



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Miguel
Alberte Woodward

Tesis doctoral

Valor diagnóstico de la
ecografía de parénquima
cerebral en la enfermedad de
Parkinson y el temblor esencial

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

TESIS DOCTORAL

Valor diagnóstico de la ecografía de parénquima cerebral en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial

Autor

Miguel Alberte Woodward

Directores:

Alfonso Castro García

Ángel Sesar Ignacio

Tutor:

Arturo González Quintela

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

A María, Mateo y Tomás

A mi madre, Elizabeth, y a la memoria de mi padre, José Ramón

Agradecimientos

A mis pacientes, por el aprendizaje y las oportunidades de desarrollo profesional que me han brindado.

A los participantes en este estudio, por la generosa cesión de su tiempo.

A mis padres, doctores ambos, por su estímulo académico continuado.

A José Manuel Valdueza, quien me acogió en Hamburgo y Bad Segeberg durante la rotación externa de mi residencia y puso a mi alcance la neurosonología, una técnica hasta entonces para mí inasequible.

A mis directores de tesis, Ángel Sesar Ignacio y Alfonso Castro García, por su apoyo durante estos años.

A la memoria de Miguel Blanco González, entusiasta neurosonólogo y primer inspirador de este trabajo.

A Pilar Gayoso Diz, Cristina Pérez Fernández y Olalla Vázquez Cancela por su valiosa ayuda en materia de diseño y análisis estadísticos.

A Mónica Guijarro del Amo por su incansable apoyo con la casuística de esta serie.

Lista de abreviaturas

AF: antecedentes familiares.
AMS: atrofia multisistema.
COMT: catecol-orto-metil transferasa.
COR: características operativas del receptor.
DaTI: *dopamine transporter imaging* (imagen de transportador de dopamina).
DCB: degeneración corticobasal.
DCL: demencia con cuerpos de Lewy difusos.
DOPA: dihidroxifenilalanina.
EANM: *European Association of Nuclear Medicine* (Asociación Europea de Medicina Nuclear).
ECP: estimulación cerebral profunda.
EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento).
EP: enfermedad de Parkinson.
FAP: fallo autonómico puro.
FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Fármacos).
FLAIR: *fluid-attenuated inversion-recovery* (inversión-recuperación con atenuación de fluido).
FP-CIT: fluoropropil-carbo-metoxi-3 β -4-yodofeniltropano
GABA: ácido gamma-amino-butírico.
GWAS: *genome-wide association studies* (estudios de asociación de genoma completo).
HIFU: *high-intensity focused ultrasound* (ultrasonido focalizado de alta intensidad).
HY: estadio de Hoehn y Yahr.
IA: inteligencia artificial.
IPMDS: *International Parkinson and Movement Disorder Society* (Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento).
LRRK2: *leucine-rich repeat kinase 2* (quinasa 2 rica en repeticiones de leucina).
MAO-B: monoamino oxidasa B.
MDS: *Movement Disorder Society* (Sociedad de Trastornos del Movimiento).
MIBG: metayodobencilguanidina.
NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation (neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro).
NM: neuromelanina.
NMDA: N-metil-D-aspartato.
PET: *positron emission tomography* (tomografía de emisión de positrones).
PKAN: *pantothenate-kinase associated neurodegeneration* (neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa).
PSP: parálisis supranuclear progresiva.
REM: *rapid eye movement* (movimiento rápido de los ojos).
RM: resonancia magnética.
RR: riesgo relativo.
SAA: *seed amplification assay* (estudio de amplificación de semilla).
SN: sustancia negra.
SNc: *pars compacta* de la sustancia negra.

SNMMI: *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular).

SN+: sustancia negra hiperecogénica.

SPECT: *single photon emission computed tomography* (tomografía computada de emisión de fotón único).

TC: tomografía computerizada.

TCREM: trastorno de conducta del sueño REM.

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TE: temblor esencial.

TFE: temblor fisiológico exagerado.

UKPDSBB: *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido).

UPDRS: *unified Parkinson's disease rating scale* (escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson).

UPSIT: *University of Pennsylvania smell identification test* (test de identificación de olores de la Universidad de Pennsylvania).

Declaración de conflictos de interés

Durante el período de elaboración de esta tesis doctoral Miguel Alberte Woodward ha recibido honorarios en concepto de consultoría de BIAL España, General Electric Healthcare, Novartis, Teva Pharma y UCB Pharma.

