

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica



TÍTULO TESIS

**VALOR DIAGNÓSTICO COMBINADO DE LA EVALUACIÓN OLFATORIA
Y EL ESTUDIO ECOGRÁFICO TRANSCRANEAL EN EL DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

TESIS DOCTORAL

Nicolás López Hernández

DIRECTORES:

Jose Manuel Moltó Jordá

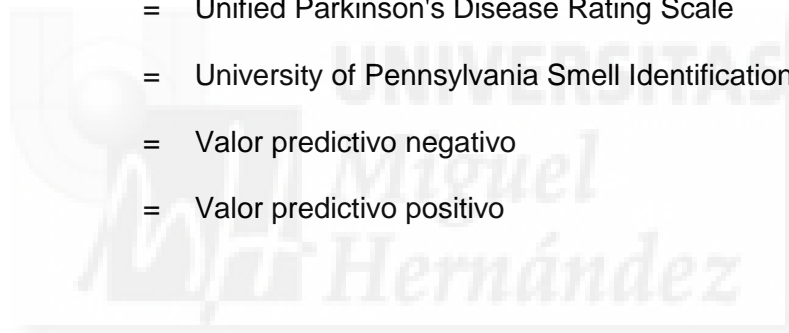
Javier Gonzalez de Dios

Alicante, 2015

ABREVIATURAS

AMS	=	Atrofia multisistema
Beta-CIT		2beta-carbometoxi-3beta-(4-iodofenil)tropano
BSIT	=	Brief Smell Identification Test
CM2	=	Centímetros cuadrados
Db	=	Decibelios
DE	=	Desviación estandar
E	=	Especificidad
EP	=	Enfermedad de Parkinson idiopática
FP-CIT		Fluoropropil carbometoxi-3beta-(4-iodofenil)tropano
HNL	=	Hiperecogenicidad de núcleo lenticular
HSN	=	Hiperecogenicidad de sustancia negra
HY	=	Escala de Hoehn y Yahr
Hz	=	Hertzios
IC	=	Intervalo de confianza
MHz	=	Megahertzios
MIBG	=	Metayodobencilguanidina
MM	=	milímetros
NO EP	=	Pacientes con diagnóstico distinto al de enfermedad de Parkinson
NREM	=	Fase del sueño sin movimientos oculares rápidos
N.S.	=	No significativa
OR	=	Odds ratio
PET	=	Tomografía por emisión de positrones
PIF	=	Parkinsonismo inducido por fármacos

PKV	=	Parkinsonismo vascular
PSP	=	Parálisis supranuclear progresiva
REM	=	Fase del sueño con movimientos oculares rápidos
RM	=	Resonancia magnética
S	=	Sensibilidad
SN	=	Sustancia negra
SPECT	=	Tomografía por emisión de fotón simple
SS-12	=	Sniffin Sticks - screening 12- test
TC	=	Tomografía computerizada
TCE	=	Traumatismo craneoencefálico
TE	=	Temblor esencial
UPDRS	=	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	=	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VPN	=	Valor predictivo negativo
VPP	=	Valor predictivo positivo



LISTADO DE TABLAS:

- Tabla 1. Ecogenicidad de la sustancia negra mediante la escala visual semicuantitativa propuesta por Skoloudik y colaboradores.
 - Tabla 2. Diferentes puntos de corte para discriminar entre ecogenicidad normal e hiperecogenicidad con diferentes equipos de ultrasonidos contemporáneos.
 - Tabla 3. Estudios de hiperecogenicidad de la sustancia negra en enfermedad de Parkinson.
 - Tabla 4. Asociación de hiperecogenicidad de la sustancia negra con otros marcadores asociados a enfermedad de Parkinson.
 - Tabla 5. Variables del estudio.
 - Tabla 6. Descripción de los 12 lápices del test de olfacción SS-12.
 - Tabla 7. Ajustes técnicos del equipo ultrasonográfico.
 - Tabla 8. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en la población control
 - Tabla 9. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en los sujetos con enfermedad de Parkinson.
 - Tabla 10. Resultados del test SS-12 por categoría diagnóstica.
 - Tabla 11. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en la población NO EP.
 - Tabla 12. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en las diferentes poblaciones de pacientes.
 - Tabla 13. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y controles
 - Tabla 14. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y no EP.
 - Tabla 15. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y controles en función de la edad.
 - Tabla 16. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y grupo NO EP en función de la edad.
 - Tabla 17. Características de la población y resultados para cada marcador diagnóstico en función del diagnóstico final.
 - Tabla 18. Marcadores diagnósticos para la discriminación entre diagnóstico de enfermedad de Parkinson y NO EP.
 - Tabla 19. Análisis de las OR en función de los grupos edad según el diagnóstico
 - Tabla 20. Características clínicas y tipo de test empleado en diferentes estudios olfatorios en pacientes con enfermedad de Parkinson.
-

- Tabla 21. Estudios olfatorios en enfermedad de Parkinson con el SS-12
 - Tabla 22. Estudios de hiperecogenicidad de la sustancia negra en pacientes con temblor esencial.
 - Tabla 23. Estudios de función olfatoria en pacientes con temblor esencial.
 - Tabla 24. Características demográficas y resultados de especificidad para la hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en estudios de pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor esencial.
 - Tabla 25. Estudios de función olfatoria en pacientes con parkinsonismo vascular.
 - Tabla 26. Estudios de ecografía transcraneal en pacientes con parkinsonismo vascular.
 - Tabla 27. Principales características de los estudios que han analizado el valor de la hiperecogenicidad de la sustancia negra en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson en pacientes seguidos por parkinsonismo.
-



LISTADO DE FIGURAS:

- Figura 1. Imagen representativa del plano orientativo órbitomeatal (OM) y de los planos de estudio axiales a nivel mesencefálico (A1) y plano talámico (A2) y semicoronal (A3)
- Figura 2. Plano axial mesencefálico en secuencia de resonancia magnética (A) y la correspondiente ecográfica (B). Se identifica la imagen mesencefálica característica en forma de mariposa hipoeoica (M).
- Figura 3. Imágenes correspondientes al plano talámico mediante resonancia magnética (A) y ecografía transcraneal (B).
- Figura 4. Plano axial ventricular con imagen en resonancia magnética (A) y ecográfica (B).
- Figura 5. Ejemplo de medición planimétrica de la sustancia negra en un sujeto sano.
- Figura 6. Cronograma con las diferentes fases del estudio.
- Figura 7. Kit de evaluación olfatoria Sniffin' Sticks – Screening 12 test
- Figura 8. Normograma ajustado a edad y sexo para las puntuaciones del SS-12.
- Figura 9. Ejemplo de medición planimétrica de la sustancia negra en un paciente con enfermedad de Parkinson.
- Figura 10. Medición del diámetro del tercer ventrículo en el plano talámico.
- Figura 11. Plano de corte a nivel talámico en un sujeto normal (A) y en un paciente con hiperecogenicidad del núcleo lenticular (B), de claro predominio ipsilateral a la ventana de insonación.
- Figura 12. Descripción de la población de controles.
- Figura 13. Descripción de la población de sujetos con enfermedad de Parkinson.
- Figura 14. Descripción de la población de pacientes del grupo NO EP.
- Figura 15. Descripción de la población de pacientes con temblor / parkinsonismo sin diagnóstico.

LISTADO DE GRÁFICOS:

- Gráfico 1. Distribución por sexo y edad media en la población control.
- Gráfico 2. Distribución de los sujetos controles en función del número de aciertos en el test SS-12.
- Gráfico 3. Frecuencias de alteración olfatoria en los controles en función del criterio empleado.
- Gráfico 4. Distribución de la población control en función del valor de área de sustancia negra obtenido.
- Gráfico 5. Correlación entre los valores de área de sustancia negra y la edad en la población control.
- Gráfico 6. Correlación entre los valores del diámetro del III ventrículo y la edad en la población control.
- Gráfico 7. Distribución por sexo y edad media en los pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Gráfico 8. Distribución de los sujetos con enfermedad de Parkinson según el número de aciertos en el test SS-12.
- Gráfico 9. Frecuencia de aciertos para cada odorante en el test SS-12.
- Gráfico 10. Prevalencia de hiposmia en la población de enfermos de Parkinson según el criterio empleado.
- Gráfico 11. Curva ROC para el cálculo del punto de corte óptimo en SS-12.
- Gráfico 12. Distribución por sexos de la población de pacientes NO EP.
- Gráfico 13. Distribución por sexo para cada categoría diagnóstica dentro la población NO EP.
- Gráfico 14. Frecuencia de hiposmia en cada categoría diagnóstica.
- Gráfico 15. Frecuencia de los diferentes marcadores ecográficos en cada categoría diagnóstica dentro de los pacientes NO EP.
- Gráfico 16. Resultados del test SS-12 en cada grupo diagnóstico.
- Gráfico 17. Frecuencias de hiposmia para cada categoría diagnóstica, aplicando el criterio de <8 aciertos en SS-12.

- Gráfico 18. Valores de área de sustancia negra (media, P25-P75) para cada categoría diagnóstica.
- Gráfico 19. Valores de diámetro del III ventrículo (media, P-25-P75) para cada categoría diagnóstica.
- Gráfico 20. Frecuencias de los diferentes marcadores ecográficos para cada categoría diagnóstica.
- Gráfico 21. Frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías diagnósticas.
- Gráfico 22. Frecuencia de la presencia combinada de los marcadores diagnósticos en las diferentes categorías.
- Gráfico 23. Frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías agrupadas por edad.
- Gráfico 24. Distribución por sexo de la cohorte de pacientes sin diagnóstico.
- Gráfico 25. Frecuencias de cada diagnóstico tras el período de seguimiento en la cohorte de pacientes sin diagnóstico.
- Gráfico 26. Frecuencias de cada marcador según el diagnóstico final.
- Gráfico 27. Distribución de la frecuencia de combinación de marcadores diagnósticos según el diagnóstico final.
- Gráfico 28. Frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías agrupadas por edad.
- Gráfico 29. Prevalencia de la alteración olfatoria en diferentes estudios.
- Gráfico 30. Frecuencias de hiposmia según el criterio empleado en el estudio de Busse y colaboradores y en el nuestro.
- Gráfico 31. Frecuencias de sujetos con hiperecogenicidad de sustancia negra en estudios con enfermos de Parkinson y controles. Se muestran los valores de punto de corte empleados.
- Gráfico 32. Valores medios de diámetro del III ventrículo y edad media de los sujetos en varios estudios con enfermos de Parkinson.
- Gráfico 33. Valores de especificidad para la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia, de forma aislada y combinada, en varios estudios con pacientes con enfermedad de Parkinson y controles.



INDICE



1	INTRODUCCIÓN	9
1.1	ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA.	11
1.1.1	Generalidades. Síntomas motores.....	11
1.1.2	Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.	13
1.1.3	Retos diagnósticos en la enfermedad de Parkinson.....	14
1.2	ALTERACIONES OLFATIVAS EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO	19
1.2.1	Métodos de evaluación de la alteración olfativa.	19
1.2.2	Alteración olfativa en la enfermedad de Parkinson.	21
1.2.3	Alteraciones olfativas en otros trastornos del movimiento.	25
1.2.4	Valor diagnóstico de la evaluación olfatoria en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson	28
1.3	ECOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.....	30
1.3.1	Generalidades sobre la evaluación del parénquima cerebral mediante ecografía transcraneal.	30
1.3.2	Ecografía cerebral en la enfermedad de Parkinson.....	40
1.3.3	Hiperecogenicidad de sustancia negra en sujetos sanos.	43
1.3.4	Ecografía cerebral en otros trastornos del movimiento	44
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	49
3	HIPÓTESIS	53
4	OBJETIVOS	57
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
5.1	TIPO DE ESTUDIO	61
5.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO	61
5.2.1	Grupo controles sanos	61
5.2.2	Grupo de pacientes con diagnóstico definido	62
5.2.3	Grupo de pacientes con temblor o parkinsonismo sin diagnóstico definido.....	64
5.3	FASES DEL ESTUDIO.....	65

5.3.1	Validación de los marcadores en la población control	65
5.3.2	Evaluación de los marcadores en los grupos de pacientes	66
5.3.3	Fase de cohortes.....	66
5.4	VARIABLES DEL ESTUDIO	67
5.4.1	Variables epidemiológicas y clínicas.....	67
5.4.2	Evaluación olfatoria.....	69
5.4.3	Evaluación ecográfica.....	72
5.4.4	Análisis estadístico.....	77
5.5	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	78
6	RESULTADOS.....	83
6.1	CONTROLES.....	83
6.1.1	Resultados en el test olfatorio SS-12.....	84
6.1.2	Resultados de los marcadores ecográficos.....	86
6.2	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	90
6.2.1	Resultados en el test olfatorio SS-12.....	91
6.2.2	Resultados de los marcadores ecográficos.....	94
6.3	PACIENTES GRUPO NO EP (TEMBLOR ESENCIAL, PARKINSONISMO VASCULAR Y PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS).....	96
6.3.1	Resultados en el test olfatorio SS-12.....	98
6.3.2	Resultados ecográficos.....	99
6.4	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS MARCADORES ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS.....	102
6.4.1	Análisis de función olfatoria.....	102
6.4.2	Análisis de marcadores ecográficos.....	104
6.5	COMBINACIÓN DE MARCADORES Y CÁLCULO DE OR	107
6.5.1	Análisis en función de la edad.....	110
6.6	COHORTE DE PACIENTES CON TEMBLOR/ PARKINSONISMO SIN DIAGNÓSTICO	113
6.6.1	Análisis en función de grupo de edad	117

7	DISCUSIÓN	121
7.1	CONSIDERACIONES GENERALES.....	123
7.1.1	Sobre los resultados de olfacción.....	124
7.1.2	Sobre los marcadores ecográficos.....	133
7.2	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LOS SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.	145
7.2.1	Utilidad de los marcadores en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson respecto a controles sanos.	146
7.2.2	Utilidad de los marcadores en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson respecto al grupo NO EP (temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos)	152
7.3	UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA TRANSCRANEAL Y LA EVALUACIÓN OLFATORIA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SUJETOS CON TEMBLOR / PARKINSONISMO DE ETIOLOGÍA NO FILIADA	169
7.3.1	Utilidad de la evaluación olfatoria.....	170
7.3.2	Utilidad de la ecografía transcraneal.....	172
7.3.3	Utilidad del uso combinado de los marcadores	178
7.4	LA HIPERCOGENICIDAD DE LA SUSTANCIA NEGRA Y LA HIPOSMIA COMO BATERÍA DIAGNÓSTICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	180
7.5	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	183
8	CONCLUSIONES	187
9	RESUMEN:	191
10	BIBLIOGRAFÍA.....	197
11	ANEXOS	215





INTRODUCCIÓN



1 INTRODUCCIÓN

Los trastornos del movimiento son una causa frecuente de consulta ambulatoria en neurología. En un análisis de la asistencia ambulatoria realizada en la provincia de Alicante, sobre más de 3000 pacientes consecutivos atendidos en un año, los trastornos del movimiento supusieron el 9% de los motivos de consulta.¹

Aunque muchos de estos pacientes consultan únicamente por temblor, la anamnesis y exploración clínica pone de manifiesto en muchos casos la existencia de un síndrome parkinsoniano (bradicinesia en combinación con temblor, rigidez o inestabilidad de la marcha) dando paso a un diagnóstico diferencial amplio de enfermedades con muy diferentes pronósticos.

Muchas de estas enfermedades que cursan con temblor o parkinsonismo son fácilmente reconocibles cuando los fenómenos fenotípicos característicos están plenamente desarrollados. Sin embargo, como veremos más adelante, en las fases iniciales es frecuente que compartan sintomatología que genere dudas o errores diagnósticos. Finalmente, incluso en los casos en los que el diagnóstico de algunos de estos procesos esté plenamente establecido en base a los criterios diagnósticos aceptados, estudios postmortem han demostrado que hasta en un 20% de los casos de pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson nos confundimos.²

Diferentes técnicas de imagen funcional o la investigación bioquímica de líquidos biológicos nos pueden ayudar a mejorar la fiabilidad diagnóstica. Su limitada accesibilidad y elevado coste suponen una importante limitación para su aplicación generalizada.

En el caso concreto del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson, la identificación de manifestaciones no motoras, como la hiposmia, y el hallazgo en ecografía transcraneal de hiperecogenicidad de la sustancia negra, constituyen un interesante campo de investigación que puede ayudar en este proceso diagnóstico. Además, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en sus

fases más precoces, premotoras, es un objetivo fundamental de la investigación científica, con el fin de poder desarrollar potenciales tratamientos que modifiquen la evolución de la enfermedad.³⁻⁵

Algunos de estos síntomas no motores, al igual que la presencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra en la ecografía transcraneal, preceden en un período variable de años a los síntomas motores cardinales de la enfermedad de Parkinson y se les ha venido en llamar marcadores prodrómicos, indicando que podrían revelar la existencia de un proceso neurodegenerativo ya iniciado, pero que no ha alcanzado el suficiente nivel como para desarrollar los clásicos síntomas motores empleados en los criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson.⁶⁻⁸

Aunque múltiples estudios^{4,7-9} revelan el aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad de Parkinson clínicamente definida con la presencia aislada de algunos de estos marcadores, poco se conoce sobre el riesgo de desarrollarla cuando una combinación de ellos ocurre. Datos recientes^{10,11} sugieren que la combinación de varios de estos marcadores puede tener mayor capacidad predictiva sobre el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson que un simple marcador aislado.

1.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA.

1.1.1 Generalidades. Síntomas motores.

La enfermedad de Parkinson tiene una incidencia anual de 8-18 casos nuevos por 100.000 habitantes, con un pico de mayor incidencia en la sexta década. Su prevalencia está directamente relacionada con la edad, motivo por el que se considera que muchos casos no son diagnosticados por atribuirse a la senectud los síntomas clínicos de la enfermedad. Así, entre los 65-69 años, la prevalencia es de 0,6 casos/100 habitantes, mientras que en el grupo de población entre 85 y 89 años alcanza prevalencias entre 5-10 casos/100 habitantes.¹²

Desde su descripción por James Parkinson en 1817, la enfermedad de Parkinson se ha considerado clásicamente como una enfermedad del movimiento caracterizada por bradicinesia, temblor, rigidez e inestabilidad postural, el llamado síndrome parkinsoniano.

Según los criterios diagnósticos todavía vigentes en la actualidad para realizar el diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson, los criterios del Banco de Cerebros de UK (anexo 1), la presencia de este síndrome parkinsoniano es la pieza angular para realizar el diagnóstico. Este síndrome parkinsoniano presenta las siguientes características típicas en los sujetos con enfermedad de Parkinson:

- **Bradicinesia** o lentitud para efectuar movimientos. La mayoría de los enfermos refiere la bradicinesia como falta de fuerza. En las fases iniciales suelen ser la dificultad para los movimientos finos como escribir, coser, atarse cordones o abotonarse. En las fases más avanzadas el paciente tiende a quedarse quieto e inactivo, con la facies inexpresiva (amimia), la mirada fija, escaso parpadeo y con dificultades para levantarse de sitios bajos y girarse en la cama o vestirse, su voz tiende a la hipofonía, perdiendo línea melódica, siendo monótona. Por su parte la escritura muestra una letra pequeña e irregular (micrografía).
- **Temblor**, típicamente de reposo, con una frecuencia entre 4 y 6 Hz. Empieza característicamente en una mano, progresando posteriormente a la pierna

ipsilateral antes de afectar al lado contralateral. Su tipología más característica es en “contar cuentas”. Su prevalencia se describe entre el 75-100% según las series. Aunque es la forma de temblor más frecuente, los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden presentar de forma aislada o combinada, un temblor de acción.

- **Rigidez** o aumento del tono muscular que dificulta el desplazamiento de las articulaciones. Se aprecia durante todo el arco de movimiento de la articulación, aumentando característicamente con los movimientos voluntarios de la extremidad contralateral (signo de Froment). En caso de coexistir con el temblor, la rigidez suele apreciarse como intermitente, describiéndose así el fenómeno de rueda dentada.
- **Inestabilidad postural**, que normalmente es menos evidente en las fases iniciales, en las que el paciente tiende a adoptar una postura en flexión del cuello y del tronco por la cintura, con los brazos también ligeramente flexionados y pegados al tronco. Es bastante habitual que la flexión del tronco sea asimétrica.
- **Alteraciones de la marcha**, típicamente mediante pasos cortos, con festinación, que consiste en una tendencia a caminar ligeramente inclinados hacia delante produciendo un efecto de permanente aceleración y dando la impresión de que se va a producir una caída inminente. Los giros los realizan en bloque, realizando pequeños pasos, a veces con inestabilidad y caídas. Estos últimos síntomas son generalmente tardíos en la enfermedad de Parkinson y su aparición precoz debe hacernos pensar en otra causa de parkinsonismo, fundamentalmente la parálisis supranuclear progresiva. Estos trastornos de la marcha, incluso con bloqueos que los dejan literalmente pegados al suelo, se acentúan en algunos obstáculos, como una puerta, un pasillo estrecho o un paso de peatones.
- **Otros síntomas motores** que pueden aparecer son las alteraciones oculares (reflejo glabellar inagotable, cierre involuntario de los párpados, dificultades en convergencia o supraelevación), los trastornos del habla (hipofonía, palilalia y taquifemia), la acatisia en fases más avanzadas, y en un pequeño porcentaje de pacientes, movimientos distónicos (por ejemplo una inversión del pie en la

marcha) aunque la presencia de distonía precoz debe hacernos pensar en otras causas de parkinsonismo.

1.1.2 Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.

Los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson constituyen todavía hoy un grupo de síntomas poco reconocidos, y por tanto, con un tratamiento insuficiente. Incluyen una amplia variedad (alteración del olfato, vista, gusto, sueño, función cardiovascular, gástrica e intestinal, salivación, actividad de las glándulas sebáceas, estado anímico, cognición) y su base fisiopatológica es compleja, pudiendo de forma muy grosera subdividirse en dopaminérgicos y no dopaminérgicos.¹³⁻¹⁵

La alteración olfatoria, objeto fundamental de nuestra investigación, será revisada con detalle en el siguiente apartado. Del resto de síntomas no motores, realizaremos a continuación una breve enumeración:

- **Síntomas neuropsiquiátricos:** depresión, ansiedad, apatía, alucinaciones, delirios, síndrome confusional (puede ser medicamentoso), deterioro cognitivo leve, demencia, trastornos del control de impulsos (relacionados con fármacos agonistas dopaminérgicos).
- **Trastornos del sueño:** trastorno de conducta durante el sueño REM, somnolencia diurna excesiva, ataques de sueño tipo narcoléptico, síndrome de las piernas inquietas, insomnio, trastornos de la respiración durante el sueño, parasomnias NREM (deambulación con confusión).
- **Fatiga** central, en posible relación con disautonomía, o periférica.
- **Síntomas sensoriales:** dolor, alteración olfativa, alteraciones de la visión (visión borrosa, diplopía), disminución de sensibilidad al contraste.
- **Disfunción del sistema nervioso autónomo:** alteraciones vesicales (tenesmo, polaquiuria, nicturia), disfunción sexual (puede estar inducida por fármacos), alteraciones de la sudoración (sobretudo hiperhidrosis), hipotensión ortostática.

- **Síntomas digestivos**: sialorrea y goteo de saliva, disfagia, ageusia, estreñimiento, náuseas, vómitos, reflujo, incontinencia fecal.

1.1.3 Retos diagnósticos en la enfermedad de Parkinson.

En la actualidad, se ha podido observar en series necrópsicas que sólo el 75% de los casos de enfermedad de Parkinson diagnosticada clínicamente son confirmados en autopsia. El motivo fundamental es que, como detallaremos a continuación, los signos cardinales, el síndrome parkinsoniano o signos extrapiramidales, pueden ocurrir en condiciones diferentes a la enfermedad de Parkinson,¹⁶ por lo que su especificidad puede verse limitada.

El temblor es típicamente de reposo y con una frecuencia de 4-6 Hz, pero los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener además de temblor de reposo, temblor de actitud, o ambos, y las características del temblor pueden cambiar a lo largo de la evolución. En las series de pacientes con enfermedad de Parkinson comprobada por autopsia, la prevalencia del temblor oscilaba entre el 76-100%, y en el caso del temblor de reposo, oscilaban entre el 69-100%.^{17,18} Aunque el temblor, especialmente de reposo, es más frecuente en la enfermedad de Parkinson que en otras enfermedades con parkinsonismo, no es raro que aparezca en otras entidades. Por ejemplo, en una serie de pacientes con atrofia multisistema confirmada por autopsia, el temblor estaba presente en el 80% de los casos, y concretamente el temblor de reposo, en el 34%.¹⁹ En otras dos series se describió en el 13 y 31% de los pacientes.^{20,21} En una serie de 12 pacientes con parálisis supranuclear progresiva confirmada por autopsia, 2 pacientes (17%) tenían temblor de reposo.²² El temblor postural es todavía más frecuente, apareciendo en 8 casos (47%) de los 17 pacientes con hallazgos patológicos de parálisis supranuclear progresiva y en el 57-79% de pacientes con degeneración corticobasal.²³ En varias series de pacientes con diagnóstico histopatológico de demencia por cuerpos de Lewy la proporción de pacientes con temblor oscilaba entre el 25-76%, y concretamente el temblor de reposo se describía entre el 27 y el 55%.^{17,24}

La rigidez se describe en las series de pacientes con enfermedad de Parkinson entre el 89-99%.^{17,25} Pero la rigidez es un signo prominente en una amplia variedad de trastornos del movimiento y no es específica de la enfermedad de Parkinson. Incluso los pacientes con temblor esencial pueden evidenciar rigidez con fenómeno de rueda dentada.

La bradicinesia, dependiendo de cómo se defina, está presente en el 77-98% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.^{17,25} Pero la especificidad de la bradicinesia como un signo clínico aislado también depende de cómo se evalúe y la población de estudio, puesto que no es un síntoma específico de la enfermedad de Parkinson. Puede ocurrir como resultado del envejecimiento normal, en situaciones de depresión, en la enfermedad de Alzheimer, y por supuesto de forma más obvia en otros síndromes parkinsonianos como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema, degeneración corticobasal y demencia por cuerpos de Lewy.

La inestabilidad postural, considerada por muchos autores como un signo cardinal de la enfermedad de Parkinson, no ocurre generalmente en las fases precoces de la enfermedad. De hecho, el dato definitorio del estadio III de la escala de Hoehn y Yahr para la enfermedad de Parkinson es la inestabilidad postural precoz, y sólo el 37% de los pacientes con una duración de la enfermedad de 5 años o menos han alcanzado el estadio III.¹⁶ Sin embargo, la inestabilidad postural y las caídas son los síntomas iniciales más comunes en la parálisis supranuclear progresiva,²⁶ y su presencia dentro del primer año del comienzo de la enfermedad se ha considerado un requisito diagnóstico para esta condición. Además, la inestabilidad postural tiene una especificidad limitada porque puede resultar de una variedad de problemas por afectación de las vías aferentes, vías eferentes, procesamiento central, e incluso de función músculo-esquelética.

El comienzo asimétrico ocurre en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson. En dos series histopatológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson el comienzo asimétrico ocurrió en el 72-75% de los casos.^{20,25} Pero a este respecto también hay excepciones. El estadio I de Hoehn y Yahr se define por la afectación unilateral aislada, y estos autores ya describieron

que, no infrecuentemente, los pacientes con enfermedad de Parkinson saltaban este estadio para presentarse directamente con síntomas bilaterales o generalizados.¹⁶ Por otro lado, los síntomas también pueden empezar asimétricamente en otros trastornos del movimiento, como así lo evidenció Hughes y colaboradores²⁷ en el 42% de un grupo de pacientes con diagnósticos neuropatológicos distintos a la enfermedad de Parkinson. En dos series de pacientes con diagnóstico por autopsia de parálisis supranuclear progresiva, el comienzo asimétrico se describió en el 19-50% de los pacientes^{20,22} y en el 27-56% de dos series con diagnóstico confirmado por autopsia de atrofia multisistema. Pese a esta limitación en la sensibilidad y especificidad, Hughes²⁷ evidenció en su serie clínico-patológica de 89 pacientes con diagnóstico clínico estricto de enfermedad de Parkinson, en la que 24 no presentaban los cambios patológicos diagnósticos, que el comienzo asimétrico fue uno de los dos únicos marcadores clínicos que estadísticamente eran diferentes en ambos grupos.

En este contexto, aunque las técnicas de imagen funcional no están directamente implementadas en los criterios diagnósticos clínicos para la enfermedad de Parkinson, la detección de una disfunción nigroestriatal mediante PET y SPECT se ha convertido en una importante ayuda. En contraste con los hallazgos clínicos, la neuroimagen funcional puede ser más específica en la evaluación de la disfunción nigroestriatal presináptica y puede estar menos influenciada por los mecanismos compensatorios, pudiendo posiblemente permitir un diagnóstico más temprano. Esta afirmación se sustenta por los hallazgos que muestran una reducción bilateral de la actividad dopaminérgica estriatal en pacientes con enfermedad de Parkinson y manifestaciones clínicas estrictamente unilaterales (estadio HY 1) y también por la presencia de una reducción de la captación que muestran sujetos completamente asintomáticos pero con mutaciones de formas monogénicas de la enfermedad de Parkinson.²⁸ También disponemos de amplia evidencia sobre la validez diagnóstica del SPECT mediante el uso de radiotrazadores presinápticos (beta-CIT y FP-CIT mayoritariamente) en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson respecto a controles sanos, pacientes con temblor esencial, con parkinsonismo vascular o parkinsonismo inducido por

fármacos. Sin embargo, varias limitaciones tienen que considerarse sobre el uso de las técnicas de neuroimagen nuclear en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson:²⁹

- Se trata de una técnica invasiva, con uso de radiotrazadores, cuyas medidas de seguridad para evitar contacto, especialmente con niños y embarazadas, pueden interferir seriamente en la rutina del sujeto.
- Se trata de una técnica costosa, especialmente en el caso del PET, y sólo disponible en algunos centros médicos. Ambos motivos limitan considerablemente su accesibilidad y disponibilidad, así como la posibilidad de realizar evaluaciones longitudinales.
- La validez de las técnicas es diferente según el contexto clínico en el que se esté planteando el diagnóstico diferencial. El uso de radiotrazadores presinápticos es muy fiable para descartar temblor esencial, parkinsonismo vascular o inducido por fármacos, pero no es válido para diferenciar a los enfermos de Parkinson de los parkinsonismos atípicos, donde el uso de radiotrazadores postsinápticos es más útil.
- Aunque presenta valores altos de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, la variabilidad de los resultados de los estudios traduce una metodología variable que puede condicionar su generalización. Algunos motivos son los diferentes equipos, radiotrazadores y metodología empleados para calcular la unión del radiotrazador. Además, muchos estudios que han evaluado el valor diagnóstico de estas técnicas han incluido a pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, y sus resultados no pueden ser fácilmente generalizados a lo que ocurre en fases más precoces, escenario en el que el clínico suele necesitar la prueba.
- La comparación de los estudios de neuroimagen funcional con necropsia, el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, son prácticamente inexistentes. De manera que el diagnóstico de la enfermedad en los estudios que han analizado la

utilidad de estas técnicas se han basado en los seguimientos clínicos a largo plazo como *gold standard* subrogado. Esto provoca dificultades en la comparación de estudios, y lo que desde nuestro punto de vista es más importante, que la mayoría de la evidencia que han aportado estos estudios se basan en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, situaciones clínicas no representativas del problema diagnóstico para el que el clínico se está planteando el uso del PET o SPECT.



1.2 ALTERACIONES OLFATIVAS EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

En algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, la pérdida olfativa aparece tempranamente en la evolución de la enfermedad revelando la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la neurodegeneración.

Efectivamente, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan frecuentemente alteraciones olfativas, además en fases muy precoces, lo que para el clínico puede ser una herramienta diagnóstica de gran utilidad en el diagnóstico diferencial, respecto a otros trastornos del movimiento como temblor esencial o síndromes parkinsonianos atípicos como la degeneración corticobasal, la atrofia multisistema o la parálisis supranuclear progresiva, donde la afectación olfatoria está ausente o es leve.³⁰

A continuación desarrollaremos los principales métodos de evaluación olfatoria así como las alteraciones presentes en los sujetos con enfermedad de Parkinson y con otros trastornos del movimiento.

1.2.1 Métodos de evaluación de la alteración olfativa.

Numerosas aproximaciones funcionales y estructurales están disponibles para la evaluación de la integridad del sistema olfatorio. Sin embargo sólo unos pocos de ellos son los mayoritariamente empleados. Los podemos dividir en test psicofísicos, electrofisiológicos, psicofisiológicos y de imagen.

1.2.1.1 Test psicofísicos.

La evaluación psicofísica de la función olfativa se basa en la presentación de un estímulo oloroso y el registro de la respuesta, y son los test más frecuentemente empleados. Suelen evaluar diferentes aspectos de la función olfatoria:

- La **identificación**. Constituye la medida más utilizada en la valoración de la función olfatoria; parte de la habilidad individual del paciente para

identificar olores aplicados a una intensidad que sobrepasa el umbral de detección. El principal problema de los test de identificación de olor es la potente relación con las capacidades verbales del sujeto, además de una importante precondition cultural ya que no todos los olores son igual de bien conocidos en las diferentes culturas.³¹ En todos ellos la respuesta es normalmente forzada para disminuir el sesgo por respuesta. Uno de los test más completos es el UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*, Sensonics, Haddon Heights, N.J., USA), consistente en cuarenta items, cada uno de los cuales está dotado de cuatro alternativas que el paciente debe seleccionar tras la percepción de un olor.³² Más recientemente ha aparecido el “12-ítem Cross Cultural Smell Identification Test”,³³ análogo al UPSIT pero simplificado para mayor rapidez en su realización. De la misma manera disponemos del “Sniffin’ Sticks – Screening 12 test” (SS-12, Burghart Messtechnik, Wedel, Germany), una versión reducida del más completo test *Sniffin Sticks* (test completo de evaluación de identificación, discriminación y umbral). Se trata de un test rápido que puede aplicarse en unos 4 minutos cuyas investigaciones han demostrado que es fiable, con datos normativos y con amplios estudios en pacientes con pérdidas olfatorias.³⁴

- La **discriminación**, en la que se evalúa la capacidad individual para diferenciar olores con independencia de la habilidad para identificarlos. Se pide al paciente que discrimine dos olores percibidos como iguales o diferentes, posteriormente los resultados se validan identificando la proporción de parejas correctamente clasificadas.
- El **umbral**, para el que se expone al sujeto a diferentes concentraciones de un determinado estímulo oloroso con el fin de determinar la menor concentración identificable.

1.2.1.2 Test electrofisiológicos.

El test electrofisiológico más empleado en humanos para la evaluación de la función olfatoria es el potencial relacionado con estímulo oloroso. Se emplean pulsos de aire con una concentración determinada de un odorante y se registran en

electrodos de superficie la actividad cerebral que de forma síncrona va desencadenando al estimular un gran número de neuronas.

La complejidad y el coste de los aparatos necesarios, así como la correlación observada con los test psicofísicos o de neuroimagen cuando han estado disponibles en pacientes con enfermedad de Parkinson han hecho que su uso no esté generalizado.^{35,36}

1.2.1.3 Test psicofisiológicos.

Son diferentes test que miden respuestas autonómicas y fisiológicas a los olores, generalmente cambios en frecuencia cardíaca, respiración y presión arterial. Dada la variabilidad y sensibilidad a la estimulación de ramas terminales trigeminales, su uso tampoco está generalizado.

1.2.1.4 Pruebas de neuroimagen.

Las técnicas de imagen estructural realizan una cuantificación volumétrica de áreas específicas cerebrales, incluyendo los bulbos y tractos olfatorios. Y aunque esta evaluación volumétrica se ha demostrado fiable, los resultados en los sujetos con enfermedad de Parkinson han resultado contradictorios hasta la fecha.^{37,38}

1.2.2 Alteración olfativa en la enfermedad de Parkinson.

1.2.2.1 Base neuropatológica.

En la actualidad disponemos de evidencias neuropatológicas, y mayormente psicométricas mediante test olfativos, que apoyan la alteración del olfato en la enfermedad de Parkinson.

La base neuropatológica de este trastorno en la enfermedad de Parkinson parece hallarse principalmente en el bulbo olfatorio y en la amígdala, aunque probablemente también en otras áreas del rinencéfalo. Se tiene evidencia de la pérdida neuronal y de la presencia de cuerpos de Lewy en las células mitrales del

bulbo olfatorio, así como en el núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio y cortezas entorrinal, piriforme y periamigdalina.^{39,40}

La afectación del bulbo olfatorio, junto a la del plexo entérico y el núcleo motor dorsal del vago ya fue demostrada por Braak y colaboradores como un hecho precoz en la evolución de la enfermedad de Parkinson,⁴¹ conformando los estadios I/II. El avance de la enfermedad seguiría posteriormente en una secuencia topográfica establecida hacia sustancia negra, área tegmental ventral, núcleo basal de Meynert (estadios III/IV) y hacia otros núcleos grises basales y el neocortex (estadios III/IV).

La afectación inicial de estas estructuras sirve de base para las teorías etiopatogénicas basadas en la hipótesis del doble golpe,⁴² considerando el olfato como potencial vía de entrada de diversos agentes neurotrópicos (víricos o tóxicos).

1.2.2.2 Prevalencia y características de la pérdida de olfato en la enfermedad de Parkinson

Desde los pioneros estudios realizados por Ansari y colaboradores⁴³ en la década de los 70, el centenar largo de estudios que se han realizado desde entonces comparando la capacidad olfativa de los sujetos con enfermedad de Parkinson respecto a controles han encontrado diferencias significativas, independientemente del test empleado.

De todas estas investigaciones se pueden extraer las siguientes conclusiones respecto a la alteración olfatoria en la enfermedad de Parkinson:

- Es bilateral y robusta, y se presenta en el 90% o más de los pacientes.^{40,44,45}

Debido a que con la edad se produce una caída significativa de la capacidad olfativa, las investigaciones que han tenido en cuenta este criterio y han usado datos normativos para definir el punto de corte según edad han obtenido prevalencias menores, como ya demostrara Haehner y colaboradores⁴⁵. En su estudio de 400 pacientes con enfermedad de Parkinson y mediante el *Sniffin Sticks test*, las prevalencias de alteración

olfativa aumentaron del 74,5% al 96% en función de si se empleaban o no datos normativos.

- Aparece precozmente en la evolución de la enfermedad de Parkinson, con varios años de antelación a los síntomas motores clásicos, por lo que puede ser de utilidad como marcador preclínico o premotor.^{7,8,46,47}
- Los pacientes son en general poco conscientes de este déficit, descrito en algunas series por menos del 30% de los enfermos.^{40,48}
- Es relativamente estable a lo largo del tiempo y no está relacionada con la severidad ni con la duración de la enfermedad.^{40,44,49,50} Aunque esta generalización puede no aplicarse a todos los pacientes o a aquellos pacientes en las fases más precoces de la enfermedad. Sólo algún estudio ha descrito una correlación entre la gravedad de la enfermedad y test electrofisiológicos.⁴⁸ Estudios recientes apuntan la posibilidad de que pueda existir un deterioro longitudinal olfativo en pacientes con enfermedad de Parkinson, relacionado probablemente con una afectación límbica. Este marcador se identificó como el más importante, por encima de síntomas motores y no motores, para el desarrollo de deterioro cognitivo en los 3 años siguientes.⁵¹
- Las mujeres con enfermedad de Parkinson puntúan mejor que los hombres,⁵² una diferencia de género que se aprecia igual en la enfermedad de Alzheimer⁵³ y en la población general.⁵⁴
- No mejora con las terapias para el control de síntomas motores.^{44,48}
- Aparece de forma global en las diferentes formas clínicas de la enfermedad de Parkinson, aunque algunos autores han descrito una afectación más severa en las formas no tremóricas.^{10,52} La función olfatoria también se ha evaluado en muchos pacientes con formas genéticas de la enfermedad de Parkinson, y aunque existe mucha heterogeneidad en los resultados, en muchas circunstancias las alteraciones son similares a las encontradas en los casos esporádicos.⁵⁵ En las formas asociadas a mutación LRRK2, las puntuaciones de los test olfatorios fueron similares a las de los controles sanos.⁵⁶

- A pesar de que algunos estudios lo han sugerido, no parece presentar un patrón de afectación exclusivo frente a determinados olores.^{40,57,58}

1.2.2.3 Alteración olfativa como síntoma premotor de la enfermedad de Parkinson.

Las alteraciones del olfato, las del sistema nervioso entérico, la depresión y las alteraciones del sueño en fase REM, conforman las manifestaciones clínicas prodrómicas de la enfermedad de Parkinson para las que disponemos de mayor evidencia científica.^{13,14,59,60} Los grandes estudios longitudinales estiman que la duración de esta fase puede oscilar entre los 2-50 años dependiendo de los síntomas, de la duración del seguimiento, de la precisión del diagnóstico y de la variación individual.³¹

Múltiples estudios apoyan esta teoría de que la alteración olfativa puede preceder en años a los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. En el estudio de Ponsen y colaboradores,⁴⁶ tras dos años de seguimiento de familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson, un 10% de aquellos que presentaban básicamente alteraciones olfativas desarrollaron una enfermedad de Parkinson clínicamente definida. En una extensión a 5 años del estudio, la alteración basal en cualquiera de las 3 tareas olfativas evaluadas se asoció con un riesgo aumentado de desarrollar clínicamente una enfermedad de Parkinson.⁷ En el trabajo de Haehner y colaboradores,⁴⁷ el seguimiento clínico de 30 pacientes con alteración olfatoria idiopática detectó tras 4 años que un 13% presentaban alteraciones motoras relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Ross y colaboradores,⁸ en un gran estudio longitudinal con 2267 sujetos entre 71-95 años, a los que se evaluó básicamente la capacidad olfatoria, encontró que su alteración suponía un riesgo relativo de 2 a 5 de desarrollar enfermedad de Parkinson tras 8 años de seguimiento, siendo mayor esta relación en los primeros 4 años.

Todos estos estudios confirman que la existencia de una alteración olfatoria inexplicada puede estar asociada con un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad de Parkinson, por lo que su evaluación puede ser una herramienta de

despistaje muy útil para detectar aquellos sujetos con un riesgo alto de desarrollar esta enfermedad en fases más avanzadas de la vida.

1.2.3 Alteraciones olfativas en otros trastornos del movimiento.

Ya hemos descrito que los pacientes que se presentan con un síndrome parkinsoniano constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades, con solapamiento de muchos síntomas y cuyo diagnóstico diferencial supone un reto para el clínico, sobretodo en fases iniciales.

Si la capacidad olfatoria se afecta de manera diferencial en estas enfermedades, su evaluación podría ser una herramienta útil en el diagnóstico diferencial. A continuación se detallan las principales evidencias respecto a la capacidad olfatoria en las principales entidades nosológicas que participan en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson.

1.2.3.1 Temblor esencial.

Aunque un estudio⁶¹ describió la presencia de una leve alteración de puntuaciones UPSIT en sujetos con temblor esencial, todos los estudios posteriores han evidenciado que las puntuaciones en los test psicométricos son similares entre los sujetos con temblor esencial y una muestra de controles ajustados por edad y sexo.^{62,63}

Curiosamente, cuando en el estudio de Shah y colaboradores se analizaron los pacientes que presentaban antecedentes familiares de temblor esencial con un familiar de primer grado afecto, las puntuaciones de este grupo eran significativamente mejores con los grupos control.

1.2.3.2 Parkinsonismo vascular.

En el estudio realizado por Katzenschlager y colaboradores⁶⁴ las puntuaciones UPSIT de los pacientes con parkinsonismo vascular no se

diferenciaban significativamente de las obtenidas en los controles de similar edad, por lo que concluyen que la evaluación olfatoria puede ser una herramienta diagnóstica útil para diferenciarlos de los sujetos con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, Busse y colaboradores¹⁰ clasificaron como hipósicos al 58% de los pacientes de su cohorte con diagnóstico de parkinsonismo vascular.

1.2.3.3 Parkinsonismo inducido por fármacos.

Muchos son los fármacos implicados en este proceso (ver anexo 4), y los estudios clínicos de evaluación olfatoria que se han centrado en esta patología son pocos y con una muestra de pacientes baja. Pero la mayoría de los resultados apuntan en la misma línea: los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos tienen puntuaciones en los test olfatorios similares a los controles, y significativamente mayores que los pacientes con enfermedad de Parkinson.⁶⁵⁻⁶⁷ Por tanto, disponemos de alguna evidencia que apoyaría el uso de estudios olfatorios para la discriminación entre pacientes con enfermedad de Parkinson y con parkinsonismo inducido por fármacos.

1.2.3.4 Degeneración corticobasal.

En un estudio de 7 pacientes con sospecha clínica de degeneración corticobasal, las puntuaciones UPSIT no difirieron significativamente de las obtenidas en los controles.³⁰ Otro estudio más reciente obtuvo hallazgos similares, aunque se detectaron leves defectos en denominación del odorante y en la selección de la imagen del odorante.⁶⁸

1.2.3.5 Demencia por cuerpos de Lewy

Pocos estudios han evaluado la función olfatoria en estos pacientes, pero las conclusiones de todos ellos son similares. La afectación olfatoria es similar a lo observado en los pacientes con enfermedad de Parkinson.⁶⁹⁻⁷¹ En la serie de Wilson,⁷¹ que es la más extensa y con estudio anatomopatológico, los hallazgos fueron muy interesantes. Disponían de estudio de capacidad olfatoria en una muestra de sujetos ancianos sin evidencia de enfermedad de Parkinson. La

identificación de cuerpos de Lewy en la autopsia se correlacionó con la alteración olfativa en los estudios basales. Curiosamente, tras ajustar por edad, tiempo desde el test hasta la muerte y nivel cultural, sólo aquellos sujetos con cuerpos de Lewy localizados en áreas límbicas y corticales presentaron alteraciones olfatorias, no así los sujetos con cuerpos de Lewy confinados a la sustancia negra. Aunque estos autores no examinaron los bulbos olfatorios, se dispone de evidencias de otros grupos que han encontrado ovillos neurofibrilares y patología tau en los bulbos olfatorios de pacientes con demencia por cuerpos de Lewy al igual que en los pacientes afectos de enfermedad de Parkinson.^{72,73}

1.2.3.6 Atrofia multisistema.

Wenning y colaboradores³⁰ fueron el primer grupo que evidenció una leve alteración en la capacidad olfatoria de los sujetos con diagnóstico clínico de atrofia multisistema, al comparar 29 pacientes con 123 controles. Las puntuaciones UPSIT fueron de 26,7 y 33,5 respectivamente ($p < 0,001$). No encontraron diferencias entre los diferentes subgrupos clínicos de atrofia multisistema. Otros grupos han corroborado estos hallazgos posteriormente.^{48,74-76}

1.2.3.7 Parálisis supranuclear progresiva.

Los estudios pioneros de los años 90, mediante el empleo del test UPSIT, no hallaron diferencias entre sujetos con diagnóstico clínico de parálisis supranuclear progresiva y controles ajustados por edad y sexo,^{30,77} lo que concuerda con la indemnidad del bulbo olfatorio por la patología tau en los estudios autópsicos.⁷³ Sin embargo, más recientemente se ha descrito por el grupo de Silveira-Moriyama y colaboradores⁷⁸ que los pacientes con parálisis supranuclear progresiva, aunque no en el mismo grado que los pacientes con enfermedad de Parkinson, obtienen una puntuación significativamente menor en la evaluación olfatoria que los controles. Otro estudio previo⁷⁹ en familiares de primer grado de pacientes con parálisis supranuclear progresiva encontró puntuaciones menores respecto a controles, aunque dentro del rango de la normalidad.

