dificultad aislada para cerrar los párpados al comando califique como "2"</li> </ul>
V. Movilidad de extremidades.	
18. Rigidez de Extremidades.	
<p>0 Ausente.</p> <p>1 Leve o solo detectable con activación.</p> <p>2 Definitivamente anormal, pero se logra todo el rango de movimiento.</p> <p>3 Únicamente se logra parcialmente el arco de movimiento.</p> <p>4 Poco o nada de movimiento pasivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Califique la peor respuesta de las 4 extremidades.</li> <li>Califique las contracturas en flexión de los pacientes con enfermedad avanzada como distonía, no como rigidez.</li> </ul>
19. Distonía de extremidades.	
<p>0 Ausente</p> <p>1 Leve o presente solo cuando se activa con otros movimientos.</p> <p>2 Obvia pero no es continua.</p> <p>3 Continua pero no discapacitante.</p> <p>4 Continua y discapacitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Califique la peor respuesta de las cuatro extremidades.</li> <li>Cuando es muy leve, puede evidenciarse únicamente con tareas como tareas mantenidas o "tapping" con otra extremidad.</li> </ul>
20. Golpeteo con los dedos. Manos.	
<p>0 Normal (&gt;14 tap/5s con máxima amplitud).</p> <p>1 Alterada (6 – 14 tap/5s o pérdida moderada de la amplitud).</p> <p>2 Apenas capaz de realizarlo (0 – 5 tap/5s o pérdida grave de la amplitud).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si es asimétrico califique la peor.</li> </ul>
21. Golpeteo de Ortejos.	
<p>0 Normal (&gt;14 tap/5s con máxima amplitud).</p> <p>1 Alterada (6 – 14 tap/5s o pérdida moderada de la amplitud).</p> <p>2 Apenas capaz de realizarlo (0 – 5 tap/5s o pérdida grave de la amplitud).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si es asimétrico califique la peor.</li> </ul>
22. Apraxia de movimiento de las manos.	
<p>0 Ausente</p> <p>1 Presente, no altera la mayoría de las funciones.</p> <p>2 Altera la mayoría de las funciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evalúe apraxia ideomotora.</li> <li>Dos tareas con cada mano (p.ej. salud, lanzar un pelota, señal de alto o V de la victoria).</li> </ul>
23. Temblor en cualquier parte del cuerpo.	
<p>0 Ausente</p> <p>1 Presente, no altera la mayoría de las funciones.</p> <p>2 Altera la mayoría de las funciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extremidades superiores extendidas.</li> <li>Prueba dedo-nariz con cada mano</li> </ul>
VI. Marcha y Línea Media.	
24. Rigidez cervical o distonía.	
<p>0 Ausente.</p> <p>1 Leve o solo detectable con activación por otro movimiento.</p> <p>2 Definitivamente anormal, pero se logra todo el arco de movimiento.</p> <p>3 Únicamente se logra parcialmente el arco de movimiento.</p> <p>4 Poco o nada de movimiento pasivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Califique la resistencia pasiva al movimiento antero-posterior.</li> <li>Ignore las posturas espontáneas (xifosis, distonía o retrocolis).</li> </ul>
25. Levantarse de la silla	
<p>0 Normal.</p> <p>1 Lento, pero se levanta al primer intento.</p> <p>2 Requiere más de un intento, pero se levanta sin utilizar las manos.</p> <p>3 Requiere apoyo con las manos.</p> <p>4 Incapaz de levantarse sin ayuda.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el paciente debe utilizar las manos, no permita que las manos toquen el apoyo de brazos de la silla.</li> <li>Si requiere de bastón para levantarse, califique "4"</li> <li>Si el paciente se levanta sin ayuda pero cae hacia adelante ("signo del cohete") califique "4".</li> </ul>
26. Marcha.	
<p>0 Normal.</p> <p>1 Leve amplitud de la base de sustentación o irregular o con leve pulsión en los giros.</p> <p>2 Debe caminar lento u ocasionalmente apoyarse del muro o ayudante para evitar caer, especialmente en los giros.</p> <p>3 Debe utilizar asistencia siempre o la mayor parte del tiempo.</p> <p>4 Incapaz de caminar, incluso con andadera; puede ser capaz de pasar de un lugar a otro (ej. Silla a cama).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el paciente se tambalea, utiliza los muros o muebles cuando es posible, califique "3"</li> </ul>
27. Inestabilidad Postural.	
<p>0 Normal (No desplaza ningún pie o solo uno).</p> <p>1 Debe dar un paso con cada pie, pero se recupera sin ayuda.</p> <p>2 Da pasos, pero debe ser detenido por el examinador.</p> <p>3 Incapaz de desplazar los pies; debe ser detenido, pero no requiere ayuda para mantenerse de pie.</p> <p>4 Tiende a caer espontáneamente; requiere ayuda para mantenerse de pie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el paciente puede permanecer de pie sin asistencia, jale de los hombros hacia atrás y este listo para detenerlo (a).</li> <li>El jalón debe ser lo suficientemente fuerte como para hacer que un adulto normal de un paso hacia atrás para mantener el equilibrio.</li> </ul>
28. Sentarse.	
<p>0 Normal.</p> <p>1 Levemente rígido o torpe.</p> <p>2 Fácilmente se posiciona delante de la silla, pero el descenso es incontrolable.</p> <p>3 Tiene dificultad para encontrar la silla detrás de el (ella) y desciende de forma incontrolable.</p> <p>4 Incapaz de llevar a cabo esta prueba por la inestabilidad postural.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede usar las manos para tocar el asiento de la silla, pero no el apoyo para brazos o el respaldo de la silla.</li> </ul>