Índice general

1. Resumen	1
2. Introducción	4
2.1 TEMBLOR ESENCIAL	4
2.1.1 Fenomenología del TE	4
2.1.2 Epidemiología del TE	4
2.1.3 Fisiopatología del TE	5
2.1.4 Diagnóstico del TE	6
2.1.5 Tratamiento del TE	9
2.2 ENFERMEDAD DE PARKINSON	8
2.2.1 Fenomenología de la EP	8
2.2.2 Epidemiología de la EP	10
2.2.3 Fisiopatología de la EP	10
2.2.4 Diagnóstico de la EP	11
2.2.5 Tratamiento de la EP	13
2.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TE Y EP	13
2.3.1 Pruebas de imagen nuclear	14
2.3.1.1 Imagen de transportador de dopamina con ¹²³ I-ioflupano	14
2.3.1.2 Otras pruebas de imagen nuclear	16
2.3.1.3 Aplicación clínica	17
2.3.1.4 Limitaciones	17
2.3.2 Ecografía de parénquima cerebral	18
2.3.2.1 Descripción	18
2.3.2.2 Utilidad en el diagnóstico de la EP	20
2.3.2.3 Aplicación en TE	21
2.3.2.4 Hiperecogenicidad del núcleo lenticular	22
2.3.2.5 Hiperecogenicidad de sustancia negra en otras entidades	22
2.3.2.6 Limitaciones	22
2.3.3 Pruebas de olfato	23

2.3.4 Demostración de alfa-sinucleína en muestras biológicas	24
2.3.4.1 Biopsia cutánea para detección de alfa-sinucleína fosforilada	24
2.3.4.2 Amplificación de alfa-sinucleína en líquido cefalorraquídeo	25
2.3.5 Gammagrafía cardíaca con ¹²³ I-metayodobencilguanidina	25
2.3.6 Resonancia magnética con secuencias para neuromelanina	26
2.4 CONVERSIÓN DE TE EN EP	27
3. Objetivos	29
4. Métodos	30
4.1 DISEÑO DE LOS TRES GRUPOS	30
4.2 RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS	31
4.3 OBTENCIÓN DE IMÁGENES DE ECOGRAFÍA	31
4.4 ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	32
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	37
5. Resultados	38
5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	38
5.2 VARIABLES ECOGRÁFICAS ENTRE GRUPOS	42
5.3 CONCORDANCIA ENTRE OBSERVADORES	50
5.4 COMPARACIÓN ENTRE EQUIPOS DE ECOGRAFÍA	51
5.4.1 Aplio 50	51
5.4.2 Aplio 300 y Xario 200	52
5.5 RELACIÓN ENTRE ÁREA HIPERECOGÉNICA Y VARIABLES CLÍNICAS DE TE	54
5.6 RELACIÓN ENTRE ÁREA HIPERECOGÉNICA Y VARIABLES CLÍNICAS DE EP	58
6. Discusión	62
6.1 LIMITACIONES GENÉRICAS DE LA ECOGRAFÍA DE PARÉNQUIMA CEREBRAL	62
6.1.1 Ventana ecográfica transtemporal	62
6.1.2 Establecimiento de un punto de corte diagnóstico	62
6.1.3 Concordancia con SPECT de ioflupano	64
6.2 LIMITACIONES METODOLÓGICAS EN ESTA SERIE	64
6.2.1 Selección de controles	64
6.2.2 Selección de pacientes con TE	64
6.2.3 Selección de pacientes con EP	66
6.2.4 Ventana ecográfica uni- o bilateral	67

6.2.5 Equipos de ecografía	68
6.2.6 Empleo de modos armónicos	69
6.3 FORTALEZAS DE ESTA SERIE	70
6.3.1 Validez interna	70
6.3.2 Enmascaramiento	72
6.4 REFERENCIA CON LA QUE COMPARAR LA ECOGRAFÍA DE PARÉNQUIMA CEREBRAL	72
6.5 RESULTADOS RELATIVOS A TE	75
6.6 RESULTADOS RELATIVOS A EP	76
6.7 RELEVANCIA DEL SEXO EN LA PRUEBA	77
6.8 AUTOMATIZACIÓN DE LA LECTURA DE IMÁGENES	78
7. Conclusiones	80
8. Bibliografía	82
9. Anexos	89
9.1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO	90
9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO	91
9.3 ÍNDICE DE LÁMINAS	94
9.4 ÍNDICE DE TABLAS	96
9.5 CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK	97
9.6 RESUMEN EJECUTIVO / LISTA DE VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE EP DE LA MDS	98
9.7 CRITERIOS CLÍNICOS DE BAIN Y COLS. PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TEMBLOR ESENCIAL	101
9.8 PERMISOS DE REPRODUCCIÓN	102