1.2.3.8 Otros

- **Esclerosis lateral amiotrófica**

Un único estudio histológico evidenció acúmulos de lipofucsina en neuronas del bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior. Los escasos estudios psicométricos en estos pacientes, realizados todos ellos mediante el test UPSIT, han evidenciado una afectación olfatoria en estos pacientes respecto a controles.^{80,81}

- **Complejo demencia-parkinsonismo de la isla de Guam**

Los dos estudios psicométricos realizados en sujetos con esta patología, mediante el test UPSIT, muestran una disfunción olfatoria similar a la de los pacientes con enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, comparado con sujetos sanos ajustados por edad y sexo.^{82,83} No se han encontrado diferencias de capacidad olfatoria en función de la variante clínica.

- **Fallo autonómico progresivo**

Estos pacientes presentan puntuaciones UPSIT equivalentes o discretamente superiores a los pacientes con enfermedad de Parkinson.⁷⁶

1.2.4 Valor diagnóstico de la evaluación olfatoria en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson

Resulta cuanto menos llamativo, que la sensibilidad y especificidad de las pruebas olfatorias para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson respecto a otras formas de parkinsonismo o controles sanos puedan ser incluso mayores que con técnicas como SPECT y PET.³⁶

En base a las evidencias descritas previamente, algunos autores han evaluado la rentabilidad diagnóstica de diferentes test olfativos para diferenciar a pacientes con enfermedad de Parkinson de controles o de otros síndromes parkinsonianos.

En pacientes con un síndrome parkinsoniano de poco tiempo de evolución, una significativa reducción de la capacidad olfatoria apoyaría el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Por su parte, aunque la normalidad no lo excluiría, iría a favor de otras enfermedades como parkinsonismos atípicos o parkinsonismos secundarios a lesiones vasculares o inducidos por fármacos. Por otro lado, en un paciente con un diagnóstico de enfermedad de Parkinson de más años de evolución, un estudio olfatorio normal o con leve afectación tendría que hacernos reconsiderar nuestro diagnóstico y plantear la posibilidad de estudios de neuroimagen funcional para descartar parkinsonismos atípicos (degeneración corticobasal, atrofia multisistema o parálisis supranuclear progresiva) como causa del parkinsonismo.^{31,48,84}



1.3 ECOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

1.3.1 Generalidades sobre la evaluación del parénquima cerebral mediante ecografía transcraneal.

Desde los primeros estudios en los años 90, la imagen ecográfica del parénquima cerebral ha permitido evaluar diferentes estructuras y lesiones desde la protuberancia hasta el lóbulo parietal.⁸⁵

La primera evidencia de una alteración ecográfica del parénquima cerebral asociada a un trastorno del movimiento- la hiperecogenicidad de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson- descrita por Becker y colaboradores en 1995⁸⁶ fue acogida con escepticismo por la comunidad científica. Numerosos grupos de estudio han confirmado esta relación y han ayudado a incluir esta evaluación en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y en su diagnóstico diferencial con otros trastornos del movimiento.

1.3.1.1 Técnica ecográfica. Ventana de insonación

El estudio del parénquima cerebral mediante ecografía transcraneal emplea sondas de baja frecuencia (2-2,5 MHz) a través de la ventana acústica temporal. La profundidad de la imagen debe estar en torno a 140-160 mm con objeto de visualizar la calota contralateral y permitirnos una mejor orientación. Suele emplearse un rango dinámico de 45-60 dB. Las ganancias deben compensarse individualmente con el objetivo final de que el conjunto del volumen insonado sea una imagen sonográfica homogénea.

Las estructuras parenquimatosas suelen denominarse como hipo-, iso- o hiperecogénicas en relación con el tejido que las rodea. Una estructura suele considerarse como hiperecogénica si la intensidad de la señal ecogénica está significativamente aumentada respecto a otra que usamos como referencia, que normalmente suele ser la sustancia blanca que la rodea. No debemos olvidar que estas diferencias de ecogenicidad y brillo tisular, además de depender de las

características intrínsecas del tejido, se verán influidas por las características de la ventana acústica y por los parámetros del sistema de ultrasonidos, de manera que es inevitable cierta subjetividad. La mayoría de las estructuras cerebrales muestran baja ecogenicidad. Factores como un aumento de celularidad, los bordes de las estructuras y la presencia de calcificaciones o trazas de metal aumentan el brillo tisular.

En la evaluación parenquimatosa ecográfica de las enfermedades neurodegenerativas se emplean habitualmente los planos axiales obtenidos a través de la ventana transtemporal. Para otras utilidades diagnósticas se pueden emplear adicionalmente cortes semicoronaes o coroneales, o planos sagitales obtenidos por ventana transfrontal, por ejemplo para la evaluación del cuerpo calloso o la localización de los electrodos de estimulación cerebral profunda (figura 1).^{87,88}

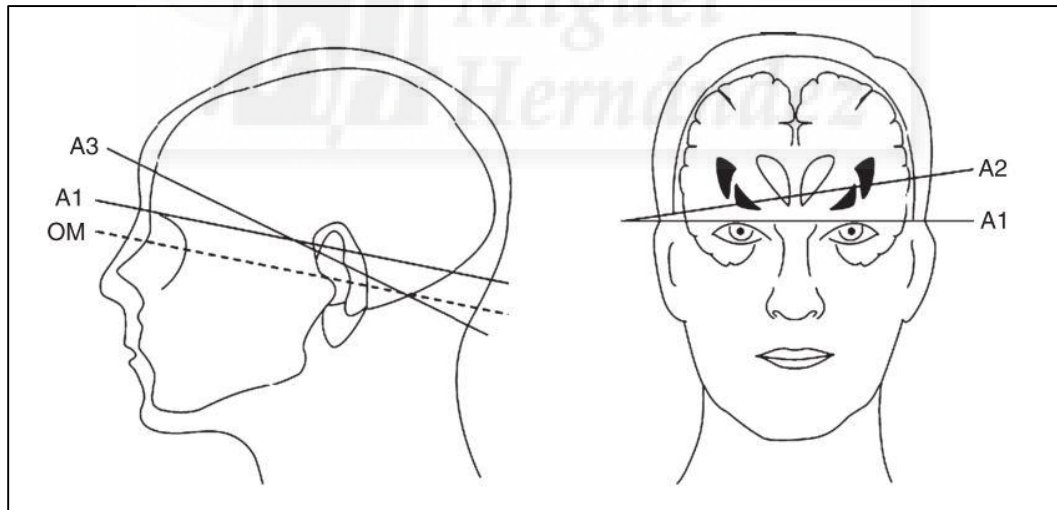


Figura 1. Imagen representativa del plano orientativo orbitomeatal (OM) y de los planos estudio axiales a nivel mesencefálico (A1) y plano talámico (A2) y semicoronal (A3).

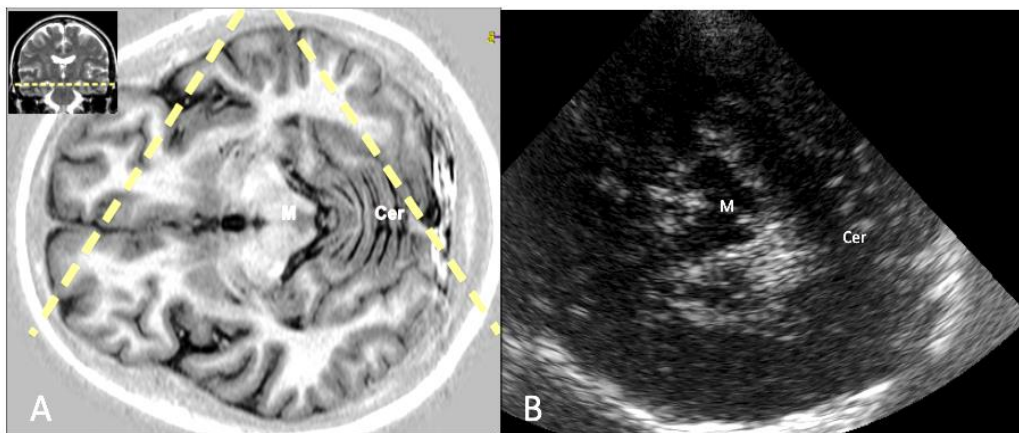


Figura 2. Plano axial mesencefálico en secuencia de resonancia magnética (A) y la correspondiente ecográfica (B). Se identifica la imagen mesencefálica característica en forma de mariposa hipoeoica (M). Cer: cerebello.

1.3.1.2 Planos axiales por ventana transtemporal.

La ventana transtemporal se localiza aproximadamente por delante del meato auditivo externo, y por encima del arco cigomático. En esta posición conviene mover la sonda cerca del hélix auricular, para localizar la zona de mejor ventana acústica en la que las estructuras parenquimatosas sean más visibles. La correcta identificación de la calota contralateral en toda su extensión suele indicar una adecuada ventana acústica. Una vez identificada, se aconseja que tanto la sonda como el borde ulnar y dedo índice de la mano se ajusten firmemente contra la cabeza del paciente en ese punto durante el resto de la exploración ecográfica. En esta localización orientamos el transductor en la dirección órbitomeatal (línea imaginaria que une la órbita con el meato auditivo externo) que nos servirá de base para la obtención de los diferentes planos axiales parenquimatosos que a continuación describiremos.

1.3.1.2.1 Plano mesencefálico.

Es el primer plano que debemos evaluar, y se obtiene con una débil inclinación craneal de la sonda desde la línea órbitomeatal (figura 2).

En el centro del plano de estudio aparece el mesencéfalo en forma de “mariposa” hipocogénica, rodeado por las cisternas basales hiperecogénicas (cisterna ambiens, cisterna cuadrigémina y cisterna supraselar). Esta estructura puede ser identificada hasta en el 90-95% de los pacientes, incluso con ventana acústica subóptima.⁸⁹ Este plano nos permite identificar, de forma ipsilateral, cada sustancia negra y núcleo rojo, y de forma bilateral estructuras mediales como el rafe medio y el acueducto.

La sustancia negra presenta comúnmente una débil ecogenicidad parcheada o en forma de banda en las porciones anteriores del mesencéfalo. Más adelante detallaremos su evaluación.

El rafe medio se puede visualizar en muchos individuos normales en forma de una línea de ecogenicidad similar a la del núcleo rojo o las cisternas basales circundantes. Suele considerarse anormal cuando la línea es isoecogénica respecto al parénquima circundante, no se observa o está interrumpida. Sólo en el caso de que estos hallazgos se confirmen en el estudio bilateral se considerará como patológico. Esta alteración se ha relacionado en múltiples estudios con trastornos depresivos.⁸⁹

A nivel del tectum, el acueducto hiperecogénico suele ser fácilmente identificado, dorsal al rafe medio. Los dos núcleos rojos suelen ser identificados como dos pequeñas áreas hiperecogénicas cercanas a la línea media, y posteriores a la sustancia negra. Su evaluación semicuantitativa no ha sido estandarizada y se describen como hiperecogénicos cuando su área es extensa o su ecogenicidad mayor que la de las cisternas basales.

1.3.1.2.2 Plano talámico.

Desde el plano axial mesencefálico, el plano talámico lo obtenemos inclinando la sonda unos 10-20° en dirección craneal. Como estructura de referencia suele ser útil la identificación de la glándula pineal, generalmente calcificada y por tanto hiperecogénica. En este plano se identifica el III ventrículo, las

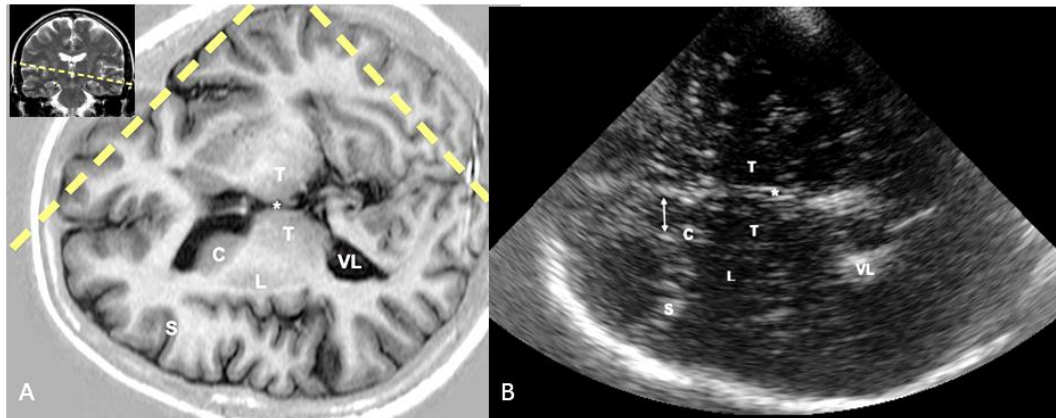


Figura 3. Imágenes correspondientes al plano talámico mediante resonancia magnética (A) y ecografía transcraneal (B). T: tálamo; C: caudado; L: lenticular; S: Silvio, VL: ventrículo lateral; Flecha: diámetro del asta frontal.

astas frontales ventriculares, los tálamos y el área anatómica correspondiente a los ganglios basales (figura 3).

El III ventrículo y las astas frontales aparecen como zonas anecoicas bordeadas por líneas hiperecogénicas, producidas por el rebote del ultrasonido en un plano ortogonal contra el epéndimo. La medición de su diámetro, desde la capa más interna ipsilateral del epéndimo a la contralateral, presenta buena correlación en estudios comparativos con TC o RM, sobre todo para el III ventrículo, como diferentes autores hemos podido corroborar en distintos contextos clínicos, entre ellos en un estudio realizado en sujetos sanos.⁹⁰⁻⁹²

El triángulo del ventrículo lateral contralateral suele identificarse gracias a la hiperecogenicidad del plexo coroideo.

Los núcleos subcorticales (tálamos, núcleos lenticular y caudado) no suelen identificarse en condiciones normales debido a su isoecogenicidad respecto al parénquima circundante. En ocasiones, los bordes de la cápsula interna se identifican permitiendo diferenciar mejor a tálamo y lenticular. Un aumento de la ecogenicidad de cualquiera de estas estructuras debería considerarse como

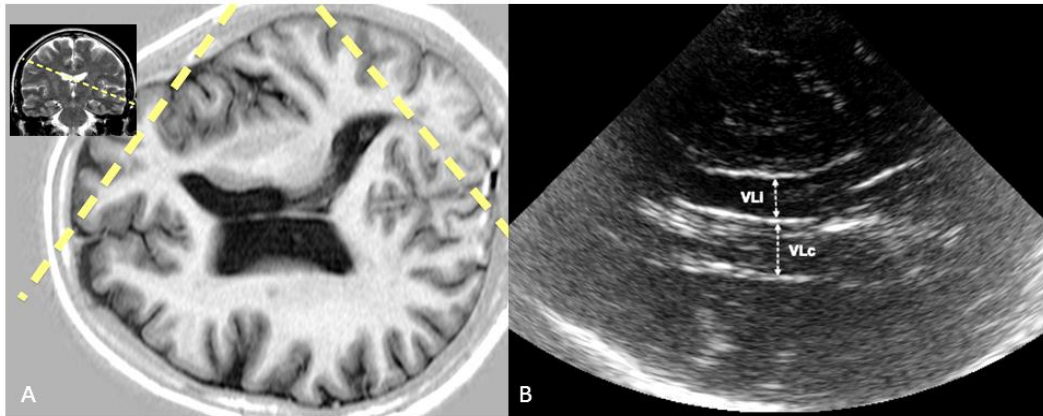


Figura 4. Plano axial ventricular con imagen (A) en resonancia magnética y (B) ecográfica. VLI: ventrículo lateral ipsilateral; VLC: ventrículo lateral contralateral

patológico y podrían ser medidas siguiendo la misma metodología detallada para la sustancia negra.

1.3.1.2.3 Plano del ventrículo lateral.

Con una inclinación craneal de la sonda de unos 25-30° podremos visualizar este plano, y en él la porción medial de los ventrículos laterales. Las líneas internas del epéndimo suelen identificarse correctamente y nos permiten la medición de su diámetro, recomendándose la evaluación sólo del contralateral dado que el ángulo de corte es muy tangencial para el ipsilateral. En ocasiones podemos visualizar señales hiperecogénicas en el interior del ventrículo que corresponden a los plexos coroideos.

1.3.1.3 Evaluación semicuantitativa de la hiperecogenicidad de la sustancia negra.

Para la evaluación de la ecogenicidad de la sustancia negra, las señales hiperecogénicas parcheadas o en forma de coma que producen deben ser visibles lo más compacta y claramente posible.

El investigador debe estar atento a algunos artefactos que pueden ser malinterpretados como ecogenicidad dependiente de la sustancia negra. El más importante de ellos suele ser el núcleo rojo, cercano a la sustancia negra y en ocasiones marcadamente hiperecoico. Para disminuir esta confusión, el estudio mesencefálico debe evaluar desde sus segmentos más inferiores a los más superiores; en estos últimos se suele seguir viendo la ecogenicidad de la sustancia negra, mientras acostumbra a desaparecer la correspondiente al núcleo rojo.

Otros artefactos pueden proceder de las arterias perforantes o ecos de reverberación producidos por las cisternas basales circundantes. Para intentar evitarlas, la evaluación ecográfica de la sustancia negra debe realizarse siempre de forma ipsilateral, lo que significa que para el estudio de ambas sustancias negras debemos realizar un examen bilateral.

Cuando la imagen de la sustancia negra es claramente visible, la imagen se congela y con el modo cine nos movemos fotograma a fotograma hasta seleccionar la imagen más nítida. Seleccionamos esta imagen y realizamos un zoom x2 o x3.

Se han utilizado dos métodos de evaluación ecográfica de la sustancia negra, una escala visual semicuantitativa y la medición planimétrica.

Tabla 1. Ecogenicidad de la sustancia negra mediante la escala visual semicuantitativa propuesta por Skoloudik y colaboradores

GRADO	DESCRIPCIÓN
Grado I	SN muestra la misma ecogenicidad que el parénquima circundante
Grado II	Señal ecográfica de SN claramente identificable pero muy débil
Grado III	Moderada ecogenicidad de la SN, aunque menor que la de las cisternas perimesencefálicas
Grado IV	SN muestra la misma ecogenicidad que las cisternas perimesencefálicas
Grado V	SN muestra ecogenicidad superior a la de las cisternas perimesencefálicas

La escala visual, que resumimos en la tabla 1, evalúa la ecogenicidad en términos de brillo de señal. Los problemas metodológicos de esta evaluación es la principal causa por la que pocos grupos la han empleado.⁹³ Aunque algún estudio reciente ha mostrado una buena correlación entre la evaluación visual y la planimétrica en pacientes con enfermedad de Parkinson,⁹⁴ estos datos deben ser confirmados por grupos independientes.

Sin embargo es la evaluación planimétrica la técnica más desarrollada y la preferida por la mayoría de los grupos de trabajo. De hecho, las guías de consenso actuales^{89,95} definen la hiperecogenicidad de la sustancia negra en base a un aumento del tamaño de la medición planimétrica de la ecogenicidad de la sustancia negra comparada con el rango normal (figura 5).

Cuando disponemos de la imagen congelada y aumentada, la señal ecogénica de la sustancia negra se rodea manualmente con el cursor usando la herramienta área. El ecógrafo calcula automáticamente el valor del área correspondiente.

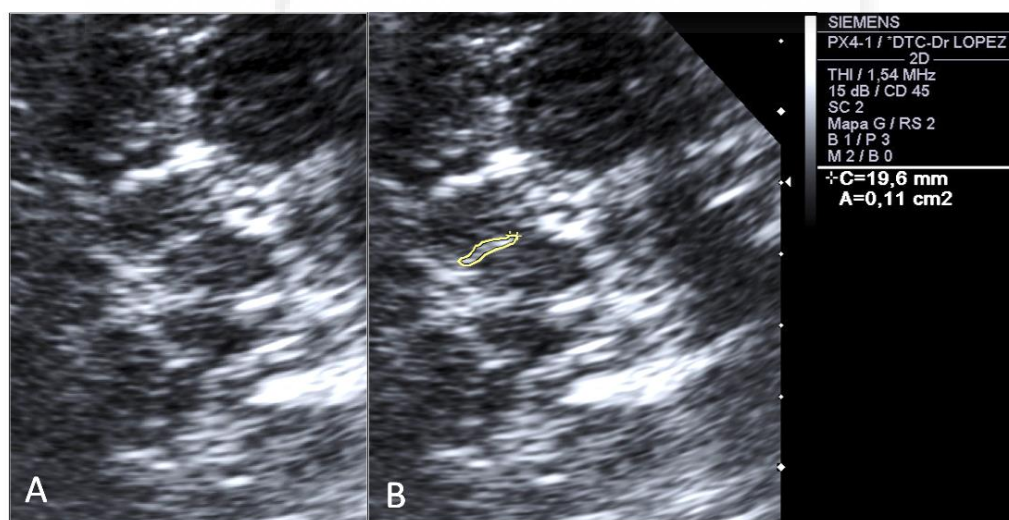


Figura 5. Ejemplo de medición planimétrica de la sustancia negra en un sujeto sano. (A) Plano mesencefálico axial ampliado x3. (B) Misma imagen con el área ecogénica de la sustancia negra delimitada.

Para definir la ecogenicidad de la sustancia negra de un sujeto como normal o incrementada (hiperecogénica), se deben obtener los percentiles 75 y 90 en una población normal para poder usarlos como referencia. El valor de área que se empleará será siempre el mayor de los obtenidos en el estudio bilateral de la sustancia negra. Según estos valores, la clasificación se realiza de la siguiente manera:

- Ecogenicidad normal: área medida se encuentra por debajo del percentil 75.
- Hiperecogenicidad leve: área medida se encuentra entre el percentil 75 y el 90.
- Hiperecogenicidad marcada: área medida se encuentra por encima del percentil 90.

Se han de establecer los rangos de normalidad para cada equipo de ultrasonidos, y para cada laboratorio debido a su potencial relación con el investigador. En la tabla 2 se recogen los puntos de corte obtenidos para cada equipo ecográfico por diferentes grupos.

Tabla 2. Diferentes puntos de corte para discriminar entre ecogenicidad normal e hiperecogenicidad con diferentes equipos de ultrasonidos contemporáneos.

Empresa / equipo	Sonda/frecuencia (MHz)	Punto de corte (cm ²)		Referencia
		HSN	Marcada HSN	
Aloka/Prosound Alpha 10	UST-52 105/2.5	≥0.19	≥0.25	Mijajlovic ⁹⁶
Esaote/MyLab25 Gold	PA240/2.5	≥0.20	≥0.25	Go ⁹⁷
Esaote/MyLab Twice	PA240/2.5	≥0.24	≥0.30	Walter ⁹⁵
General Electric/Logiq 7	3S/2.5	-	≥0.24	Stockner ⁹⁸
General Electric/Logiq 9	3S/2.5	≥0.20	-	Fedotova ⁹⁹
Philips/HP Sonos 5500	S4/2.0-2.5	≥0.20	≥0.27	Mehnert ¹⁰⁰ Hagenah ¹⁰¹
Siemens/Acuson Antares	Px4-1/2.5	≥0.24	≥0.30	Van de Loo ¹⁰²
Siemens/Sonoline Elegra	2.5PL20/2.6	≥0.20	≥0.25	Berg ¹⁰³
Toshiba/Aplio XG	Pst-20ct/2.5	≥0.16	≥0.22	Vivó-Ortí ¹⁰⁴

Aunque no existe un consenso sobre la definición de hipoecogenicidad de la sustancia negra, dos grupos de investigación han descrito varios trabajos definiéndola cuando el área medida se encuentra por debajo del percentil 10 obtenido en la población de referencia.^{105,106}

1.3.1.4 Ventajas y limitaciones de la ecografía cerebral.

La ecografía cerebral es una técnica de imagen que ofrece una información complementaria a la que podemos obtener por otros métodos, ya que el principio físico empleado, los ultrasonidos, es diferente. Las estructuras profundas cerebrales pueden ser detalladas con resoluciones de hasta 0,7 x 1,1 mm mediante los modernos equipos ecográficos y sistemas de procesamiento de imagen.⁹⁵ Por otro lado, su disponibilidad, inocuidad, rapidez y bajo coste la hacen una técnica muy accesible para poder realizarse en el ámbito de la neurología clínica, evitando en muchas ocasiones derivaciones a otros centros, demoras e inconvenientes para paciente y familias.

Pero por otro lado, pese a los importantes avances en el conocimiento fisiopatológico y diagnóstico que supone la aplicación de la ecografía transcraneal, presenta varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. La principal de ellas es la dependencia de la adecuada ventana acústica temporal del sujeto, limitación que se ha encontrado para la evaluación de estructuras del mesencéfalo en un 5-10% y de los ganglios basales en un 10-20% de los sujetos.⁸⁹ De igual manera que para otras técnicas de imagen, la calidad del equipo y la formación del investigador serán factores que influirán en el resultado e interpretación. Los equipos de ultrasonidos de alta gama de la mayoría de marcas disponibles en el mercado desarrollan suficiente calidad con sus sondas de baja frecuencia (2-3,5 MHz) para la adecuada evaluación de pequeñas estructuras ecogénicas cerebrales. Por otro lado, se ha demostrado que los estudios realizados por investigadores entrenados presentan una buena correlación, con tasas de variabilidad interobservador de 0,84-0,89 en la medición planimétrica del área de la sustancia negra.¹⁰²

1.3.2 Ecografía cerebral en la enfermedad de Parkinson.

1.3.2.1 Hiperecogenicidad de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson

El marcador ecográfico transcraneal más importante en la evaluación de los pacientes con trastornos del movimiento es sin lugar a dudas la hiperecogenicidad de la sustancia negra, que múltiples estudios independientes han descrito asociada a la enfermedad de Parkinson.^{86,96,106-124} En la tabla 3 se muestran las principales características de estos estudios. De todos ellos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se identifica aproximadamente en más del 90% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Un posible sesgo del explorador no ciego a la clínica evidente del paciente con enfermedad de Parkinson quedó descartado en un estudio ciego con 42 pacientes con enfermedad de Parkinson y 35 controles realizado en condiciones de completa oscuridad, obteniendo un valor predictivo positivo del 85,7%.¹¹⁵
- La señal ecográfica no está asociada a la gravedad de la enfermedad, evaluada mediante parámetros clínicos (escala HY o UPDRS) o de imagen funcional (estudios de función presináptica).^{119,124,125} Además, se han descrito mayores áreas de hiperecogenicidad de la sustancia negra contralateral al lado clínicamente más afecto.¹⁰⁸
- El tamaño de la hiperecogenicidad de la sustancia negra no progresa a lo largo del tiempo, al menos durante un seguimiento a 5 años,¹²⁶ por lo que no puede usarse como marcador de progresión de la enfermedad.
- El origen de esta hiperecogenicidad no es conocido por lo que resulta necesario disponer de más estudios que intenten abordar este aspecto. Varias alteraciones patológicas que ocurren en la enfermedad de Parkinson podrían provocar un aumento de la reflexión de las ondas de ultrasonidos, como el aumento de la concentración de hierro y calcio tisular, la agregación proteica y la activación glial, con aumento de los depósitos focales de metales pesados.^{103,127}

Tabla 3. Estudios de hiperecogenicidad de la sustancia negra (HSN) en enfermedad de Parkinson (se muestran los datos para controles si eran disponibles; referencias en texto)

Autor	Equipo	Punto corte (cm2)	EP HSN	CONTROL HSN
Becker, 1995	Siemens	Visual	12/25 (48%)	0/28 (0%)
Behnke, 2005	Siemens	0,20	78/79 (99%)	-
Berg, 2001	Siemens	0,19	94/103 (91%)	-
Budisic, 2009	Aloka	0,20	64/70 (91%)	7/70 (10%)
Doepf, 2008	Siemens	0,20	36/46 (78%)	5/50 (10%)
Huang, 2007	HP-4500	0,20	54/80 (68%)	8/164 (5%)
Kim, 2007	Philips 5000	0,20	29/35 (83%)	2/27 (7%)
López-Hdez, 2014	Siemens	0,24	25/30 (83%)	5/47 (10%)
Mijajlovic, 2008	Esaote	0,20	28/30 (93%)	2/30 (7%)
Okawa, 2007	Toshiba	Visual	52/63 (83%)	1/15 (7%)
Prestel, 2006	Siemens	0,20	36/42 (86%)	6/35 (17%)
Ressner, 2007	Esaote	0,19	41/47 (87%)	2/39 (5%)
Ruprecht, 2003	Siemens	0,19	13/14 (93%)	-
Schmidauer, 2005	GE	0,20	19/20 (95%)	4/20 (20%)
Schweitzer, 2006	Siemens	0,20	13/16 (81%)	-
Spiegel, 2006	Siemens	0,19	43/52 (83%)	-
Stockner, 2007	GE	0,24	75/100 (75%)	3/100 (3%)
Tsai, 2007	Philips 4500	0,24	67/80 (84%)	3/60 (5%)
Walter, 2002	Siemens	0,25	22/22 (100%)	2/25 (8%)
Walter, 2003	Siemens	0,25	19/20 (95%)	-
Walter, 2006	Siemens	0,25	79/84 (94%)	-
Walter, 2007	Siemens	0,25	109/112 (97%)	-

Estudios animales y postmortem han permitido comprobar el aumento de la concentración de hierro y su asociación con la hiperecogenicidad.¹²⁸ Además, se han encontrado mutaciones en genes involucrados en el metabolismo del hierro asociadas a pacientes con enfermedad de Parkinson o con hiperecogenicidad de la sustancia negra,¹²⁹ y en otras enfermedades con alteración en la distribución celular del hierro como la ataxia de Friedrich se han demostrado también alteraciones ecográficas a este nivel.¹³⁰

1.3.2.2 Otros marcadores ecográficos en la enfermedad de Parkinson

Como hemos descrito con anterioridad, en la ecografía de parénquima cerebral podemos evaluar adecuadamente otras estructuras. Además de la sustancia negra, las dos estructuras más evaluadas en los estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento son el núcleo lenticular y el tercer ventrículo.

La presencia de una hiperecogenicidad del núcleo lenticular, uni o bilateral, se ha descrito en pacientes con enfermedad de Parkinson con una prevalencia entre el 9,8% y el 30% en casos de pacientes con edad superior a los 60 años.^{107,131}

La dilatación del sistema ventricular es un hallazgo poco frecuente en la enfermedad de Parkinson, especialmente en las fases iniciales, aunque este aspecto no ha sido evaluado de forma sistemática en los estudios ecográficos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Considerando como patológico un valor igual o superior a 10 mm de diámetro del III ventrículo, la prevalencia de este marcador se describió en el 9% de los pacientes con enfermedad de Parkinson si tenían menos de 60 años, aumentando al 12% en aquellos con más 60 años.¹³¹

1.3.3 Hiperecogenicidad de sustancia negra en sujetos sanos.

La hiperecogenicidad de la sustancia negra se identifica en aproximadamente un 8-9% de pacientes sanos con edades hasta los 79 años, llegando hasta casi el 25% en pacientes muy añosos (mayores de 85 años).^{103,128,132}

Su identificación en sujetos sanos se considera un marcador de riesgo muy potente de desarrollar enfermedad de Parkinson en el futuro. Esta evidencia se la debemos fundamentalmente a los estudios de la Dra. Berg y colaboradores, que desde finales de la década pasada iniciaron el seguimiento prospectivo y multicéntrico de una cohorte de 1817 sujetos sanos, mayores de 50 años, con valoración basal de varios marcadores, entre ellos la ecografía transcraneal. En 2011 publicaron los resultados a 3 años,⁹ y en 2013 lo hicieron a 5 años⁴ evidenciando un riesgo relativo de 20,6 (IC 95% 6,0-71,1) de ser diagnosticado de enfermedad de Parkinson si en la visita basal se identificaba una hiperecogenicidad de la sustancia negra.

Y es que este marcador se ha descrito asociado con otros factores conocidos de riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (tabla 4).

Tabla 4. Asociación de hiperecogenicidad de la sustancia negra con otros marcadores asociados a enfermedad de Parkinson

● Portadores asintomáticos de mutaciones ^{133,134}
● Sujetos con reducciones de captación presináptica en PET o DATSCAN ^{103,135,136}
● Hiposmia ^{47,135}
● Depresión ^{137,138}
● Trastornos del sueño en fase REM ^{60,139,140}
● Enlentecimiento motor en el anciano ^{141,142}

1.3.4 Ecografía cerebral en otros trastornos del movimiento

Al igual que en el caso de las alteraciones olfatorias, los marcadores ecográficos también han sido objeto de múltiples investigaciones para dilucidar su papel en el diagnóstico diferencial de los pacientes con síndrome parkinsoniano.

A continuación se describen las principales evidencias en las diferentes entidades.

1.3.4.1 Temblor esencial.

En general, en la mayoría de los pacientes con temblor esencial encontraremos una ecogenicidad normal de la sustancia negra. Aunque algún estudio ha descrito prevalencias de hiperecogenicidad de sustancia negra discretamente superiores al grupo control, la mayoría describe unas cifras cercanas al 10% y sin diferencias significativas respecto a los controles.^{109,110,113,114,120,143} Sin embargo, en algunos estudios se han descrito prevalencias algo mayores que en la población general de hiperecogenicidad de la sustancia negra. Se conoce que los pacientes con temblor esencial tienen un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad de Parkinson (x 3-4 veces) que la población general.¹⁴⁴ Si la presencia de este marcador ecográfico está identificando o no a este subgrupo de pacientes con mayor riesgo es motivo actual de investigación.

No se dispone de datos en relación a la prevalencia de hiperecogenicidad del núcleo lenticular, y sólo un estudio chino ha descrito la prevalencia de dilatación del III ventrículo.¹⁴³

1.3.4.2 Parkinsonismo vascular.

Al igual que en el caso de los pacientes con temblor esencial, la mayoría de los pacientes con síndrome parkinsoniano de causa vascular tendrán un estudio normal de la ecogenicidad de la sustancia negra. Sin embargo, debido a la edad más avanzada de este grupo de pacientes y a la conocida mayor prevalencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra en edades avanzadas,^{132,145} el valor diagnóstico de este hallazgo puede ser menor. Por otro lado, las pequeñas lesiones

isquémicas de los ganglios basales asociadas al parkinsonismo vascular no son visibles con la ecografía transcraneal.¹⁴⁵

1.3.4.3 Parkinsonismo inducido por fármacos (PIF)

Se dispone de poca evidencia sobre las alteraciones ecográficas en este grupo de pacientes. Los pocos estudios al respecto describen frecuencias de hiperecogenicidad de la sustancia negra significativamente menores que en los sujetos con enfermedad de Parkinson, por lo que la identificación de este marcador podría ser de utilidad en el diagnóstico diferencial.¹⁴⁶

1.3.4.4 Parkinsonismos atípicos (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema, degeneración corticobasal, demencia por cuerpos de Lewy)

Los resultados de varios estudios de ecografía transcraneal en pacientes que tenían un diagnóstico clínico definitivo de atrofia multisistema tipo parkinsonismo (AMS-p) y parálisis supranuclear progresiva (PSP) han mostrado que la hiperecogenicidad de la sustancia negra se encontraba excepcionalmente en los casos de AMS-p y sólo hasta en un tercio de los pacientes con parálisis supranuclear progresiva.^{107,113,122,131} Sin embargo, uno de los aspectos más destacables de estos estudios era que la presencia de hiperecogenicidad del núcleo lenticular era un marcador útil en el diagnóstico de estas dos enfermedades puesto que aparecía con una frecuencia considerable, a diferencia de los pocos casos en los que aparecía en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Por otro lado, en varios de estos estudios también se ha evidenciado que en los pacientes con degeneración corticobasal y demencia por cuerpos de Lewy, la hiperecogenicidad de la sustancia negra también está presente, por lo que en estos casos la ecografía cerebral podría tener un valor diagnóstico más limitado.^{147,148}

En el caso de la demencia por cuerpos de Lewy, la hiperecogenicidad de la sustancia negra se encuentra con una prevalencia similar a la encontrada en la enfermedad de Parkinson, lo que apoya la hipótesis de una etiopatogenia común de ambas entidades. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, en la

que suele encontrarse una asimetría en la hiperecogenicidad de la sustancia negra, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy suelen mostrar la misma extensión de la ecogenicidad de sustancia negra en ambos lados.¹²³

1.3.4.5 Otros.

La validez en la identificación del sistema ventricular mediante ecografía cerebral, en especial del diámetro del III ventrículo, permite ayudarnos en el diagnóstico de pacientes con síndrome parkinsoniano secundario a hidrocefalia.

La hiperecogenicidad anormal procedente de la calcificación o la acumulación de metal en los ganglios basales es característica de algunas enfermedades metabólicas como la enfermedad de Fahr o la enfermedad de Wilson.¹⁴⁹ También en los pacientes con distonía focal puede identificarse hiperecogenicidad del núcleo lenticular, que se describe hasta en el 75% de los sujetos con distonía cervical.¹⁵⁰





JUSTIFICACIÓN



2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Pese a los importantes avances de las últimas décadas, en la actualidad, y fuera de los ámbitos de la investigación, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson sigue basándose en criterios clínicos. Especialmente en las fases precoces, su diferenciación de otros procesos como el temblor esencial, el parkinsonismo vascular o el inducido por fármacos puede ser de especial dificultad.

Además, herramientas diagnósticas como el test de apomorfina, estudios de radiotrazadores y otras técnicas de neuroimagen, no siempre son concluyentes, pudiendo incluso ser normales en las fases más precoces de la enfermedad.

Existe por tanto un creciente interés en el desarrollo de marcadores biológicos que mejoren el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. La disfunción olfatoria y la hiperecogenicidad de la sustancia negra evaluada en la ecografía transcraneal son marcadores frecuentemente asociados a la enfermedad de Parkinson. Además de estar presentes en fases precoces de la enfermedad, se mantienen bastante estables a lo largo de ella y pueden ser evaluados de forma sencilla, inocua y con bajo coste económico por el mismo neurólogo.

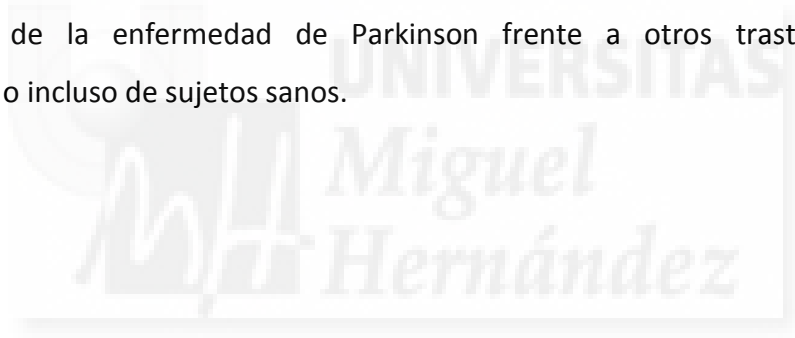
Como hemos expuesto en la introducción, se han publicado múltiples estudios que han aportado diferentes valores diagnósticos del empleo de la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la alteración olfatoria para discriminar a los pacientes con enfermedad de Parkinson de otros procesos patológicos o incluso de la normalidad. La mayoría de estas evidencias proceden de estudios en pacientes con enfermedades ya avanzadas y que cumplen con los criterios clínicos diagnósticos, siendo pocos los estudios que han analizado lo que ocurre en las fases más precoces, incluso cuando todavía el diagnóstico no se ha realizado.

Pese a las evidentes ventajas de estos marcadores diagnósticos sobre otras técnicas complementarias como la neuroimagen funcional, su fiabilidad diagnóstica no es perfecta, sobretodo porque estas alteraciones no son específicas de la enfermedad de Parkinson y pueden aparecer también en el contexto de otras

enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de la propia enfermedad o incluso en sujetos normales. Por tanto, el valor diagnóstico de estos marcadores puede ser limitado cuando son aplicados de forma aislada en una población de pacientes.

Debido a que ambos marcadores están mostrando diferentes procesos fisiopatológicos que forman parte de la enfermedad de Parkinson y que no siguen necesariamente una misma evolución, consideramos que su análisis conjunto en un mismo paciente puede aportarnos información complementaria útil para su diagnóstico diferencial.

Considerando lo expuesto, argumentamos que la evaluación conjunta de la hipercogenidad de la sustancia negra y la función olfatoria puede mejorar la rentabilidad diagnóstica, especialmente mejorando la especificidad, en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson frente a otros trastornos del movimiento o incluso de sujetos sanos.





HIPÓTESIS



3 HIPÓTESIS

La evaluación combinada de marcadores ecográficos y olfatorios en una población de sujetos con diferentes trastornos del movimiento, mejorará la especificidad que cada uno de los marcadores presenta de forma independiente en el diagnóstico diferencial de los sujetos con enfermedad de Parkinson frente a otros trastornos del movimiento y frente a una población de sujetos sanos. Igualmente, aplicados estos marcadores a una población de sujetos con temblor o parkinsonismo de causa no filiada que acuden por primera vez a la consulta de neurología, consideramos que el análisis combinado de los dos marcadores aumentará su especificidad para identificar a los sujetos que acabarán siendo diagnosticados de enfermedad de Parkinson.







OBJETIVOS



4 OBJETIVOS

Para la confirmación de nuestra hipótesis de trabajo planteamos los siguientes objetivos:

1. Validar la técnica ecográfica de evaluación de la sustancia negra en nuestro laboratorio de neurosonología, como recomiendan las guías internacionales, realizando una evaluación en sujetos sanos y determinando el valor del percentil 90 para definir la hiperecogenicidad de la sustancia negra.
2. Analizar el valor diagnóstico de la evaluación olfatoria y la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de sujetos con enfermedad de Parkinson ya diagnosticada y sujetos sanos, evaluando cada marcador de forma independiente y su combinación.
3. Analizar el valor diagnóstico de la evaluación olfatoria y la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de sujetos ya diagnosticados de enfermedad de Parkinson frente a una población de pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos, evaluando cada marcador de forma independiente y su combinación.
4. Analizar el valor diagnóstico de la evaluación olfatoria y la ecografía transcraneal como marcadores de riesgo de diagnóstico de enfermedad de Parkinson en el seguimiento evolutivo de pacientes que acuden a la consulta ambulatoria de neurología por temblor o síntomas parkinsonianos de causa desconocida, evaluando cada marcador de forma independiente y su combinación.





MATERIAL Y MÉTODOS



5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio en dos fases, una primera transversal observacional y una segunda fase prospectiva de cohorte, realizado en el servicio de Neurología del hospital IMED Levante, Alicante. Todo el proceso de reclutamiento, evaluación de los marcadores y seguimiento clínico fue realizado en las consultas externas de neurología.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estudiada incluía los siguientes grupos:

5.2.1 Grupo controles sanos

Los controles sanos se reclutaron de personal del propio centro hospitalario y de acompañantes de pacientes atendidos en las consultas de neurología, sin historia clínica ni antecedentes personales ni familiares de trastornos del movimiento.

Todos los sujetos debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad \geq 18 años
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Antecedentes familiares o personales de historia de trastornos del movimiento

(temblores, parkinsonismo, alteraciones de la marcha)

- Historia de TCE severo
- Historia de meningitis
- Historia de cirugía nasal o cerebral.
- Rinitis de repetición
- Ausencia de ventana acústica temporal. Como no podía ser conocido hasta el momento de la evaluación ecográfica, algunos sujetos eran preseleccionados inicialmente pero posteriormente fueron descartados para el análisis.

5.2.2 Grupo de pacientes con diagnóstico definido

Las muestras de pacientes fueron igualmente seleccionadas de sujetos atendidos en las consultas de neurología del hospital.

Todos los pacientes tenían que presentar, como **criterios de inclusión:**

- Edad mayor de 18 años
- Consentimiento informado
- Diagnóstico clínico realizado en alguna de nuestras consultas de neurología, realizado al menos un año antes de la inclusión, de alguna de las siguientes entidades nosológicas:
 - **Enfermedad de Parkinson idiopática**, según los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de UK (ver anexo 1).¹⁵¹
 - **Temblores esenciales**, según los criterios diagnósticos de consenso de Deuschl y colaboradores (ver anexo 2).¹⁵²
 - **Parkinsonismo vascular**, según los criterios adaptados de Zijlmans JC y colaboradores (ver anexo 3).¹⁵³ En definitiva, se consideraba este diagnóstico en aquellos pacientes con lesiones vasculares subcorticales difusas o de ganglios basales, que clínicamente presentaban un síndrome parkinsoniano con afectación predominante del hemicuerpo inferior, caracterizado sobre todo por marcha a pequeños pasos y rigidez, con o sin demencia,

frecuentemente sin temblor, y con pobre respuesta a levodopa. Algunos pacientes además pueden presentar incontinencia, síntomas pseudobulbares y congelación de la marcha.

- **Parkinsonismo inducido por fármacos.** Para el diagnóstico del parkinsonismo inducido por fármacos no existen unos criterios claramente definidos. En nuestro trabajo, consideramos que se trataba de pacientes con probable parkinsonismo inducido por fármacos si presentaban algunas de estas características clínicas, en ausencia de otro diagnóstico para su cuadro de parkinsonismo:
 - Uso previo al inicio del parkinsonismo de fármacos con conocido efecto antidopaminérgico (ver anexo 4 para consultar la lista de fármacos más frecuentemente asociados),
 - Inicio agudo o subagudo de parkinsonismo que responde de forma adecuada a levodopa,
 - Síntomas parkinsonianos simétricos (bilaterales),
 - Presencia de distonía tardía,
 - En los casos en los que se pudiera retirar, mejoría de los síntomas tras la retirada del tratamiento, pudiendo retrasarse meses esta mejoría.

El criterio evolutivo, considerando un mínimo de un año de evolución temporal desde el diagnóstico clínico, que no desde el inicio de los síntomas, se empleó para disminuir la posibilidad de errores diagnósticos. Al aumentar el tiempo de seguimiento clínico facilitamos que el fenotipo clínico de cada entidad esté más definido. Como hemos descrito en la introducción, la sintomatología cardinal de estos pacientes es con frecuencia compartida por diferentes entidades.

Respecto a los **criterios de exclusión**, se emplearon los mismos que los descritos en los controles pero con unos condicionantes que detallamos a continuación:

- Historia de TCE severo
- Historia de meningitis
- Historia de cirugía nasal o cerebral.
- Rinitis de repetición
- Ausencia de ventana acústica temporal
- Imposibilidad de obtención de alguno de los marcadores por otros motivos

Si el paciente presentaba alguna limitación sólo para la obtención de uno de los marcadores (cualquiera de los 4 primeros criterios en el caso de la evaluación olfatoria, o ausencia de ventana para el caso de la ecografía), sus datos se empleaban para la descripción y análisis comparativo de los datos procedentes del marcador que sí era obtenido de forma fiable, pero ese paciente era excluido para el análisis combinado de marcadores.