1. Resumen

INTRODUCCIÓN

Los dos trastornos del movimiento más comunes son temblor esencial (TE) y enfermedad de Parkinson (EP), con prevalencias publicadas de 4,8-8,63% y 1,5-1,99% respectivamente entre mayores de 65 años. El tratamiento y pronóstico de uno y otro son dispares, y el diagnóstico habitualmente se basa en la semiología. Sin embargo, no es raro ver un solapamiento fenomenológico entre las entidades que explica hasta un 26,1% de diagnósticos erróneos de EP y hasta un 37% de TE en la clínica. La prueba complementaria mejor establecida en el diagnóstico diferencial es la SPECT de ^{123}I -ioflupano, aunque es costosa, de accesibilidad limitada y expone a radiación ionizante. La hiperecogenicidad de sustancia negra (SN+) es un marcador que una mayoría de autores describen en más del 90% de pacientes con EP frente al 10% de controles. Se sabe que su presencia es un factor de riesgo para un eventual diagnóstico de EP en pacientes presintomáticos, algunos autores han encontrado una mayor prevalencia de SN+ en pacientes con TE que en controles, y en ellos la probabilidad de desarrollo de EP sería más alta.

OBJETIVOS

Evaluar la presencia de SN+ en controles sanos y pacientes con EP y establecer un punto de corte diagnóstico. Describir la presencia de SN+ en pacientes con TE y evaluar su utilidad en el diagnóstico diferencial de pacientes con EP. Evaluar la relación entre variables clínicas de EP y TE y extensión de SN+.

MÉTODOS

De forma diferida y ciega al diagnóstico se mide el área de SN+ y el diámetro de tercer ventrículo en imágenes almacenadas correspondientes a sendos grupos de 70 pacientes cada uno con TE, EP y controles y ventana ecográfica al menos unilateral estudiados con ecógrafos Toshiba Aplio 50 (143 pacientes), Aplio 300 (61 pacientes) o Xario 200 (29 pacientes). En pacientes con TE y EP se recogen variables clínicas y de tratamiento y el resultado de SPECT previo.

RESULTADOS

La edad media es de 52, 66 y 69 años en controles, TE y EP respectivamente, y 49 (70%), 37 (52,9%) y 44 (62,9%) son mujeres en cada uno de los grupos. 35 participantes adicionales (14,3%) no se han podido incluir por ausencia de ventana al menos unilateral, característica de frecuencia creciente con la edad y especialmente entre mujeres. Entre los pacientes con TE la media de evolución es de 16 años, 50 (71,4%) tienen antecedentes familiares (AF), la mediana de tratamientos farmacológicos y/o quirúrgico actuales es de uno y una percepción de beneficio con ellos es nula o escasa en 26 (40,6%). Entre los pacientes con EP la media de evolución es de 9 años, 47 (67,1%) cumplen criterios de “EP probable” (el resto, “EP posible”), la mediana de Hoehn y Yahr (HY) es de 2, en uno de ellos se documenta una forma monogénica (mutación en *LRRK2*) y reciben una media de 1125 mg de equivalentes de levodopa. La media±desviación típica de la mayor de las SN+ es de 0,16±0,17 cm² en controles, 0,16±0,17 cm² en TE y 0,27±0,20 cm² en EP, mientras que para el promedio de las SN+ es de 0,11±0,12 cm² en controles, 0,13±0,15 cm² en TE y 0,23±0,18 cm² en EP. Para las dos medidas las diferencias son estadísticamente significativas al comparar EP con los otros dos grupos, pero no al comparar controles con TE. La proporción de tercer ventrículo dilatado es significativamente mayor en EP (10,4%) comparada con controles (0%) y TE (1,4%) (p=0,006 y p=0,026), pero no al comparar estos entre sí. Mediante curvas COR se determina un mejor rendimiento clasificador de la SN+ promedio que de la SN+ máxima. El resultado ecográfico concuerda en un 66% de casos con SPECT (kappa=0,276, acuerdo aceptable). Se ha encontrado un área hiperecogénica mayor entre varones con enfermedad de Parkinson (estadísticamente significativa, p=0,043), así como en varones controles y con temblor esencial (numérica), en comparación con las mujeres en cada uno de los tres grupos. Para el equipo Aplio 50 se propone el punto de corte de 0,09 cm² con una sensibilidad de 81,4%, especificidad de 67,7%, valor predictivo positivo de 82,8%, valor predictivo negativo de 65,6% y precisión de 76,7% en el diagnóstico de EP frente a controles. En pacientes con TE el área media de SN+ no guarda relación con AF, respuesta a tratamiento o al alcohol etílico, presencia de temblor intencional, cefálico o vocal o asimetría del temblor postural, y solo débil relación con tiempo de evolución. En pacientes con EP el área media de SN+ no guarda relación con edad, duración de la enfermedad ni estadio HY, y solo débil relación con la dosis equivalente de levodopa.