5.2.3 Grupo de pacientes con temblor o parkinsonismo sin diagnóstico definido.

Entre los meses de mayo del 2011 y mayo del 2012 se realizó el proceso de reclutamiento en las dos consultas de neurología de los pacientes candidatos para el seguimiento prospectivo. Fundamentalmente se pretendía seleccionar a aquellos sujetos que consultaban por primera vez en la consulta ambulatoria de neurología, con temblor o síntomas extrapiramidales para los que no se tenía todavía diagnóstico.

Los criterios de inclusión eran:

- Edad mayor o igual a 18 años
- Consentimiento informado
- El motivo de consulta o el signo clínico predominante tras la evaluación clínica del paciente debía ser la existencia de un temblor o un síndrome parkinsoniano (bradicinesia con o sin temblor, rigidez o alteraciones posturales)
- No tener ninguna enfermedad o condición ya diagnosticada que justifique estos síntomas.

Por su parte, los **criterios de exclusión** eran:

- Historia de TCE severo
- Historia de meningitis
- Historia de cirugía nasal o cerebral.
- Rinitis de repetición
- Ausencia de ventana acústica temporal
- Imposibilidad de obtención de alguno de los marcadores por otros motivos

Al igual que en el caso del grupo pacientes, en el caso de poder disponer de al menos uno de los marcadores, el paciente se incluía en la descripción y análisis de ese marcador, pero si presentaba algún criterio de exclusión para otro marcador el paciente no se incluía para el análisis combinado de marcadores.

5.3 FASES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó entre Enero del 2011 y Noviembre del 2013. Durante este período se pueden distinguir las siguientes fases:

5.3.1 Validación de los marcadores en la población control

Los sujetos seleccionados como controles eran citados en la consulta de neurología por el investigador principal. En ese mismo acto se realizaba el consentimiento informado, se confirmaba el cumplimiento de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se registraban los datos epidemiológicos. En el mismo momento, o de no ser posible, con una demora no superior a un mes, se realizaban en la misma consulta los dos test diagnósticos, la evaluación olfatoria mediante el test SS-12 y la ecografía cerebral. En los siguientes apartados se describe con detalle la metodología para la medición de estas variables. En aquellos casos en los que el sujeto presentara una infección de vías respiratorias superiores en el momento de la evaluación clínica, se demoraba el estudio olfatorio para una nueva visita en un plazo no superior al mes. Los valores obtenidos de área de

sustancia negra en esta muestra de sujetos sanos se emplearon posteriormente para calcular el percentil 90, criterio que servirá para la clasificación de todos los sujetos del estudio cuyo valor de área de sustancia negra supere este umbral en sujetos con hiperecogenicidad de la sustancia negra (en el apartado correspondiente se detallará este procedimiento).

5.3.2 Evaluación de los marcadores en los grupos de pacientes

Con los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se procedía de igual manera que con los sujetos sanos. En una misma cita en la consulta del investigador principal se realizaba el consentimiento informado, se registraban los datos epidemiológicos y clínicos necesarios procedentes de la historia clínica, y se realizaba la evaluación olfatoria y la ecografía transcraneal siempre que fuera posible. Igualmente, en algunos casos, y siempre que el sujeto presentara una infección de vías altas en el momento de la evaluación clínica, se demoraba el estudio olfatorio para una nueva visita en un plazo no superior al mes.

5.3.3 Fase de cohortes

A partir de mayo de 2011 se inició el reclutamiento de los sujetos con temblor o síndrome parkinsoniano sin diagnóstico, según los criterios descritos. Los sujetos eran preseleccionados en cualquiera de las dos consultas de neurología y se citaban por el investigador para el procedimiento inicial al igual que en los casos anteriores (revisión de criterios, consentimiento informado, registro de datos epidemiológicos y clínicos y evaluación de test olfatorio y ecográfico). El reclutamiento de estos sujetos finalizó en mayo del 2012. El proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento clínico que realizaba el paciente quedaba a discreción del neurólogo responsable, sin que la inclusión del sujeto en el estudio condicionara ningún procedimiento. El período de seguimiento se finalizó en noviembre de 2013. Se revisaron entonces las historias clínicas y se registraron las variables clínicas finales (diagnóstico alcanzado y tiempo de seguimiento).

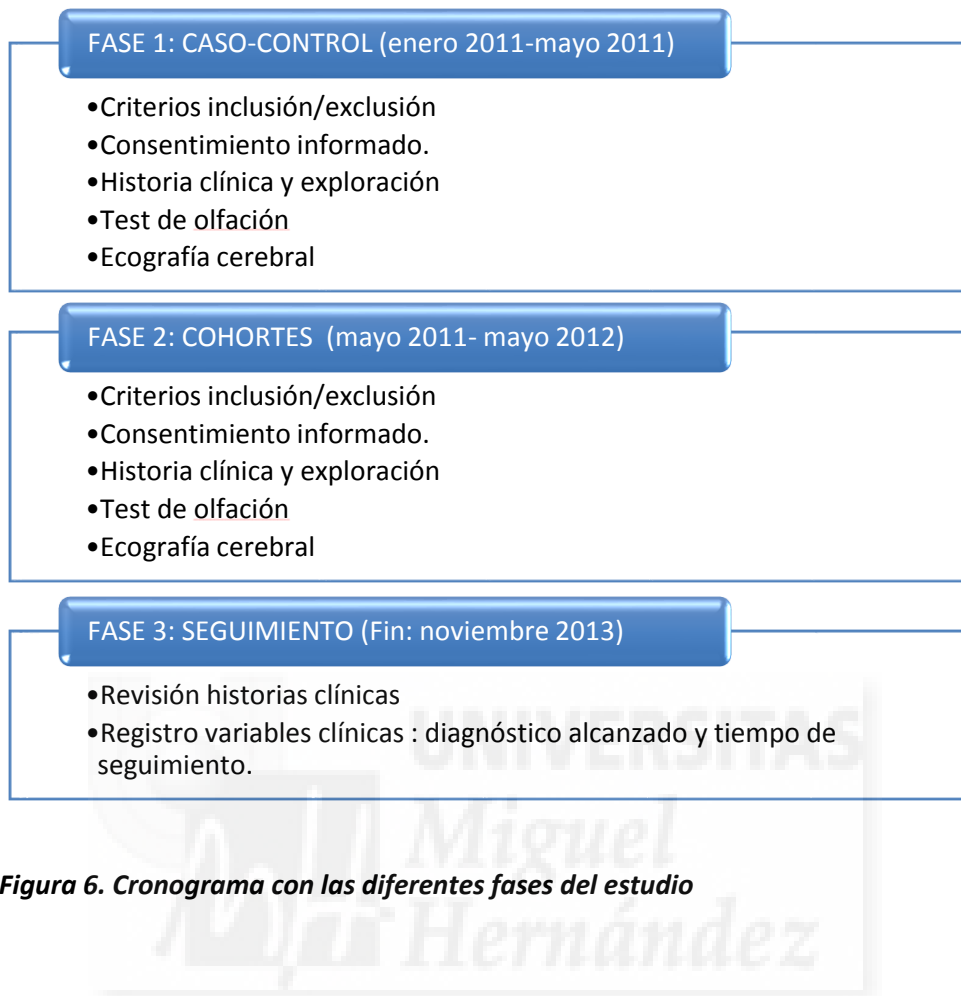


Figura 6. Cronograma con las diferentes fases del estudio

5.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

5.4.1 Variables epidemiológicas y clínicas.

A continuación se describen las variables epidemiológicas y clínicas registradas para cada sujeto. Como se describirá, algunas de las variables son exclusivas para determinadas categorías diagnósticas (tabla 5).

Tabla 5. Variables del estudio

Nombre	Tipo	Unidad	Descripción
Edad	Cuantitativa	Años	Edad en el momento de la inclusión
Sexo	Dicotómica	Masculino Femenino	Sexo de cada sujeto
Categoría diagnóstica	Cualitativa	Control EP TE PKV PIF Prediagnóstico	Grupo diagnóstico al que pertenece cada sujeto.
Duración de los síntomas	Cuantitativa	Años	Duración de los síntomas atribuidos a la enfermedad (excluidos los controles)
Escala HY	Cualitativa	I-IV	Grado de severidad según la escala HY (sólo en categoría diagnóstica EP)
Diagnóstico final	Dicotómica	EP NO EP	Diagnóstico clínico registrado en la historia clínica como causa de los síntomas motores tras el período de seguimiento (sólo en fase de cohorte)
Duración del seguimiento	Cuantitativa	Meses	Tiempo transcurrido desde la fecha de inclusión hasta la última visita clínica
Area de SN	Cuantitativa	Cm2	Máxima área de SN mediante evaluación planimétrica
Puntuación SS-12	Cuantitativa	Aciertos	Resultado absoluto en número de aciertos en el test olfatorio
Diámetro III ventrículo	Cuantitativa	mm	Diámetro del III ventrículo
Hiperecogenicidad del núcleo lenticular	Dicotómica	SÍ NO	Presencia o no de hiperecogenicidad del núcleo lenticular



Figura 7. Kit de evaluación olfatoria Sniffin' Sticks – Screening 12 test

5.4.2 Evaluación olfatoria.

La evaluación olfatoria se realizó mediante el *Sniffin' Sticks – Screening 12 test* (SS-12, Burghart Messtechnik, Wedel, Germany), un test de identificación de 12 olores (figura 7). Según las recomendaciones del fabricante, el test se realizaba en una habitación bien ventilada, siempre por el mismo investigador (NLH). Cada uno de los lápices se presentaba por el investigador durante no más de 3-4 segundos, tras retirarle la capucha, frente a las fosas nasales del paciente, sin que tocara la piel. Se trata de un test de elección múltiple forzada, en el que antes de pasar al siguiente lápiz, el paciente tiene que elegir una entre 4 opciones presentadas, obteniéndose un punto por cada acierto. El intervalo entre cada lápiz era de aproximadamente 20 segundos. El resultado absoluto es un valor numérico entre 0 y 12 aciertos.

En la siguiente tabla (tabla 6) se muestran por orden numérico los olores de cada uno de los lápices, con las opciones entre las que el sujeto tiene que elegir (en mayúscula la opción correcta).

Tabla 6. Descripción de los 12 lápices del test de olfacción SS-12

Número de lápiz	Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4
1	NARANJA	Mora	Fresa	Piña
2	Tabaco	Pegamento	CUERO	Hierba
3	Miel	Vainilla	Chocolate	CANELA
4	Cebollino	MENTA	Abeto	Cebolla
5	Coco	PLATANO	Nuez	Cereza
6	Melocotón	Manzana	LIMÓN	Pomelo
7	REGALIZ	Goma	Hierbabuena	Galletas
8	Tabaco	CAFÉ	Vino	Humo
9	CLAVOS	Pimienta	Canela	Mostaza
10	Pera	Ciruela	Melocotón	PIÑA
11	Manzanilla	Frambuesa	ROSA	Cereza
12	Pan	PESCADO	Queso	Jamón

Como se aconseja por el fabricante, cada set del test se empleó durante no más de un año con el fin de que la intensidad del estímulo odorante no disminuyera de forma significativa. De manera que en Enero del 2012 y en Enero del 2013 se renovaron los lápices.

5.4.2.1 Definición del sujeto con alteración olfatoria.

En base a los resultados del test SS-12, podemos definir a los sujetos que presentan una alteración olfatoria, que denominaremos a partir de ahora como pacientes con **hiposmia**, siguiendo dos criterios diferentes:

1. Puntuación absoluta en el test.
2. Puntuación ajustada a edad y sexo.

En el primer supuesto, los valores límite más aceptados en la literatura para delimitar a los pacientes con anosmia es 7-8 aciertos, sin que exista un acuerdo unánime. En estudios de pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento se han empleado los dos puntos de corte.^{10,154} Se considera que los sujetos que puntúan SS-12 <7 presentan una severa alteración olfatoria y aquellos con puntuaciones >10 se consideran normales.³⁴

En el segundo caso es necesario emplear un normograma, en que los resultados de una amplia muestra de sujetos sanos están desglosados por sexo y edad. En esta situación, se considera que un sujeto presenta hiposmia si su puntuación absoluta en el SS-12 está por debajo del percentil 10 que le correspondería por edad y sexo. Este normograma se suministra con el test de olfato (figura 8). Una de las limitaciones de este criterio es que el normograma está validado en una amplia población germana, pero no en nuestro medio.

En nuestro estudio, realizamos una descripción de los sujetos con hiposmia en base a 3 criterios, para posteriormente analizar cuál de ellos diferenciaba mejor a nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson del resto:

- Puntuación absoluta SS-12 < 7
- Puntuación absoluta SS-12 < 8
- Puntuación < P10 según edad y sexo.

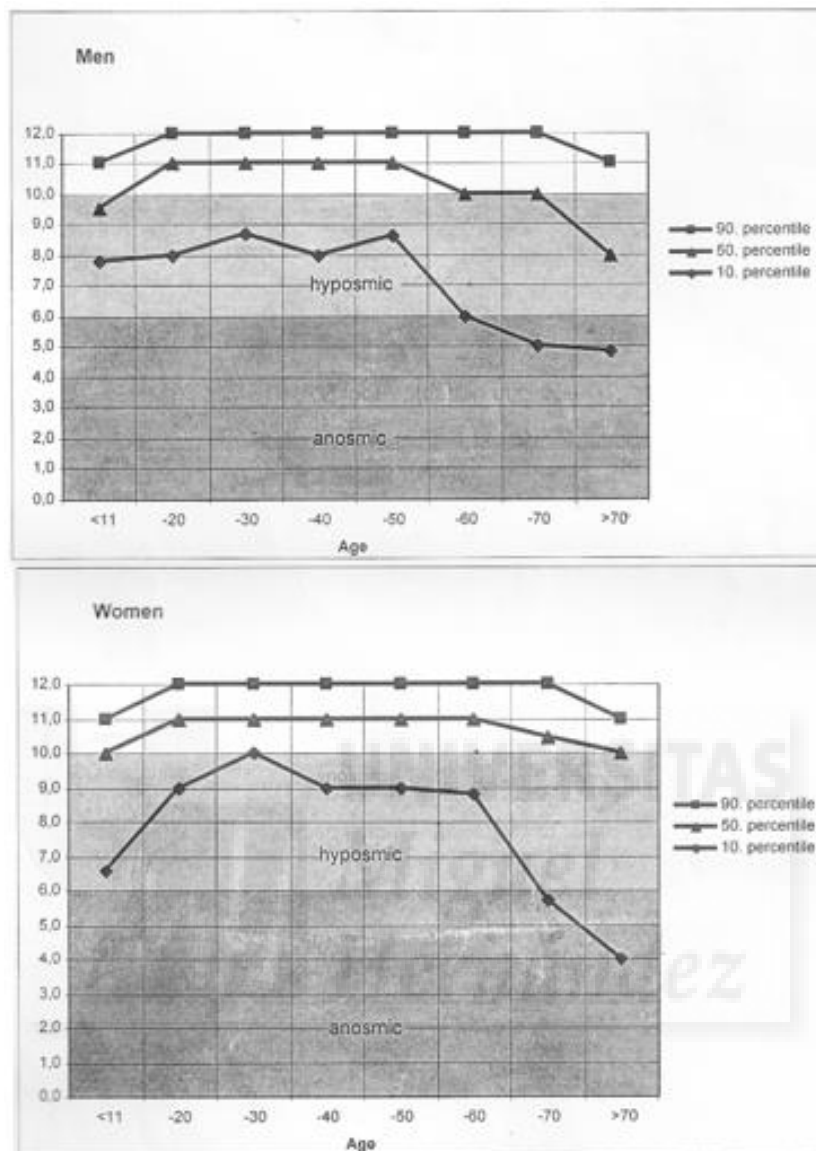


Figura 8. Normograma ajustado a edad y sexo para las puntuaciones del SS-12

5.4.3 Evaluación ecográfica.

5.4.3.1 Equipo técnico y ajustes del sistema.

El estudio ecográfico fue realizado a través de la ventana temporal mediante un equipo ultrasonográfico Acuson Antares (Siemens, Erlangen, Germany) equipado

con una sonda de 1-4 MHz. Los ajustes aplicados para el estudio se detallan en la tabla 7.

Los datos eran almacenados en el disco duro del ecógrafo de forma anónima, usando las iniciales del sujeto seguidas de la fecha de estudio.

Tabla 7. Ajustes técnicos del equipo ultrasonográfico.

Presets	
Frecuencia	2,5 MHz
Profundidad del estudio	14-16 cm inicialmente, posterior ajuste en caso necesario
Rango dinámico	45-55 db
Distancia focal	5-9 cm, posterior ajuste en caso necesario
Ajuste de postprocesamiento	Modo G. Nivel bajo de supresión de señales de baja intensidad
“time gain compensation”	Ajuste manual según necesidad
Brillo de imagen	Ajuste manual según necesidad
THI (tissue harmonic image)	Activado

5.4.3.2 Posicionamiento del paciente y posición de la sonda.

El paciente era tumbado en una camilla, con la habitación oscurecida. El investigador se situaba detrás de la cabecera del paciente. El estudio ecográfico se iniciaba a través de la ventana temporal derecha, colocando la sonda paralela a la línea orbitomeatal para obtener las imágenes del plano axial estándar como se ha descrito en el apartado correspondiente. La correcta identificación de la calota contralateral en toda su extensión suele indicar una adecuada ventana acústica. Antes de continuar, se movía la sonda cerca del hélix auricular, para localizar la zona de mejor ventana acústica en la que las estructuras parenquimatosas eran más visibles. Una vez identificada, tanto la sonda como el borde ulnar y dedo índice de la

mano eran firmemente ajustados contra la cabeza del paciente en ese punto durante el resto de la investigación ecográfica.

En caso de que la ventana acústica no permitiera la identificación adecuada de las estructuras mesencefálicas, se consideraba que el paciente presentaba nula ventana.

5.4.3.3 *Medición del área de la sustancia negra.*

La evaluación de la sustancia negra se realizaba de forma planimétrica siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales (figura 9).^{89,95,155}

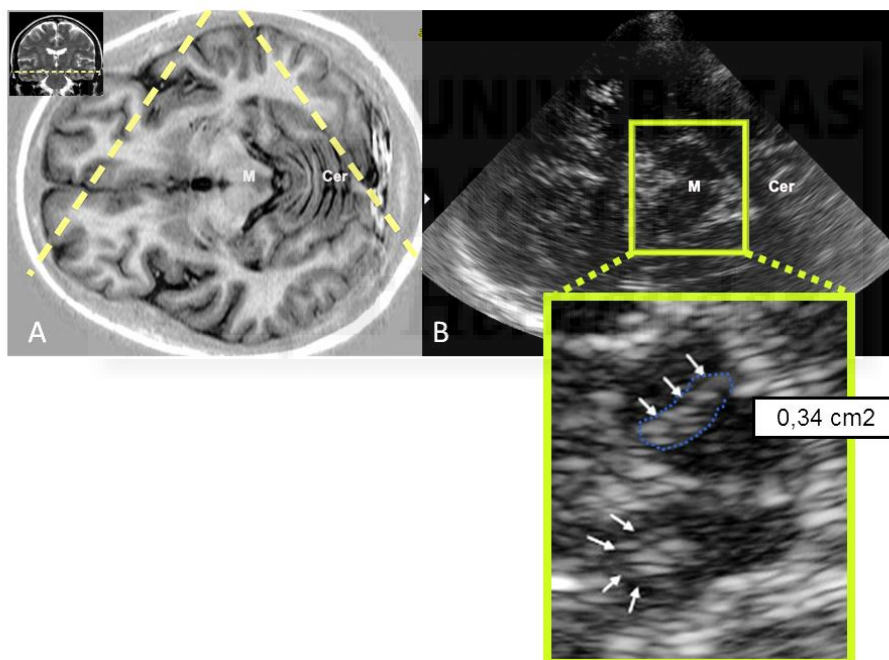


Figura 9. Ejemplo de medición planimétrica de la sustancia negra en un paciente con enfermedad de Parkinson. Se muestra el plano de corte mesencefálico correspondiente en resonancia (A) y en la ecografía transcraneal (B). Se amplía la imagen correspondiente del mesencéfalo y la delimitación del área correspondiente a la sustancia negra ipsilateral (flechas). M: mesencéfalo. Cer:cerebelo

Para ello, y como ya se ha descrito previamente en la introducción, cada sustancia negra era insonada ipsilateralmente. Una vez situados en el plano axial mesencefálico e identificada el área hiperecogénica correspondiente a la sustancia negra, se congelaba la imagen, se aumentaba 3-4 veces y se grababa (imágenes y vídeos), usando el número de historia clínica y las iniciales del paciente como identificador para el almacenamiento digital. De forma diferida y ciega a los datos del paciente, con la herramienta de medición de área, se realizaba la medición planimétrica circunferenciando manualmente el área hiperecogénica, obteniéndose el valor del área de forma automática. Para el análisis se ha utilizado solo el valor máximo obtenido de la evaluación bilateral de la sustancia negra en cada sujeto.

Todos los estudios ecográficos, tanto la grabación de las imágenes como la posterior medición fueron realizados por el mismo investigador (NLH), con amplia experiencia en neurosonología y ecografía de parénquima cerebral.^{114,156,157}

5.4.3.4 Definición de sujeto con hiperecogenicidad de la sustancia negra.

Como se ha descrito previamente, existe un consenso internacional en considerar que un sujeto presenta una hiperecogenicidad de la sustancia negra cuando cualquiera de las áreas de sus sustancias negras, evaluadas mediante la medición planimétrica, supera el percentil 90 obtenido en el mismo laboratorio en una muestra de al menos 50 controles sanos.

HSN	Al menos un área de SN > P90 controles
-----	--

Para ello, en la primera fase del estudio, se determina en la muestra de sujetos control los valores de normalidad del área de sustancia negra y se establece el percentil 90, que servirá en nuestro laboratorio como punto de corte para definir a los sujetos con hiperecogenicidad de la sustancia negra.

5.4.3.5 Medición del diámetro del III ventrículo.

En el plano talámico, con las dos paredes del III ventrículo claramente delimitadas en el centro de la imagen, ésta se congelaba, se aumentaba x2-3 veces,

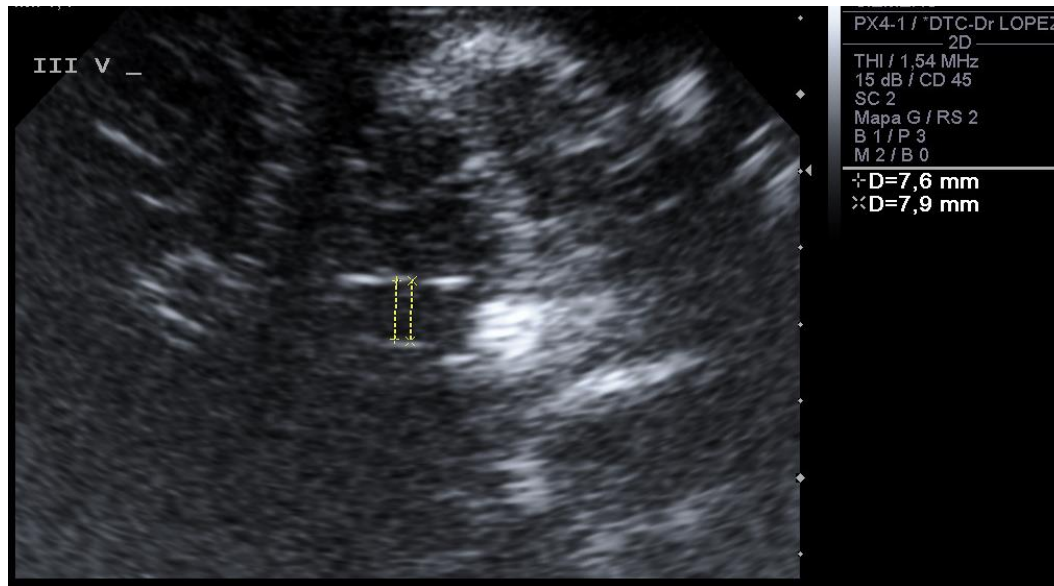


Figura 10. Medición del diámetro del tercer ventrículo en el plano talámico

y se almacenaba siguiendo el mismo protocolo que para la sustancia negra. (Figura 9). Entonces se empleaba la herramienta de cálculo de distancia para medir el diámetro en milímetros desde la cara interna ipsilateral de la pared hiperecogénica del epéndimo a la contralateral. En caso de morfología irregular del ventrículo, la medición se realizaba en el área más estrecha. Se realizaban varias medidas y la media era anotada como diámetro del III ventrículo.

Según los datos publicados en la literatura,⁸⁹ se consideran valores de normalidad del diámetro del III ventrículo los siguientes:

Diámetro normal IIIv	<p>En sujetos < 60 años, un diámetro menor de 7 mm</p> <p>En sujetos > 60 años, un diámetro menor de 10 mm</p>
-------------------------	--

Cualquier sujeto que presentara un valor de diámetro del III ventrículo por encima de estos valores se consideraba patológico.

5.4.3.6 Hiperecogenicidad del núcleo lenticular (HNL).

La hiperecogenicidad del núcleo lenticular se definió en base al criterio visual,¹⁵⁸ y se evaluaba en el mismo plano talámico del III ventrículo (figura 11).

La ecogenicidad fue definida como normal si las estructuras ecogénicas del área anatómica correspondiente no podrían ser delimitadas del parénquima cerebral circundante. Se clasificaba como anormal (hiperecogenicidad del núcleo lenticular) en el caso de que una estructura de moderada o marcada ecogenicidad, ya sea uni o bilateral, pudiera ser identificada.

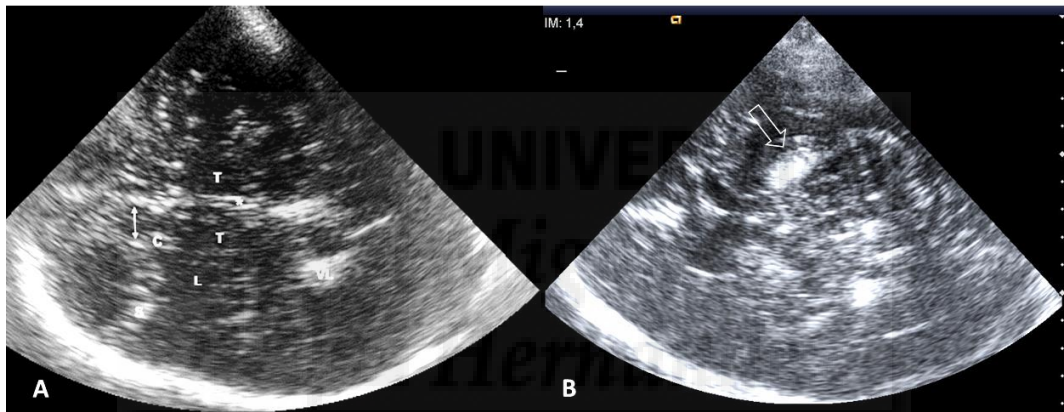


Figura 11. Plano de corte a nivel talámico en un sujeto normal (A) y en un paciente con HNL (B), de claro predominio ipsilateral a la ventana de insonación. T: tálamos; L: lenticular; VL: ventrículo lateral, *: III ventrículo; Flecha hueca: núcleo lenticular hiperecogénico

5.4.4 Análisis estadístico

Se presenta el análisis descriptivo de cada grupo diagnóstico, con las frecuencias, medias y desviaciones estandar del sexo y la edad. Se ha calculado para cada prueba diagnóstica su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.

Para establecer las relaciones de dependencia entre la variable cualitativa diagnóstico y los resultados (positivo/negativo) de cada marcador se ha usado el test de chi cuadrado (χ^2). Para los estudios de comparación de medias, se ha comprobado la distribución normal de los datos y se han utilizado las pruebas de t-student, ANOVA y ANCOVA para eliminar la posible influencia de variables que correlacionan con la variable principal. Hemos considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Para establecer las relaciones entre variables cuantitativas se ha usado el coeficiente de correlación de Spearman, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

Se han empleado curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para establecer un punto de corte para la prueba de olfacción. Para todo ello se ha usado el programa estadístico SPSS versión 22.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

A todos los sujetos que participaron en el estudio, desde controles sanos, grupos de pacientes, hasta los seleccionados en la fase de cohorte prospectiva, se les solicitaba su consentimiento informado verbal en el momento de la inclusión en el estudio.

El uso de la información necesaria para la realización de este trabajo de investigación se encuentra sujeto al desarrollo legal contenido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999), que enmarca las condiciones y características de uso de la información de carácter personal para fines científicos por parte de investigadores e instituciones.

Todos los procedimientos de selección, envío, explotación y análisis de las bases de datos han sido manejados por el investigador de acuerdo a la mencionada ley. Entre las medidas tomadas se menciona la ausencia de carácter identificador directo de los pacientes, así como datos relacionados con la localización de los mismos. A tal efecto para las hojas de recogidas de datos y las bases de datos electrónicas utilizadas se disponía de códigos de identificación del paciente, que quedaban depositados en el centro hospitalario y solo eran accesibles al investigador principal, para salvaguardar la seguridad del paciente y la continuidad en su cuidado clínico.

Toda la valoración, desde la información previa al consentimiento, como la valoración clínica de cada paciente y la obtención de los datos de cada una de las técnicas utilizadas en el estudio se ha realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica vigentes en el momento de la recogida de datos.¹⁵⁹







RESULTADOS



6 RESULTADOS.

6.1 CONTROLES

De 59 sujetos preseleccionados inicialmente en la población control, con una edad media de 62 años, un total de 8 sujetos tuvieron que ser excluidos (figura 12).

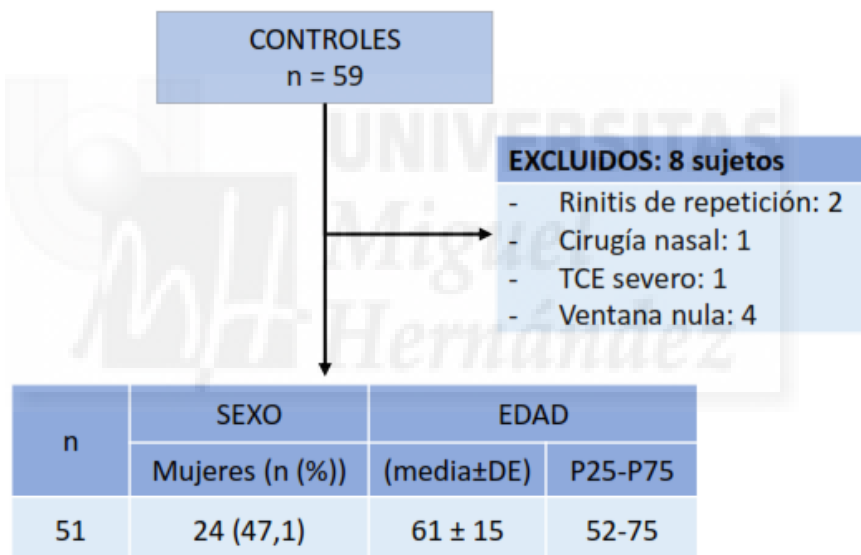


Figura 12. Descripción de la población de controles

De manera que nuestra muestra definitiva de controles con la evaluación de los marcadores olfatorios y ecográficos consta de 51 sujetos con edad media de $61,8 \pm 15,6$ años (media±DE), de los que un 47,1% eran mujeres (ver gráfico 1)

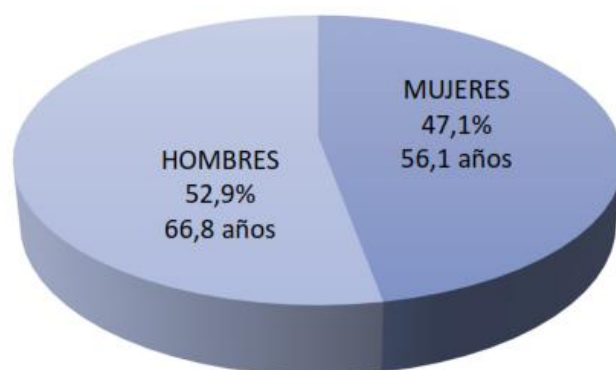


Gráfico 1. Distribución por sexo y edad media en la población control.

6.1.1 Resultados en el test olfatorio SS-12.

El grupo control obtuvo una puntuación absoluta en el test SS-12 de 9,63 \pm 2,28 aciertos (media \pm DE). El grupo de mujeres puntuó mejor que el de hombres (9,96 frente a 9,33) sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

En el gráfico 2 podemos ver cómo se distribuyeron los sujetos controles según el número de aciertos en el test olfatorio.

El análisis de correlación de Spearman demuestra que existe una relación significativa negativa entre la puntuación obtenida en el test olfatorio y la edad (valor -0,605; $p=0,000$), lo que indica que a mayor edad, menor puntuación en el test. Esta relación se mantiene significativa, aunque débil, cuando se analiza en función del sexo (hombres: valor de Spearman: -0.635, $p=0.000$; mujeres: valor de Spearman: -0.446, $p=0.029$)

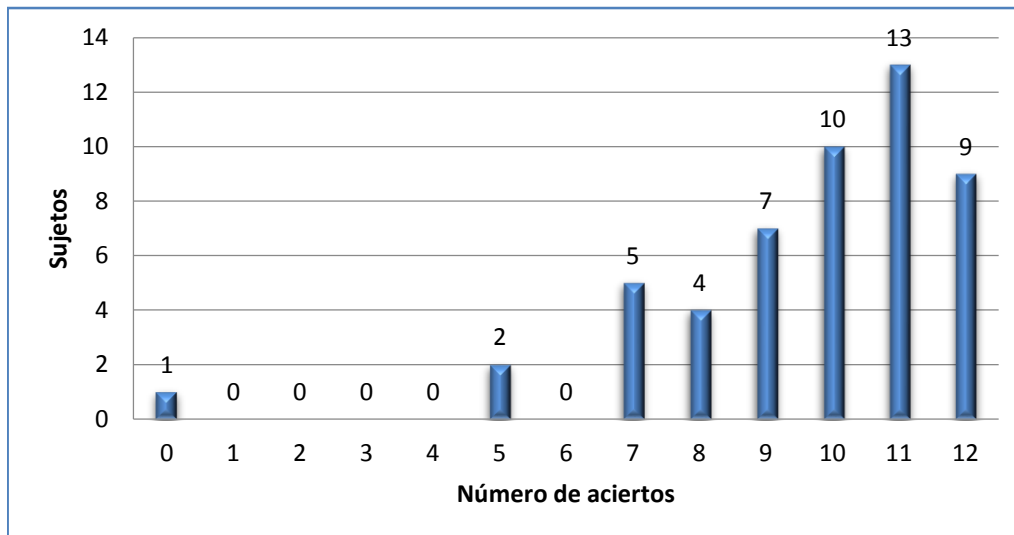


Gráfico 2. Distribución de los sujetos controles en función del número de aciertos en el test SS-12

Como se ha definido previamente, se analizaron 3 criterios para definir la presencia de alteración olfativa (hiposmia). En el siguiente gráfico (gráfico 3) puede observarse como se clasifican los sujetos en función de cada criterio, cuyo resultado fue el siguiente:

- Resultado absoluto del SS-12 < 7 aciertos. Un 5,9% de los controles (3 sujetos) tenían hiposmia.
- Resultado absoluto del SS-12 < 8 aciertos. Se detectaba una alteración olfativa en el 15,7% de los sujetos sanos (8 sujetos)
- Por debajo del percentil 10 para su grupo de edad y sexo. En este caso, un 7,8% de los controles (4 sujetos) se clasificaban con hiposmia.

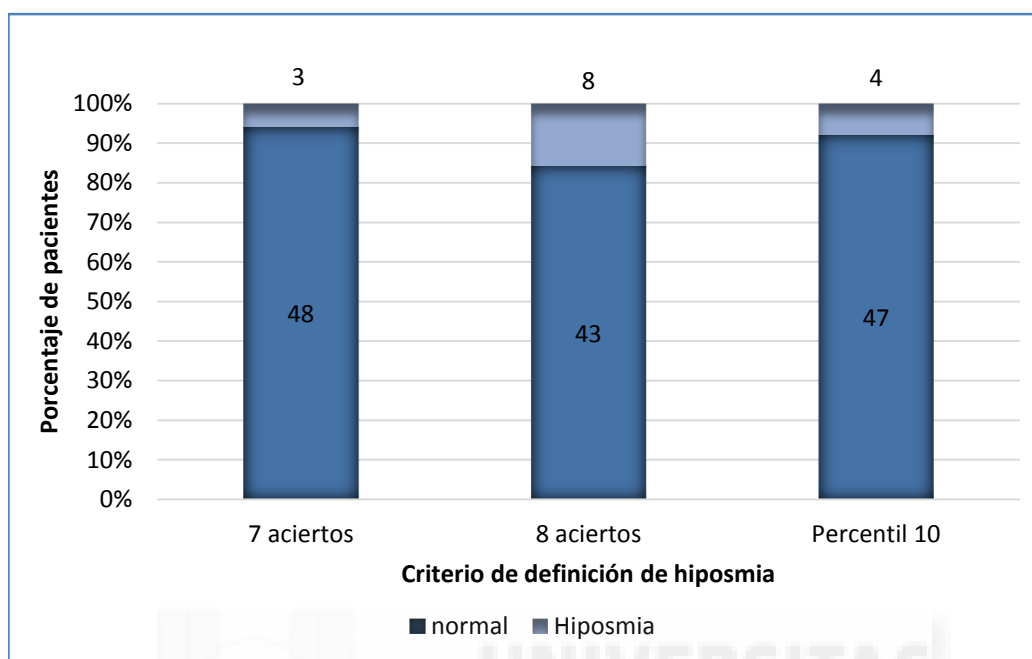


Gráfico 3. Frecuencias de alteración olfatoria en los controles en función del criterio empleado.

6.1.2 Resultados de los marcadores ecográficos.

Los sujetos controles tenían un valor de área de sustancia negra de $0,146 \pm 0,082$ cm² (media \pm DE) con un rango intercuartil de 0,08-0,19. El análisis por sexos mostró una diferencia moderada pero significativa ($p < 0,05$), con valores de área mayores en los hombres ($0,167 \pm 0,064$ cm²) respecto a las mujeres ($0,122 \pm 0,093$ cm²).

En el gráfico 4 se muestra la distribución de los sujetos controles en función del valor obtenido de área de la sustancia negra.

El valor del percentil 90 del área de sustancia negra en el grupo de controles fue de 0,25. Según este criterio para la definición de la hiperecogenicidad de la sustancia negra, un total de 5 sujetos (9,8%) la presentaban.

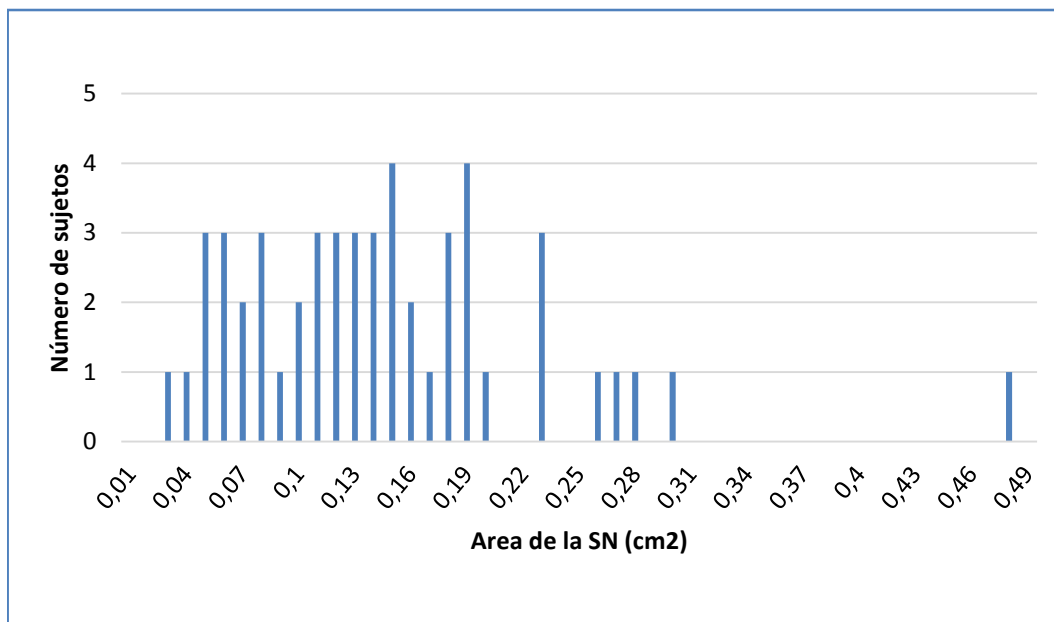


Gráfico 4. Distribución de la población control en función del valor de área de sustancia negra obtenido.

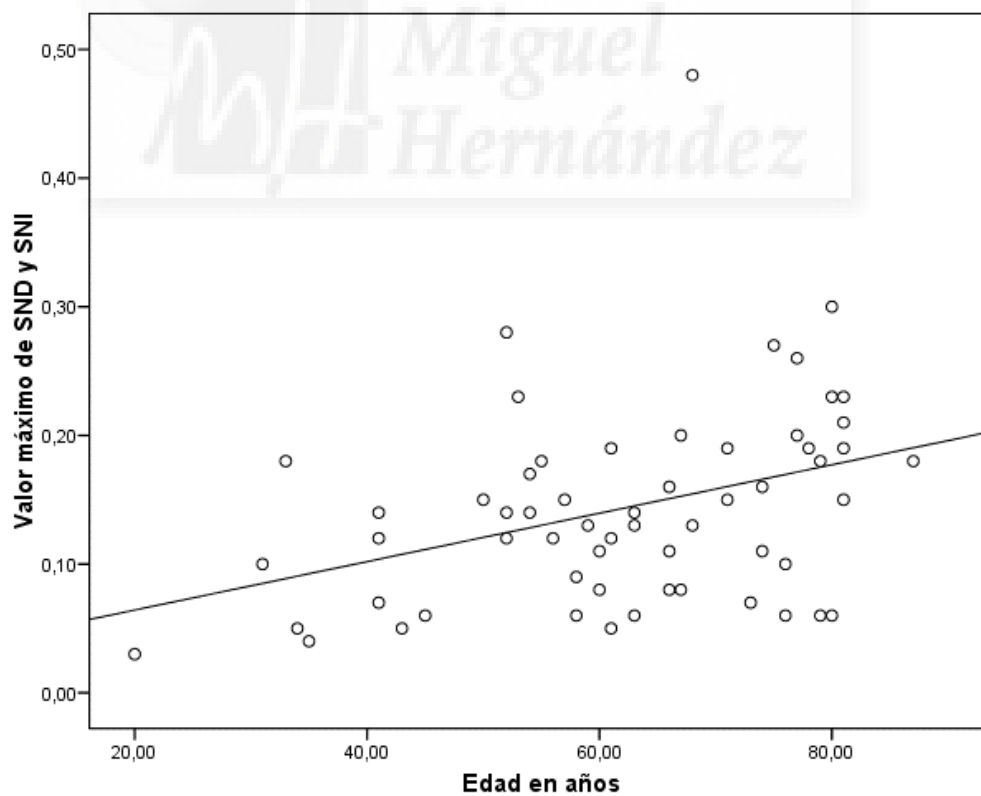


Gráfico 5. Correlación entre los valores de área de sustancia negra y la edad en la población control ($r=0.447$; $p=0.001$).

El análisis de correlación mediante el coeficiente de Spearman entre el área de la sustancia negra y la edad (gráfico 5) obtiene un valor significativo de 0,447 ($p=0.001$), lo que indica una correlación positiva entre ambas variables, siendo mayores los valores de área de sustancia negra para aquellos sujetos de mayor edad, aunque con un índice de correlación bajo que indica una importante dispersión de los datos.

Cuando subdividimos en función del sexo, podemos comprobar como sólo en el caso de los hombres se mantiene como significativa esta correlación en función de la edad (Spearman 0.382; $p=n.s.$ en mujeres frente a 0.406; $p<0.05$ en hombres).

Respecto a la evaluación del **III ventrículo**, en el grupo control, el valor medio de su diámetro fue de $4,28 \pm 2,30$ mm (media \pm DE) con un rango intercuartil de 2,7-5,45 mm. En el grupo de hombres este valor fue significativamente mayor ($p=0,037$) que en el de las mujeres, $4,91 \pm 2,29$ mm y $3,57 \pm 2,14$ respectivamente. El análisis de correlación de Spearman demostró una relación positiva y significativa entre estos valores y la edad del individuo ($r=0,67$; $p=0,000$) (gráfico 6).

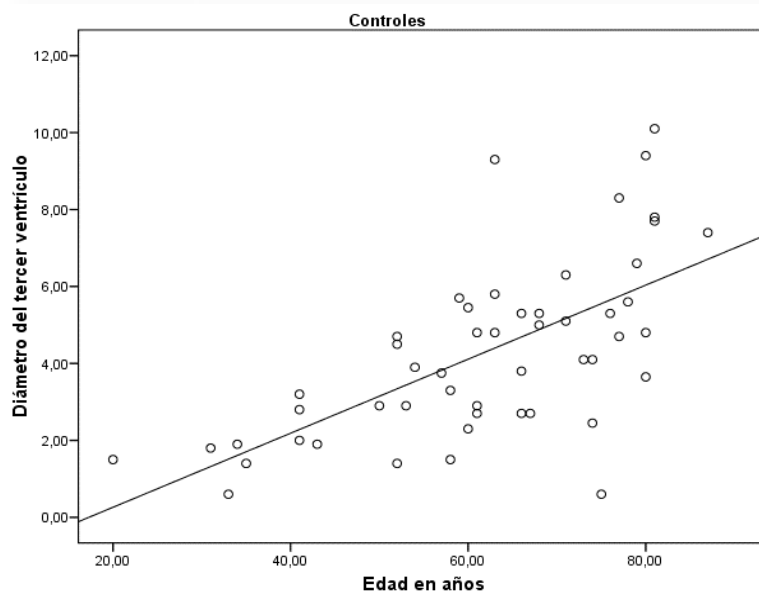


Gráfico 6. Correlación entre los valores de diámetro del III ventrículo y la edad en la población control ($r=0,67$; $p=0,000$).

Según los valores de normalidad descritos, sólo un sujeto (2%) presentaba valores patológicos. Ninguno de los sujetos controles presentaba hiperecogenicidad del núcleo lenticular (HNL).

En la tabla 8 se resumen los resultados ecográficos de la población control.

Tabla 8. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en la población control

Area de sustancia negra (cm ²)		Diámetro del III ventrículo (mm)		Presencia de HNL
Media ± DE	P25-P75	Media ± DE	P25-P75	N (%)
0,146 ± 0,082	0,08-0,19	4,28 ± 2,30	2,7-5,45	0 (0)



6.2 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Se incluyeron un total de 53 sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, cuyas características se detallan a continuación (figura 13).

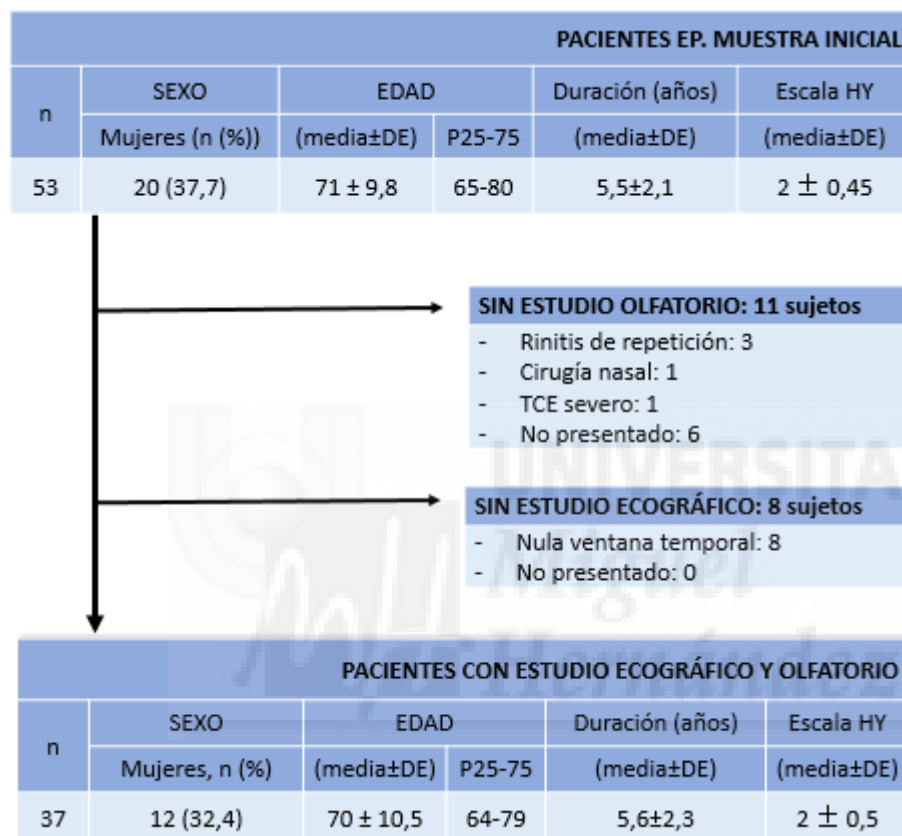


Figura 13. Descripción de la población de sujetos con enfermedad de Parkinson.

Se excluyeron un total de 16 sujetos, compartiendo 3 sujetos criterios de exclusión olfatorio y ecográfico (presentaban ventana nula y no acudieron a la cita para la evaluación olfatoria).

No se disponía de estudio ecográfico por mala ventana temporal en 8 sujetos con enfermedad de Parkinson (15%). Estos pacientes tenían mayor edad (76

años de media) y una mayor proporción de sexo femenino (75%) que el resto de población.

En el gráfico 7 se muestra la distribución por sexo con las edades medias para cada grupo.

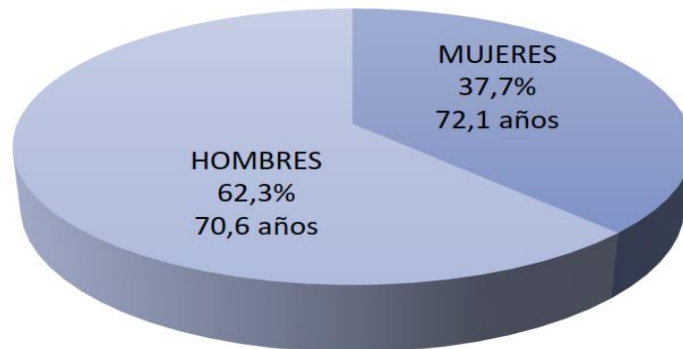


Gráfico 7. Distribución por sexo y edad media en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

6.2.1 Resultados en el test olfatorio SS-12.

El grupo de pacientes con EP obtuvo una puntuación en el SS-12 de $5,4 \pm 2,8$ aciertos (media \pm DE). En el gráfico 8 se muestra la distribución de los pacientes según el número de aciertos.

Al igual que en el caso de la población control, pero en grado más moderado, la puntuación SS-12 se correlacionaba de forma negativa y significativa con la edad ($r=-0,442$; $p<0,005$).

Las puntuaciones por sexo fueron de $5,8\pm 2,7$ en las mujeres y de $5,1\pm 2,9$ en los hombres (p : n.s.)

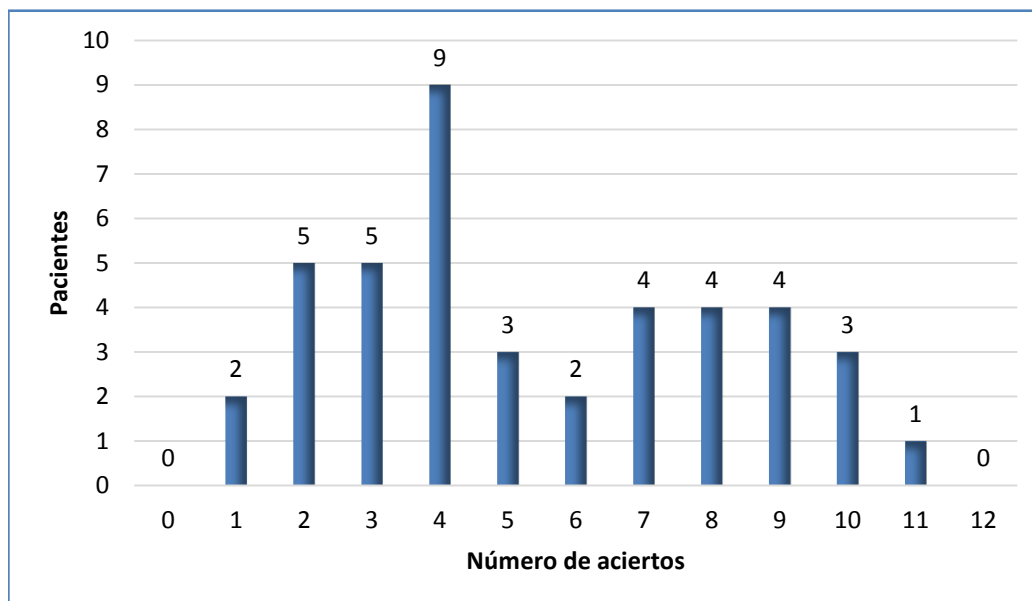


Gráfico 8. Distribución de los sujetos con enfermedad de Parkinson según el número de aciertos en el test SS-12

No existía relación entre este resultado y el grado en la escala HY (correlación de Spearman, $r=0.242$, $p=n.s.$) ni con la duración de la enfermedad ($r=0.210$, $p=n.s.$)

En el gráfico 9 se muestran las frecuencias de aciertos para cada uno de los 12 odorantes que emplea el test SS-12. Se comparan los resultados con los obtenidos en el grupo control. Podemos apreciar cómo sólo el odorante naranja es acertado por más del 75% de los enfermos, y los odorantes cuero, limón, regaliz y clavo acumulan la mayoría de los errores, siendo identificados correctamente por menos del 50% de los enfermos.

Según los diferentes criterios para definir la presencia de hiposmia (menor de 7 aciertos, menos de 8 aciertos o menor del percentil 10), los sujetos con enfermedad de Parkinson presentaban alteración olfatoria en el 61,9%, 71,4% y 61,9% de los casos respectivamente (ver gráfico 10).

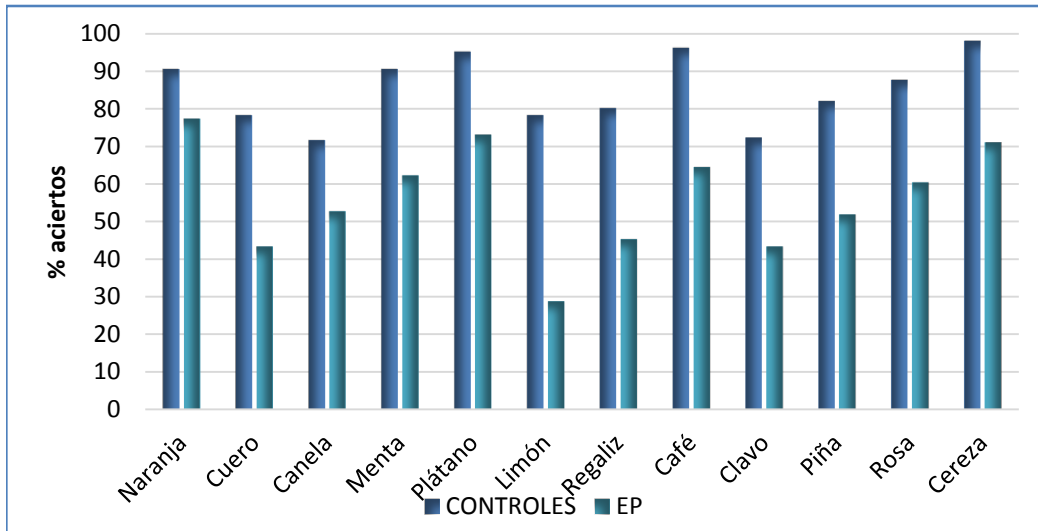


Gráfico 9. Frecuencia de aciertos para cada odorante en el test SS-12

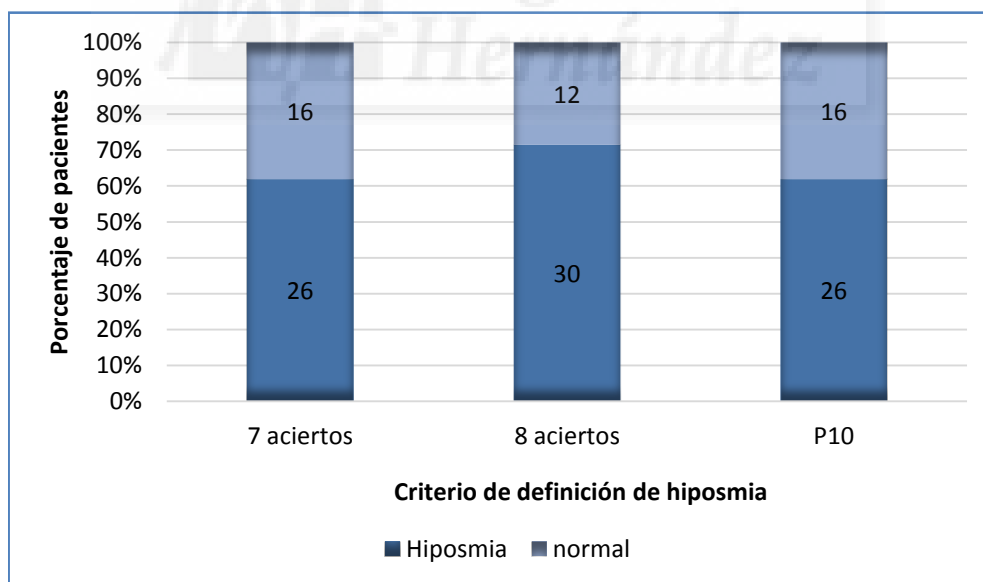


Gráfico 10. Prevalencia de hiposmia en la población de enfermos de Parkinson según el criterio empleado.

El análisis de la curva ROC evidenció que el punto de corte óptimo para la diferenciación de los sujetos con enfermedad de Parkinson y controles era de 8 aciertos. Este punto fue el empleado en los análisis posteriores.

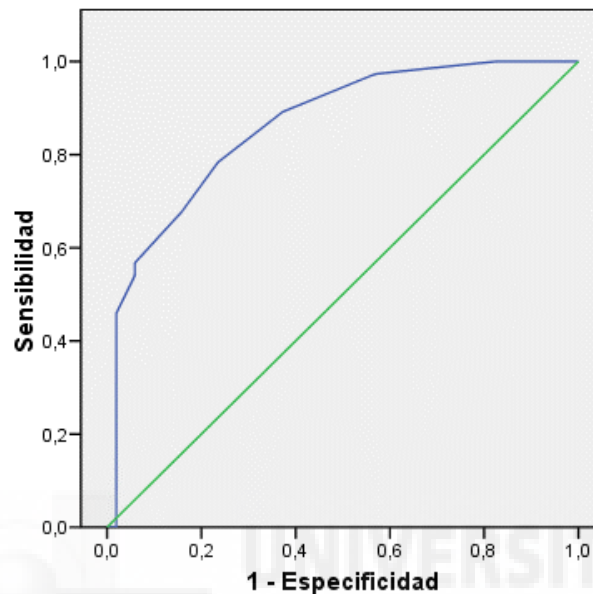


Gráfico 11. Curva ROC para el cálculo del punto de corte óptimo en SS-12 (punto de corte en 8 aciertos mostró los mejores valores)

6.2.2 Resultados de los marcadores ecográficos.

Los sujetos con enfermedad de Parkinson tenían un valor de área de sustancia negra de $0,34 \pm 0,13$ cm² (P25-P75: 0,26-0,42). En el grupo de mujeres este valor era de $0,28 \pm 0,13$ cm² y en los hombres de $0,36 \pm 0,06$ cm², diferencias que no alcanzaban rango significativo ($p = n.s.$)

Considerando el valor del percentil 90 calculado en la población control como punto de corte, presentaban hiperecogenicidad de la sustancia negra un total de 35 enfermos (77,8%).

Respecto a los valores del III ventrículo, el diámetro obtenido fue de $6,68 \pm 2,47$ mm (media \pm DE), significativamente mayor en el grupo de hombres ($7,26 \pm 2,5$ mm) que en el de mujeres ($5,6 \pm 1,9$ mm) ($p < 0,05$).

En 4 sujetos (8,3%), los valores del diámetro del III ventrículo eran patológicos. Sólo un paciente con enfermedad de Parkinson (1,9%) presentaba hiperecogenicidad del núcleo lenticular.

Los resultados ecográficos de los pacientes con enfermedad de Parkinson se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 9. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en los sujetos con enfermedad de Parkinson

Área de sustancia negra (cm ²)		Diámetro del III ventrículo (mm)		Presencia de hiperecogenicidad de núcleo lenticular
Media \pm DE	P25-P75	Media \pm DE	P25-P75	N (%)
$0,34 \pm 0,13$	0,26-0,42	$6,68 \pm 2,47$	4,65-8,41	1 (1,9)

El análisis de correlación mediante el coeficiente de Spearman del área de la sustancia negra no demostraba relación ni con el grado en la escala HY ($r = -0,012$, $p = n.s.$) ni con la duración de la enfermedad ($r = -0,041$, $p = n.s.$). Sin embargo, sí existía una correlación negativa con la edad ($-0,385$; $p < 0,05$) aunque débil y similar a la observada en el grupo control. Tampoco existía correlación entre los valores de área de SN y los resultados del test olfatorio (coeficiente de correlación de Spearman, $r = 0,024$, $p = n.s.$).

Los valores de diámetro del III ventrículo presentaban una correlación positiva y significativa con la edad ($r = 0,421$; $p < 0,005$) y con la puntuación en la escala HY ($p = 0,328$; $p < 0,02$), pero no con la duración de la enfermedad ($r = -0,328$, $p = n.s.$). Todas ellas, correlaciones de intensidad moderada.

6.3 PACIENTES GRUPO NO EP (TEMBLOR ESENCIAL, PARKINSONISMO VASCULAR Y PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS).

Un total de 79 pacientes fueron seleccionados, 52 de ellos con diagnóstico de temblor esencial, 15 con parkinsonismo vascular y 12 con parkinsonismo inducido por fármacos (ver figura 14).

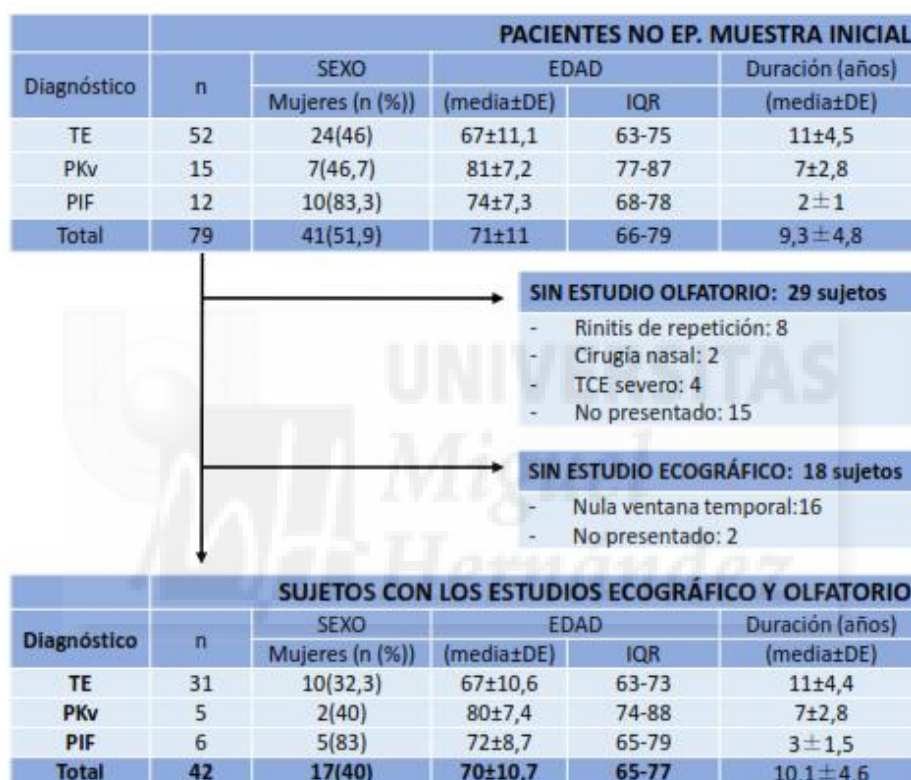


Figura 14. Descripción de la población de pacientes del grupo NO EP (3 sujetos con ventana nula también eran excluidos por criterio olfatorio).

De ellos, 16 sujetos (20,2%) fueron excluidos por ausencia de ventana temporal (8 sujetos con temblor esencial, 5 del grupo parkinsonismo vascular y 3 del grupo parkinsonismo inducido por fármacos). La edad media de estos pacientes (76,1 años) fue significativamente superior que la de los sujetos con ventana (70 años). Igualmente, la proporción de mujeres fue significativamente mayor en el grupo de ventana nula (92,3% frente a 36,7%). Por criterios olfatorios se excluyeron un total de 22 sujetos, de los cuales 3 presentaban además ventana temporal nula.

En los siguientes gráficos (12 y 13) se muestra la distribución de los pacientes en función del sexo, de forma global y para cada categoría diagnóstica.

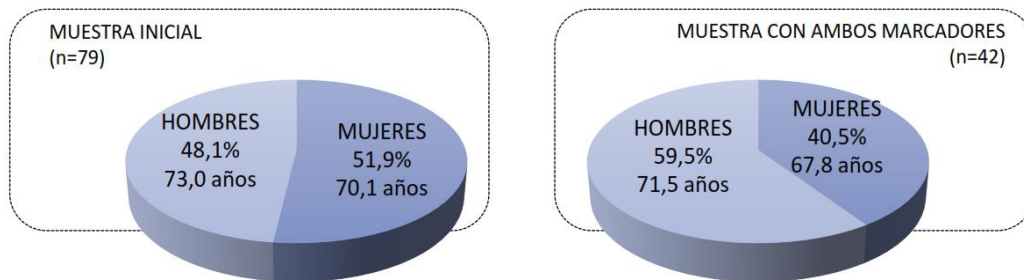


Gráfico 12 Distribución por sexos de la población de pacientes NO EP (se muestran la población inicial y la final con ambos marcadores).

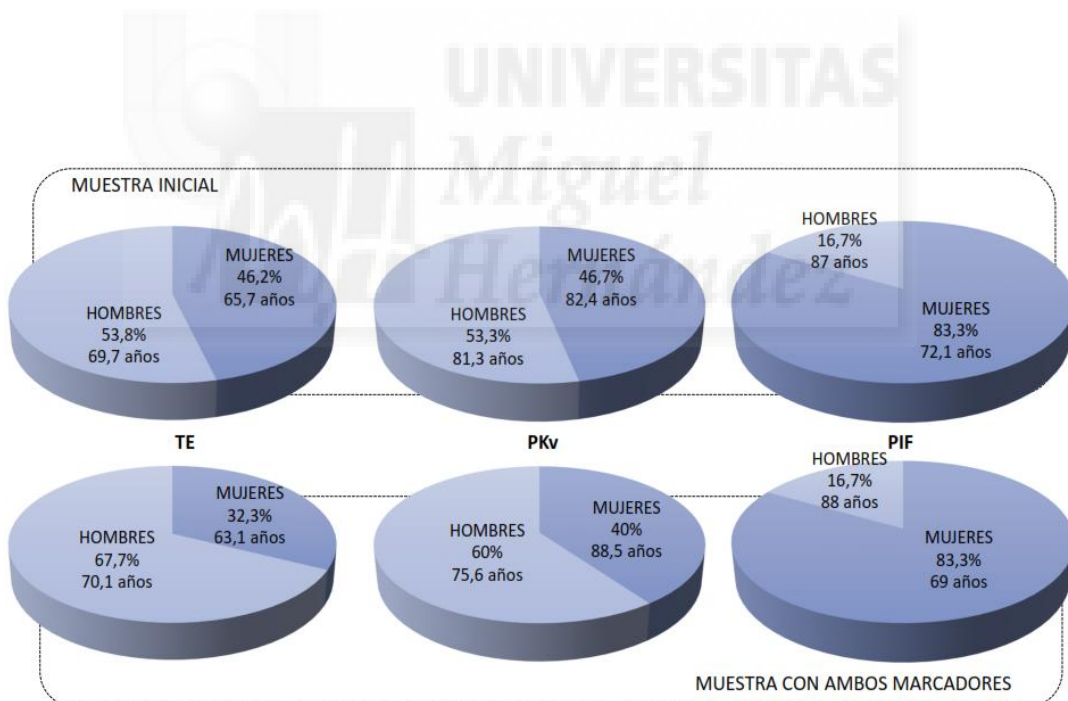


Gráfico 13. Distribución por sexo para cada categoría diagnóstica dentro la población NO EP.

6.3.1 Resultados en el test olfatorio SS-12.

Se disponía de estudio olfatorio en un total de 50 pacientes dentro de la categoría de NO EP. Globalmente los pacientes de este grupo presentaron una puntuación en el test SS-12 de $8,42 \pm 2,65$ aciertos (media \pm DE). En la tabla 10 se muestran los resultados para cada categoría diagnóstica. Aunque las mujeres puntuaron mejor que los hombres ($9,08 \pm 2,23$ frente a $7,76 \pm 2,9$), las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 10. Resultados del test SS-12 por categoría diagnóstica

	N	Media \pm DE	Mediana	P25-P75
Temblores esencial	35	$9 \pm 2,4$	9	7-11
Parkinsonismo vascular	7	$6 \pm 2,76$	7	4-8
Parkinsonismo inducido por fármacos	8	$8 \pm 2,61$	9	7,25-9,75

La puntuación en el SS-12 se correlacionaba de forma significativa y negativa con la edad ($r=-0,558$; $p<0.001$)

Considerando como alteración olfatoria todo aquel sujeto con una puntuación SS-12 <8 aciertos, las prevalencias de hiposmia para cada grupo diagnóstico fueron de un 25,7% de los sujetos con temblor esencial, un 71,4% de los pacientes con parkinsonismo vascular y un 25% de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos. Globalmente, en la categoría de pacientes NO EP, un 32% de los pacientes presentaban hiposmia (ver gráfico 14).

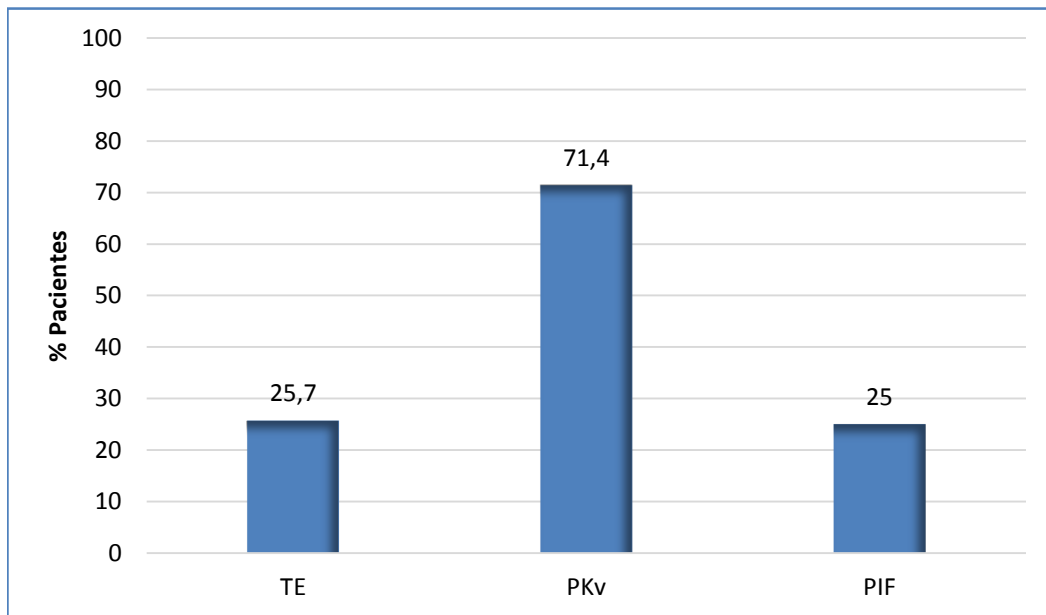


Gráfico 14. Frecuencia de hiposmia para cada categoría diagnóstica

6.3.2 Resultados ecográficos.

El estudio ecográfico pudo realizarse en 61 pacientes, 43 con temblor esencial, 9 con parkinsonismo vascular y 9 con parkinsonismo inducido por fármacos.

El área obtenida de la sustancia negra fue de $0,133 \pm 0,094$ cm² (media \pm DE), con un rango intercuartil de 0,06-0,17. En el subgrupo de mujeres esta medida fue de $0,094 \pm 0,05$ cm², significativamente menor ($p > 0,005$) que la obtenida en el grupo de los hombres que fue de $0,163 \pm 0,10$ cm². Este valor de área de sustancia negra no se correlacionaba con la edad ($r = 0,185$; $p = n.s.$).

Empleando el punto de corte obtenido con el percentil 90 de los controles (0,25 cm²), presentaban hiperecogenicidad de la sustancia negra un total de 7 pacientes (9,83%) del grupo NO EP. Dentro de cada categoría diagnóstica, la frecuencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra fue de un 9,3%, un 22,2% y

un 11,1% de los pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos, respectivamente (ver gráfico 15).

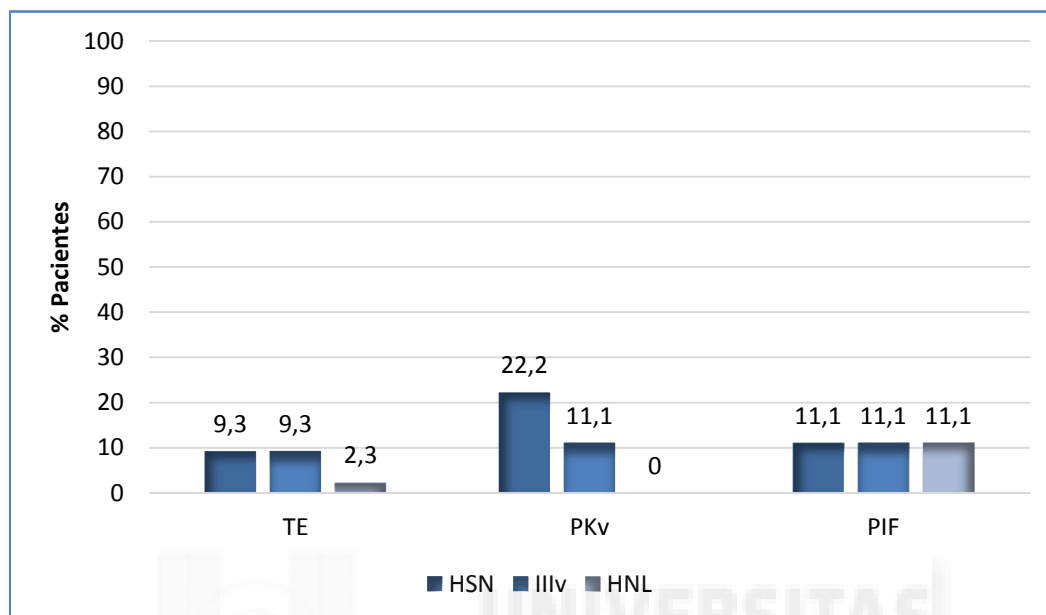


Gráfico 15. Frecuencia de los diferentes marcadores ecográficos en cada categoría diagnóstica de los pacientes NO EP.

Respecto a la evaluación del III ventrículo, los valores medios obtenidos de su diámetro fueron de $6,41 \pm 3,2$ mm (media \pm DE). Por sexos, las mujeres presentaban valores significativamente menores que los hombres ($5,06 \pm 2,27$ frente a $7,57 \pm 3,44$; $p=0,001$).

En total, 6 pacientes (9,83%) presentaban valores anormales del III ventrículo, distribuyéndose de la siguiente manera dentro de sus categorías diagnósticas: un 9,3% de los pacientes con temblor esencial, un 11,1% de los pacientes con parkinsonismo vascular y un 11,1% de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos. El diámetro del III ventrículo presentaba una correlación positiva con la edad ($r=0,409$; $p<0,005$).

Un paciente con temblor esencial (2,3%) y otro con parkinsonismo inducido por fármacos (11,1%) presentaban hiperecogenicidad del núcleo lenticular en el estudio ecográfico. Ninguno de los sujetos con parkinsonismo vascular lo presentaba.

En la tabla 11 se resumen los resultados obtenidos en el estudio ecográfico en esta población de pacientes.

Tabla 11. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en la población NO EP

Diagnóstico	Area de sustancia negra (cm ²)		Diámetro del III ventrículo (mm)		Presencia de HNL
	Media ± DE	P25-P75	Media ± DE	P25-P75	N (%)
Temblor esencial	0,12 ± 0,07	0,06-0,17	6,04±3,54	3,8-7,7	1 (2,3%)
PKV	0,19 ± 0,14	0,08-0,29	7,95±1,81	6,32-9,26	0 (0%)
PIF	0,14 ± 0,11	0,06-0,18	6,18±2,49	3,88-8,3	1 (11,1%)

6.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS MARCADORES ENTRE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS.

En este apartado se describe el análisis comparativo de los diferentes marcadores entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y el resto de poblaciones.

6.4.1 Análisis de función olfatoria.

En el gráfico 16 se muestran los valores obtenidos en cada categoría diagnóstica.

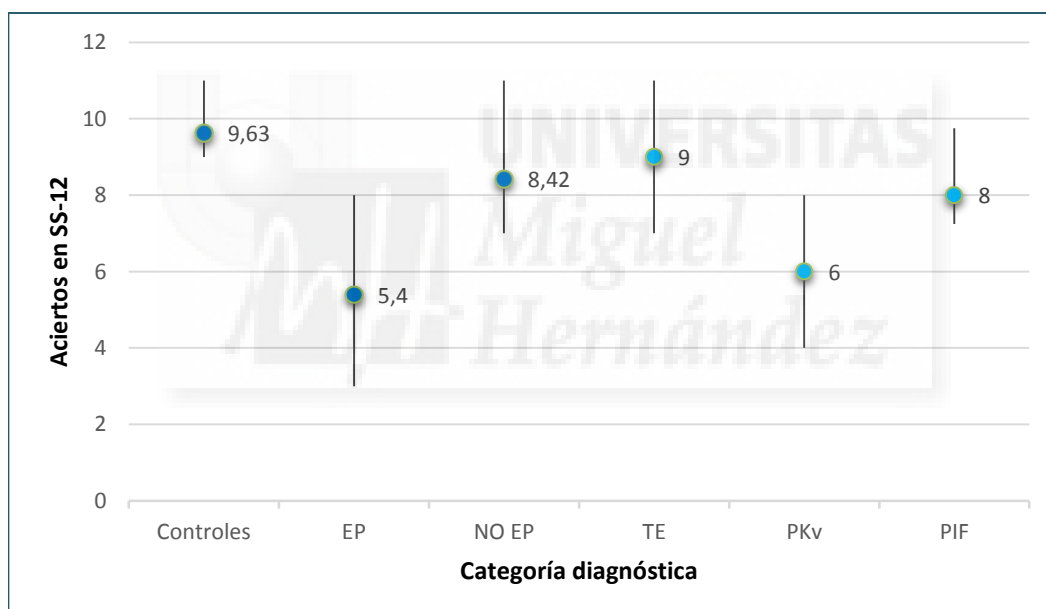


Gráfico 16. Resultados del test SS-12 en cada grupo diagnóstico (se muestra la media y el rango intercuartil).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson puntúan significativamente menos en el test SS-12 que el grupo control ($p=0,000$), que el grupo NO EP ($p=0,000$) y que el grupo de pacientes con temblor esencial ($p=0,000$). Estas diferencias continúan siendo estadísticamente significativas cuando se introduce la edad como covariable en el análisis ANCOVA. Sin embargo, probablemente por la baja n de las categorías parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por

fármacos, las diferencias respecto a los pacientes con enfermedad de Parkinson no son significativas.

Dentro de las categorías NO EP podemos ver cómo los pacientes con parkinsonismo vascular puntúan menos que el resto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el caso anterior, esta diferencia desaparece cuando realizamos el análisis ANCOVA con la edad como covariable, indicando su relación con la mayor edad de estos sujetos.

En el gráfico 17 se muestran las frecuencias de hiposmia para las diferentes categorías de pacientes, desglosando cada una de las incluidas en el grupo NO EP.

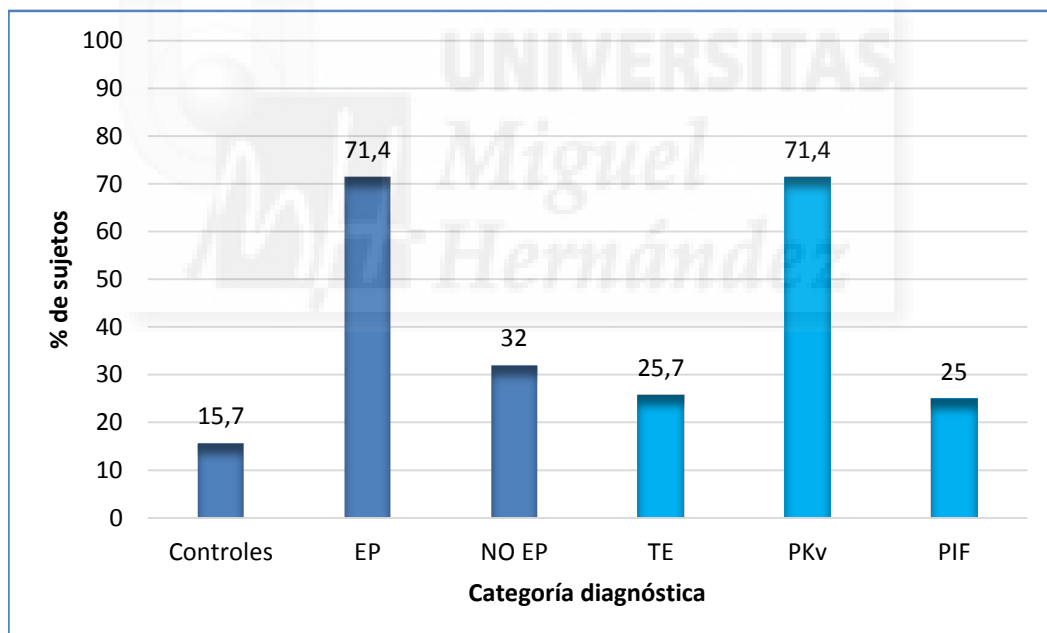


Gráfico 17. Frecuencias de hiposmia para cada categoría diagnóstica, aplicando el criterio de <8 aciertos en SS-12

6.4.2 Análisis de marcadores ecográficos.

Los valores de área de sustancia negra en los pacientes con enfermedad de Parkinson son significativamente mayores que los obtenidos en el grupo control y que en el resto de categorías diagnósticas ($p < 0,005$). Las diferencias entre el resto de las categorías, incluidos los controles, no son estadísticamente significativas.

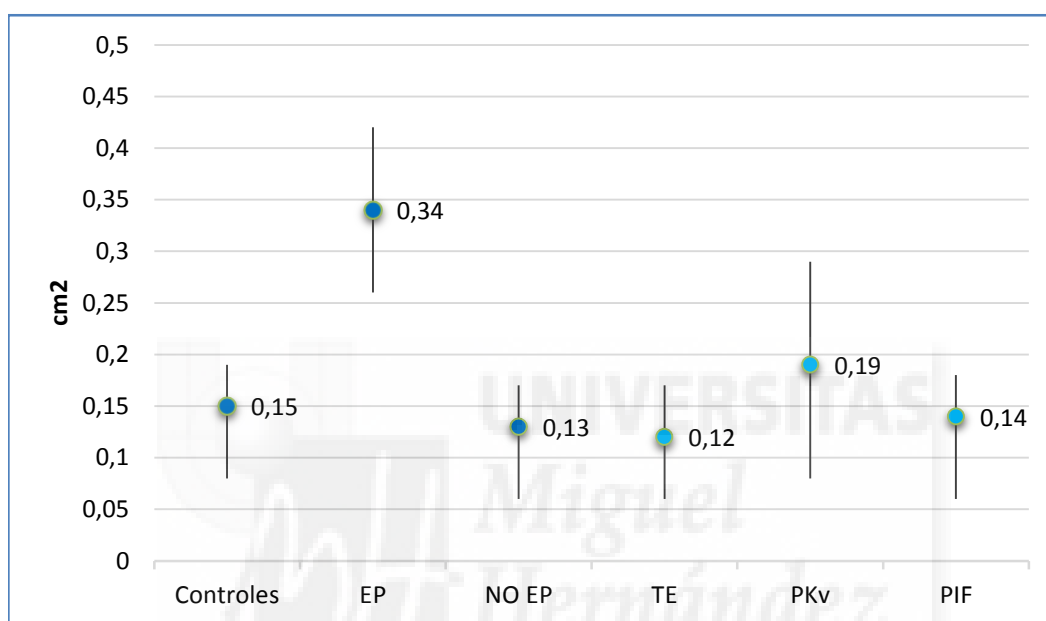


Gráfico 18. Valores de área de sustancia negra (media, P25-P75) para cada categoría diagnóstica.

En el caso del diámetro del III ventrículo (ver gráfico 19) los valores obtenidos en los sujetos controles son significativamente menores que los obtenidos en los pacientes con enfermedad de Parkinson ($p=0,000$) y que en el grupo de pacientes NO EP ($p=0,001$). Estas diferencias se mantienen estadísticamente significativas cuando introducimos la edad como covariante ($p=0,01$). Desglosando por categoría diagnóstica el grupo NO EP, los sujetos control siguen teniendo menores valores de diámetro que los pacientes con temblor esencial ($p < 0,05$) y que los pacientes con parkinsonismo vascular ($p=0,000$). En el caso de los pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos, estas diferencias no alcanzan rango significativo. Si dejamos al margen el grupo control, las comparaciones dentro de las diferentes categorías de enfermos no muestran

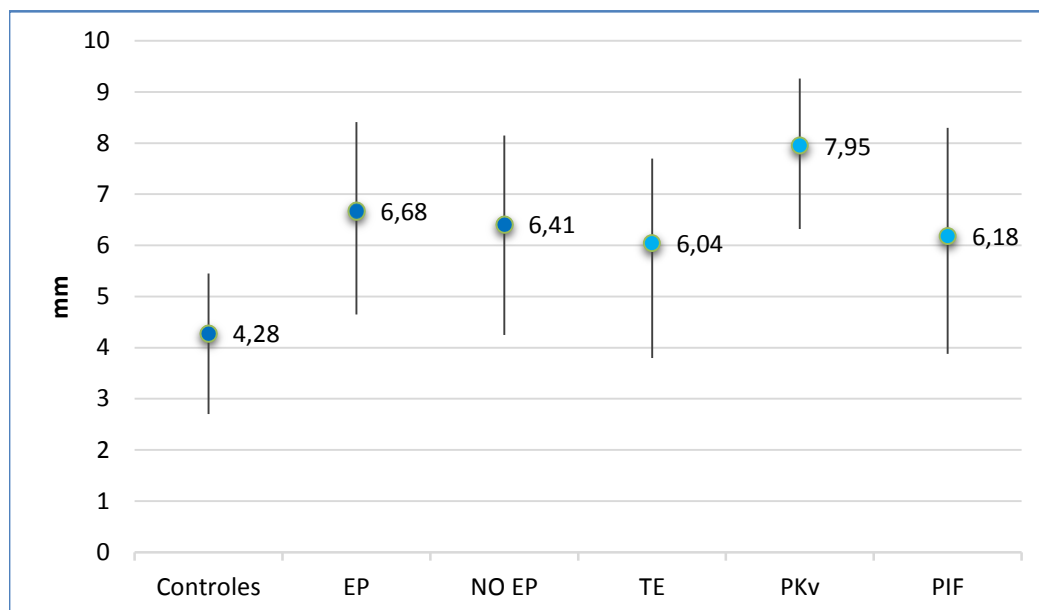


Gráfico 19. Valores de diámetro del III ventrículo (media, P-25-P75) para cada categoría diagnóstica.

diferencias estadísticamente significativas, aunque los pacientes con parkinsonismo vascular presentan valores de diámetro de III ventrículo superiores y con menor rango de dispersión que el resto de grupos de pacientes.

En la siguiente tabla se resumen los hallazgos ecográficos para cada una de las categorías diagnósticas.

Tabla 12. Resultados del estudio ecográfico transcraneal en las diferentes poblaciones de pacientes.

	Area de sustancia negra (cm ²)		Diámetro del III ventrículo (mm)		Presencia de HNL
	Media ± DE	P25-P75	Media ± DE	P25-P75	N (%)
Controles	0,15 ± 0,08	0,08-0,19	4,28±2,3	2,7-5,45	0 (0%)
EP	0,34 ± 0,13	0,26-0,42	6,68±2,47	4,65-8,41	1 (1,9%)
TE	0,12 ± 0,07	0,06-0,17	6,04±3,54	3,8-7,7	1 (2,3%)
PKv	0,19 ± 0,14	0,08-0,29	7,95±1,81	6,32-9,26	0 (0%)
PIF	0,14 ± 0,11	0,06-0,18	6,18±2,49	3,88-8,3	1 (11,1%)

En el siguiente gráfico se muestran las prevalencias de las alteraciones ecográficas evidenciadas en las diferentes categorías diagnósticas.

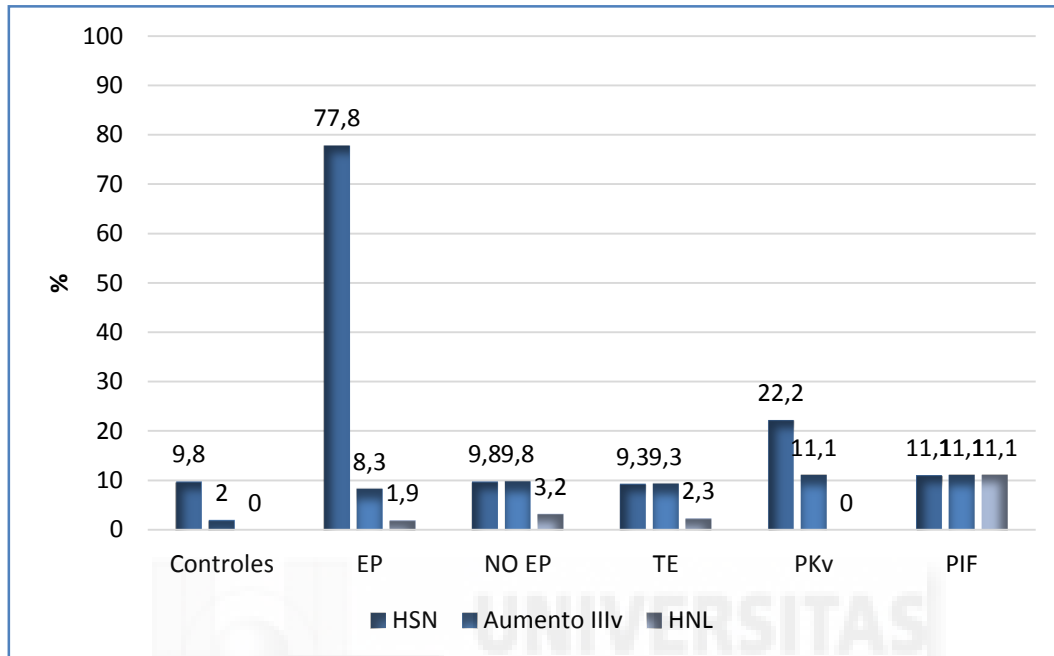


Gráfico 20. Frecuencias de los diferentes marcadores ecográficos para cada categoría diagnóstica.

6.5 COMBINACIÓN DE MARCADORES Y CÁLCULO DE OR

A continuación se realizó un análisis de la presencia combinada de los diferentes marcadores evaluados, así como el cálculo de las odds ratio (OR) para cada uno de los marcadores y para sus diferentes combinaciones. Como se definió previamente, en este análisis sólo se incluyeron los sujetos de los que se disponían todos los marcadores. En el gráfico 21 se resumen las prevalencias de hipercogenidad de sustancia negra y de hiposmia para cada categoría diagnóstica.

Como podemos apreciar en el gráfico 22, la combinación de marcadores diagnósticos se acumulaba en la población de enfermos de Parkinson. Mientras que sólo un 5,4% de estos pacientes no presentaban ninguno de los marcadores diagnósticos analizados, esto ocurría en un 82,4% de los controles y un 69% del grupo NO EP. Por otro lado, la combinación de dos marcadores ocurría en el 45,9% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en ninguno de los controles, y sólo en el 9,8% de los sujetos del grupo NO EP. La presencia de los 3 marcadores sólo se evidenció en pacientes con enfermedad de Parkinson, en un 5,4% de los casos.

A continuación se muestran en las tablas los cálculos de las OR para discriminar a los pacientes con enfermedad de Parkinson del resto de categorías, junto con los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo para cada marcador y para las diferentes combinaciones de marcadores (tablas 13 y 14).

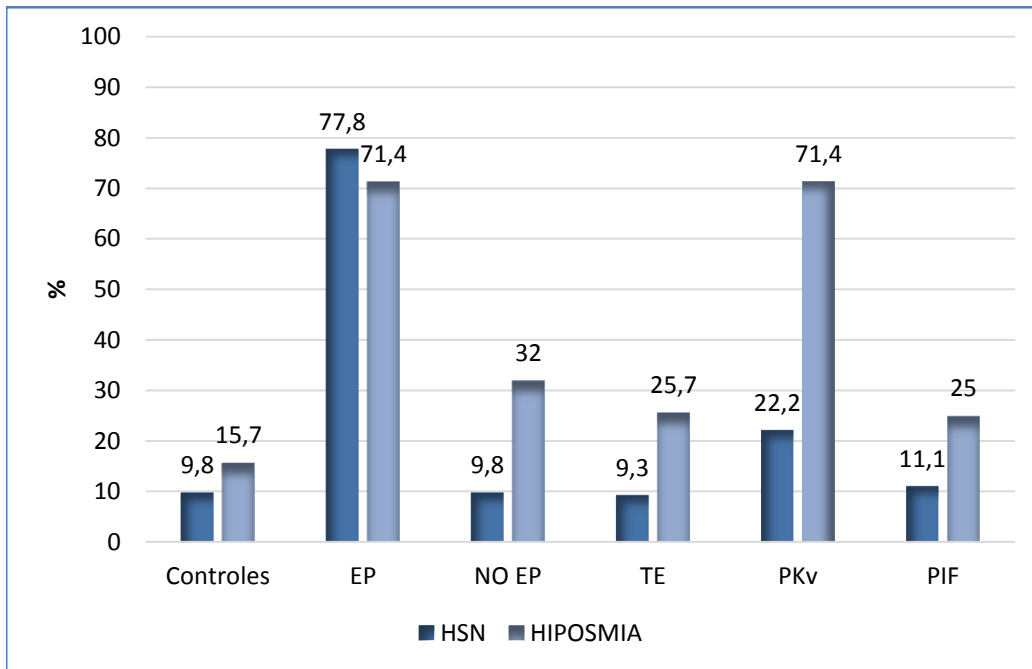


Gráfico 21. Frecuencias de hipercogenidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías diagnósticas.

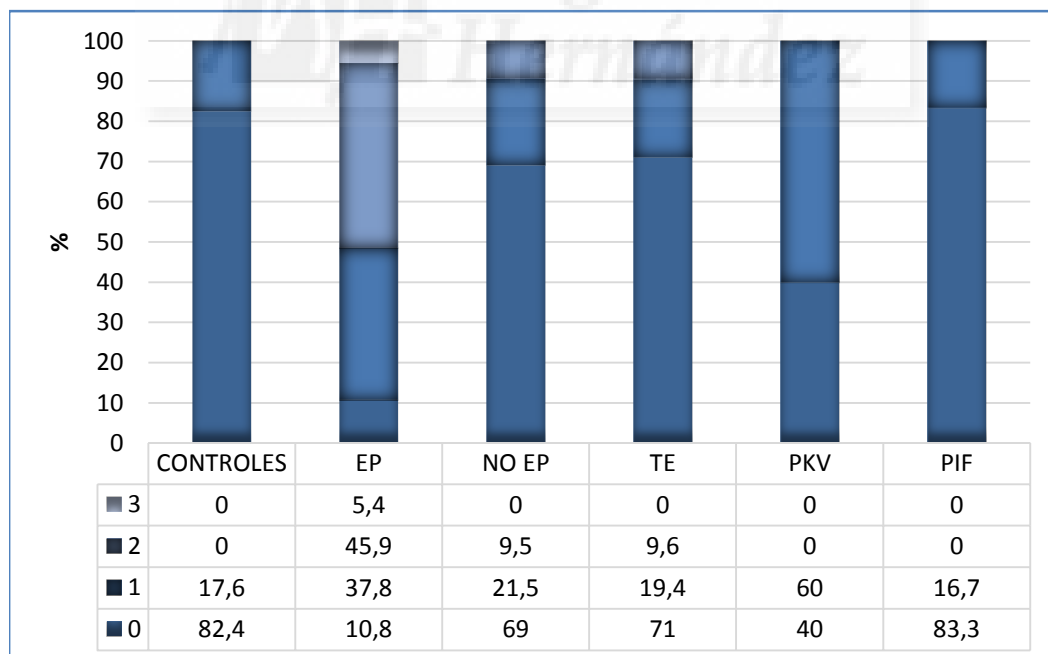


Gráfico 22. Frecuencia de la presencia combinada de los marcadores diagnósticos en las diferentes categorías (0, 1, 2 y 3 indican el número de marcadores positivos)

Tabla 13. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y controles

	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	p
(1) HSN	39.4 (11.4-137.7)	0.81	0.902	0.857	0.867	0.000
(2) SS<8	11.1 (4.0-31.1)	0.675	0.843	0.757	0.781	0.000
(3) IIIv	4.4 (0.4-44.2)	0.081	0.98	0.75	0.595	n.s.
(1) + (2)	47.3 (5.9-379.8)	0.486	0.98	0.947	0.724	0.000
(1) + (3)	-	0.027	1.00	1.00	0.586	n.s.
(2) + (3)	-	0	1.00	0.00	0.495	-
(1) + (2) + (3)	-	0.081	1.00	1.00	0.6	0.039

Tabla 14. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y no EP

	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	p
(1) HSN	31.7 (9.14-110.09)	0.81	0.88	0.857	0.841	0.000
(2) SS<8	4.1 (1.63-10.68)	0.675	0.667	0.641	0.70	0.002
(3) IIIv	0.8 (0.17-4.01)	0.082	0.904	0.428	0.527	n.s.
(1) + (2)	12.3 (3.23-47.02)	0.486	0.928	0.857	0.672	0.000
(1) + (3)	1.1 (0.07-18.8)	0.027	0.976	0.5	0.532	n.s.
(2) + (3)	-	0.00	0.952	0.00	0.519	n.s.
(1) + (2) + (3)	-	0.081	1.00	1.00	0.545	n.s.

6.5.1 Análisis en función de la edad.

Para finalizar este apartado, se dividieron a los sujetos en función de la edad para analizar nuevamente los valores diagnósticos de los marcadores. En este caso se analizaron sólo los marcadores que más rentabilidad diagnóstica habían demostrado en los análisis previos, la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia.

En el gráfico 23 se muestran las frecuencias de estos dos marcadores agrupadas por edad dentro de cada categoría.

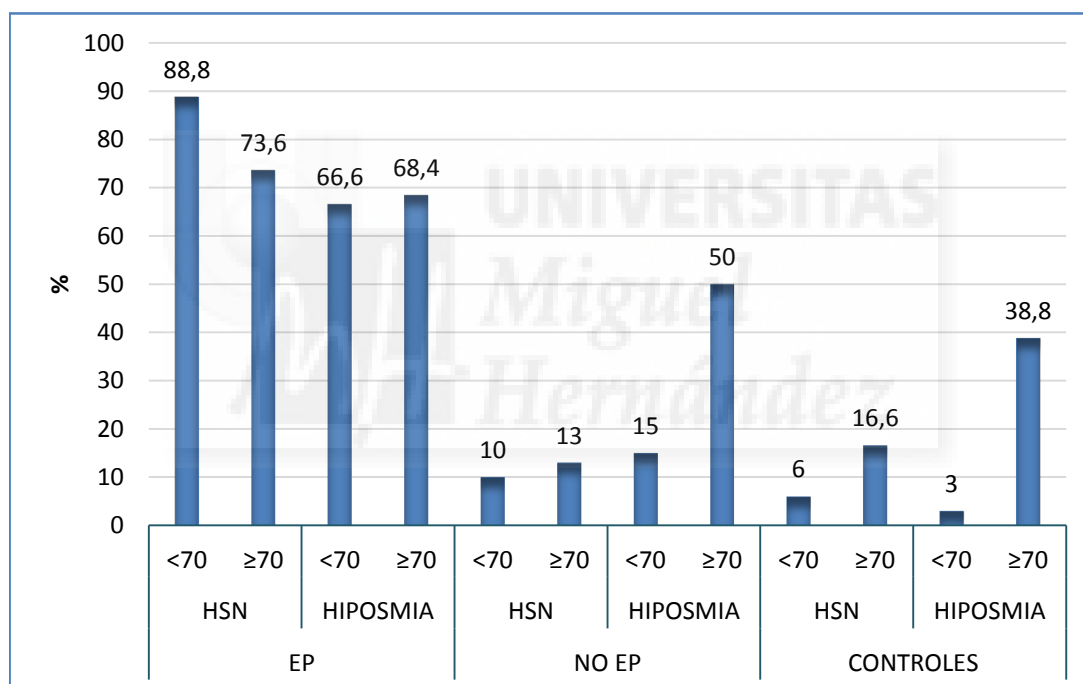


Gráfico 23. Frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías agrupadas por edad.

Como podemos apreciar, los sujetos con enfermedad de Parkinson mantienen frecuencias similares de hiposmia en ambos grupos de edad, y sólo desciende ligeramente la frecuencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra en el grupo de mayor edad (de 88,8% a 73,6%). Sin embargo, la frecuencia de hiposmia vemos que

cambia de forma sustancial en el resto de categorías. De esta manera, en los controles, la frecuencia de hiposmia aumenta del 3% en el grupo de <70 años al 38% en el grupo de mayor edad. Igualmente, en los pacientes NO EP, este aumento es del 15% al 50% respectivamente. Estas diferencias se reflejan en los valores distintos de OR para cada grupo de edad como se detalla en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y controles en función de la edad.

Marcador	Edad	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	p-valor
HSN							
	< 70 a	124 (15.9-963.9)	0.888	0.9393	0.888	0.9393	0.000
	≥ 70 a	14 (2.8-69.7)	0.736	0.833	0.823	0.75	0.001
HIPOSMIA							
	< 70 a	64 (6.9-588,4)	0.666	0.969	0.923	0.842	0.000
	≥ 70 a	3.4 (0.8-13.1)	0.684	0.611	0.65	0.647	n.s.
HSN + HIPOSMIA							
	< 70 a	-	0.555	1.00	1.00	0.804	0.000
	≥ 70 a	12.3 (1.3-113.0)	0.421	0.944	0.888	0.607	0.01

Tabla 16. Marcadores diagnósticos en la discriminación entre enfermedad de Parkinson y grupo NO EP en función de la edad.

Marcador	Edad	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	p-valor
HSN							
	< 70 a	72.0 (9.0-571,9)	0.888	0.9	0.888	0.9	0.000
	≥ 70 a	17.7 (3.6-86.8)	0.736	0.863	0.823	0.791	0.000
HIPOSMIA							
	< 70 a	11.3 (2.3-54.5)	0.666	0.85	0.8	0.739	0.001
	≥ 70 a	2.1 (0.6-7.7)	0.684	0.5	0.541	0.647	n.s.
HSN + HIPOSMIA							
	< 70 a	23.7 (2.5-217,6)	0.555	0.95	0.91	0.703	0.001
	≥ 70 a	7.2 (1.3-40.4)	0.421	0.91	0.8	0.645	0.014

6.6 COHORTE DE PACIENTES CON TEMBLOR / PARKINSONISMO SIN DIAGNÓSTICO

Se seleccionó una muestra inicial de 65 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para la cohorte de pacientes sin diagnóstico. En la siguiente figura se detallan las características de la muestra, con los motivos de exclusión.

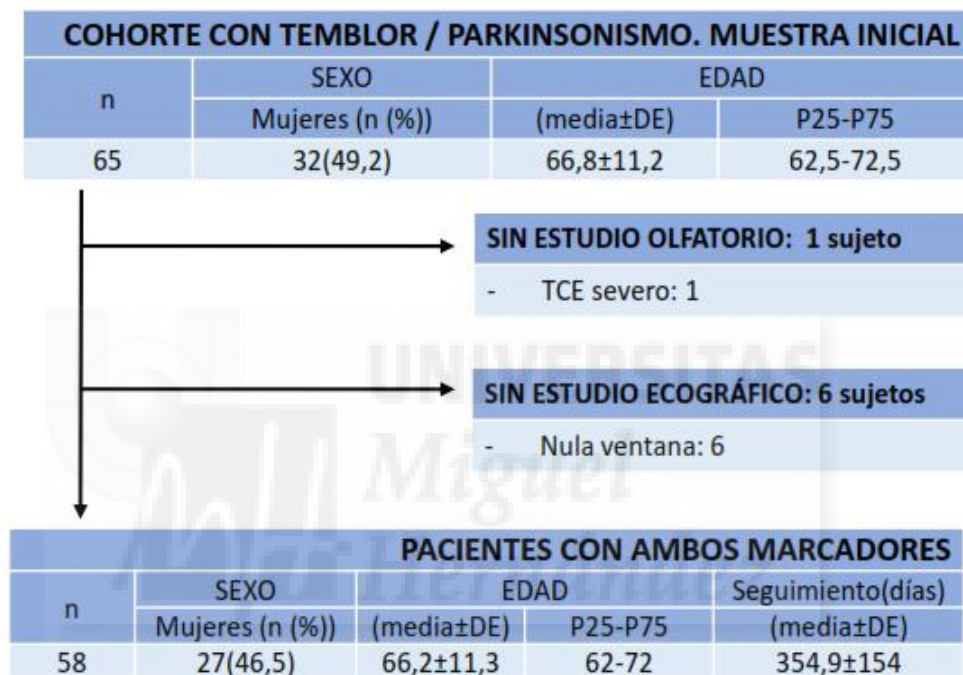


Figura 15. Descripción de la población de pacientes con temblor / parkinsonismo sin diagnóstico (se muestran los pacientes excluidos).

Se excluyó a 6 pacientes tras realizar el estudio ecográfico y comprobarse la presencia de ventana temporal nula, con una edad media de 72,6 años y un 66,7% de sexo femenino, significativamente superiores a los de la muestra final ($p=0,001$).

Como se puede apreciar en el gráfico 25, tras un período de seguimiento de 354 ± 154 días (media±DE) los diagnósticos más frecuentes fueron la enfermedad de Parkinson (36,2% de los pacientes) y el temblor esencial (29,3%). Un total de 9 sujetos permanecían al final del período de seguimiento con un síndrome

parkinsoniano sin diagnóstico establecido. En 3 de ellos se sospechaba de un parkinsonismo atípico pero sin cumplir criterios clínicos para su diagnóstico. Los 3 pacientes con otros tipos de temblor eran 2 casos de temblor fisiológico exacerbado y uno por lesión cerebelosa de causa vascular.

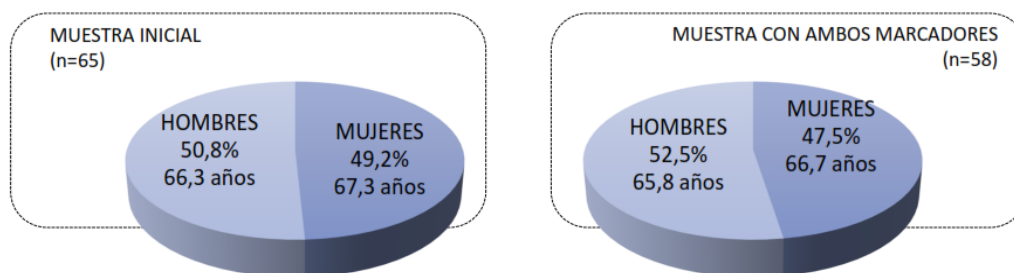


Gráfico 24. Distribución por sexo de la cohorte de pacientes sin diagnóstico.

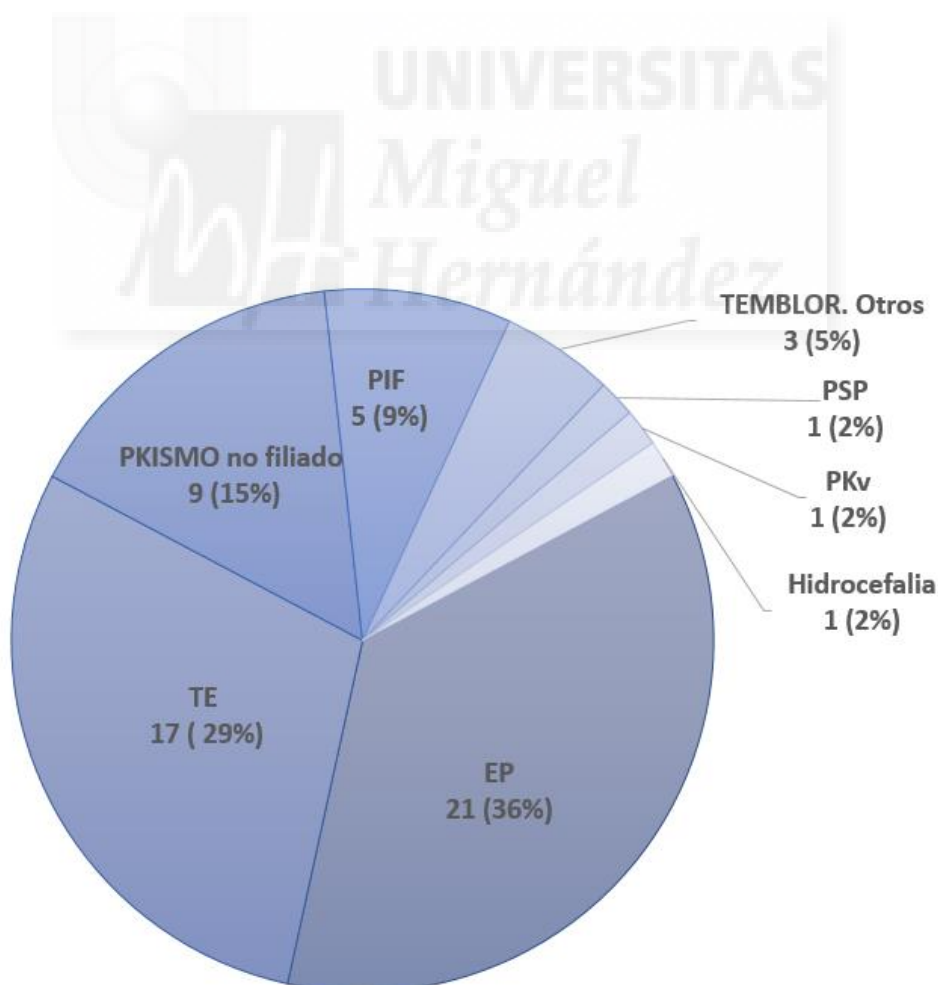


Gráfico 25. Frecuencias de cada diagnóstico tras el período de seguimiento en la cohorte de pacientes sin diagnóstico.

Para el análisis posterior se categorizaron a los pacientes en función del diagnóstico final (enfermedad de Parkinson / NO EP). Las características y resultados en los test de cada grupo diagnóstico se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17. Características de la población y resultados para cada marcador diagnóstico en función del diagnóstico final.

	EP	NO EP	Total	p
n(%)	21(36.2)	37(63.8)	58(100)	
Edad	66.1±5.8	65.9±13.5	66.2±11.3	n.s.
Sexo femenino n(%)	9(42.9)	19(51.4)	27(46.5)	n.s.
Duración síntomas, años (media±DE)	1.8±0.8	2.1±1	1.96±1.01	n.s.
Tiempo de seguimiento, días (media±DE)	366±148	348±159	354±154	n.s.
Estudio olfatorio				
Aciertos SS-12 (media±DE)	6.1±2.2	8.8±3.4	7.89±3.30	0.002
Estudio ecográfico				
Area SN, cm2 (media±DE)	0.32±0.13	0.18±0.12	0.24±0.19	0.001
Diámetro IIIv,mm (media±DE)	5.66±1.64	5.61±3.14	5.71±2.73	n.s.
Hiperecogenicidad NL, n(%)	3 (14.2)	7 (18.9)	10 (17.2)	n.s.

Si aplicamos los mismos criterios de hiperecogenicidad de sustancia negra (por encima del P90 de los controles: 0.25 cm²) y de hiposmia (aciertos SS-12 < 8), obtenemos la siguiente distribución en nuestra muestra (gráfico 26).

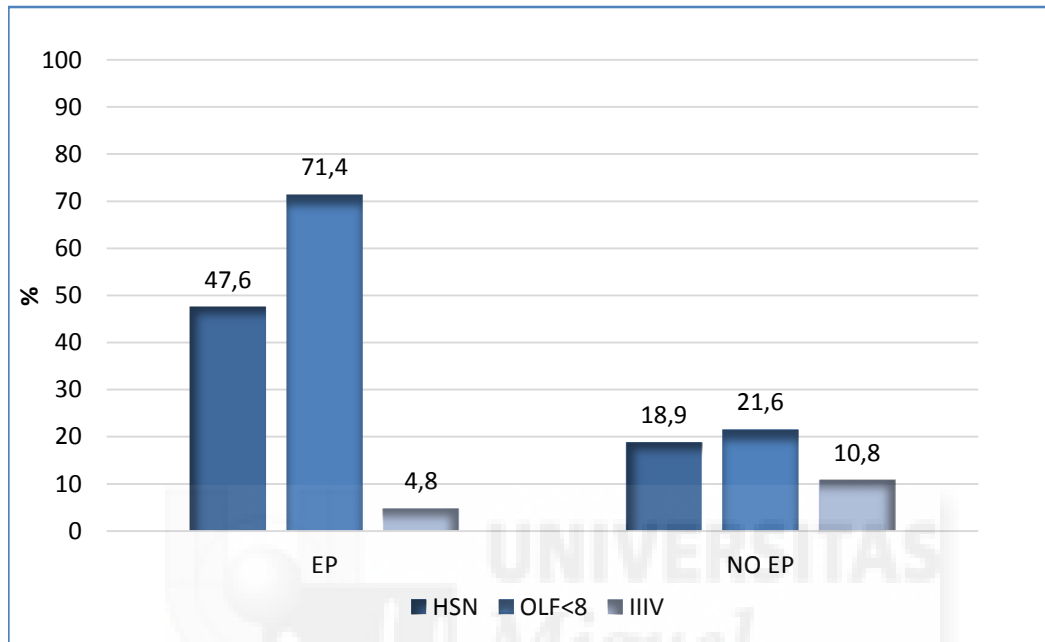


Gráfico 26. Frecuencias de cada marcador según el diagnóstico final

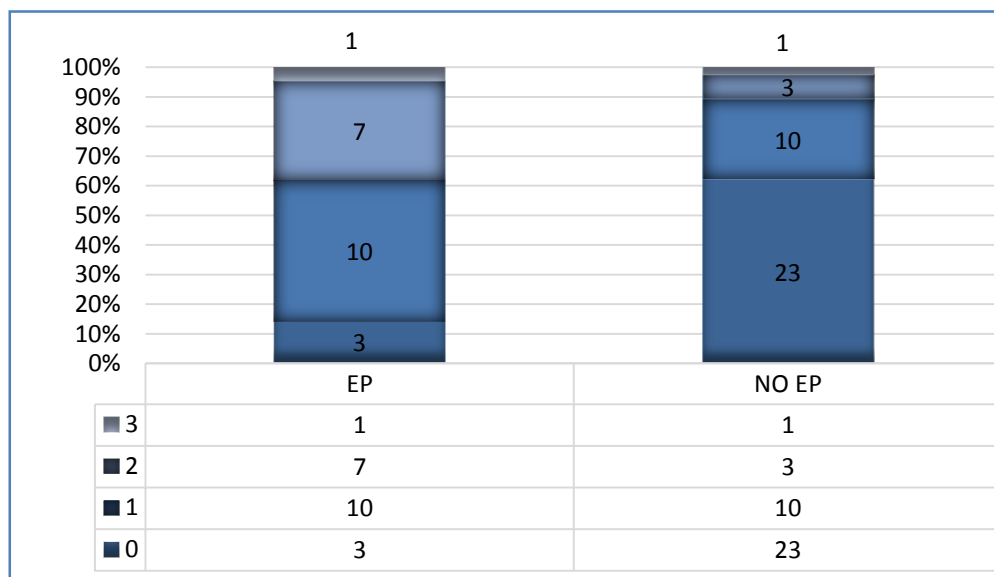


Gráfico 27. Distribución de la frecuencia de combinación de marcadores diagnósticos según el diagnóstico final (0, 1, 2 y 3 indican el número de marcadores positivos).

Al igual que en población de casos y controles, se realizó un cálculo de OR para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, evaluando cada marcador de forma aislada y en sus diferentes combinaciones. Los resultados de esta OR y las demás características diagnósticas de cada evaluación se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 18. Marcadores diagnósticos para la discriminación entre diagnóstico de enfermedad de Parkinson y NO EP.

	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	P
(1) HSN	4.7 (1.43-15.45)	0.523	0.81	0.611	0.75	0.008
(2) SS<8	9.06 (2.65-30.95)	0.714	0.783	0.652	0.828	0.000
(3) IIIv	0.41 (0.043-3.95)	0.0476	0.8791	0.2	0.622	n.s.
(1) + (2)	18.0 (2.02-159.92)	0.333	0.972	0.875	0.72	0.001
(1) + (3)	-	-	0.972	0	0.631	n.s.
(2) + (3)	-	-	0.972	0	0.631	n.s.
(1) + (2) + (3)	1.8 (0.107-30.35)	0.0476	0.972	0.5	0.642	n.s.

6.6.1 Análisis en función de grupo de edad

Nuevamente, como ya hicieramos en la población de casos y controles, se analiza la frecuencia (gráfico 28) y el valor diagnóstico (tabla 18) de los marcadores hipercogenidad de la sustancia negra e hiposmia agrupando a la cohorte en función de la edad.

En la tabla 19 se muestra el análisis de las OR en función de los grupos de edad.

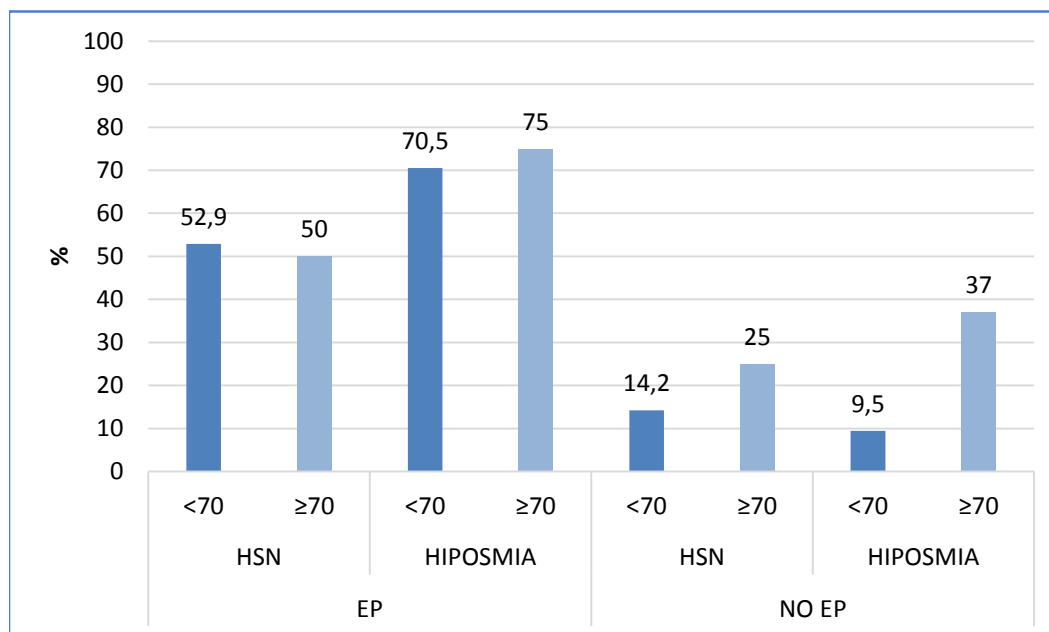


Gráfico 28. Frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia en las diferentes categorías agrupadas por edad

Tabla 19. Análisis de las OR en función de los grupos edad según el diagnóstico.

Marcador	Edad	OR (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	P
HSN							
	< 70a	6.75 (1.43-31.78)	0.529	0.857	0.75	0.692	0.011
	≥ 70a	3.0 (0.31-28.84)	0.5	0.75	0.333	0.857	n.s.
HIPOSMIA							
	< 70a	22.8 (3.79-136.84)	0.706	0.904	0.857	0.791	0.000
	≥ 70a	5.0 (0.41-59.65)	0.75	0.625	0.333	0.91	n.s.
HSN + HIPOSMIA							
	< 70a	-	0.294	1.000	1.000	0.636	0.008
	≥ 70a	15.0 (0.89-251.05)	0.5	0.9375	0.666	0.8823	0.028



DISCUSIÓN



7 DISCUSIÓN

La enfermedad de Parkinson es la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa. En la mayoría de los casos el diagnóstico de esta enfermedad es sencillo, cuando los síntomas y signos cardinales como bradicinesia, temblor de reposo y rigidez están presentes. Sin embargo, algunas de sus manifestaciones clínicas son compartidas, al menos parcialmente, por enfermedades como el temblor esencial, el parkinsonismo vascular, el parkinsonismo inducido por fármacos y otras enfermedades degenerativas como la demencia por cuerpos de Lewy, la atrofia multisistema, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la enfermedad de Alzheimer. Además, en fases iniciales de la enfermedad, puede ser incluso difícil diferenciarla de la normalidad.

El *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es la necropsia, que ha demostrado que la validez del diagnóstico clínico varía entre el 75-90%, con valores menores en las fases más tempranas de la enfermedad.^{2,160}

Un test fiable para diagnosticar la enfermedad de Parkinson es importante por dos motivos. En primer lugar, el pronóstico y manejo terapéutico de la enfermedad de Parkinson respecto a otros trastornos parkinsonianos difiere considerablemente. A pesar de los avances terapéuticos logrados, que han conseguido aumentar la supervivencia de 10 a 20 años, el inevitable y lento proceso neurodegenerativo asociado al diagnóstico de enfermedad de Parkinson ensombrece el pronóstico.¹² En segundo lugar, la existencia de un marcador objetivo y estable de la enfermedad podría favorecer el desarrollo de terapias neuroprotectoras, al poder seleccionar a los pacientes en fases más precoces del proceso neurodegenerativo.

En la actualidad, de todos los procedimientos diagnósticos que se han desarrollado para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, la neuroimagen

funcional con PET y sobretodo con SPECT, son las técnicas más generalizadas, con buenos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial frente a otras causas de parkinsonismo y para el diagnóstico precoz frente a la normalidad. Sin embargo, la mayoría de la evidencia que apoya este uso procede de estudios con enfermos de Parkinson en fases avanzadas de la enfermedad. Estos resultados no pueden generalizarse a lo que ocurrirá en fases más precoces, que es donde realmente el clínico necesita datos fiables de alguna de estas pruebas. Además, su elevado coste, la baja accesibilidad de la técnica, las molestias para el paciente y familia derivadas del uso de radiotrazadores y la heterogeneidad metodológica a la hora de evaluar los resultados, son importantes limitaciones que hacen necesario el desarrollo de otros marcadores.



7.1 CONSIDERACIONES GENERALES

De los resultados obtenidos en nuestro estudio observamos cómo la hiperecogenicidad de la sustancia negra es, entre los marcadores que hemos evaluado, el que tiene más valor en el diagnóstico diferencial de los sujetos con enfermedad de Parkinson frente a controles y a pacientes con temblor esencial.

Por otro lado, el análisis combinado de la hiperecogenicidad de sustancia negra y la función olfatoria permite aumentar considerablemente la especificidad de nuestra batería diagnóstica, permitiendo seleccionar con una elevada fiabilidad a los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Nuestros resultados muestran cómo la presencia combinada de hiperecogenicidad de la sustancia negra e hiposmia discrimina a los pacientes con enfermedad de Parkinson de controles sanos y de pacientes con otras causas de parkinsonismo con elevada especificidad.

Además, mostramos cómo la evaluación combinada de ambos marcadores, ayuda a identificar en la fase diagnóstica inicial de sujetos con temblor y síntomas parkinsonianos a los pacientes con elevado riesgo de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson.

Uno de los aspectos más relevantes de nuestro trabajo es que demuestra la aplicabilidad de ambas técnicas, la evaluación olfatoria mediante el SS-12 y la ecografía transcraneal, en **el ámbito de la asistencia neurológica ambulatoria**, por parte del mismo neurólogo. Son dos técnicas que consumen poco tiempo para su realización. El estudio olfatorio puede ser aplicado en la misma consulta de neurología, sólo precisando el requisito de una adecuada ventilación, y en un tiempo no superior a 4 minutos. Por su parte la ecografía transcraneal, si bien precisa de un equipo de ultrasonidos de alta resolución y un entrenamiento específico por parte del investigador, puede ser realizada en la mayoría de los pacientes en unos 10 minutos. Algunos sujetos con peor ventana acústica o con dificultades en la delimitación del área hiperecogénica de la sustancia negra por estar menos contrastada, pueden requerir estudios de mayor duración.

La **disponibilidad** de ambas técnicas es otro de los puntos favorables de la evaluación olfatoria y de la ecografía transcraneal respecto a otras técnicas diagnósticas como la neuroimagen funcional mediante radiotrazadores, de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson pero con una menor disponibilidad. El test olfatorio SS-12 puede ser adquirido fácilmente y a coste relativamente bajo por cualquier servicio de neurología o neurólogo especialmente interesado en este campo. Por su parte, no siempre será necesario obtener un equipo de ultrasonografía específico para la evaluación parenquimatosa cerebral. Como hemos reflejado en material y métodos (ver tabla 3), muchos de los equipos ya disponibles en los servicios de neurología para el estudio vascular pueden ser empleados para este fin. En cualquier caso, el coste de los equipos ecográficos con capacidad para ofrecer una imagen de calidad adecuada para valorar la sustancia negra se ha reducido significativamente en los últimos años.

En la actualidad, los tratamientos para la enfermedad de Parkinson se inician una vez que los síntomas motores ya están presentes. El diagnóstico precoz cuando los pacientes se encuentran en la fase no motora quizás pueda permitirnos un mayor entendimiento sobre el curso de la enfermedad y la instauración más precoz de terapias, con el objetivo de conseguir modificar la evolución de la enfermedad.

7.1.1 Sobre los resultados de olfacción.

La prevalencia de alteración olfatoria que encontramos en nuestra muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson, un 71,4%, es similar a la descrita por la mayoría de los autores, como podemos apreciar en el siguiente gráfico.^{10,40,45,161,162}

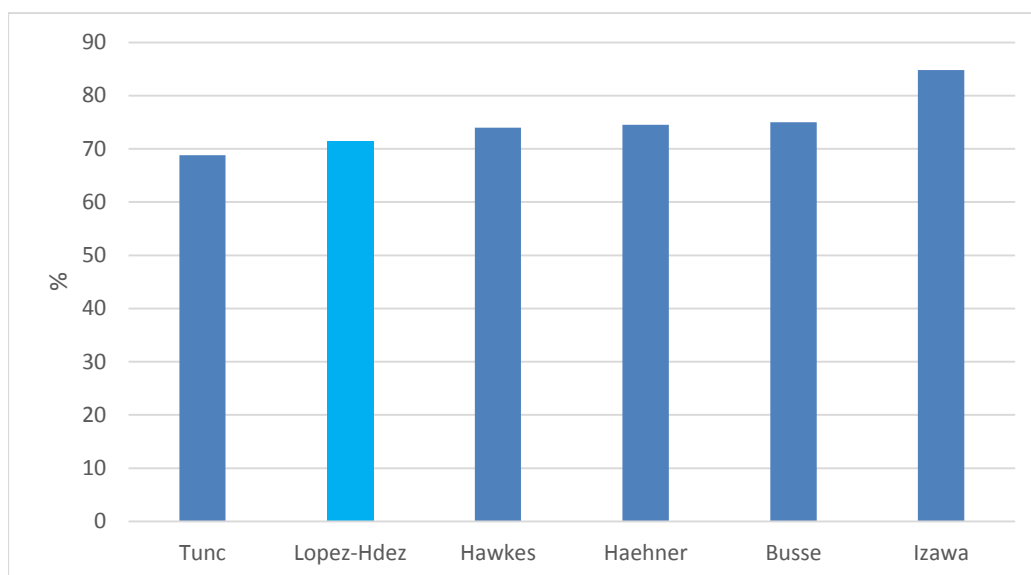


Gráfico 29. Prevalencia de la alteración olfatoria en los diferentes estudios (referencias en texto)

Como queda reflejado en la tabla 20, las diferencias existentes en las características de la población, distribución de edad, el tamaño de la muestra, tipo de test olfativo o punto de corte empleado pueden justificar las diferencias encontradas entre los diferentes autores.

Tabla 20. Características clínicas y tipo de test empleado en diferentes estudios olfatorios en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Estudio	N	Edad media /% mujeres	Duración media	Gravedad UPDRS/HY	Test / punto corte
Hawkes, 1997	96	57 a/49%	-	- / -	UPSIT / normograma
Haehner, 2009	400	64 a/34%	6,6 a	22,7/2,25	SS / normograma
Izawa, 2012	44	64 a/61%	4,6 a	14,7/-	OPSIT-J/8 aciertos
Busse, 2012	385	65 a/33%	9,9 a	32/3	SS-12 / 8 aciertos
Tunc, 2014	106	67 a/47%	-	-/-	BSIT/normograma
López-Hdez	53	71 a/32%	5,6 a	-/2	SS-12 / 8 aciertos

7.1.1.1 Sobre el tipo de test olfatorio. Punto de corte. Odorantes más afectados.
Relación con sexo y edad

Disponemos de mucha evidencia a favor de que la alteración olfativa en la enfermedad de Parkinson tiene un carácter general, y por tanto las diferentes modalidades (umbral, discriminación, identificación) están afectadas.⁵⁵ Aunque ciertamente una evaluación completa de la función olfatoria requeriría de un análisis de la mayor cantidad de dominios, el coste económico de estas baterías y fundamentalmente, el tiempo necesario para su realización, limitan su aplicación en el ámbito clínico.

Además, los estudios comparativos informan que los test de identificación, como el SS-12, parecen ser los más sensibles para detectar la pérdida olfatoria en la enfermedad de Parkinson.⁴⁵ Incluso en un estudio en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson, aunque la alteración en cualquiera de los tres subtest (discriminación, identificación y evaluación de umbral) se asoció a un riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, fueron los resultados en la batería de discriminación los que presentaron un mayor poder predictivo.⁷

Por otro lado, los resultados obtenidos en las diferentes variedades de test olfatorios están fuertemente correlacionados entre ellos. Algunos aspectos diferenciales en las dimensiones exploradas (diferentes odorantes, demandas cognitivas, etc.) o en los puntos de corte empleados pueden ser la causa de los diferentes resultados, sin que realmente estén reflejando diferentes alteraciones en las funciones.⁵⁵ Esto obliga a ser cauteloso con las comparaciones.

El test olfatorio que nosotros seleccionamos para nuestro estudio, el SS-12, ya había sido empleado en varios estudios con poblaciones de enfermos de Parkinson, con resultados similares a los obtenidos con otros test.^{10,154,163} En la tabla 21 se resumen algunos de los aspectos más relevantes de estos estudios.

Aunque en todos estos estudios se empleó como base de la evaluación olfatoria el *Sniffin Sticks Test* (SS-12), en el estudio de Silveira y colaboradores realizaron una modificación en dos de los doce odorantes (eliminaron cuero por ajo

y regaliz por anís) para intentar adaptarla a su población. Los valores más altos de sensibilidad y especificidad de este estudio puede deberse a esta modificación y, quizás en mayor medida, a la menor edad de su población. Y es que como podemos apreciar en los resultados de la tabla, conforme la edad media de la población de enfermos ha ido aumentando en los diferentes estudios, los valores de sensibilidad se han ido reduciendo.

Tabla 21. Estudios olfatorios en enfermedad de Parkinson con el SS-12 (se incluyen nuestros datos; referencias en texto)

Estudio	n	Edad	Población	Punto corte	S	E
Silveira, 2009	89	61	Sri-Lanka	<9	91%	93%
Busse, 2012	385	65	Alemania	<8	75%	70%
Antson, 2014	50	64	Letonia	<7	76%	86%
López-Hdez	53	71	España	<8	67,5%	84,3%

Respecto a la aplicabilidad del test SS-12 en la práctica clínica, nuestra experiencia ha sido muy positiva. Es un test rápido, que podemos pasar a nuestros pacientes en menos de 4 minutos, relativamente barato y sencillo.

Sin embargo, algunos autores, basándose en la posibilidad de una alteración selectiva en la identificación de odorantes en los sujetos con enfermedad de Parkinson, han intentado desarrollar formas más abreviadas de los test de identificación. Esta información, de contrastarse, podría ser útil para seleccionar test más específicos para la detección de la enfermedad de Parkinson.⁵⁸

Cuando analizamos en nuestro estudio los odorantes más afectados, encontramos que en los controles sólo dos odorantes, canela y clavo, son identificados correctamente por menos del 75% de los sujetos. Por su parte, en la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson, sólo el odorante naranja es acertado por más del 75% de los enfermos, y los odorantes cuero, limón, regaliz y

clavo acumulan la mayoría de los errores, siendo identificados correctamente por menos del 50% de los enfermos.

Otros autores han analizado también este aspecto con el objeto de tratar de evaluar si la identificación de algunos odorantes se afecta específicamente en la enfermedad de Parkinson, pero los resultados no son consistentes. En el estudio realizado por Hawkes y colaboradores en Gran Bretaña⁴⁰ encontraron que los odorantes pizza, gaulteria y clavo eran los que mejor diferenciaban a los sujetos con enfermedad de Parkinson de los controles. En otro estudio realizado en EEUU⁵⁷ también con sujetos con enfermedad de Parkinson, fueron el plátano, el regaliz y el pepinillo los odorantes seleccionados para una versión reducida del UPSIT y con los que evidenciaron una buena correlación con los resultados del DATSCAN. Por último, en un estudio realizado en Australia,⁵⁸ los autores describieron que los sujetos con enfermedad de Parkinson puntuaban peor en los odorantes gasolina, piña, humo, plátano y canela.

Aunque la existencia de una selectividad en la alteración discriminatoria frente a determinados odorantes podría ser de utilidad para el desarrollo de test más breves y específicos en la detección de los sujetos con enfermedad de Parkinson, este aspecto está por confirmar. Además, es bastante probable que esta especificidad no pueda generalizarse a poblaciones de diferentes países, ya que posiblemente estos resultados pueden estar influidos por los factores culturales que intervienen en el proceso de identificación de olores.⁵⁵

Otro motivo que explica la variabilidad en los resultados olfatorios en los sujetos con enfermedad de Parkinson es el **punto de corte** que se emplea para clasificar como anormal el test. En este sentido no existe un acuerdo unánime. Un amplio estudio poblacional con el test SS-12 ha determinado que aquellos sujetos que puntúan menos de 7 aciertos presentan una grave alteración olfatoria y aquellos con puntuaciones por encima de 10 se consideran normales.³⁴ En diferentes estudios clínicos han identificado que un punto de corte entre 7 y 8 aciertos es el que mejor discrimina a los sujetos con enfermedad de Parkinson de los controles.^{10,154}

En el estudio que realizaron Busse y colaboradores,¹⁰ la hiposmia fue uno de los marcadores que evaluaron en el diagnóstico diferencial entre pacientes con enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo. Al igual que en nuestro caso, emplearon el test SS-12 como método de evaluación olfatoria y analizaron su valor diagnóstico en función del criterio para definir hiposmia (ver gráfico 30). Sus resultados en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson son comparables a los nuestros, con una mayor sensibilidad al emplear el criterio absoluto de 8 aciertos. En este trabajo evidenciaron mediante un análisis de curva ROC que el punto de corte en 8 era el que mejor discriminaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson del resto. En nuestro caso, igualmente un análisis similar evidenció este mismo punto de corte como el óptimo para discriminar a los sujetos con enfermedad de Parkinson de los sujetos control, por encima del criterio según normograma.

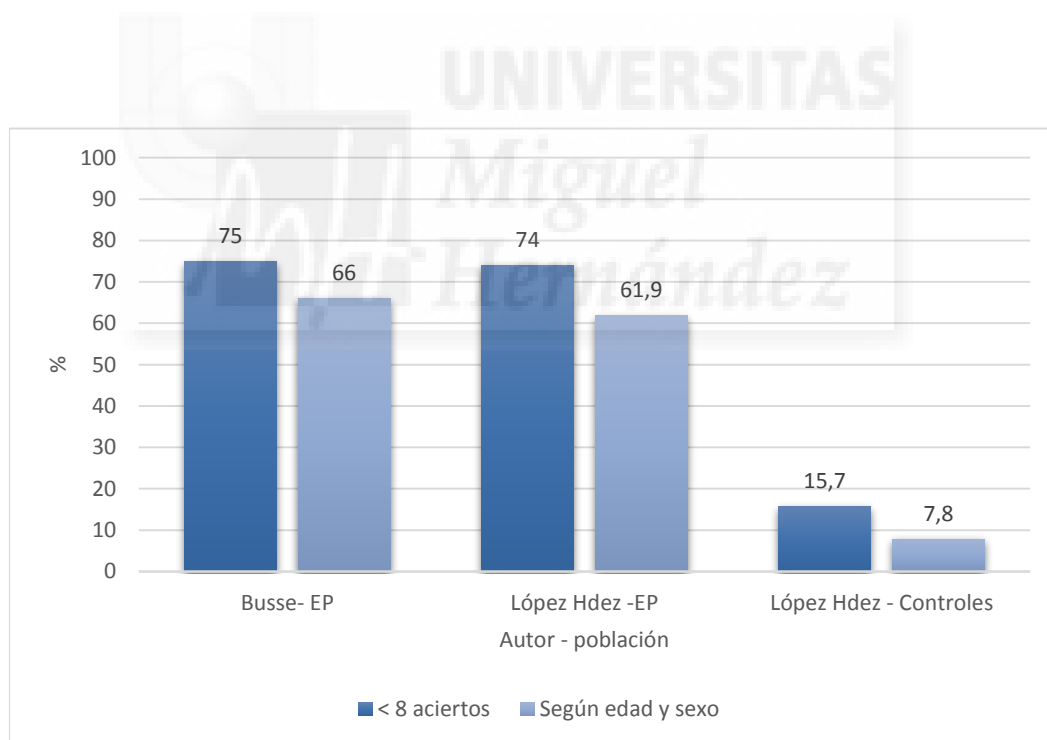


Gráfico 30. Frecuencias de hiposmia según el criterio empleado, en el estudio de Busse y colaboradores y en el nuestro.

Sin embargo en este aspecto es necesario considerar una limitación. En el estudio de Busse y colaboradores, pudieron emplear un normograma realizado en la misma población germana en la que los autores realizaron el estudio clínico. Al no disponer de datos normativos para edad y sexo en nuestro país con el SS-12, el normograma empleado procede de un amplio estudio poblacional centroeuropeo,³⁴ y se conoce que este tipo de datos pueden no ser fácilmente transferibles de un país a otro.¹⁶⁴ Por tanto, aunque en nuestro estudio la definición de hiposmia en base a una puntuación < 8 aciertos en el SS-12 fue la que mejor discriminaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson de los controles, otros estudios tendrán que dilucidar si el empleo de un normograma obtenido en nuestro medio, en base a un amplio estudio poblacional de sujetos sanos, podría mejorar los valores diagnósticos del test.

Debido a que con la **edad** se va produciendo un declive progresivo de la capacidad olfatoria, cuando empleamos como referencia un normograma ajustado a la edad, las prevalencias obtenidas de alteración olfatoria son menores (un 61,9% en nuestra población de sujetos con enfermedad de Parkinson, frente al 71,4% empleando el valor absoluto <8 aciertos). De esta manera, los valores de referencia en el test SS-12 van cayendo en el normograma un punto por década entre la 5ª y 8ª década (ver figura 8).³⁴ Igualmente, cuando otros autores han analizado el diferente valor diagnóstico de la evaluación olfatoria en función del grupo de edad, los resultados han sido homogéneos, con un claro aumento de los valores de sensibilidad y especificidad en los grupos de menor edad.^{58,165,166} En el estudio de Doty y colaboradores, uno de los más numerosos, compararon las puntuaciones UPSIT de 180 sujetos con enfermedad de Parkinson y 612 controles. La sensibilidad y especificidad de la puntuación UPSIT para diferenciar los sujetos con enfermedad de Parkinson de los controles fue del 91% y del 88% respectivamente en el grupo de menos de 61 años y descendió al 81% y 82% respectivamente en el grupo de edad de 61-70 años.

Los datos procedentes de nuestro estudio se comportan de acuerdo a esta tendencia, con una correlación significativa e inversa entre la puntuación obtenida

en el SS-12 y la edad en todas las poblaciones analizadas (controles: $r=0,63$; enfermos de Parkinson: $r=0,44$; enfermos no Parkinson: $r=0,55$). Cuando comparamos a los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles, en el grupo de más de 70 años el SS-12 es capaz de diferenciarlos con una especificidad del 61% y un VPP del 65%. Estos valores aumentan significativamente en la población de menos de 70 años, con valores de especificidad y VPP del 96,9% y 92,3% respectivamente. Resultados similares obtenemos en la discriminación entre pacientes con enfermedad de Parkinson y los NO EP, donde los valores de especificidad y VPP aumentan del 50% y 54,1% en la población mayor de 70 años, al 85% y 80% en la población más joven, respectivamente. Estos resultados consideramos que tienen una importante implicación diagnóstica. Desde nuestro punto de vista, la verdadera utilidad de este test olfatorio en el diagnóstico diferencial de los pacientes con enfermedad de Parkinson está en el grupo de menor edad, cuando la sintomatología del trastorno subyacente puede todavía no estar plenamente desarrollada como para que los criterios clínicos permitan el diagnóstico, y dónde la elevada especificidad y valor predictivo de este test puede seleccionar de forma muy fiable a aquellos con pacientes con riesgo de presentar una enfermedad de Parkinson. Quedaría por demostrar si en este grupo de menor edad, quizás la aplicación de criterios menos estrictos, como por ejemplo un punto de corte de 9 aciertos en el SS-12, permitiría mejorar todavía más el valor diagnóstico del test.

Respecto al **sexo**, algunos autores han descrito mejores puntuaciones en los test olfatorios de las mujeres con enfermedad de Parkinson,⁵² una diferencia de género que se aprecia igual en la enfermedad de Alzheimer⁵³ y en la población general.⁵⁴ Nuestros resultados apuntan igualmente hacia esta diferencia de género, ya que las mujeres puntúan mejor que los hombres, tanto en el grupo control (9,96 frente a 9,33 aciertos) como dentro de la enfermedad de Parkinson (5,8 frente a 5,1 aciertos), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

7.1.1.2 Correlación con gravedad y duración de la enfermedad.

En nuestro estudio, también evidenciamos la ausencia de correlación entre la alteración olfatoria y la duración o la gravedad de la enfermedad de Parkinson al igual que muchos otros autores con anterioridad.^{40,44,45,167} Esta ausencia de relación, constante en la mayoría de los estudios, no deja de ser contradictoria y contrasta con la evidencia anatomopatológica que correlaciona la pérdida neuronal en el bulbo olfatorio con la duración de la enfermedad de Parkinson.¹⁶⁸ En parte pueden reflejar la escasa correlación de las escalas clínicas más empleadas con los síntomas no motores y precoces de la enfermedad. Y por otro lado, inferir la verdadera duración de la evolución de la enfermedad en base a las manifestaciones clínicas, el momento en el que paciente percibió los primeros síntomas o el momento del diagnóstico es un dato muy impreciso. Sabemos que el inicio de la degeneración celular a nivel de la sustancia negra precede en varios años al desarrollo de las manifestaciones motores, y en el caso de síntomas no motores como la hiposmia o la afectación del sistema nervioso autónomo puede preceder en algunos casos hasta 10 o 20 años.¹⁶⁹

Sin embargo, pese a esta evidencia, la posibilidad de realizar una evolución longitudinal de la función olfatoria en la población con enfermedad de Parkinson es una línea de investigación que podría aportar información relevante.

Los primeros estudios que analizaron este aspecto evidenciaron pocos cambios.^{10,44} En un estudio longitudinal realizado a 5 años, sólo una minoría de pacientes presentaban alguna variación, en forma de discreta mejoría o empeoramiento.¹⁷⁰

Pero estudios más recientes evidencian un deterioro longitudinal olfativo en algunos sujetos con enfermedad de Parkinson.⁵¹ Este marcador se identificó como el más importante, por encima de otros síntomas motores y no motores, para el desarrollo de deterioro cognitivo en los 3 años siguientes. En este sentido, la asociación de alteración olfatoria con complicaciones neuropsiquiátricas y deterioro cognitivo en algunos estudios transversales de pacientes con enfermedad de Parkinson parecen apoyar esta teoría.^{171,172}

Es posible que una de las principales limitaciones que hasta la fecha hemos tenido para poder detectar estos cambios sea la metodología empleada. Quizás los métodos diagnósticos que empleamos habitualmente en los estudios clínicos para evaluar la olfacción no dispongan de la suficiente sensibilidad para identificar pequeños cambios, especialmente con los test basados en elección forzada que pueden mostrar un efecto suelo y no detectar alteraciones más graves.

Si la evaluación longitudinal de la función olfatoria en los sujetos con enfermedad de Parkinson puede ayudar a identificar precozmente a los sujetos en riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo es un asunto que futuros estudios tendrán que demostrar.

7.1.2 Sobre los marcadores ecográficos.

7.1.2.1 Hiperecogenicidad de la sustancia negra.

En nuestro estudio hemos podido identificar que la hiperecogenicidad de la sustancia negra es un marcador ecográfico fuertemente asociado al diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Los valores medios de área de la sustancia negra en los pacientes con enfermedad de Parkinson (0,34 mc²) son significativamente superiores a los obtenidos en la población control (0,14 cm²), y en la población de sujetos con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos (grupo NO EP) (0,13 cm²).

La presencia de este marcador ecográfico aumentó el riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson en 11 veces, respecto a un sujeto control, y en 31 veces respecto al grupo NO EP.

El ecógrafo con el que realizamos el estudio fue un Acuson Antares (Siemens, Erlangen, Germany) equipado con una sonda de 1-4 MHz. Con equipos Siemens, y en concreto con este modelo, han sido varios los estudios publicados y que han descrito hallazgos similares que con el resto de equipos.^{102,125} En el gráfico 31 se representan, junto con nuestros resultados, varios estudios que han descrito

las frecuencias de hiperecogenicidad de sustancia negra en pacientes con enfermedad de Parkinson y controles, mostrando también el punto de corte empleado. Como se recomienda en las guías internacionales⁹⁵, la validación de la técnica ecográfica y obtención de los valores de normalidad en la población de sujetos control fue uno de los primeros pasos de nuestro estudio.

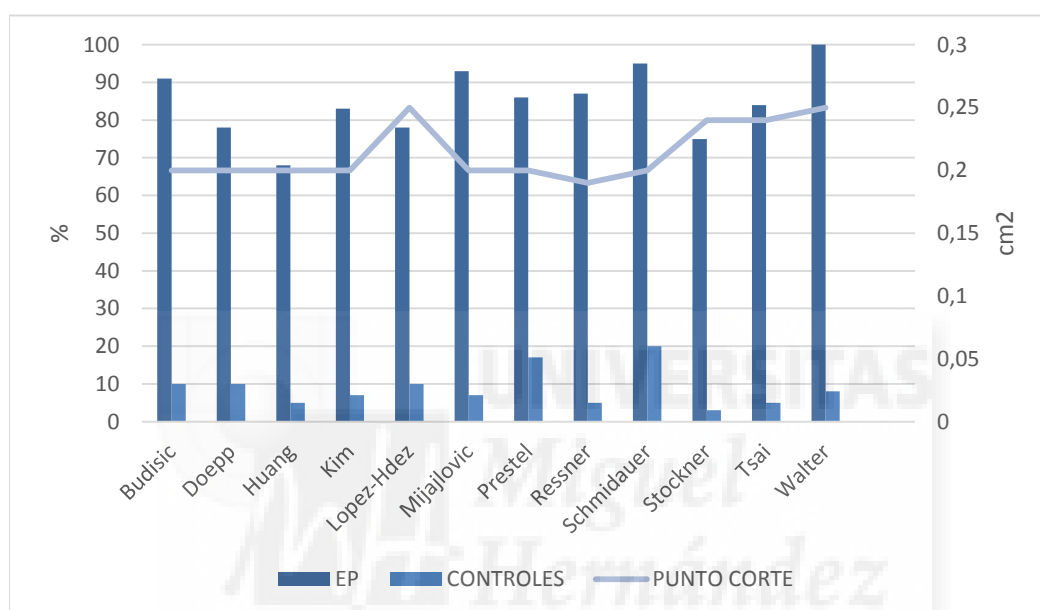


Gráfico 31. Frecuencias de sujetos con hiperecogenicidad de sustancia negra en estudios con enfermos de Parkinson y controles. Se muestran los valores de punto de corte empleados. (Se incluyen nuestros datos. Referencias en texto)

El valor medio que obtuvimos de área de sustancia negra en nuestra población control fue de 0,14 cm², y el valor obtenido del percentil 90, punto de corte para definir la existencia de una marcada hiperecogenicidad de la sustancia negra, fue de 0,25 cm², dentro del rango obtenido por otros autores.

Los valores que obtenemos de área de sustancia negra son mayores conforme aumenta la **edad** de la población estudiada. Esto es así en el caso de la población control, según lo muestran los resultados del coeficiente de correlación de Spearman, que aunque de forma débil, muestran una correlación significativa (r=

0.447, $p < 0,005$). Otros autores, en estudios con intervalos más amplios de edad han descrito esta misma correlación positiva,¹⁰¹ así como un incremento en la frecuencia de hiperecogenicidad de sustancia negra en ancianos sanos ($>21\%$ en mayores de 80 años).¹³² Esta asociación parece estar relacionada con la mayor incidencia de la enfermedad de Parkinson con la edad, así como la mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales.¹³²

En la población de pacientes con enfermedad de Parkinson y dentro del grupo NO EP, ya no obtenemos el mismo resultado. Incluso la relación obtenida en el análisis de Spearman en el caso de los sujetos con enfermedad de Parkinson es negativa y significativa, aunque en un rango muy débil ($r = -0,385$; $p < 0,01$) como para poder establecer conclusiones. Esta ausencia de correlación también ha sido descrita por otros autores en los enfermos con enfermedad de Parkinson, y probablemente explica que el efecto de la enfermedad sobre este marcador es mayor y enmascara el asociado a la edad.¹⁰⁴

Respecto a la existencia de diferencias según el **género**, en nuestro estudio evidenciamos que en todas las categorías diagnósticas, los valores de área de la sustancia negra eran mayores en los hombres que en las mujeres, aunque en el grupo de los pacientes con enfermedad de Parkinson estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Este resultado es congruente con lo evidenciado por otros autores.^{89,100}

En relación a la **duración o gravedad** de la enfermedad de Parkinson, la mayoría de los estudios publicados describen una falta de correlación con el área de la sustancia negra.

Aunque en el primer trabajo de Becker y colaboradores⁸⁶ se sugería una correlación entre el grado de hiperecogenicidad de la sustancia negra y la gravedad de los síntomas motores, así como una asimetría con una mayor afectación contralateral al lado clínicamente más afecto,¹²⁵ este mismo grupo, en la extensión a 5 años del trabajo demostró la estabilidad de este hallazgo en los pacientes con enfermedad de Parkinson¹²⁶. En esta misma línea se encuentran nuestros resultados, así como los de muchos otros grupos independientes que demuestran la

no correlación entre la ecogenicidad de la sustancia negra con la duración o la gravedad de la enfermedad, o con el grado de déficit dopaminérgico estriatal medido por SPECT.^{119,124,125} Sólo unos pocos autores han descrito cierta correlación entre estos factores.^{101,173}

Esta estabilidad de la hiperecogenicidad de la sustancia negra en los pacientes con enfermedad de Parkinson, junto a su hallazgo en aproximadamente un 10% de los sujetos sanos sin evidencia de ningún trastorno del movimiento, ha generado la hipótesis de que posiblemente su hallazgo esté ayudando a identificar sujetos en riesgo, o incluso en fases premotoras de la enfermedad.³ Esta afirmación está sustentada por múltiples estudios clínicos y con radiotrazadores que apoyan la teoría de que la presencia de una hiperecogenicidad de la sustancia negra en sujetos aparentemente sanos se asocia con una disfunción subclínica del sistema dopaminérgico nigroestriatal.^{103,108} Además, como ya describiéramos en la introducción (tabla 4), múltiples estudios han evidenciado que sujetos que presentan hiperecogenicidad de la sustancia negra, en algunos casos incluso asociando otros síntomas no motores típicos de la enfermedad de Parkinson como la hiposmia, la depresión o el trastorno del sueño en fase REM, muestran un aumento de la prevalencia de síntomas motores parkinsonianos sutiles y anomalías en los estudios SPECT.^{60,135,137,138} Además, en estudios de familias con mutaciones del gen parkina, la hiperecogenicidad de sustancia negra aparecía no solo en los portadores sintomáticos, sino también en los portadores asintomáticos que presentaban ya un estudio anormal en la neuroimagen funcional.¹⁷⁴

Sin embargo, el principal argumento a favor del verdadero comportamiento de la hiperecogenicidad de la sustancia negra como un marcador de riesgo de desarrollar una enfermedad de Parkinson procede de los estudios longitudinales poblacionales en sujetos sanos realizados por el grupo de la doctora Berg. En el seguimiento a 5 años se evidenció un riesgo relativo de 20,6 veces mayor de diagnóstico de la enfermedad en los sujetos sanos con una hiperecogenicidad de la sustancia negra en el estudio basal frente a aquellos que no la tenían.⁴

Todos estos datos evidencian la utilidad diagnóstica de la ecografía transcraneal en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson, como así

ha quedado reflejado en las últimas recomendaciones de la EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) que establecen a la ecografía transcraneal con una recomendación de nivel A para el diagnóstico precoz de los pacientes con enfermedad de Parkinson y para la identificación de sujetos con riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson.¹⁷⁵

7.1.2.2 Sobre la evaluación del diámetro del III ventrículo.

La evaluación del diámetro del III ventrículo mediante ecografía transcraneal es una técnica sencilla, reproducible y que consume poco tiempo. El diámetro medido entre las paredes hiperecoicas del III ventrículo presenta buena correlación en estudios comparativos con TC o RM, como ya pudimos comprobar en un estudio previo que realizamos en sujetos sanos,¹⁵⁷ y como otros autores han evidenciado en otros contextos clínicos.^{90,91}

Muchos estudios de ecografía transcraneal en pacientes con trastornos del movimiento han centrado su atención en la evaluación de la sustancia negra, pero pocos lo han hecho en la evaluación del sistema ventricular.

Nuestros resultados demuestran cómo los valores de diámetro del III ventrículo de los pacientes con enfermedad de Parkinson y los enfermos dentro del grupo NO EP son significativamente mayores que los del grupo control. Sin embargo, dentro de las diferentes categorías de enfermos, los valores del diámetro del III ventrículo no presentan diferencias significativas. Además, cuando categorizamos a los sujetos en función de si el valor del diámetro es normal o aumentado, las diferencias entre controles y cada una de las categorías diagnósticas no son significativas, debido a la baja frecuencia con la que aparece. Como detallaremos más adelante, la odds ratio de este marcador no fue útil en la discriminación de los pacientes con enfermedad de Parkinson frente a las otras categorías diagnósticas, ni siquiera frente a los controles.

Este resultado era previsible, debido a que la presencia de una atrofia cerebral no es un hallazgo esperable en pacientes con enfermedad de Parkinson y

poco tiempo de evolución (cinco años de media en nuestro caso), incluso su presencia debe hacer pensar en otras etiologías del parkinsonismo, fundamentalmente una parálisis supranuclear progresiva como detallaremos más adelante. Por otro lado, sí esperábamos que en los pacientes con parkinsonismo vascular, donde las lesiones isquémicas en ganglios basales pueden ocasionar secundariamente una dilatación atrófica del ventrículo, que este marcador pudiera ser útil. Aunque también este aspecto será desarrollado más adelante, introducir aquí que los resultados mostraban esta tendencia, con valores de diámetro superiores en este grupo de pacientes con parkinsonismo vascular (7,95 mm) que en los controles (4,28 mm) y que en los pacientes con enfermedad de Parkinson (6,68 mm). Pero las diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente por la baja n de este grupo.

Los resultados del diámetro medio del III ventrículo obtenidos en nuestra población de pacientes con enfermedad de Parkinson se encuentran dentro de los descritos en los pocos estudios que lo han evaluado. En un estudio en población china, los valores en una población de enfermos, con 58 años de media, fue de 6,1 mm (en los controles con misma edad: 6,0 mm).¹⁴³ En otro estudio europeo, los autores describieron un diámetro de 8,2 mm en los sujetos con enfermedad de Parkinson, frente a 8,0 mm en los controles.¹⁰⁹ En el estudio realizado por Walter y colaboradores¹³¹, aunque no describen los valores absolutos de la medición del ventrículo, sí describen que un 9% de los pacientes con enfermedad de Parkinson con menos de 60 años presentan un diámetro por encima de los 10 mm. Esta frecuencia aumenta al 12% en el grupo de más de 60 años.

Las comparaciones respecto a otras series han de ser cautelosas, con especial atención a la edad media de las poblaciones, principal factor que consideramos puede estar detrás de las diferencias. De hecho, como podemos apreciar en el gráfico 32 donde se reflejan los resultados de algunos autores al respecto, apreciamos una tendencia a obtener mayores diámetros conforme la edad media de la población estudiada aumentaba.

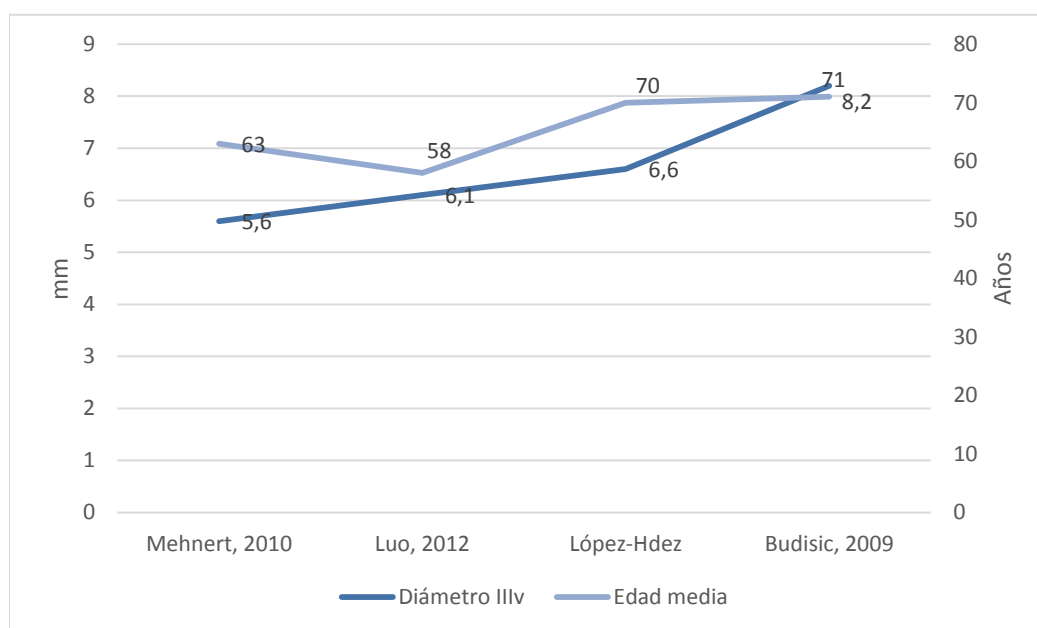


Gráfico 32. Valores medios de diámetro del III ventrículo y edad media de los sujetos en varios estudios con enfermos de Parkinson (se incluyen nuestros datos)

En efecto, nuestros valores han seguido una correlación positiva, aunque moderada, con la edad. En el caso de los sujetos con enfermedad de Parkinson con un coeficiente $r=0,421$ ($p<0,005$) y en el caso de los sujetos en el grupo NO EP con un coeficiente $r=0,409$ ($p<0,005$). Esta correlación puede haber influido en las diferencias obtenidas respecto al grupo control, que presentan una diferencia de edad media de unos 10 años. Sin embargo, como se ha podido demostrar al introducir la edad como covariable en los análisis de covarianza, las diferencias se seguían manteniendo. Por tanto, podemos concluir que pese a las diferencias de edad, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan valores superiores de diámetro del III ventrículo.

En todas las categorías diagnósticas, los hombres han tenido mayores valores de diámetro del III ventrículo que las mujeres, de forma significativa. Igualmente, en todos los grupos, este diámetro se ha correlacionado positivamente con la edad, como era de esperar.

No hemos demostrado una correlación con la duración de la enfermedad, sin embargo, sí con la gravedad de la misma evaluada con la escala HY, aunque esta ha sido muy débil ($r=0,341$, $p<0,05$). Si esta relación está indicando una posible atrofia asociada a la evolución de la enfermedad, y si su medición y seguimiento

prospectivo pueden tener alguna relación con un deterioro de funciones cognitivas asociadas a la atrofia son aspectos interesantes que pueden ser objeto de futuras investigaciones. Por tanto, aunque posteriormente profundizaremos más en este apartado, podemos concluir que la evaluación del III ventrículo aporta poco valor en el diagnóstico diferencial de los sujetos con enfermedad de Parkinson con poco tiempo de evolución frente a sujetos sanos, o frente a sujetos con temblor esencial y parkinsonismo inducido por fármacos. Su utilidad respecto a los pacientes con parkinsonismo vascular creemos que debe ser motivo de estudios con más número de pacientes, y comparado con una población de pacientes con enfermedad de Parkinson ajustada por edad.

7.1.2.3 Sobre la hiperecogenicidad del núcleo lenticular.

Al igual que en el caso del marcador anterior, la evaluación de la hiperecogenicidad del núcleo lenticular ha tenido poco valor diagnóstico. No la hemos detectado en ningún caso de los sujetos controles y sólo en un paciente con enfermedad de Parkinson (1,9%), un paciente con temblor esencial (2,3% y un paciente con parkinsonismo inducido por fármacos (11,1%).

En otras series las frecuencias descritas han sido mayores. Gaenslan y colaboradores¹⁴⁸ describen hiperecogenicidad del núcleo lenticular en un 36% de sus pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. En el caso de Walter y colaboradores,¹³¹ la frecuencia descrita de hiperecogenicidad del núcleo lenticular en sujetos con enfermedad de Parkinson es diferente según edad, con un 19% en aquellos por debajo de 60 años y del 30% en el grupo de más de 60 años, y como veremos más adelante, la mayor prevalencia en los sujetos con parkinsonismo atípico ayudaba en el diagnóstico diferencial. Desde nuestro punto de vista, pese a tratarse todos ellos de pacientes con enfermedad de Parkinson con diagnóstico clínico, consideramos que las diferencias metodológicas en la selección de los pacientes están detrás de esta variabilidad. El estudio de Gaenslen fue un prospectivo sobre pacientes evaluados por parkinsonismo, y se describe la frecuencia de la hiperecogenicidad de núcleo lenticular en los 43 pacientes en los que se llegó a un diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, esta

población no representa realmente lo que ocurre en los pacientes con enfermedad de Parkinson puesto que aquellos que se presentaban predominantemente con temblor de reposo, característica fundamental de estos pacientes, eran excluidos. Por otro lado, los pacientes del estudio de Walter y colaboradores fueron reclutados en una clínica neurológica especializada en trastornos del movimiento, por lo que consideramos que sus resultados tampoco pueden ser extrapolables al resto de la población.

Al igual que en el caso del diámetro del III ventrículo, necesitamos de amplios estudios poblacionales en sujetos con enfermedad de Parkinson que describan su verdadera prevalencia de la hiperecogenicidad del núcleo lenticular para poder evaluar su utilidad en el diagnóstico diferencial.

7.1.2.4 Ventajas y limitaciones del estudio ecográfico.

Una vez revisado el potencial diagnóstico que la ecografía transcraneal, y en especial la evaluación de la hiperecogenicidad de la sustancia negra tienen para identificar a los sujetos en riesgo de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson, queremos concluir este apartado considerando otras características positivas de la técnica. Podríamos enumerar las siguientes ventajas de la ecografía cerebral en el campo clínico:

1. La información que aporta es complementaria a la que obtenemos por otros métodos de imagen, debido fundamentalmente a que el principio físico que emplea, la diferente reflexión de las ondas de ultrasonidos en tejidos con diferente impedancia acústica, es distinta. Esto puede permitir identificar alteraciones de estructuras cerebrales en diferentes patologías que difícilmente pueden hacerlo otras técnicas.
2. Aporta imágenes de alta resolución de estructuras ecogénicas profundas del cerebro.
3. Se trata de una técnica que puede realizarse en la cabecera del enfermo, no precisando de una absoluta colaboración del mismo, ni una inmovilización durante el desarrollo de la misma, lo que en pacientes con trastornos del

movimiento adquiere una ventaja añadida. Un posible movimiento de la cabeza, que artefactaría en gran medida un estudio de resonancia magnética, en el caso de la ecografía puede ser fácilmente compensado por el investigador.

4. Es inocua, pudiendo realizarse tantas veces como se estime oportuno, facilitando de esta manera la realización de estudios longitudinales y evolutivos.
5. Ofrece una información cerebral en tiempo real, dinámica.
6. El tiempo de realización es corto.
7. La disponibilidad de estos equipos es amplia y generalmente dentro de los mismos servicios de neurología, con lo que en muchas ocasiones es el mismo clínico el que puede obtener esta información complementaria de su paciente y en la misma consulta.
8. El coste es relativamente bajo, si lo comparamos con otras técnicas de neuroimagen como la resonancia o las técnicas de medicina nuclear.

Por último, y pese a las importantes posibilidades diagnósticas que nos permite la ecografía transcraneal cerebral, tenemos que tener en cuenta varias de sus limitaciones.

Quizás la menos relevante a día de hoy, como ya hemos comentado, sea la necesidad de un moderno equipo de ultrasonidos. Los equipos de media-alta gama que empleamos en la actualidad en la mayoría de los laboratorios de neurosonología disponen de sondas de baja frecuencia (2-3,5 MHz) que permiten una adecuada visualización de las pequeñas estructuras cerebrales.⁸⁵ Con múltiples equipos de diferentes fabricantes se han realizado estudios ecográficos de sustancia negra, como se refleja en la tabla 2, con resultados similares. Por encima del modelo ecográfico que se disponga, el aspecto más relevante es la necesidad de la validación de la técnica dentro de cada laboratorio, como se recoge en las guías internacionales.⁹⁵ Es necesario que el investigador esté entrenado y haya adquirido

las habilidades necesarias para la correcta identificación ecográfica de las diferentes estructuras anatómicas cerebrales y la diferenciación de la sustancia negra respecto a otras estructuras cuya hiperecogenicidad pueden confundir. Este entrenamiento, para un investigador familiarizado en ecografía en modo B, puede adquirirse en varias semanas, permitiendo de esta manera la realización de estudios ecográficos transcraneales con una buena correlación y con tasas de variabilidad interobservador de 0,84-0,89 en la medición planimétrica del área de la sustancia negra.¹⁰²

En nuestro caso, la formación del investigador quedó acreditada por la Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Neurosonología con capacitación nivel experto en neurosonología, y la experiencia puede comprobarse en las publicaciones realizadas al respecto.^{114,156,157}

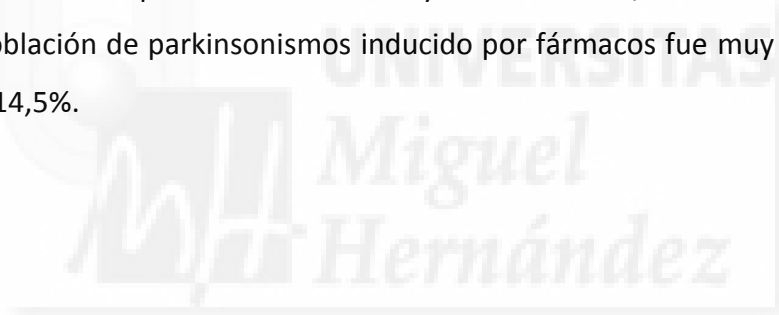
Sin embargo, la principal limitación que presenta el estudio ecográfico transcraneal es la dependencia de una **adecuada ventana acústica temporal**. En la literatura las frecuencias de ventana temporal nula descritas oscilan entre el 5-20%.^{85,89,107,176}

En nuestro estudio, en el caso de la población control sólo imposibilitó el estudio transcraneal en 4 sujetos (6,7%). Sin embargo, en la población de pacientes, las frecuencias de ventana temporal nula aumentaron al 9,2% en la cohorte de pacientes prediagnóstico y hasta el 15 y 20% en los grupos de pacientes con enfermedad de Parkinson y del grupo NO EP respectivamente. En todos los grupos analizados, la mayor edad y el sexo femenino se asociaron significativamente a presentar ventana temporal nula, de manera similar a lo que ha descrito previamente. Estas diferencias de frecuencia en nuestras poblaciones están claramente relacionadas con las distintas edades medias, que en la población de controles fue de 61 años, y aumentó a 66 y a 71 años en las poblaciones prediagnóstico y enfermos, de forma similar a la mayor frecuencia de ventana nula.

Esta limitación se hizo mucho más evidente en el grupo de pacientes con parkinsonismo vascular, con una edad media de 80 años, que fue causa de exclusión

por ausencia de ventana temporal en 5 de los 15 pacientes reclutados (33,3%). Debido a los pocos estudios que existen en este contexto, pocos datos comparativos tenemos al respecto. En el estudio de Tsai y colaboradores,¹⁴⁵ con sujetos controles, enfermos de Parkinson y enfermos con parkinsonismo vascular, la tasa de ventana nula global también fue alta, del 25,2%, pero no se especifican las pérdidas dentro de cada categoría diagnóstica.

En el caso del parkinsonismo inducido por fármacos, la imposibilidad del estudio ecográfico por ausencia de ventana acústica temporal también es una limitación importante, que en nuestro caso provocó la exclusión del 20% de los seleccionados inicialmente (3 de 12 pacientes). En este grupo, además de la mayor edad respecto al resto de categorías diagnósticas (74 años), un factor quizás más importante fue la elevada prevalencia de mujeres en este grupo, un 83,3% del total. En el estudio realizado por Olivares Romero y colaboradores,¹⁴⁶ la tasa de ventana nula en la población de parkinsonismos inducido por fármacos fue muy similar a la nuestra, del 14,5%.



7.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LOS SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Nuestros resultados evidencian cómo la determinación de hiposmia mediante el test SS-12 y, en mayor medida, la hiperecogenicidad de la sustancia negra mediante ecografía transcraneal son marcadores de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson.

Comparado con una población con sujetos sanos, la evidencia de hiposmia aumenta en 11 veces el riesgo de que ese sujeto padezca una enfermedad de Parkinson, riesgo que aumenta a casi 40 en el caso de hallarse hiperecogenicidad de la sustancia negra.

En el caso de compararlo con una población de pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular o parkinsonismo inducido por fármacos, la evidencia de hiposmia aumenta el riesgo de pertenecer al grupo de enfermedad de Parkinson en 4 veces, y en 11 si el marcador que hallamos es la hiperecogenicidad de la sustancia negra.

Cuando además combinamos ambos marcadores diagnósticos, conseguimos un considerable aumento de la especificidad y del valor predictivo positivo, lo que permite seleccionar dentro de estas poblaciones de pacientes, aquellos sujetos con elevado riesgo de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson.

Como detallaremos a continuación, la determinación del diámetro del III ventrículo y la hiperecogenicidad del núcleo lenticular aportan poco valor como marcadores diagnósticos en este contexto, dada la escasa frecuencia con la que aparecen anormales en nuestra población.

Los criterios diagnósticos vigentes para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson se basan fundamentalmente en las presencia de las manifestaciones motoras características de la enfermedad (ver anexo 1). Sin embargo, como ya hemos descrito, muchas de estas manifestaciones pueden aparecer también en otras condiciones diferentes limitando su especificidad.¹⁶ Diferentes evidencias

apoyan esta afirmación. En un estudio postmortem de 100 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson, los hallazgos neuropatológicos típicos de la enfermedad se hallaron en sólo un 76% de los casos.² De los 800 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson que participaron en el estudio DATATOP, este diagnóstico tuvo que ser modificado en un 8% (65 pacientes) tras una media de 6 años de seguimiento. Los motivos fueron: aparición de hallazgos clínicos adicionales que sugerían un parkinsonismo atípico, resultados atípicos en la neuroimagen u otros hallazgos en la autopsia.¹⁷⁷

Por todo ello se hace necesario, especialmente para las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson, en las que el fenotipo clínico no está todavía plenamente desarrollado, la utilización de métodos diagnósticos que nos permitan realizar el diagnóstico diferencial con mayor fiabilidad y que puedan ser aplicados a un amplio número de sujetos.

7.2.1 Utilidad de los marcadores en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson respecto a controles sanos.

En las fases avanzadas de la enfermedad, el clínico necesita de pocos marcadores para identificar y discriminar a un paciente de un control sano; basta una exploración clínica. Sin embargo, el verdadero reto diagnóstico se encuentra en las fases más precoces y premotoras de la enfermedad. Ya hemos descrito que el inicio de la enfermedad de Parkinson precede en años a la aparición de los síntomas motores, y que incluso algunas manifestaciones no motoras como la hiposmia pueden preceder en 10 o 20 años el inicio de las manifestaciones motoras. Es en este contexto, en el que el conocimiento de marcadores objetivos, fiables y presentes desde fases precoces de la enfermedad adquieren toda su relevancia diagnóstica para ayudarnos a identificar a aquellos sujetos en verdadero riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson.

Según nuestros resultados, en el estudio comparativo entre estas dos poblaciones, la **hiperecogenicidad de la sustancia negra** ha demostrado ser el marcador más útil asociado al diagnóstico de enfermedad de Parkinson, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 90,2%. Los valores predictivos también mostraron valores elevados, del 85,7% en el caso del VPP y del 86,7% en el del VPN. De manera que cuando en esta población un sujeto presenta este marcador, tiene 39,4 veces más de riesgo de pertenecer al grupo de la enfermedad de Parkinson que a los controles.

Por su parte, la detección de **hiposmia** mediante el test SS-12 también ayuda de forma significativa, aunque menor, en la identificación de los sujetos con enfermedad de Parkinson, con una OR de 11,1. En este caso los valores diagnósticos obtenidos son de un 67,5% de sensibilidad, un 84,3% de especificidad, un 75,7% de VPP y un 78,1% de VPN.

Uno de los aspectos más relevantes de nuestro trabajo ha sido el demostrar cómo el **análisis combinado** de estos dos marcadores permite mejorar significativamente la especificidad y el valor predictivo positivo de la batería diagnóstica, lo que aplicado a nuestra población de estudio se traduce en una elevada capacidad de seleccionar de forma fiable a los sujetos con riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson.

La positividad de un sujeto a los dos marcadores, hiposmia e hiperecogenicidad de la sustancia negra, aumentó el riesgo de pertenecer al grupo de enfermedad de Parkinson en 47,3 veces, mejorando los valores de especificidad y de valor predictivo positivo al 98% y 94,7% respectivamente (ver tabla 13). Como hemos visto, ninguno de los sujetos control presentaba los dos marcadores positivos, sin embargo esto ocurría en casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson (45,9%). Por otro lado, mientras que hasta un 82,4% de los sujetos control no tenían ningún marcador diagnóstico positivo, esto sólo ocurría en el 10,8% de los pacientes.

La presencia de tres marcadores aparecía sólo en el 5,4% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, y es que, como ya hemos descrito en el apartado anterior, la medición del diámetro del III ventrículo o la identificación de la hiperecogenicidad de la sustancia negra han tenido un escaso valor diagnóstico en este contexto clínico, debido a la baja prevalencia de estos marcadores en las poblaciones de pacientes estudiadas.

Este valor complementario que presentan la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson viene reflejado en la falta de correlación existente entre ambos marcadores, como ya habían descrito otros autores anteriormente^{10,162,178} y al igual que obtenemos en nuestros resultados. Desde un punto de vista teórico, los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de ambos marcadores pueden apoyar esta teoría. La hiposmia está asociada al depósito de alfa sinucleína a nivel del bulbo olfatorio,^{39,40} mientras que la hiperecogenicidad de la sustancia negra parece estar asociada a la acumulación local de hierro y otros metales pesados asociados a determinadas proteínas.^{103,127} Además, los estudios longitudinales sugieren que estos marcadores reflejan un pronóstico diferente. Mientras la hiperecogenicidad de la sustancia negra se considera estable, por lo menos en estudios a 5 años,¹²⁶ cambios evolutivos en la función olfatoria se han descrito asociados a un declive cognitivo como ya hemos revisado en el apartado anterior.⁵¹ Ambos marcadores, que como ya hemos revisado aparecen con elevada frecuencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson, son por tanto el reflejo de diferentes alteraciones fisiopatológicas del paciente, siendo esperable este valor añadido y complementario cuando los evaluamos de forma conjunta en una batería diagnóstica.

Este análisis de combinación de marcadores para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y controles sanos ha sido analizado en dos estudios recientes, con resultados similares a los que hemos presentado (ver gráfico 33). En el primero de estos estudios,¹⁶² Izawa y colaboradores analizaron la combinación de hiperecogenicidad de la sustancia negra (criterio $>0,16 \text{ cm}^2$), alteración olfativa

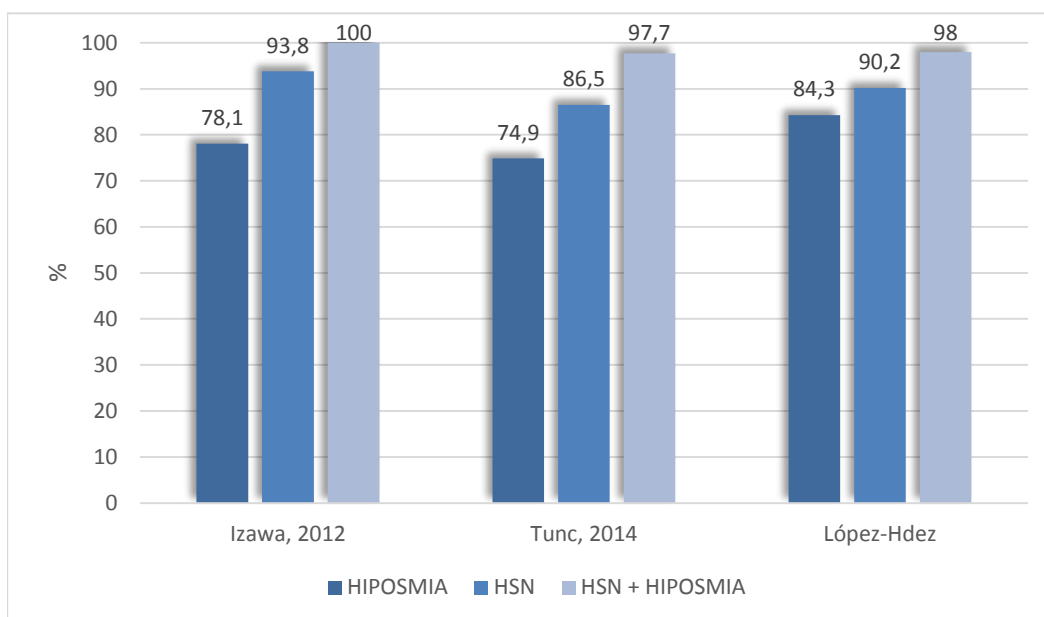


Gráfico 33. Valores de especificidad para la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia, de forma aislada y combinada, en varios estudios con pacientes con enfermedad de Parkinson y controles.

mediante OPSIT-J (test de identificación similar al SS-12 adaptado a la población japonesa) y gammagrafía miocárdica con MIBG en 33 pacientes con enfermedad de Parkinson frente a 32 controles. Resaltar en este caso las diferencias metodológicas al emplear como punto de corte para la hiperecogenicidad de la sustancia negra el valor de 0,16 cm² y emplear como test de olfacción el OPSIT-J, un test de identificación de 12 olores similar al SS-12, adaptado a la población japonesa. Además, el estudio gammagráfico no se realizó en los controles, por lo que no se disponen de los valores diagnósticos para este test. Pese a estas diferencias metodológicas, la combinación de hiperecogenicidad de la sustancia negra e hiposmia, también demostró que mejoraba los resultados en especificidad y valor predictivo positivo alcanzando un 100% en ambos casos.

En el segundo estudio,¹⁶¹ Tunc y colaboradores evaluaron la hiperecogenicidad de la sustancia negra (punto de corte 0,25 cm²) y la función olfatoria mediante el *Brief Smell Identification Test* en una cohorte poblacional de 630 sujetos que respondieron a un cuestionario postal enviado a 1375 sujetos. A esta población además se añadieron 90 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson procedentes de la consulta neurológica. De la población seleccionada,

un total de 283 sujetos conformaron tras la evaluación neurológica el grupo control sano y 106 sujetos el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson. La hiperecogenicidad de la sustancia negra tuvo unos valores de sensibilidad y especificidad del 76,6 y 86,5%, que en el caso de la hiposmia fueron de 68,1 y 74,9%. La presencia de ambos marcadores aumentó la especificidad al 97,7%, siendo la sensibilidad del 51,1%.

Pese a las diferencias metodológicas, todos estos datos demuestran que la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia son dos marcadores diagnósticos muy útiles en la enfermedad de Parkinson. La presencia de estos marcadores en fases muy precoces de la enfermedad, junto al bajo coste de su realización, la inocuidad y la elevada disponibilidad de ambas técnicas para su determinación, hacen que sean dos buenos candidatos para su aplicación en baterías diagnósticas de primera línea en la identificación de pacientes con riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson.

Además, hemos podido demostrar cómo la rentabilidad diagnóstica de estos dos marcadores aumenta todavía más si seleccionamos a los sujetos con menos de 70 años de edad. Este análisis no se ha realizado previamente por otros autores. En esta situación, la detección de hiperecogenicidad de sustancia negra en un sujeto aumenta en 124 veces el riesgo de estar enfermo, y en 64 veces en el caso de evidenciarse una hiposmia. Los valores de especificidad obtenidos en ambas circunstancias son del 93,9% y 96,9% respectivamente.

En esta situación, de sujetos con menos de 70 años, la utilización conjunta de ambos marcadores obtiene una especificidad del 100%, y un valor predictivo positivo del 100%, lo que convierte a esta combinación de marcadores en una muy buena aproximación diagnóstica para seleccionar sujetos con elevada probabilidad de tener una enfermedad de Parkinson. Esta mejoría en los valores diagnósticos se debe fundamentalmente al efecto negativo de la edad en la capacidad olfatoria de la población normal, lo que provoca importantes diferencias de prevalencia del marcador si agrupamos los sujetos por edad (punto de corte 70 años en nuestro caso). De manera que, aunque en el grupo de pacientes con enfermedad de

Parkinson, la frecuencia de hiposmia aumenta sólo dos puntos (del 66,6% al 68,4%) al subir al grupo de más de 70 años, en el caso de los controles el aumento es de 35 puntos (del 3% al 38%).

Por otro lado, en la discriminación de pacientes con enfermedad de Parkinson de controles sanos, observamos cómo la medición del diámetro del III ventrículo o la identificación de la hiperecogenicidad de la sustancia negra tienen escaso valor, debido a la baja prevalencia de estos marcadores en estos pacientes.

Aunque hemos demostrado que los valores de **diámetro de III ventrículo** son significativamente mayores en los pacientes con enfermedad de Parkinson respecto a los controles, al categorizar los pacientes en función del diámetro considerado normal para su edad, vemos que sólo ocurre en el 8,3% de los pacientes, frente a un 2% de los controles. La OR de este marcador para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es de 4,4, pero con un IC 95% de 0,4-44,2. Este resultado no es sorprendente puesto que en pacientes con enfermedad de Parkinson poco evolucionados, como es nuestro caso, con una media de 5,6 años de evolución y una puntuación media en la escala HY de 2, no es de esperar la presencia de atrofia cerebral a un nivel detectable ecográficamente por la dilatación del III ventrículo.

La correlación que hemos encontrado ha sido muy débil pero positiva con la gravedad de la enfermedad ($r=0,341$, $p<0,05$). Por tanto, es plausible que para pacientes más evolucionados, con más años de evolución de la enfermedad y mayor gravedad, la identificación de un diámetro aumentado del III ventrículo pueda ser un marcador de utilidad en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, como ya hemos comentado, en este contexto clínico es posible que el empleo de este o cualquier otro marcador tenga menos valor, puesto que las manifestaciones clínicas de la enfermedad estarán más desarrolladas y el diagnóstico en base a criterios clínicos más establecido.

Las características de nuestra población de sujetos con enfermedad de Parkinson no nos permiten obtener más conclusiones en este sentido y tendrán que

ser estudios poblacionales que incluyan pacientes en diferentes fases de la enfermedad y controles ajustados por edad y sexo los que aclaren si la determinación del diámetro del III ventrículo puede tener utilidad diagnóstica en fases más avanzadas. Algo similar nos ocurre con la hiperecogenicidad del núcleo lenticular, que no estaba presente en ninguno de los controles y sólo en uno de los pacientes con enfermedad de Parkinson (1,9%), por lo que su determinación tampoco aportaba rentabilidad diagnóstica a nuestra batería diagnóstica. Más adelante en la discusión, cuando hagamos referencia al diagnóstico diferencial frente a otras causas de parkinsonismo, retomaremos el papel de la dilatación del III ventrículo y la hiperecogenicidad del núcleo lenticular.

Estos resultados nos permiten concluir que ni la determinación del diámetro del III ventrículo ni la evidencia de hiperecogenicidad del núcleo lenticular son útiles para discriminar pacientes con enfermedad de Parkinson de sujetos controles.

7.2.2 Utilidad de los marcadores en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson respecto al grupo NO EP (temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos)

En esta parte del análisis, nuestro objetivo era evaluar nuevamente los marcadores diagnósticos ecográficos y olfatorio en la discriminación de los sujetos con enfermedad de Parkinson, pero en esta ocasión frente a un grupo de pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos. Todas ellas son enfermedades prevalentes en una consulta ambulatoria de neurología y cuyos signos y síntomas, como describiremos más adelante, pueden solaparse con los de la enfermedad de Parkinson. En el análisis de la asistencia neurológica ambulatoria que realizamos en la provincia de Alicante, el temblor esencial englobaba el 2,9% de los pacientes atendidos, y un 1% en el caso de los parkinsonismos inducidos por fármacos.¹ Es por tanto una situación frecuente que el clínico tenga que realizar un diagnóstico diferencial entre estas entidades.

Como desarrollaremos más adelante, existen estudios que han demostrado la utilidad de la ecografía transcraneal para el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad de Parkinson de aquellos con un parkinsonismo atípico (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema). Sin embargo, dada la baja prevalencia de estos pacientes en nuestras consultas de neurología, decidimos no incluirlos en nuestro estudio.

Al igual que en la diferenciación con los sujetos sanos, en la discriminación de los pacientes con enfermedad de Parkinson de aquellos con temblor esencial, parkinsonismo vascular o parkinsonismo inducido por fármacos, la **hiperecogenicidad de la sustancia negra** fue el marcador diagnóstico más útil. Su positividad aumentaba el riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson en 31 veces, con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 88%, un valor predictivo positivo del 85,7% y un valor predictivo negativo del 84,1%, valores que demuestran su utilidad diagnóstica en este contexto.

Por su parte, la evidencia de **hiposmia** según el test SS-12, aunque en menor medida, también demostraba ser útil en este escenario clínico. Nos ayudaba a discriminar entre los sujetos con enfermedad de Parkinson del resto con una sensibilidad del 67,5%, una especificidad del 66,7%, un valor predictivo positivo del 64,1% y un valor predictivo negativo del 70%, aumentando en 4 veces el riesgo de pertenecer al grupo de enfermedad de Parkinson cuando uno de los sujetos daba positivo en este marcador.

Dentro de este grupo de pacientes NO EP la mayoría no presentaba ninguno de los marcadores diagnósticos (69%). En los pocos casos en los que un sujeto de esta categoría presentaba algún marcador, lo hacía generalmente mostrando sólo uno (21,5%), y únicamente en un 9,5% de los casos, presentaba de forma combinada dos marcadores.

De esta manera, nuevamente la combinación de los dos marcadores principales, hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia, conseguía mejorar los

valores diagnósticos de nuestra batería diagnóstica aumentando la especificidad al 92,8% y el valor predictivo positivo al 85,7%.

Este hecho ya fue reflejado por Busse y colaboradores¹⁰ evaluando el valor de la combinación de hipercogenidad de sustancia negra (criterio $>0,24 \text{ cm}^2$), la alteración olfativa mediante SS-12 (criterio <8 aciertos) y la asimetría motora evaluada mediante UPDRS, en el diagnóstico diferencial entre 385 pacientes con enfermedad de Parkinson y 132 pacientes con otras causas de parkinsonismo, entre las que se englobaban temblor esencial, parkinsonismo atípico, parkinsonismo vascular y trastornos depresivos. Al igual que en nuestro caso, evidenciaron que el mejor marcador que ayudaba en esta diferenciación era la hipercogenidad de la sustancia negra, que ellos definieron con un punto de corte de $0,24 \text{ cm}^2$. En sus resultados evidenciaron igualmente que su uso combinado mejoraba de forma significativa la especificidad del diagnóstico. En concreto, la asociación de la alteración olfativa y la hipercogenidad de la sustancia negra obtenía unos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 66%, 89% y 95% respectivamente, en comparación con los valores para cada marcador independiente, que en el caso de la alteración olfativa fueron del 75%, 70% y 88%, y para la hipercogenidad de la sustancia negra del 90%, 63% y 88% respectivamente.

Al igual que hicimos en el apartado anterior, realizamos un agrupamiento de la población en función de la edad, con lo que observábamos nuevamente la mejora de la rentabilidad de nuestra batería diagnóstica, siendo más útil cuando la aplicábamos en el grupo de menor edad.

Este comportamiento diferencial en función de la edad, era nuevamente de mayor magnitud en el caso de la evaluación olfatoria, hasta el punto de que dejaba de tener significación estadística para discriminar entre ambas categorías de pacientes en el grupo de mayor edad (OR=2,1; IC 95% 0,6-7,7). El motivo es la elevada prevalencia con que la hiposmia aparece en ambas poblaciones dentro de este grupo de edad, siendo del 68,4% en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson y del 50% en el grupo no EP. Sin embargo, en el grupo de edad de menos

de 70 años, la detección de hiposmia significaba un aumento de riesgo de 11 veces de ser diagnosticado de enfermedad de Parkinson, con una especificidad del 85% y un valor predictivo positivo del 80% (ver gráfico 23).

Por su parte la hiperecogenicidad de la sustancia negra seguía siendo un marcador útil en el grupo de mayor edad, aunque nuevamente con valores diagnósticos más bajos que en el grupo de menor edad. Pese a que su prevalencia también aumentaba con la edad en la población no EP, la magnitud de este aumento era menor (de un 10% a un 13%), de manera que en la población de más de 70 años, la detección de hiperecogenicidad de la sustancia negra seguía identificando a los pacientes con enfermedad de Parkinson con cifras altas de sensibilidad, un 73,6%, y de especificidad, 86,3% (OR=17). Sin embargo era en el grupo más joven en el que su rentabilidad diagnóstica aumentaba de forma relevante, donde su positividad aumentaba en 72 veces el riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson, con una sensibilidad del 88,8%, especificidad del 90% y VPP del 88,8%.

En este grupo de edad de menos de 70 años, la positividad a los dos marcadores seleccionaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson con una especificidad del 95% y un valor predictivo positivo del 91%.

Por tanto, podemos concluir que en el proceso de diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson, la presencia combinada de hiperecogenicidad de la sustancia negra e hiposmia, nos ayuda a discriminar con elevada especificidad a estos pacientes de una población con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos. Esta validez diagnóstica era mayor en los grupos de menor edad (menos de 70 años).

Nuevamente comprobamos que la estrategia de combinar ambos marcadores nos permite seleccionar con elevada fiabilidad a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, y esto ocurre para ambos grupos de edad. Pese a que, como era de esperar, las sensibilidades bajan al usar el test combinado,

las especificidades aumentaban al 95% y 91%, y los valores predictivos positivos al 91% y 80% en los grupos de menos y más de 70 años respectivamente.

7.2.2.1 Diagnóstico diferencial respecto al temblor esencial.

El temblor esencial es una enfermedad muy frecuente, caracterizada la presencia de un temblor postural, predominantemente en miembros superiores, y con un curso clínico benigno. Su etiología es desconocida y el diagnóstico está basado en criterios clínicos, no conociéndose en la actualidad ningún marcador que ayude en el diagnóstico.

Sin embargo, existen ciertas evidencias epidemiológicas, clínicas, genéticas y de imagen, que interrelacionan el temblor esencial con la enfermedad de Parkinson, lo que hace que el diagnóstico diferencial entre ambos procesos sea de gran interés.¹⁷⁹ Por ejemplo, en el estudio poblacional español NEDICES se describió un mayor riesgo de diagnóstico de enfermedad de Parkinson en aquellos pacientes previamente diagnosticados de temblor esencial (riesgo relativo de 3,5).¹⁴⁴

Como hemos descrito, el diagnóstico de ambas enfermedades está basado en criterios clínicos, y frecuentemente ambas entidades comparten manifestaciones, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. De manera que en un paciente con temblor esencial puede encontrarse temblor de reposo hasta en un 20% de los casos, así como síntomas motores leves tipo enlentecimiento y rigidez. Y por otro lado, los pacientes con enfermedad de Parkinson también pueden presentar con frecuencia temblor postural.¹⁷⁹

En consecuencia, la posibilidad de diagnosticar una enfermedad de Parkinson en un paciente con un diagnóstico previo de temblor esencial supone un reto para el clínico y un drástico cambio de pronóstico y terapéutico para el paciente, por lo que el desarrollo de marcadores diagnósticos que nos ayuden en este proceso son de gran importancia.

Como puede verse en la tabla 22, nuestros resultados son congruentes con la mayoría de los estudios que han analizado la frecuencia de la hiperecogenicidad

de la sustancia negra en los sujetos con temblor esencial y que han mostrado unas cifras similares o incluso menores a las observadas en los controles sanos.^{109,110,113,143} Sólo un estudio evidenció valores netamente superiores de hiperecogenicidad de sustancia negra en el grupo de pacientes con temblor esencial frente al grupo control (16% y 3% respectivamente).¹²⁰ Nuestros valores medios de área de sustancia negra fueron de 0,12 cm² en el grupo de temblor esencial y de 0,15 cm² en los controles (p= n.s.). Tampoco la frecuencia de hiperecogenicidad de sustancia negra mostró diferencias significativas (9,8% y 9,3% respectivamente).

Nuestros resultados, en línea con la evidencia previa, indican que el análisis de la sustancia negra mediante ecografía transcraneal es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.

Tabla 22. Estudios de hiperecogenicidad de la sustancia negra en pacientes con temblor esencial. (se incluyen nuestros datos)

Estudio	Equipo	Punto Corte (cm ²)	Controles	TE	EP
Budisic, 2009	Aloka	0,20	7/70 (10%)	4/30 (13%)	73/80 (91%)
Doepf, 2008	Siemens	0,20	5/50 (10%)	2/25 (8%)	36/45 (78%)
Okawa, 2007	Toshiba	Visual	1/15 (7%)	0/13 (0%)	52/63 (83%)
Stockner, 2007	General Electric	0,24	3/100 (3%)	7/44(16%)	75/100 (75%)
Luo, 2012	General Electric	Visual	11/110 (10%)	4/30 (13%)	88/110 (80%)
Chen, 2012	Esaote	0,20	-	4/26 (15,4%)	18/37 (48,6%)
López-Hdez	Siemens	0,25	5/51 (9,8%)	4/43 (9,3%)	35/45 (77,8%)

Respecto al diámetro del III ventrículo, sólo en los estudios de Budisic y Luo se han descrito sus valores en los pacientes con temblor esencial, sin encontrarse diferencias respecto al grupo control ni a los pacientes con enfermedad de Parkinson. En nuestro caso sí encontramos que los valores son mayores que en el grupo control (6 mm frente a 4,28mm; p<0,05), resultado que creemos puede deberse a la diferencia de edad de los sujetos (67 años frente a 61 años). El empleo

de este marcador, al igual que el de la hiperecogenicidad del núcleo lenticular, que sólo se identificó en un paciente, no ha sido útil en el diagnóstico diferencial respecto a la enfermedad de Parkinson.

Respecto a los resultados en los estudios olfatorios de los pacientes con temblor esencial, la mayoría de los estudios ofrecen la misma conclusión: las puntuaciones en los test psicométricos son similares entre los sujetos con temblor esencial y una muestra de controles ajustados por edad y sexo (ver tabla 23).^{62,63,180,181} Sólo en un estudio⁶¹ se describió una leve diferencia entre las puntuaciones UPSIT de 37 sujetos con temblor esencial y controles. Las puntuaciones medias fueron de 29 y 31,9 respectivamente, y se redujeron cuando en otro trabajo posterior aumentaron el número de pacientes reclutados.¹⁸⁰

Nuestros resultados tampoco evidencian diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con temblor esencial, con puntuaciones medias en el SS-12 de 9,6 y 9 aciertos respectivamente.

Tabla 23. Estudios de función olfatoria en pacientes con temblor esencial (se incluyen nuestros datos).

Estudio	Test	Punto Corte	Frecuencias de hiposmia		
			Controles	TE	EP
Applegate, 2005	UPSIT	25	9/92 (9,8%)	17/87 (19,5%)	-
Chen, 2012	SS-16	9,5	-	1/26 (3,8%)	23/37 (62,2%)
López-Hernández	SS-12	8	8/51 (15,7%)	9/35 (25,7%)	30/42 (71,4%)

Por tanto, podemos concluir que tanto la hiperecogenicidad de la sustancia negra como la detección de hiposmia son dos marcadores útiles para diferenciar a los sujetos con enfermedad de Parkinson de aquellos con temblor esencial.

En este trabajo no hemos analizado de forma independiente los resultados del análisis combinado de los pacientes con temblor esencial frente a los de los

pacientes con enfermedad de Parkinson. Nuestro objetivo era considerar como grupo a todos estos pacientes NO EP y así analizar el valor diagnóstico de estos marcadores para discriminarlos de la enfermedad de Parkinson, evitando más subanálisis de subgrupos que dilataría este trabajo y lo desviaría de nuestra principal línea. Además, este análisis ya lo realizamos y publicamos recientemente,¹¹⁴ con pacientes posteriormente incluidos en este trabajo.

Empleando la misma metodología evaluamos a 21 pacientes con temblor esencial y 30 con enfermedad de Parkinson. Los resultados se detallan en la tabla 24. Sólo otro trabajo en la literatura, realizado en China por Chen y colaboradores,¹⁷⁸ analizan este mismo aspecto y comparan 37 pacientes con enfermedad de Parkinson y 26 con temblor esencial. Pese a las diferencias en resultados para cada uno de los marcadores, sobretodo en la evaluación olfatoria,

Tabla 24. Características demográficas y resultados de especificidad para la hipercogenidad de sustancia negra e hiposmia en estudios de pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor esencial.

	Chen, 2012	López-Hdez, 2014
Pacientes		
EP (n/edad media)	37 / 64 años	30 / 70 años
TE (n/edad media)	26 / 59 años	21 / 67 años
Estudio ecográfico		
Equipo	Esaote	Siemens
Punto de corte	0,20 cm ²	0,24 cm ²
Estudio olfatorio		
Test	SS-16	SS-12
Punto de corte	9,5 aciertos	8 aciertos
Especificidad de cada marcador para diagnóstico de EP		
HSN	84,6%	90,5%
HIPOSMIA	96,2%	66,7%
HSN+HIPOSMIA	100%	100%

las conclusiones son similares, obteniéndose un aumento de la especificidad al combinar ambos marcadores, que en los dos trabajos alcanzó el 100%.

Queda por dilucidar, y nos parece una interesante línea de investigación, si la presencia de estos marcadores en un sujeto diagnosticado de temblor esencial nos puede ayudar a identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar de forma concomitante una enfermedad de Parkinson. Esta hipótesis se basaría en que ambos marcadores estarían identificando alteraciones que no forman parte de la etiopatogenia del temblor esencial, y quizás esta sea la explicación de porqué algunos autores hayan encontrado mayores prevalencias de hipercogenidad de sustancia negra y de hiposmia en estos pacientes en comparación con el grupo control. En este sentido, queremos resaltar algunos de nuestros resultados que consideramos pueden apoyar esta teoría. Aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas, en nuestra población de pacientes con temblor esencial describimos un 25,7% con hiposmia, frente a un 15,7% de los controles. Igualmente, no ocurriendo en ninguno de los controles, en 4 pacientes (9,6%) de nuestra población de temblor esencial presentaban una combinación de los dos marcadores. El seguimiento prospectivo de estos pacientes en series más numerosas ayudará a dilucidar este interesante reto diagnóstico.

7.2.2.2 Diagnóstico diferencial respecto al parkinsonismo vascular.

Desde el punto de vista neuropatológico, el parkinsonismo vascular se define por la presencia de un parkinsonismo asociado a lesiones cerebrovasculares y en ausencia de patología por cuerpos de Lewy o cualquier otro proceso neurodegenerativo.¹⁵³ Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre el parkinsonismo vascular y la enfermedad de Parkinson no siempre es fácil. Clínicamente pueden tener presentaciones indistinguibles. En la serie con necropsia de 100 pacientes clínicamente diagnosticados de enfermedad de Parkinson, un 76% tenían un diagnóstico alternativo. De estos 24 pacientes, 3 tenían lesiones cerebrovasculares como única patología subyacente.² Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden presentar lesiones cerebrovasculares asociadas, y

no siempre la presencia de lesiones vasculares en los ganglios basales ocasiona un parkinsonismo.⁶⁴

Como podemos ver en la tabla 25, disponemos de pocos estudios de **función olfatoria** que hayan incluido pacientes con diagnóstico de parkinsonismo vascular.

Tabla 25. Estudios de función olfatoria en pacientes con parkinsonismo vascular (se incluyen nuestros datos, además de los resultados en controles y EP en caso de estar disponibles).

Estudio	N (edad media)	Test	Punto corte	Hiposmia (%)		
				PKV	Controles	EP
Katzenschlager, 2004	14 (74)	UPSIT	Según edad y sexo	28,6%	25,9%	-
Busse, 2012	50 (-)	SS-12	<8	58%	-	75%
López-Hernández	7 (80)	SS-12	<8	71,4%	15,7%	71,4%

En el estudio realizado por Katzenschlager y colaboradores⁶⁴ las puntuaciones UPSIT de los pacientes con parkinsonismo vascular no se diferenciaban significativamente de las obtenidas en los controles de similar edad, por lo que concluyen que la evaluación olfatoria puede ser una herramienta diagnóstica útil para diferenciarlos de los sujetos con enfermedad de Parkinson. Para la definición de hiposmia emplearon un criterio ajustado a edad y sexo. Sin embargo, Busse y colaboradores,¹⁰ definiendo la hiposmia con un criterio absoluto de menos de 8 aciertos en el SS-12, clasificaron como hiposmicos al 58% de los pacientes de su cohorte con diagnóstico de parkinsonismo vascular, discretamente inferior a la frecuencia que hallaron en los pacientes con enfermedad de Parkinson (75%). En nuestro caso y usando el mismo test y el mismo punto de corte que en el caso anterior, la frecuencia de hiposmia ha sido la misma en estas dos categorías (71,4%).

Varias diferencias metodológicas pueden estar dificultando la comparación (selección de la muestra, test empleado, punto de corte, edad). Entre todas ellas

consideramos que la interrelación entre la edad de la muestra y el criterio de olfacción seleccionado tiene un papel fundamental. Ya hemos descrito cómo con la edad se va produciendo un progresivo deterioro de la función olfatoria, y cómo a mayor edad del grupo, el test olfatorio tiene menor especificidad para discriminar a los sujetos con enfermedad de Parkinson del resto. En nuestra población de pacientes no EP, la frecuencia de hiposmia aumentaba del 15 al 50% al agruparlos en menos y más de 70 años respectivamente. La dificultad que tenemos en los pacientes con parkinsonismo vascular es que van a presentar normalmente edades medias altas, y generalmente superiores a los del grupo de enfermos de Parkinson (en nuestro caso 80 años frente a 70 años), y por tanto, va a ser más frecuente encontrar caídas de puntuación en olfato asociadas a la edad y no a la existencia de un proceso neurodegenerativo.

Una posible solución para aumentar la rentabilidad diagnóstica de los test olfatorios en esta población podría ser el empleo de criterios normativos, ajustados a edad y sexo, para la definición de hiposmia. Busse y colaboradores contrastaron este criterio frente al valor absoluto de menos de 8 aciertos y los resultados en sensibilidad y especificidad no mejoraron. Empleando el normograma, la frecuencia de hiposmia en la población de enfermos de Parkinson y parkinsonismo vascular fue de 66% y 44% respectivamente. En el caso de emplear el criterio absoluto (SS-12 <8 aciertos) los resultados obtenidos fueron 75% y 58% respectivamente. En nuestro caso y de forma muy similar al estudio de Busse, en los pacientes con enfermedad de Parkinson la frecuencia de hiposmia bajó del 71,4% al 61,9% al pasar del criterio absoluto (SS-12 <8) al criterio según normograma.

Estudios futuros tendrán que definir la mejor estrategia para la evaluación olfatoria en estos pacientes con parkinsonismo vascular, con el fin de discriminar mejor a aquellos sujetos en los que la pérdida olfatoria está más en relación con un posible proceso neurodegenerativo que con la edad.

Respecto a la utilidad de los **marcadores ecográficos** en el diagnóstico diferencial del parkinsonismo vascular y la enfermedad de Parkinson, los pocos estudios al respecto indican que la hiperecogenicidad de la sustancia negra puede

ser un marcador útil y aplicable, ya que se encuentra en los pacientes con parkinsonismo vascular con frecuencias similares a los controles y muy por debajo de las descritas en los pacientes con enfermedad de Parkinson.^{10,145} En la tabla 26 se muestran los principales resultados de estos estudios. Nuevamente en este caso podemos tener una influencia negativa de la edad en la utilidad de este marcador. Debido a la edad más avanzada de este grupo de pacientes y a la conocida mayor prevalencia de hiperecogenicidad de la sustancia negra en edades avanzadas,^{132,145} el valor diagnóstico de este hallazgo puede ser menor. De hecho, la frecuencia de hiperecogenicidad de sustancia negra que obtenemos en nuestra población de parkinsonismo vascular, con 80 años de media, es de un 22,2%, similar a la que se describe en ancianos sanos mayores de 80 años.¹³² Por otro lado, nuestros resultados también corroboran el incremento del área de la sustancia negra con la edad.

Tabla 26. Estudios de ecografía transcraneal en pacientes con parkinsonismo vascular (se incluyen nuestros datos, y en caso de disponerse, de los datos de controles y enfermos de Parkinson).

Estudio	Equipo	Punto corte, cm2	PKV		EP		Controles	
			N (edad media)	HSN	N (edad media)	HSN	N (edad media)	HSN
Tsai,2007	Philips	0,24	30 (73 a)	20%	80 (69 a)	83,8%	60 (68 a)	-
Busse, 2012	Siemens	0,24	20 (-)	42%	334 (65 a)	90%	-	-
López-Hernández	Siemens	0,25	9 (80 a)	22,2%	45(70 a)	77,8%	51 (61 a)	9,8%

Por tanto, en los pacientes con parkinsonismo y lesiones cerebrovasculares, la evaluación de la hiperecogenicidad de la sustancia negra parece ser un marcador de gran utilidad, cuya positividad tiene que hacernos pensar en la posibilidad de una enfermedad de Parkinson, teniendo en cuenta que la edad avanzada puede disminuir nuestra especificidad.

Nuevamente en este contexto, el **estudio combinado** de varios marcadores puede mejorar la especificidad de nuestro diagnóstico. De los pacientes con parkinsonismo vascular, un 60% tenían alguno de los marcadores presentes, pero ninguno de ellos tenía más de uno positivos.

Un aspecto interesante bajo nuestro punto de vista y del que no hemos encontrado literatura publicada, era si las alteraciones del diámetro del III ventrículo podían ayudar en este proceso diferencial. Sabemos que las pequeñas lesiones isquémicas de los ganglios basales asociadas al parkinsonismo vascular no son visibles con la ecografía transcraneal.¹⁴⁵ Sin embargo, quizás la atrofia y la secundaria dilatación del III ventrículo si podrían ser detectadas, y puesto que ya hemos descrito que en los sujetos con enfermedad de Parkinson no detectamos de forma significativa esta dilatación, al menos en sus fases iniciales, este marcador podría tener utilidad en su diagnóstico diferencial.

Aunque nuestro estudio presenta algunas limitaciones que impiden obtener datos concluyentes en este sentido, fundamentalmente por el bajo número de pacientes y la ausencia de un grupo control ajustado por edad, queremos resaltar algunos resultados. Aunque ni el análisis comparativo del diámetro del III ventrículo entre las diferentes categorías diagnósticas (excluyendo los controles) ni las frecuencias de dilatación del III ventrículo ofrecen diferencias significativas, nos parece relevante resaltar que los sujetos con parkinsonismo vascular destacaran del resto con 7,95 mm de media, y una baja desviación media de 1,81, lo que muestra una tendencia a presentar valores más elevados (ver tabla 26).

Por último, nuevamente la hiperecogenicidad del núcleo lenticular, como era de esperar, no aportó más utilidad diagnóstica a nuestro estudio, no estando presente en ninguno de los pacientes con parkinsonismo vascular.

Como conclusión, consideramos que otros estudios más numerosos tendrán que aportar más evidencia sobre la posibilidad de que una dilatación del III ventrículo ayude en el diagnóstico diferencial entre sujetos con enfermedad de Parkinson precoz, donde la atrofia esperable es mínima, y sujetos con lesiones

cerebrovasculares como causa de su parkinsonismo. En este sentido, la combinación con otras variables de fácil aplicación en el ámbito ambulatorio y de bajo coste, como la ausencia de hiperecogenicidad de sustancia negra e hiposmia, podrían aumentar considerablemente la especificidad de nuestro diagnóstico, disminuyendo la posibilidad de falsos positivos asociados a la edad, y ayudándonos a identificar a los sujetos con alto riesgo de padecer una enfermedad de Parkinson.

7.2.2.3 Diagnóstico diferencial respecto al parkinsonismo inducido por fármacos.

El parkinsonismo inducido por fármacos es la segunda causa de parkinsonismo en el mundo occidental,¹⁸² y su diagnóstico diferencial de los sujetos que padecen enfermedad de Parkinson es un reto para el clínico. Las implicaciones terapéuticas y pronósticas difieren totalmente, considerando que el paciente con un parkinsonismo inducido por fármacos no presente una enfermedad neurodegenerativa y que en caso de poder retirarse la medicación causante se resolverá completamente la clínica. Sin embargo esta circunstancia no siempre ocurre, y tenemos cada vez más evidencia de que algunos pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos, en realidad presentan un parkinsonismo neurodegenerativo que ha sido desenmascarado por el fármaco y que por tanto, no tendrá el mismo pronóstico favorable que los casos “puros”. Estos pacientes suelen definirse como parkinsonismos subclínicos exacerbados por fármacos. El reconocimiento precoz de estos pacientes supone un apasionante reto diagnóstico para el clínico.

Pero la demora, en ocasiones de meses, necesaria para la resolución de la clínica tras la suspensión del fármaco y la posibilidad de que los pacientes puedan presentar una sintomatología clínica indistinguible a los pacientes con enfermedad de Parkinson dificultan este proceso diagnóstico, especialmente en las fases iniciales.

De las herramientas diagnósticas que disponemos, es sin duda la neuroimagen funcional (DATSCAN) la que ha aportado mayor evidencia a favor de

su utilidad para diferenciar los dos procesos, así como para identificar aquellos sujetos en los que el fármaco sólo ha desenmascarado una enfermedad de Parkinson subyacente, presentando una anormal captación del transportador de dopamina.¹⁸³ Pero el coste, accesibilidad y molestias para el paciente de estas técnicas de medicina nuclear hacen que el desarrollo de otras técnicas menos costosas y accesibles sea necesario. A nivel teórico y a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson, los diferentes mecanismos etiopatogénicos implicados en el parkinsonismo inducido por fármacos harían poco esperable el hallazgo de hiposmia o de hiperecogenicidad de sustancia negra en estos pacientes.

En este sentido, los pocos estudios realizados con **ecografía** tienen la principal limitación del bajo número de pacientes y los resultados son poco concluyentes para poder ser empleados en este diagnóstico diferencial.^{125,146,176,184-186} Nuestros resultados, muy discretos también por el bajo número de pacientes reclutados, siguen la tendencia de los autores mencionados. Globalmente se considera que, aunque la presencia de hiperecogenicidad de sustancia negra apoya el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, su utilidad para diferenciar a los sujetos con parkinsonismo inducido por fármacos puro de aquellos con formas subclínicas exacerbadas por el fármaco es menor. En este sentido se necesitarán estudios futuros con más número de pacientes incluidos y con mayor tiempo de seguimiento para alcanzar un mayor conocimiento de su utilidad diagnóstica en este contexto. Estos estudios tendrán que resolver la elevada tasa de ventanas temporales nulas que se describen en estas poblaciones, asociada a la elevada prevalencia de sexo femenino y edad avanzada. En nuestro estudio tuvimos un 25% de exclusión por ausencia de ventana temporal. En la serie de Olivares Romero¹⁴⁶ esto ocurrió en un 30% de los casos.

De los estudios evaluando síntomas no motores, aunque algunos trabajos han analizado cognición, alteraciones urinarias y del sueño,¹⁸⁷ es la **evaluación olfativa** la que acumula una mayor evidencia en su utilidad para diferenciar los pacientes con enfermedad de Parkinson de aquellos con un parkinsonismo inducido por fármacos. Varios autores describen puntuaciones en test olfatorios similares a las

obtenidas en los controles, al igual que en nuestro caso, y significativamente mayores que en los sujetos con enfermedad de Parkinson.⁶⁵⁻⁶⁷

Existe una limitada evidencia a favor de que la presencia de estos marcadores puede ayudar a identificar, entre todos los sujetos que desarrollan un parkinsonismo inducido por fármacos, a aquellos con un proceso neurodegenerativo de base que se ha desenmascarado por el bloqueo del receptor de dopamina que ha producido por el fármaco.

Bovi y colaboradores⁶⁶ compararon 16 pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos, 13 pacientes con enfermedad de Parkinson y 19 controles ajustados por sexo y edad. Además de la función olfatoria, se evaluó la captación del transportador de dopamina mediante SPECT 123I-FP-CIT. Sólo aquellos sujetos con parkinsonismo inducido por fármacos que presentaban una recaptación patológica del putamen en el SPECT (al igual que en los sujetos con enfermedad de Parkinson), presentaron puntuaciones anormales en la evaluación olfatoria.

Hallazgos similares se describen en el estudio de Krüger y colaboradores¹⁸⁸ en pacientes depresivos con toma de neurolépticos. En aquellos que presentaban síntomas extrapiramidales asociados, encontraron menores puntuaciones en los test olfatorios respecto a los que no tenían estos síntomas. Los resultados de estos dos últimos estudios sugieren que posiblemente la presencia de hiposmia en los sujetos con parkinsonismo inducido por fármacos pueda ayudar a identificar aquellos en los que realmente se trata de un parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos.

En el caso de los marcadores ecográficos, sólo el estudio de Oliveras y colaboradores evaluó este aspecto en 20 pacientes seguidos durante 6 meses, y aunque la hiperecogenicidad de la sustancia negra se encontró con menos frecuencia en los parkinsonismos iatrogénicos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Si la combinación de ambos marcadores, olfatorios y ecográficos, mejora la diferenciación entre estas dos entidades, es un aspecto que no había sido analizado

previamente por ningún autor. Aunque tenemos la limitación de que sólo en 6 pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos disponíamos de ambos marcadores, creemos relevante destacar que ninguno de ellos era positivo para los dos. Consideramos bastante probable que dentro de esta categoría diagnóstica la presencia combinada de ambos marcadores seleccione, como hemos visto previamente en otros contextos, a los pacientes con elevado riesgo de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson, en los que quizás el fármaco sólo ha desenmascarado el déficit dopaminérgico central. Creemos por tanto que estudios futuros que aúnen el poder diagnóstico de ambos marcadores están garantizados para poder dilucidar si la positividad combinada de estos marcadores ayuda a discriminar a los pacientes con parkinsonismos subclínicos exacerbados por fármacos de aquellos con un puro parkinsonismo iatrogénico.



7.3 UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA TRANSCRANEAL Y LA EVALUACIÓN OLFATORIA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SUJETOS CON TEMBLOR / PARKINSONISMO DE ETIOLOGÍA NO FILIADA

En la última fase de nuestro estudio aplicamos esta batería diagnóstica, la ecografía transcraneal y la evaluación olfatoria mediante el SS-12, a una cohorte de pacientes que acudían por primera vez a la consulta ambulatoria de neurología por temblor o parkinsonismo de etiología no filiada, con el objetivo de evaluar su utilidad diagnóstica en la identificación de los pacientes que en el seguimiento evolutivo acabarán siendo diagnosticados de enfermedad de Parkinson.

Según nuestro criterio, este es el escenario clínico en el que consideramos que estas pruebas tienen su principal utilidad. Ya hemos discutido la evidencia existente sobre la utilidad de estos marcadores en diferenciar a los pacientes ya diagnosticados de enfermedad de Parkinson de pacientes ya diagnosticados de otros trastornos o que conocemos que son sanos. En muchas ocasiones, las diferentes manifestaciones clínicas, distinta evolución y respuesta al tratamiento que los pacientes habrán experimentado en el tiempo de evolución de su enfermedad, serán suficientes para que el clínico albergue pocas dudas diagnósticas, y por tanto, no necesite de pruebas complementarias. Los datos de estos estudios en fases más avanzadas de la enfermedad no pueden ser extrapolados a lo que ocurrirá en las fases más precoces. Y es en esta situación clínica, cuando las manifestaciones clínicas de la enfermedad todavía no están plenamente desarrolladas, en la que el clínico tiene ante sí un verdadero reto diagnóstico. De manera que consideramos que en esta situación, desarrollada generalmente en la consulta ambulatoria de neurología, es en donde la aplicación de técnicas diagnósticas objetivas y accesibles pueden facilitar en gran medida el precoz y correcto diagnóstico de nuestros pacientes.

En nuestro trabajo demostramos que la presencia combinada de hipercogenidad de sustancia negra e hiposmia en un sujeto que consulta a nivel ambulatorio por un cuadro de temblor o parkinsonismo de causa no filiada,

discrimina a los pacientes que serán diagnosticados de una enfermedad de Parkinson de otros trastornos con una elevada especificidad.

En nuestra población, si un sujeto tenía ambos marcadores positivos en la visita basal, tenía 18 veces más riesgo de ser diagnosticado de una enfermedad de Parkinson que de cualquier otro proceso. Pese a presentar una sensibilidad baja (33%), la combinación de ambos marcadores presentaba una elevada especificidad (97,2%) y valor predictivo positivo (87,5%), lo que permitiría seleccionar con bastante fiabilidad a pacientes con elevado riesgo de enfermedad de Parkinson. Estos pacientes, una vez seleccionados, podrían ser entonces candidatos a derivación a consultas o centros especializados, para la realización del seguimiento clínico y exploraciones complementarias que se consideren oportunas. Igualmente, puede permitir la identificación de pacientes con enfermedad de Parkinson en fases muy precoces, lo que puede ayudarnos a conocer mejor la evolución de la enfermedad y posibilitar la instauración precoz de terapias, que quizás en estas fases pueda modificar el curso de la enfermedad.

Hemos demostrado además que ambos marcadores pueden ser fácilmente aplicados por el neurólogo clínico en la consulta ambulatoria, con un bajo coste, en poco tiempo y de forma inocua para el paciente. Este aspecto nos parece fundamental y creemos que le aporta un valor añadido a esta batería diagnóstica frente a la evaluación de otros marcadores, como la disfunción dopaminérgica central mediante PET o SPECT, que generalmente precisará de la derivación del paciente a otro centro o servicio, un tiempo añadido de demora, además de los inconvenientes intrínsecos de la técnica (coste elevado, dificultades en interpretación de resultados, radiación, molestias para el paciente y familia).

7.3.1 Utilidad de la evaluación olfatoria.

De todos los marcadores evaluados en nuestro estudio, el que presenta un mayor valor diagnóstico de forma aislada para el diagnóstico diferencial de estos pacientes con temblor o parkinsonismo no filiado ha sido la evaluación olfatoria. La presencia de hiposmia, definida por una puntuación menor de 8 aciertos en el test

SS-12, discriminaba a los pacientes que serían diagnosticados de enfermedad de Parkinson de los demás con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 71,4%, 78,3% y 65,2% respectivamente, con una OR de 9 (IC 95% 2,6-30,9).

La frecuencia de hiposmia que obtenemos en los pacientes finalmente diagnosticados de enfermedad de Parkinson es exactamente la misma que obtuvimos en esta categoría de pacientes dentro del análisis de casos y controles, un 77,8%. Este dato apoya la evidencia previa ya discutida de que la alteración olfatoria es muy precoz en el desarrollo de la enfermedad, y se mantiene bastante estable.

Esta sensibilidad que presenta la hiposmia para identificar precozmente a los sujetos que serán diagnosticados de enfermedad de Parkinson ha podido ser comparada en un estudio prospectivo con la sensibilidad del DATSCAN.³⁶ Con un diseño similar a nuestra fase de cohortes, estos autores siguieron a 73 sujetos con un parkinsonismo precoz durante un período medio de 15 meses, tras el cual los pacientes fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson u otro diagnóstico en base a los criterios clínicos. Basalmente se les aplicaba una evaluación olfatoria con el test UPSIT, y un estudio DATSCAN. Sorprendentemente, las sensibilidades de ambas técnicas no fueron diferentes para la identificación de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, por lo que los autores concluyen que dadas las ventajas de accesibilidad, coste y rapidez, la evaluación olfatoria sería un buen método diagnóstico inicial en los pacientes con parkinsonismo para identificar aquellos con riesgo de enfermedad de Parkinson.

La utilidad de este marcador en las fases más precoces de la enfermedad de Parkinson, incluso en ausencia de ninguna sintomatología motora, ha quedado reflejada en varios estudios prospectivos en pacientes con hiposmia. En un estudio longitudinal a 5 años en 361 sujetos sanos, familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson, se evaluó básicamente la función olfatoria, y en aquellos en los que estaba alterada, se completó el estudio con un DATSCAN.¹⁸⁹ Todos los sujetos que desarrollaron síntomas parkinsonianos (6/361), presentaron

hiposmia en el estudio inicial. Este marcador condicionó un riesgo del 12,5% de desarrollar la enfermedad de Parkinson en 5 años. En el *Honolulu-Asia Aging Study*⁸ se siguió prospectivamente una cohorte de 2267 hombres sin síntomas de enfermedad de Parkinson ni de demencia en la valoración inicial, con edades comprendidas entre los 71 y 95 años, en la que a todos se les realizó una evaluación olfatoria. Durante el período de seguimiento, un total de 35 sujetos fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson. Las puntuaciones bajas en función olfatoria en la valoración inicial se asociaron con un riesgo mayor y significativo de ser diagnosticado de enfermedad de Parkinson en los 4 años siguientes (OR: 5,2 IC95% 1,5-25).

En nuestro trabajo, al agrupar a los pacientes por edad, pudimos comprobar cómo la fiabilidad del test como marcador de riesgo de enfermedad de Parkinson era mucho mayor en los grupos de menor edad. Ya se ha descrito previamente el progresivo deterioro olfatorio asociado a la edad, que conllevará inevitablemente una menor especificidad conforme los grupos de edad que comparemos sean mayores. De esta manera, la OR para discriminar a los sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson del resto aumentaba de 5,0 a 22,8 al pasar del grupo de edad de más de 70 años al de menos de 70 años. Estos resultados tienen una implicación práctica muy relevante, puesto que su mayor valor diagnóstico lo presenta en los grupos de edad donde más va a ser necesario. Y es que aunque sabemos que la enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia que va aumentando con la edad, la mayoría de los estudios apuntan a que en la 7ª década de la vida es cuando se realiza el diagnóstico en la mayor parte de los casos.¹²

7.3.2 Utilidad de la ecografía transcraneal.

En comparación con la hiposmia, la evaluación aislada de la hiperecogenicidad de la sustancia negra obtuvo mejores valores de especificidad (81%), pero con menor sensibilidad (52,3%), por lo que obtenía unos valores más modestos como marcador de riesgo de que un sujeto fuera diagnosticado de enfermedad de Parkinson (OR: 4,7; IC 95%: 1,43-15,45).

Al igual que en el caso anterior, la evaluación del **diámetro del III ventrículo** aportó poco valor en este proceso diferencial. Esta conclusión era esperable, puesto que nos encontramos teóricamente con sujetos en fases precoces de la enfermedad dónde es poco previsible el hallazgo de una dilatación del III ventrículo. Sin embargo, dada la facilidad en la obtención de este marcador, de menor complejidad que la evaluación del área de la sustancia negra, y la escasa información de que se disponía en series prospectivas a este respecto, se decidió evaluarla. El valor medio obtenido fue de 5,7 mm, y las diferencias entre los grupos según el diagnóstico alcanzado (EP: 5,66 mm y NO EP: 5,61 mm) no fueron significativas.

Lo mismo ocurrió con la evaluación de la **hiperecogenicidad del núcleo lenticular**, que se identificó en 10 sujetos. Aunque obtuvimos diferencias entre los sujetos que presentaron esta hiperecogenicidad en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson (14%) y el grupo NO EP (18,9%), éstas no alcanzaron rango significativo.

En el grupo NO EP, los pacientes que presentaron este marcador positivo fueron el único sujeto diagnosticado de parálisis supranuclear progresiva, el que presentaba hidrocefalia, uno de los casos de temblor esencial, un paciente con parkinsonismo vascular y 3 casos en el grupo de parkinsonismo no filiado.

El único paciente de nuestra cohorte que se diagnosticó de un parkinsonismo atípico, concretamente de parálisis supranuclear progresiva, presentaba este marcador positivo, junto a normalidad del área de la sustancia negra (derecha 0,05 e izquierda 0,13 cm²), y un diámetro aumentado del III ventrículo (9,5 mm), todo ello compatible con lo descrito en estos pacientes.

Los autores que han investigado en poblaciones más amplias de pacientes con enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo, describen elevadas frecuencias de este marcador, la hiperecogenicidad del núcleo lenticular, en los sujetos con parálisis supranuclear progresiva (PSP) y atrofia multisistema tipo parkinsonismo (AMS-p).^{107,113,131} Sin embargo, nuevamente nos encontramos con que la baja especificidad del uso aislado de un marcador puede limitar su

rentabilidad diagnóstica. Y es que este marcador aparece también en otras causas de parkinsonismo. En un estudio se describió en el 19% de los pacientes con enfermedad de Parkinson de menos de 60 años, ascendiendo al 30% en el grupo de más de 60 años.¹³¹ En la serie prospectiva de Gaenslen y colaboradores,¹⁴⁸ la hiperecogenicidad del núcleo lenticular estaba presente en el 75% de los sujetos con diagnóstico de parkinsonismo atípico, pero también en el 36% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y en el 25% de los que finalmente no tuvieron ningún cuadro de parkinsonismo.

Por este motivo, Walter y colaboradores analizaron el valor combinado de la hiperecogenicidad del núcleo lenticular junto a la ausencia de la hiperecogenicidad de la sustancia negra en el diagnóstico diferencial de los sujetos con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo atípico, obteniendo un valor predictivo positivo del 96% para el diagnóstico de AMS-P y PSP.¹²² En base a esta evidencia, la ecografía transcraneal está actualmente recomendada (nivel A) para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson frente a los síndromes parkinsonianos atípicos y los síndromes parkinsonianos secundarios según las últimas guías elaboradas por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas.¹⁷⁵

En nuestra cohorte tenemos la limitación de que la frecuencia de este diagnóstico es baja, por lo que no permite un análisis de los marcadores en este subgrupo. Uno de los motivos, que consideramos una limitación de nuestro trabajo, es el limitado período de seguimiento que realizamos, de aproximadamente un año de media, con lo que algunos pacientes pueden no desarrollar todavía el fenotipo clínico de forma suficiente para alcanzar un diagnóstico según los criterios clínicos. De manera que en nuestra cohorte tuvimos tras el periodo de seguimiento un total de 9 pacientes (15,5%) con un parkinsonismo sin filiar. Este mismo problema lo han tenido otras series prospectivas, que han mostrado frecuencias del 9-36%.¹⁴⁸ Algún autor ha considerado que un tiempo de seguimiento de 2 años para estudios prospectivos en pacientes con cuadros de parkinsonismo puede ser más adecuado, permitiendo un mejor equilibrio entre la pérdida de pacientes por tiempos más

prolongados, y la falta de diagnósticos clínicos definitivos por periodos de seguimiento menor.¹⁹⁰

En el estudio realizado por Gaenslen y colaboradores,¹⁴⁸ siguieron durante 12 meses a una cohorte de 60 sujetos (65 años de media, 48,3% mujeres) con parkinsonismo predominantemente rígido-acinético, excluyendo aquellos con temblor de reposo. Este criterio, que los autores definieron para mejorar el ciego de los investigadores, tiene que ser considerado a la hora de generalizar los resultados y compararlos con otras series. A todos los sujetos se les realizó basalmente una ecografía transcraneal, mediante un equipo Siemens, y emplearon como punto de corte 0,20 cm² para definir hiperecogenicidad de sustancia negra. En el momento basal un total de 22 pacientes ya recibieron un diagnóstico clínico, y tras el seguimiento, 39 sujetos (65%) fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson, 10 sujetos de parkinsonismo atípico (16,5%) y 4 sujetos de otras causas (6,5%). En un 12% no se llegó a un diagnóstico. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la hiperecogenicidad de la sustancia negra como marcador para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson fueron del 90,7%, 82,4%, 92,7% y 77,8% respectivamente (ver tabla 27).

Destacar que de los pacientes en los que se modificó el diagnóstico inicial tras el seguimiento, el resultado de la hiperecogenicidad de la sustancia negra realizado basalmente era congruente con diagnóstico final en un 88,3% de los casos.

Teniendo en cuenta las diferencias metodológicas de este interesante estudio prospectivo, más dirigido a evaluar la utilidad de la ecografía en la diferenciación de la enfermedad de Parkinson frente a parkinsonismos atípicos, es destacable la validez que evidencian para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson en sus fases precoces.

Otro estudio que merece consideración es el realizado por Vlaar y colaboradores (tabla 27).¹⁹⁰ Se trata en realidad de un análisis retrospectivo en el que analizaron los datos de 82 pacientes (69 años de media, 65% mujeres) que atendieron de forma ambulatoria por un cuadro de parkinsonismo de causa no

filiada y en los que inicialmente les realizaron un estudio transcraneal. 13 pacientes fueron excluidos previamente por insuficiente ventana. El diagnóstico definitivo se realizó por la reevaluación que un neurólogo independiente y experto en trastornos del movimiento realizó en un intervalo de al menos 6 meses desde la realización de la ecografía, a la que no acudió un 37% de los sujetos, y en los que este diagnóstico se realizó revisando los historiales clínicos. El estudio ecográfico se realizó mediante un equipo Philips SONOS y la definición de hiperecogenicidad de sustancia negra se realizó mediante criterio visual (positiva, negativa o inconcluyente), metodología no recomendada según las guías internacionales por su menor fiabilidad.⁹⁵ Con todas estas limitaciones, se llegó a un diagnóstico de enfermedad de Parkinson en 51 sujetos (62%). En un 8,5% no se llegó a ningún diagnóstico. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la hiperecogenicidad de la sustancia negra como marcador para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson fueron del 50%, 82%, 89% y 35% respectivamente. En un subgrupo de 63 sujetos, se realizó también un FP-CIT-SPECT, que obtuvo unos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson del 97%, 100%, 100% y 92%. Destacar que de los pacientes que presentaban positividad para la sustancia negra, la mayoría presentaba un SPECT anormal (88%), por lo que los autores indican que la evidencia ecográfica de hiperecogenicidad de sustancia negra podría ser un buen predictor de identificación de degeneración nigroestriatal, cuya positividad haría poco necesaria la realización de un SPECT. Sin embargo, cuando la ecografía daba un resultado negativo, sólo el 30% de estos sujetos también tenían un SPECT normal.

En el estudio de Bouwmans y colaboradores¹⁷⁶ siguieron de forma prospectiva durante 2 años una cohorte de 241 pacientes con parkinsonismo de causa no filiada, derivados por primera vez a la consulta de neurología (ver tabla 27). En este caso se excluían a los pacientes en los que el diagnóstico en base a criterios clínicos pudiera realizarse en el momento de la visita inicial (42 sujetos), así como un 18% por causa de nula ventana. Basalmente, un investigador ciego a los datos clínicos realizó un estudio ecográfico con un equipo Philips, y se definió un punto de corte de 0,20 cm² para hiperecogenicidad de la sustancia negra. Por otro lado y dentro de

las dos semanas siguientes a la ecografía, se realizaba además un estudio FP-CIT-SPECT. El criterio de dos neurólogos expertos en trastornos del movimiento al finalizar los dos años de seguimiento se empleó como *gold standard* para el diagnóstico. Tras el período de seguimiento, un total de 102 pacientes fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la hipercogenidad de la sustancia negra como marcador para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson fueron del 40%, 61%, 53% y 48% respectivamente. Por su parte, los del estudio FP-CIT-SPECT fueron del 88%, 68%, 75% y 84% respectivamente. Es necesario resaltar que en este estudio fallecieron un 15,3% de los sujetos antes de poder acudir a la visita de revisión a los 2 años. Por otro lado, un 26,5% o se perdieron, o no quisieron ir a esta revisión. Esto supone que más de 40% de los sujetos no fueron valorados clínicamente por los expertos que definían el diagnóstico definitivo de cada paciente. Aunque se revisaron las historias clínicas con objeto de poder llegar a un diagnóstico, sin duda esta limitación afecta a los resultados y complica la comparación con el resto de datos.

Tabla 27. Principales características de los estudios que han analizado el valor de la hipercogenidad de la sustancia negra en el diagnóstico de enfermedad de Parkinson en pacientes seguidos por parkinsonismo (se incluyen nuestros datos).

	Gaenslen, 2008	Vlaar, 2008	Bouwman, 2013	López-Hdez
N / edad media	60 / 65 a	82 / 69 a	196 / 69 a	65 / 66 a
Pacientes perdidos	0%	37%	41,8%	0%
Equipo US	Siemens	Philips	Philips	Siemens
Punto de corte	0,20	visual	0,20	0,25
Sensibilidad	90,7	50	40	52,3
Especificidad	82,4	82	61	81
VPP	92,9	89	53	61,1
VPN	77,8	35	48	75

Nuestros resultados, junto con la evidencia descrita previamente, muestran cómo la hiperecogenicidad de la sustancia negra es un marcador biológico válido para las fases precoces de la enfermedad de Parkinson. Y puesto que la ecografía, en contraste con técnicas de neuroimagen funcional, es rápida, no invasiva, accesible y de bajo coste, creemos que puede ser recomendada sin limitaciones como una herramienta diagnóstica de rutina para pacientes que se presentan por primera vez en nuestra consulta con clínica parkinsoniana.

7.3.3 Utilidad del uso combinado de los marcadores

En la literatura existe cierta controversia sobre la especificidad de la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la enfermedad de Parkinson, ya que puede aparecer, aunque en menor frecuencia, en otras enfermedades neurodegenerativas como parkinsonismos atípicos (atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva). Incluso en sujetos sin enfermedad neurológica conocida, puede aparecer esta hiperecogenicidad aumentada, describiéndose según series en un 10% de sujetos sanos aproximadamente, con cierta relación positiva con la edad.

Por su parte la hiposmia, aunque muy prevalente y presente desde fases muy precoces en la enfermedad de Parkinson, tampoco es un signo específico, pudiendo ser debida al efecto de determinadas lesiones externas sobre el sistema olfatorio (traumas, infecciones, fármacos), estar asociada a otras enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer, o simplemente formar parte del envejecimiento normal en el que se aprecia un declinar progresivo de esta capacidad.

El hecho de que 14 pacientes del grupo NO EP (37,8%) tuvieran positivo alguno de los dos marcadores en el momento de la visita basal, refleja esta falta de especificidad. Sin embargo, en esta misma población, sólo había 4 sujetos que tenían al menos dos marcadores positivos (10%), mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson, este porcentaje ascendía al 38%. La especificidad que conseguimos al combinar la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la hiposmia para el diagnóstico de los pacientes con enfermedad

de Parkinson alcanza el 97,2%, con un valor predictivo positivo del 87,5%, lo que convierte esta asociación de marcadores en una batería diagnóstica de elevada fiabilidad. En este caso nuevamente, los valores diagnósticos mejoraron significativamente cuando seleccionamos a los pacientes más jóvenes. En el grupo de menos de 70 años, ninguno de los pacientes del grupo NO EP tenían ambos marcadores positivos, por lo que los valores de especificidad y valor predictivo positivo alcanzaron el 100%.

Hasta donde hemos podido revisar, ningún autor ha analizado previamente esta combinación de marcadores. De manera, que nuestro estudio es el primero que evidencia que el análisis combinado de la hiperecogenicidad de la sustancia negra y la alteración olfatoria en una cohorte de pacientes con síntomas parkinsonianos leves o temblor de causa desconocida, ayuda a identificar con elevada especificidad a aquellos que serán diagnosticados en el seguimiento de una enfermedad de Parkinson.



7.4 LA HIPERCOGENICIDAD DE LA SUSTANCIA NEGRA Y LA HIPOSMIA COMO BATERÍA DIAGNÓSTICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Los criterios diagnósticos del banco de cerebros de UK nos han sido de gran utilidad para el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, cada vez más autores reclaman que algunos aspectos sean reconsiderados a la luz de las nuevas evidencias. Para que el deterioro motor de un paciente cumpla con estos criterios diagnósticos clínicos, la pérdida celular de la sustancia negra debe alcanzar aproximadamente el 40-50% y la deplección de dopamina estriatal el 60-70%.⁶ Sin embargo, síntomas no motores como la hiposmia, marcadores de imagen como la hiperecogenicidad de la sustancia negra, o incluso leves alteraciones motoras evidenciables en la exploración neurológica están presentes desde fases más precoces de este proceso neurodegenerativo.

Los hallazgos de nuestro estudio apoyan la utilidad de emplear conjuntamente la evaluación ecográfica de la sustancia negra y la evaluación olfativa mediante el test SS-12 en el proceso diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Parkinson. La elevada especificidad y valor predictivo positivo que muestran, junto a su inocuidad, corto tiempo de exploración, bajo coste y fácil aplicación en el ámbito de la neurología clínica, los convierten en una herramienta prometedora dentro del proceso diagnóstico de los pacientes con parkinsonismo.

Ante un paciente que nos consulta a nivel ambulatorio por síntomas leves pero sugestivos de enfermedad de Parkinson, la evaluación olfatoria y la hiperecogenicidad de la sustancia negra son dos pruebas fácilmente aplicables por el clínico en un primer nivel diagnóstico. Su positividad, sobre todo cuando sea combinada, nos estará seleccionando con elevada fiabilidad a pacientes con riesgo de enfermedad de Parkinson, que podrán ser entonces derivados a centros o consultas especializadas para la aplicación, en caso necesario, de otras pruebas diagnósticas más costosas y sofisticadas. Amplios estudios prospectivos en poblaciones de estas características, que valoren la utilidad de combinar otros marcadores precoces como alteraciones del sueño, depresión, estreñimiento u

otras alteraciones autonómicas, ayudarán a establecer verdaderas escalas de riesgo optimizadas para el desarrollo de enfermedad de Parkinson.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad de Parkinson en fases más avanzadas o de mayor edad, ya hemos descrito que la especificidad de estos marcadores es menor. En este contexto, quizás la mayor utilidad de esta batería diagnóstica sea cuando alguno, o ambos marcadores, sean negativos. Esta circunstancia tendrá que hacernos reconsiderar nuestro diagnóstico de enfermedad de Parkinson y realizar las pruebas complementarias que consideremos pertinentes, ante la posibilidad de que los síntomas de nuestro paciente puedan ser secundarios a una enfermedad no degenerativa. Consideramos necesario un amplio estudio longitudinal en los que estos marcadores ecográficos y olfatorios, evaluados siguiendo las recomendaciones internacionales, sean analizados de forma combinada en una extensa población de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y que también incluyan a un numeroso grupo de pacientes con otras enfermedades que forman parte de su diagnóstico diferencial, con el fin de conocer el valor diagnóstico de este análisis conjunto. Además, en el caso de la función olfatoria, queda por demostrar si su evaluación longitudinal puede correlacionarse con síntomas cognitivos en la evolución de la enfermedad de Parkinson. Por su parte, el seguimiento evolutivo de los pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos que presentan alguno de los marcadores positivos ayudará a determinar su verdadero valor en identificar a aquellos pacientes que presentan en realidad, o asocian, una enfermedad de Parkinson.

Actualmente el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se inicia sólo cuando las manifestaciones motoras han aparecido, y esto ocurre cuando la neurodegeneración ha avanzado de forma muy significativa. Debemos ser optimistas de que en los próximos años se desarrollen nuevas terapias que sean capaces de modificar la evolución de la enfermedad de Parkinson, y necesitaremos herramientas diagnósticas fiables para ser aplicadas precozmente. Hay en marcha

estudios con fármacos neuroprotectores en pacientes con hiposmia idiopática que podrían ayudar a desarrollar estrategias preventivas.³¹

Esperemos que estos avances diagnósticos y terapéuticos ofrezcan en un futuro cercano una revolución pronóstica a nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson, de forma similar a lo que la introducción del tratamiento con levodopa supuso hace ya varias décadas.



7.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio supone una nueva aportación al complejo diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson, especialmente en el ámbito de la neurología ambulatoria. No obstante, no podemos obviar algunas limitaciones que pasamos a considerar:

- Una de las principales limitaciones es la imposibilidad del investigador que realiza la evaluación de los marcadores para ser totalmente ciego respecto a las características clínicas del sujeto. Aunque en la evaluación olfativa consideramos que este sesgo tiende a ser nulo, para intentar minimizar este impacto en los estudios ecográficos, las imágenes eran grabadas, fotogramas o vídeos, para posteriormente y de forma anónima ser evaluados y medidos offline. Igualmente, el conocimiento de estos marcadores por parte del investigador puede influir en el diagnóstico final que asigne.
- No disponemos de un normograma en una población española con el SS-12, para poder comparar con mayor fiabilidad los resultados de nuestra muestra. Hemos empleado el normograma publicado por Hummel y colaboradores³⁴ realizado en población germana y con la posibilidad de que los factores culturales y raciales pueden influir en los resultados. Estudios posteriores, centrados en población sana de nuestro entorno, tendrán que validar cual es el criterio óptimo para definir la alteración olfativa.
- Los controles eran seleccionados entre personal del centro, acompañantes y otros pacientes de la consulta, aunque todos ellos sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad neurodegenerativa, trastorno del movimiento ni alteración olfativa conocida, por lo que pueden no representar adecuadamente a la población general y comprometer nuestra validez externa.
- Por otro lado, la población de pacientes que atiende nuestro centro puede no reflejar a la población general, al ser un centro privado que atiende mayoritariamente sujetos asegurados en compañías fuera del sistema sanitario público, y pacientes privados.

- En nuestro estudio se dispone de neuroimagen funcional mediante PET o SPECT en muy pocos pacientes, en parte debido a la coyuntura específica de nuestro hospital comentada en el apartado previo. Aunque ya hemos discutido que la validez de estas técnicas no es del 100%, ayudan en determinados diagnósticos diferenciales y su aplicación quizás habría modificado el diagnóstico de alguno de los pacientes. Especialmente en la serie prospectiva de cohortes, esto hubiera sido de gran utilidad para los 9 pacientes que quedaron sin diagnóstico filiado tras el periodo de seguimiento.





CONCLUSIONES



8 CONCLUSIONES

1. En nuestro laboratorio de neurosonología, la evaluación ecográfica de la sustancia negra en sujetos sanos determina unos valores de área que se ajustan a los descritos en la literatura. Considerando hiperecogenicidad de la sustancia negra a todo sujeto con un área por encima del valor del percentil 90 obtenido en la población sana (0,25 cm²), las frecuencias de obtenidas en los pacientes con enfermedad de Parkinson y resto de categorías diagnósticas son similares a los descritos por otros autores.
2. Tanto la evaluación olfatoria como, en mayor medida, la hiperecogenicidad de la sustancia negra son dos marcadores de gran utilidad en la discriminación de pacientes con enfermedad de Parkinson frente a la normalidad. La evaluación conjunta de ambos marcadores consigue aumentar significativamente los valores de especificidad y valor predictivo positivo.
3. La evaluación olfatoria, y en mayor medida, la hiperecogenicidad de la sustancia negra, son dos marcadores de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los pacientes con enfermedad de Parkinson frente a aquellos con temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos. La evaluación conjunta de ambos marcadores consigue aumentar significativamente los valores de especificidad y valor predictivo positivo.
4. En la valoración de pacientes con temblor o síntomas parkinsonianos leves de etiología no filiada, la determinación basal de hiperecogenicidad de la sustancia negra y, en mayor medida, de la evaluación olfatoria se asocian a un riesgo aumentado de que el paciente sea diagnosticado de enfermedad de Parkinson en el seguimiento evolutivo. La determinación conjunta de ambos marcadores aumenta de forma significativa los valores de especificidad y valor predictivo positivo.





RESUMEN



9 RESUMEN:

Antecedentes y objetivos:

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes. Su diagnóstico diferencial, especialmente en las fases precoces, supone un reto para el clínico puesto que muchas de sus manifestaciones motoras pueden ser compartidas por otras enfermedades como el temblor esencial, la atrofia multisistema, la parálisis supranuclear progresiva y el parkinsonismo vascular o el inducido por fármacos entre otros. La neuroimagen funcional mediante PET o SPECT nos ayuda en este proceso diagnóstico, pero su uso está limitado debido a su elevado coste, baja accesibilidad e inconvenientes derivados de los radiotrazadores empleados. Existe por tanto un creciente interés en el desarrollo de marcadores biológicos que ayuden en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Actualmente, la enfermedad de Parkinson se reconoce como una enfermedad del espectro de la α -sinucleína y taupatas, que se acompaña de una gran cantidad de síntomas no motores como alteración del olfato, vista, gusto, sueño, función cardiovascular, gástrica e intestinal, salivación, actividad de las glándulas sebáceas, estado anímico y cognición. Muchos de estos síntomas no motores, al igual que la presencia de hipercogénicidad de la sustancia negra en la ecografía transcraneal, preceden en un período variable de años a los síntomas motores cardinales y han sido descritos en múltiples estudios asociados a la enfermedad de Parkinson, o al riesgo de padecerla.

Dentro de estos marcadores, la disfunción olfatoria y la hipercogénicidad de la sustancia negra en la ecografía transcraneal tienen la ventaja de poder ser evaluados de forma sencilla, inocua y con bajo coste económico por el mismo neurólogo. Diferentes grupos de trabajo han descrito la utilidad individual de cada uno de estos marcadores en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y su diferenciación con otras enfermedades, pero muy poco se conoce sobre el valor diagnóstico de la aplicación conjunta de ambos y su utilidad como marcadores de

riesgo de diagnóstico de enfermedad de Parkinson en pacientes con síntomas parkinsonianos leves o temblor de causa no filiada.

Métodos.

Se trata de un estudio en dos fases, transversal observacional y prospectivo, realizado en las consultas externas del servicio de Neurología del hospital IMED Levante, Alicante. En una primera fase se seleccionaron a pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos según los criterios diagnósticos vigentes. En todos ellos se realizó una ecografía transcraneal para la evaluación de la sustancia negra y se realizó una evaluación olfatoria mediante el test SS-12. Se analizó el valor diagnóstico de cada marcador de forma independiente y en conjunto para la discriminación de los pacientes con enfermedad de Parkinson del resto. En una segunda etapa, se siguió longitudinalmente una cohorte de pacientes con temblor o parkinsonismo de causa no filiada a los que basalmente se evaluaron ambos marcadores. Se analizó la capacidad predictiva de cada marcador, y de su combinación, para identificar a los pacientes que en el seguimiento clínico serían diagnosticados de enfermedad de Parkinson.

Resultados.

Se seleccionaron un total de 53 pacientes con enfermedad de Parkinson, 51 controles y 79 pacientes en el grupo de pacientes con temblor esencial, parkinsonismo vascular o parkinsonismo inducido por fármacos (grupo NO EP). Frente al grupo control, la presencia de hiperecogenicidad de sustancia negra identificaba a los pacientes con enfermedad de Parkinson con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 81%, 90% y 85% respectivamente. Por su parte la hiposmia tenía unos valores de 67%, 84% y 75% respectivamente. El análisis conjunto de ambos marcadores aumentaba los valores de especificidad al 98% y de valor predictivo positivo al 94%. Por otro lado, en la discriminación de los pacientes con enfermedad de Parkinson frente al grupo NO EP, la hiperecogenicidad de la sustancia negra obtuvo unos valores de sensibilidad,

especificidad y valor predictivo positivo del 81%, 88% y 85% respectivamente. En el caso de la hiposmia estos valores fueron del 67%, 66% y 64% respectivamente. Ambos marcadores conjuntamente obtenían una especificidad del 92% y un valor predictivo positivo del 85%.

De los 65 pacientes incluidos en el seguimiento prospectivo, un total de 21 fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson tras un período de seguimiento medio de 354 días. La hiperecogenicidad de la sustancia negra identificó a estos pacientes con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 52%, 81% y 61% respectivamente. La hiposmia lo hizo con unos valores del 71%, 78% y 65% respectivamente. La detección conjunta de ambos marcadores aumentó los valores de especificidad y valor predictivo positivo al 97% y 87% respectivamente.

Conclusiones.

La presencia combinada de hiperecogenicidad de sustancia negra y alteración olfatoria es una herramienta diagnóstica de elevada especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson frente a otras causas de alteraciones del movimiento como temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos. Igualmente, identifica precozmente y con elevada especificidad, en una cohorte de pacientes con síntomas parkinsonianos leves o temblor sin causa conocida, a aquellos pacientes con riesgo de ser diagnosticados de enfermedad de Parkinson durante el seguimiento.

Ambos marcadores son accesibles a nivel ambulatorio, rápidos, de bajo coste, e inocuos para el paciente, lo que los convierten en buenos candidatos para ser aplicados en las primeras líneas del proceso diagnóstico en nuestros pacientes con parkinsonismo.





BIBLIOGRAFÍA



10 BIBLIOGRAFÍA

1. López-Hernández, N. & Espinosa-Martínez, J. Análisis descriptivo de la asistencia neurológica ambulatoria en Elche, Alicante. *Rev. Neurol.* **45**, 219–223 (2007).
2. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 181–4 (1992).
3. Berg, D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J. Neural Transm.* **118**, 613–9 (2011).
4. Berg, D. *et al.* Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **28**, 216–9 (2013).
5. Adler, C. H. Premotor symptoms and early diagnosis of Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* **121 Suppl**, 3–8 (2011).
6. Fearnley, J. M. & Lees, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* **114** (Pt 5), 2283–301 (1991).
7. Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W. R., Wolters, E. C. & Berendse, H. W. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord.* **24**, 1060–5 (2009).
8. Ross, G. W. *et al.* Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **63**, 167–73 (2008).
9. Berg, D. *et al.* Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch. Neurol.* **68**, 932–937 (2011).
10. Busse, K. *et al.* Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 441–7 (2012).
11. Tunc, S. *et al.* A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**, 531–537 (2015).
12. De Lau, L. M. L. & Breteler, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet. Neurol.* **5**, 525–35 (2006).
13. Poewe, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **15 Suppl 1**, 14–20 (2008).

14. Dickson, D. W. *et al.* Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15 Suppl 3**, S1–5 (2009).
15. Mollenhauer, B. *et al.* [Early recognition of Parkinson's disease. Objectifiable non-motor symptoms and biomarkers]. *Nervenarzt* **84**, 918–26 (2013).
16. Gelb, D. J., Oliver, E. & Gilman, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **56**, 33–39 (1999).
17. Louis, E. D., Klatka, L. A., Liu, Y. & Fahn, S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* **48**, 376–80 (1997).
18. Rajput, A. H., Rozdilsky, B. & Ang, L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology* **41**, 1298–9 (1991).
19. Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Magalhães, M., Daniel, S. E. & Quinn, N. P. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **58**, 160–6 (1995).
20. Colosimo, C., Albanese, A., Hughes, A. J., de Bruin, V. M. & Lees, A. J. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* **52**, 294–8 (1995).
21. Litvan, I. *et al.* What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* **54**, 937–44 (1997).
22. Collins, S. J., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E. & Maraganore, D. M. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **58**, 167–73 (1995).
23. Gibb, W. R., Luthert, P. J. & Marsden, C. D. Corticobasal degeneration. *Brain* **112 (Pt 5)**, 1171–92 (1989).
24. Louis, E. D., Goldman, J. E., Powers, J. M. & Fahn, S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov. Disord.* **10**, 188–94 (1995).
25. Hughes, A. J., Daniel, S. E. & Lees, A. J. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv. Neurol.* **60**, 595–9 (1993).
26. Litvan, I. *et al.* Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* **47**, 1–9 (1996).

27. Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E. & Lees, A. J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* **42**, 1142–6 (1992).
28. Piccini, P., Burn, D. J., Ceravolo, R., Maraganore, D. & Brooks, D. J. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann. Neurol.* **45**, 577–82 (1999).
29. Vlaar, A. M. M., van Kroonenburgh, M. J. P. G., Kessels, A. G. H. & Weber, W. E. J. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol.* **7**, 27 (2007).
30. Wenning, G. K. *et al.* Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol. Scand.* **91**, 247–50 (1995).
31. Haehner, A., Hummel, T. & Reichmann, H. Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 450939 (2011).
32. Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P. & Dann, M. S. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* **94**, 176–8 (1984).
33. Doty, R. L., Marcus, A. & Lee, W. W. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* **106**, 353–6 (1996).
34. Hummel, T., Konnerth, C. G., Rosenheim, K. & Kobal, G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **110**, 976–81 (2001).
35. Welge-Lüssen, A. *et al.* Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* **162**, 537–43 (2009).
36. Deeb, J. *et al.* A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *QJM* **103**, 941–52 (2010).
37. Yousem, D. M., Geckle, R. J., Doty, R. L. & Bilker, W. B. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad. Radiol.* **4**, 264–9 (1997).
38. Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B. & Doty, R. L. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **855**, 546–55 (1998).
39. Hawkes, C. H., Del Tredici, K. & Braak, H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1170**, 615–22 (2009).

40. Hawkes, C. H., Shephard, B. C. & Daniel, S. E. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **62**, 436–46 (1997).
41. Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P. & Del Tredici, K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural Transm.* **110**, 517–36 (2003).
42. Hawkes, C. H., Del Tredici, K. & Braak, H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **33**, 599–614 (2007).
43. Ansari, K. A. & Johnson, A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J. Chronic Dis.* **28**, 493–7 (1975).
44. Doty, R. L., Deems, D. A. & Stellar, S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* **38**, 1237–44 (1988).
45. Haehner, a *et al.* Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15**, 490–4 (2009).
46. Ponsen, M. M. *et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **56**, 173–81 (2004).
47. Haehner, A. *et al.* Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 839–42 (2007).
48. Müller, a., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G. & Hummel, T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J. Clin. Neurosci.* **9**, 521–4 (2002).
49. Barz, S. *et al.* Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* **49**, 1424–31 (1997).
50. Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M. & Hurtig, H. I. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 138–42 (1992).
51. Baba, T. *et al.* Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**, 161–9 (2012).
52. Stern, M. B. *et al.* Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* **44**, 266–8 (1994).
53. Doty, R. L., Reyes, P. F. & Gregor, T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* **18**, 597–600 (1987).

54. Doty, R. L. *et al.* Smell identification ability: changes with age. *Science* **226**, 1441–3 (1984).
55. Doty, R. L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* **46**, 527–52 (2012).
56. Johansen, K. K., Warø, B. J. & Aasly, J. O. Olfactory dysfunction in sporadic Parkinson's Disease and LRRK2 carriers. *Acta Neurol. Scand.* **129**, 300–6 (2014).
57. Bohnen, N. I. *et al.* Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **254**, 84–90 (2007).
58. Double, K. L. *et al.* Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch. Neurol.* **60**, 545–9 (2003).
59. Walter, U. *et al.* Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *J. Neural Transm.* (2014). doi:10.1007/s00702-014-1313-0
60. Stockner, H. *et al.* Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord.* **24**, 1906–1909 (2009).
61. Louis, E. D., Bromley, S. M., Jurewicz, E. C. & Watner, D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* **59**, 1631–3 (2002).
62. Djaldetti, R. *et al.* [(123)I]-FP-CIT SPECT and olfaction test in patients with combined postural and rest tremor. *J. Neural Transm.* **115**, 469–72 (2008).
63. Shah, M., Muhammed, N., Findley, L. J. & Hawkes, C. H. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 563–8 (2008).
64. Katzenschlager, R., Zijlmans, J., Evans, A., Watt, H. & Lees, A. J. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 1749–52 (2004).
65. Lee, P. H., Yeo, S. H., Yong, S. W. & Kim, Y. J. Odour identification test and its relation to cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine in patients with drug induced parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 1250–2 (2007).
66. Bovi, T. *et al.* The status of olfactory function and the striatal dopaminergic system in drug-induced parkinsonism. *J. Neurol.* **257**, 1882–9 (2010).
67. Morley, J. F. *et al.* Motor and non-motor features of Parkinson's disease that predict persistent drug-induced Parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 738–42 (2014).

68. Luzzi, S. *et al.* Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* **45**, 1823–31 (2007).
69. McShane, R. H. *et al.* Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **70**, 739–43 (2001).
70. Olichney, J. M. *et al.* Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 1342–7 (2005).
71. Wilson, R. S. *et al.* Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. *Chem. Senses* **36**, 367–73 (2011).
72. Mundiñano, I.-C. *et al.* Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.* **122**, 61–74 (2011).
73. Tsuboi, Y., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., Cookson, N. & Dickson, D. W. Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon4. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **29**, 503–10 (2003).
74. Abele, M., Riet, A., Hummel, T., Klockgether, T. & Wüllner, U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J. Neurol.* **250**, 1453–5 (2003).
75. Goldstein, D. S. *et al.* Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 600–7 (2008).
76. Garland, E. M., Raj, S. R., Peltier, A. C., Robertson, D. & Biaggioni, I. A cross-sectional study contrasting olfactory function in autonomic disorders. *Neurology* **76**, 456–60 (2011).
77. Doty, R. L. *et al.* Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* **43**, 962–5 (1993).
78. Silveira-Moriyama, L. *et al.* Hyposmia in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* **25**, 570–7 (2010).
79. Baker, K. B. & Montgomery, E. B. Performance on the PD test battery by relatives of patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* **56**, 25–30 (2001).
80. Hawkes, C. H., Shephard, B. C., Geddes, J. F., Body, G. D. & Martin, J. E. Olfactory disorder in motor neuron disease. *Exp. Neurol.* **150**, 248–53 (1998).

81. Elian, M. Olfactory impairment in motor neuron disease: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **54**, 927–8 (1991).
82. Doty, R. L. *et al.* Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* **41**, 77–80; discussion 80–1 (1991).
83. Ahlskog, J. E. *et al.* Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. *Neurology* **51**, 1672–7 (1998).
84. Hoyles, K. & Sharma, J. C. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J. Neurol.* **260**, 2951–8 (2013).
85. Berg, D., Godau, J. & Walter, U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* **7**, 1044–55 (2008).
86. Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H. & Reiners, K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* **45**, 182–4 (1995).
87. Walter, U. *et al.* Transcranial sonographic localization of deep brain stimulation electrodes is safe, reliable and predicts clinical outcome. *Ultrasound Med. Biol.* **37**, 1382–91 (2011).
88. Kern, R. *et al.* Multiplanar transcranial ultrasound imaging: standards, landmarks and correlation with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med. Biol.* **31**, 311–5 (2005).
89. Walter, U. *et al.* Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med. Biol.* **33**, 15–25 (2007).
90. Kallmann, B.-A. *et al.* Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study. *J. Neurol.* **251**, 30–4 (2004).
91. Seidel, G., Kaps, M., Gerriets, T. & Hutzelmann, A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J. Neuroimaging* **5**, 105–8 (1995).
92. López Hernández, N., García-Escrivá, A. & Moltó Jordà, J. [Study of the diameter of the third ventricle with transcranial sonography]. *Neurología* **22**, 507–10 (2007).
93. Skoloudík, D. *et al.* Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med. Biol.* **33**, 1347–52 (2007).

94. Bártová, P. *et al.* Correlation between substantia nigra features detected by sonography and Parkinson disease symptoms. *J. Ultrasound Med.* **29**, 37–42 (2010).
95. Walter, U. & Skoloudík, D. Transcranial Sonography (TCS) of Brain Parenchyma in Movement Disorders: Quality Standards, Diagnostic Applications and Novel Technologies. *Ultraschall Med.* 322–331 (2014). doi:10.1055/s-0033-1356415
96. Mijajlović, M. *et al.* Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurol.* **255**, 1164–7 (2008).
97. Go, C. L. *et al.* Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system. *J. Ultrasound Med.* **31**, 191–6 (2012).
98. Stockner, H. & Wurster, I. Transcranial sonography in essential tremor. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 189–97 (2010).
99. Fedotova, E. I. *et al.* [Transcranial sonography in Parkinson's disease]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova* **111**, 49–55 (2011).
100. Mehnert, S. *et al.* Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* **10**, 9 (2010).
101. Hagenah, J. *et al.* Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage* **51**, 28–32 (2010).
102. Van de Loo, S. *et al.* Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 1087–92 (2010).
103. Berg, D. *et al.* Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* **53**, 1026–31 (1999).
104. Vivo-Orti, M. N. *et al.* [Evaluation of the substantia nigra by means of transcranial ultrasound imaging]. *Rev. Neurol.* **56**, 268–74 (2013).
105. Godau, J., Schweitzer, K. J., Liepelt, I., Gerloff, C. & Berg, D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov. Disord.* **22**, 187–92 (2007).
106. Schmidauer, C. *et al.* Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann. Neurol.* **58**, 630–4 (2005).
107. Behnke, S., Berg, D., Naumann, M. & Becker, G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 423–5 (2005).

108. Berg, D., Jabs, B., Merschdorf, U., Beckmann, H. & Becker, G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol. Psychiatry* **50**, 463–7 (2001).
109. Budisic, M. *et al.* Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol. Scand.* **119**, 17–21 (2009).
110. Doepp, F. *et al.* Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov. Disord.* **23**, 405–10 (2008).
111. Huang, Y.-W., Jeng, J.-S., Tsai, C.-F., Chen, L.-L. & Wu, R.-M. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 550–5 (2007).
112. Kim, J. Y., Kim, S. T., Jeon, S. H. & Lee, W. Y. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 1922–6 (2007).
113. Okawa, M. *et al.* Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern. Med.* **46**, 1527–1531 (2007).
114. López Hernández, N., García Escrivá, A. & Shalabi Benavent, M. Diagnostic value of combined assessment of olfaction and substantia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia* (2014). doi:10.1016/j.nrl.2014.03.010
115. Prestel, J., Schweitzer, K. J., Hofer, A., Gasser, T. & Berg, D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **21**, 1763–5 (2006).
116. Ressner, P., Skoloudík, D., Hlustík, P. & Kanovský, P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Neuroimaging* **17**, 164–7 (2007).
117. Ruprecht-Dörfler, P. *et al.* Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* **18**, 416–22 (2003).
118. Schweitzer, K. J., Hilker, R., Walter, U., Burghaus, L. & Berg, D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **21**, 94–8 (2006).
119. Spiegel, J. *et al.* Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* **129**, 1188–93 (2006).
120. Stockner, H. *et al.* Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov. Disord.* **22**, 414–7 (2007).

121. Walter, U., Wittstock, M., Benecke, R. & Dressler, D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapiramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* **109**, 191–6 (2002).
122. Walter, U. *et al.* Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* **60**, 74–7 (2003).
123. Walter, U. *et al.* Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J. Neurol.* **253**, 448–54 (2006).
124. Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Wittstock, M. & Benecke, R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 48–54 (2007).
125. Berg, D., Siefker, C. & Becker, G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J. Neurol.* **248**, 684–9 (2001).
126. Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M. & Becker, G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **20**, 383–5 (2005).
127. Zecca, L. *et al.* In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: A new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov. Disord.* **20**, 1278–1285 (2005).
128. Berg, D. *et al.* Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch. Neurol.* **59**, 999–1005 (2002).
129. Hochstrasser, H. *et al.* Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* **63**, 1912–7 (2004).
130. Synofzik, M., Godau, J., Lindig, T., Schöls, L. & Berg, D. Transcranial sonography reveals cerebellar, nigral, and forebrain abnormalities in Friedreich's ataxia. *Neurodegener. Dis.* **8**, 470–5 (2011).
131. Walter, U. *et al.* Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **64**, 1635–1640 (2007).
132. Behnke, S. *et al.* Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage* **34**, 1054–9 (2007).
133. Schweitzer, K. J. *et al.* Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **254**, 613–6 (2007).

134. Brockmann, K. & Hagenah, J. TCS in monogenic forms of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 157–64 (2010).
135. Sommer, U. *et al.* Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov. Disord.* **19**, 1196–202 (2004).
136. Behnke, S., Schröder, U. & Berg, D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 93–106 (2010).
137. Walter, U. *et al.* Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* **130**, 1799–807 (2007).
138. Hoepfner, J., Prudente-Morrissey, L., Herpertz, S. C., Benecke, R. & Walter, U. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **259**, 92–7 (2009).
139. Unger, M. M. *et al.* Assessment of idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function test, and FP-CIT-SPECT. *Mov. Disord.* **23**, 596–9 (2008).
140. Iranzo, A. *et al.* Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord.* **29**, 1774–80 (2014).
141. Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dörfler, P. & Becker, G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* **56**, 13–7 (2001).
142. Lerche, S. *et al.* Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J. Neurol.* **261**, 180–7 (2014).
143. Luo, W.-F., Zhang, Y.-C., Sheng, Y.-J., Fang, J.-C. & Liu, C.-F. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor in a Chinese population. *Neurol. Sci.* **33**, 1005–9 (2012).
144. Benito-León, J., Louis, E. D. & Bermejo-Pareja, F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 423–5 (2009).
145. Tsai, C.-F. *et al.* Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J. Neurol.* **254**, 501–7 (2007).
146. Olivares Romero, J., Arjona Padillo, A., Barrero Hernández, F. J., Martín González, M. & Gil Extremera, B. Utility of transcranial sonography in the diagnosis of drug-induced parkinsonism: a prospective study. *Eur. J. Neurol.* **20**, 1451–8 (2013).

147. Walter, U. *et al.* Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* **63**, 504–9 (2004).
148. Gaenslen, A. *et al.* The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol.* **7**, 417–424 (2008).
149. Walter, U. *et al.* Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* **64**, 1726–32 (2005).
150. Gaenslen, A. *Transcranial sonography in dystonia. International review of neurobiology* **90**, (Elsevier Inc., 2010).
151. Litvan, I. *et al.* Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov. Disord.* **18**, 467–486 (2003).
152. Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.* **13 Suppl 3**, 2–23 (1998).
153. Zijlmans, J. C. M., Daniel, S. E., Hughes, A. J., Révész, T. & Lees, A. J. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov. Disord.* **19**, 630–40 (2004).
154. Antsov, E. *et al.* Adapting the Sniffin' Sticks olfactory test to diagnose Parkinson's disease in Estonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* (2014). doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.012
155. Walter, U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video. *J. Ultrasound Med.* **32**, 1837–43 (2013).
156. López-Hernández, N. in *Neurosonología. Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica.* (ed. Irimia, P; Segura, T; Serena, J; Molto, J.) 297–310 (Editorial Médica Panamericana, 2011).
157. Hernández, N. L., Escrivá, A. G. & Jordá, J. M. Estudio del diámetro del ventrículo III mediante dúplex transcraneal. *Neurología* 3–6 (2007).
158. Skoloudík, D. & Walter, U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* **90**, 7–34 (2010).
159. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **310**, 2191–4 (2013).

160. Litvan, I. *et al.* Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* **55**, 969–78 (1998).
161. Tunc, S. *et al.* A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (2014). doi:10.1002/mds.26100
162. Izawa, M. O., Miwa, H., Kajimoto, Y. & Kondo, T. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **19**, 411–6 (2012).
163. Silveira-Moriyama, L. *et al.* Adapting the Sniffin' Sticks to diagnose Parkinson's disease in Sri Lanka. *Mov. Disord.* **24**, 1229–33 (2009).
164. Katzenschlager, R. & Lees, A. J. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr. Opin. Neurol.* **17**, 417–23 (2004).
165. Müller, A., Reichmann, H., Livermore, A. & Hummel, T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J. Neural Transm.* **109**, 805–11 (2002).
166. Doty, R. L., Bromley, S. M. & Stern, M. B. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* **4**, 93–7 (1995).
167. Ward, C. D., Hess, W. A. & Calne, D. B. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* **33**, 943–6 (1983).
168. Pearce, R. K., Hawkes, C. H. & Daniel, S. E. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **10**, 283–7 (1995).
169. Gaig, C. & Tolosa, E. When does Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* **24 Suppl 2**, S656–64 (2009).
170. Herting, B., Schulze, S., Reichmann, H., Haehner, A. & Hummel, T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* **255**, 367–70 (2008).
171. Bohnen, N. I. *et al.* Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* **133**, 1747–54 (2010).
172. Stephenson, R. *et al.* Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2099–104 (2010).

173. Weise, D. *et al.* Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1669–75 (2009).
174. Walter, U. *et al.* Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov. Disord.* **19**, 1445–9 (2004).
175. Berardelli, A. *et al.* EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **20**, 16–34 (2013).
176. Bouwmans, A. E. P., Vlaar, A. M. M., Mess, W. H., Kessels, A. & Weber, W. E. J. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open* **3**, (2013).
177. Jankovic, J., Rajput, A. H., McDermott, M. P. & Perl, D. P. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch. Neurol.* **57**, 369–72 (2000).
178. Chen, W. *et al.* Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China. *Transl. Neurodegener.* **1**, 25 (2012).
179. Fekete, R. & Jankovic, J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 391–8 (2011).
180. Applegate, L. M. & Louis, E. D. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat. Disord.* **11**, 399–402 (2005).
181. Quagliato, L. B., Viana, M. A., Quagliato, E. M. A. B. & Simis, S. Olfaction and essential tremor. *Arq. Neuropsiquiatr.* **67**, 21–4 (2009).
182. López-Sendón, J. L., Mena, M. A. & de Yébenes, J. G. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* **29**, 105–18 (2012).
183. Brigo, F., Erro, R., Marangi, A., Bhatia, K. & Tinazzi, M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 808–14 (2014).
184. Vlaar, A. M. M., Bouwmans, A., Mess, W. H., Tromp, S. C. & Weber, W. E. J. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review. *J. Neurol.* **256**, 530–8 (2009).
185. Mahlknecht, P. *et al.* Is transcranial sonography useful to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? *Mov. Disord.* **27**, 1194–6 (2012).

186. Jabs, B. E., Bartsch, A. J. & Pfuhlmann, B. Susceptibility to neuroleptic-induced parkinsonism--age and increased substantia nigra echogenicity as putative risk factors. *Eur. Psychiatry* **18**, 177–81 (2003).
187. Kim, J.-H. & Byun, H.-J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism. *Hum. Psychopharmacol.* **24**, 129–33 (2009).
188. Krüger, S., Haehner, A., Thiem, C. & Hummel, T. Neuroleptic-induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction. *J. Neurol.* **255**, 1574–9 (2008).
189. Berendse, H. W. & Ponsen, M. M. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15 Suppl 3**, S26–30 (2009).
190. Vlaar, A. M. M. *et al.* The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol.* **8**, 42 (2008).







ANEXOS



11 ANEXOS

ANEXO 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson según el Banco de Cerebros de UK¹⁵¹

Paso 1. Diagnóstico del síndrome parkinsoniano

- Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con progresiva reducción de la velocidad y amplitud de acciones repetidas) con al menos uno de los siguientes:
- Temblor de reposo (4-6 Hz)
- Rigidez muscular
- Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, sensitiva o cerebelosa.

Paso 2. Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson

- Historia de ictus de repetición con progresión escalonada de los signos parkinsonianos.
- Historia de traumas cefálicos de repetición
- Historia de encefalitis
- Crisis oculogiras
- Tratamiento con neurolépticos en el comienzo de los síntomas
- Más de un familiar afecto
- Remisión clínica mantenida
- Síntomas estrictamente unilaterales tras 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Afectación autonómica precoz y severa
- Demencia precoz y severa con disfunción de memoria, lenguaje y praxias.
- Signo de Babinski
- Presencia en TC de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante
- Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina.

Paso 3. Criterios prospectivos que apoyan el diagnóstico (3 o más son requeridos para el diagnóstico definitivo)

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Evolución progresiva
- Persistencia de la asimetría con mayor afectación del lado de inicio
- Excelente respuesta a levodopa
- Corea inducida por levodopa
- Mantenimiento de la respuesta a levodopa durante al menos 5 años.
- Curso clínico de al menos 10 años



ANEXO 2. Criterios diagnósticos de consenso para el temblor esencial¹⁵²

TEMBLOR ESENCIAL DEFINIDO

Criterios de inclusión:

- Temblor: temblor postural bilateral con o sin temblor cinético, que afecta a manos y antebrazos y que es visible y persistente. (Puede existir también temblor en otras partes del cuerpo además del de miembros superiores. El temblor bilateral puede ser asimétrico. El paciente refiere el temblor como persistente, aunque la amplitud puede fluctuar. El temblor puede producir o no discapacidad).
- Duración: más de 5 años.

Criterios de exclusión:

- Presencia de otros signos neurológicos anormales (excepto la presencia del temblor y el signo de Froment. El examen neurológico completo debe ser normal para la edad del paciente).
- Existencia de causas conocidas que puedan empeorar el temblor fisiológico.
- Exposición reciente o en la actualidad a fármacos o sustancias tremorígenas o un estado de abstinencia de sustancias. El paciente debería haber suspendido el fármaco durante un periodo de tiempo que garantice la desaparición del efecto biológico del mismo.)
- Antecedente de traumatismos directos o indirectos en el sistema nervioso en los tres meses que preceden al inicio del temblor (Esto incluye golpes craneales, directos o indirectos, y lesiones periféricas si su distribución es la misma que la del temblor).
- Historia o evidencia clínica de un origen psicógeno del temblor. (La definición de temblor psicógeno está sujeta a debate. Los rasgos clínicos que pueden sugerirlo son las variaciones no fisiológicas en la frecuencia del temblor, características inusuales e incoherentes en la conducta y la remisión espontánea. Los factores psiquiátricos o sociales [somatizaciones

múltiples, ganancias secundarias, litigios o compensaciones pendientes] pueden apoyar el diagnóstico de temblor psicógeno)

- Evidencia de un inicio súbito del temblor o de deterioro escalonado del mismo.

TEMBLOR ESENCIAL PROBABLE

Criterios de inclusión:

- Los mismos criterios del temblor esencial definido. (El temblor puede estar reducido a otras partes del cuerpo distintos de las manos. Puede incluir cabeza y temblor postural de las piernas. Sin embargo, una postura anormal de la cabeza debe sugerir la presencia de un temblor cefálico distónico)
- Duración superior a tres años.

Criterios de exclusión:

- Los mismos criterios del temblor esencial definido.
- Temblor ortostático primario (exclusivamente temblor bilateral sincrónico de miembros inferiores en bipedestación y de alta frecuencia (14-18 Hz))
- Temblor aislado de la voz (por las dificultades clínicas de diferenciar el temblor esencial de la voz de los trastornos del lenguaje en la distonía laríngea y otras distonías del aparato vocal).
- Temblor que aparece exclusivamente en relación con posturas o tareas específicas, incluyendo los temblores ocupacionales y el temblor primario de la escritura.

Temblor aislado de la lengua o el mentón.

TEMBLOR ESENCIAL POSIBLE:

Criterios de inclusión:

Tipo I:

- Pacientes que cumplen criterios de temblor esencial definido o probable pero presentan otras enfermedades neurológicas como parkinsonismos, distonías, mioclonías, neuropatías periféricas o síndrome de piernas inquietas.
- Pacientes que cumplen criterios de temblor esencial definido o probable pero presentan otros signos neurológicos de significado incierto no suficientes para hacer el diagnóstico de enfermedad neurológica. Tales signos pueden incluir signos y síntomas extrapiramidales leves, como hipomimia, disminución del braceo o bradicinesia moderada.

Tipo II:

- Temblores aislados monosintomáticos de relación incierta con el temblor esencial. Se incluyen los temblores que se presentan exclusivamente en determinadas posiciones o tareas, tales como temblores ocupacionales, temblor primario de la escritura, temblor ortostático primario, temblor aislado de la voz, temblor postural aislado de las piernas y temblor postural unilateral de la mano.

Criterios de exclusión:

- Las exclusiones son las mismas que los items 2-4 del temblor esencial definido

ANEXO 3. Criterios para el diagnóstico clínico de probable parkinsonismo vascular (adaptado de Zijlmans et al)¹⁵³

<p>1. Bradicinesia que incluye la presencia de amplitud reducida del paso con al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Temblor de reposob. Inestabilidad postural
<p>2. Enfermedad cerebrovascular evidenciada en TC o preferentemente RM</p>
<p>3. Relación entre ambos trastornos:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Inicio agudo o progresivo retardado tras infartos en o cerca de áreas como sustancia negra, globo pálido, tálamo ventrolateral o infartos frontales extensos; o síndrome parkinsoniano consistente en rigidez y bradicinesia contralateral y marcha arrastrando los pies dentro del año siguiente al ictusb. Inicio insidioso de parkinsonismo con lesiones subcorticales extensas de la sustancia blanca, con síntomas bilaterales al inicio, y la presencia de precoz alteración de la marcha, arrastrando los pies, con precoz disfunción cognitiva.c. Exclusión de: historia de trauma cerebral repetido, encefalitis, tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas, presencia en neuroimagen de lesión tumoral o hidrocefalia comunicante u otra explicación para el síndrome parkinsoniano.

ANEXO 4. Principales fármacos asociados al parkinsonismo inducido por fármacos.

<ul style="list-style-type: none">- Fármacos antipsicóticos<ul style="list-style-type: none">o Neurolépticos clásicos: fenotiacinas (clorpromacina, perfenacina, flupenacina, prometacina), butirofenonas (haloperidol), difenilbutilpiperidina (pimocide), benzamidas (sulpiride).o Neurolépticos atípicos: risperidona, olanzapina, ziprasidona
<ul style="list-style-type: none">- Depletores de dopamina: reserpina, tetrabenazina
<ul style="list-style-type: none">- Antieméticos: metoclopramida, levosulpiride, clebopride, itopride.
<ul style="list-style-type: none">- Antagonistas del calcio: flunaricina, cinaricina
<ul style="list-style-type: none">- Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina), litio
<ul style="list-style-type: none">- Antiepilépticos: ácido valproico.
<ul style="list-style-type: none">- Otros: amiodarona, ciclosporina.

ANEXO 5. Escala de Hoehn y Yahr modificada de la enfermedad de Parkinson.

Estadio 0	Sin signos de la enfermedad
Estadio 1	Síntomas y signos unilaterales
Estadio 1,5	Síntomas y signos unilaterales más afectación axial
Estadio 2	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
Estadio 2,5	Afectación bilateral y axial leve con recuperación en el test del empujón
Estadio 3	Afectación bilateral y axial moderada con inestabilidad postural en el test del empujón. Independencia funcional
Estadio 4	Incapacidad importante. Capaz de sostenerse y andar sin ayuda
Estadio 5	Confinado a la cama o la silla. Totalmente dependiente