CONCLUSIONES

SN+ está significativamente más presente en EP que en controles o TE pero debido al solapamiento de los valores entre los grupos no es posible establecer un punto de corte con suficiente rendimiento diagnóstico. No hemos encontrado un distinto fenotipo ecográfico en TE que en controles.

2. Introducción

2.1 TEMBLOR ESENCIAL

2.1.1 Fenomenología del TE

El temblor esencial (TE) es el trastorno del movimiento más común en la práctica clínica¹. Se caracteriza por la presencia en las extremidades superiores de temblor de acción, consistente en una oscilación rítmica de extremidades superiores de entre 4 y 12 Hz². El temblor de acción incluye los temblores cinético y postural, y es posible que uno u otro predominen en el cuadro clínico. Habitualmente se afectan las manos (95% de los casos) pero pueden afectarse también la cabeza (34%), extremidades inferiores (20%), cuerdas vocales (12%) u otras regiones^{1,2}.

2.1.2 Epidemiología del TE

La prevalencia mundial del TE se estima en 0,32% globalmente, incrementándose hasta 2,87% en población mayor de 80 años¹. En España se han publicado prevalencias crudas de entre 4,8% y 8,63% (la más alta del mundo, en la Isla de Arousa) en mayores de 65 años y una incidencia anual ajustada de 616 casos por cada 100 000 personas-año^{1,3}. Aproximadamente un 5% de los casos debutan antes de los 20 años, pero la mayoría lo hacen después de los 40 años¹. La prevalencia de TE es similar en hombres y mujeres, si bien en hombres se ha descrito una mayor intensidad del temblor postural y en mujeres una mayor prevalencia y severidad de temblor cefálico¹.

Entre un 50 y 70% de pacientes con TE tienen antecedentes familiares de la enfermedad y el patrón de herencia más habitual es la autosómica dominante con penetrancia incompleta^{1,4}. Mediante estudios de ligamiento se han conseguido identificar hasta seis *loci* (denominados *ETM1* a *ETM6*) en determinadas familias con TE, si bien con resultados no consistentemente extrapolables a otras poblaciones¹. Mediante estudios de secuenciación de exoma en determinadas familias o poblaciones se han identificado mutaciones responsables en los genes

FUS/TLS, *HTRA2*, *TENM4*, *SCN11A*, *HAPLN4*, *SORT1*, *CACNA1G*, *SCN4A*, *NOS3*, *USP46* y *KCNS2*^{1,4}. Los estudios de asociación de genoma entero (*GWAS*, por sus siglas en inglés) han demostrado variantes en genes como *LINGO1*, *LINGO2* o *CTNNA3* que pueden incrementar el riesgo de TE, mientras que otras tienen un efecto protector, como la descrita en el gen *STK32B*¹.

Si bien la concordancia entre gemelos monocigóticos es relativamente alta (60-93% frente a un 25-59% entre gemelos dicigóticos)¹ el hecho de que no sea completa induce a considerar que también determinados factores ambientales puedan jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Aunque es conocido que el alcohol etílico reduce de forma aguda la intensidad del temblor al actuar sobre el núcleo olivar inferior y la transmisión GABAérgica se ha observado también una relación entre dosis y riesgo de TE incidente, probablemente mediado por el desarrollo de toxicidad cerebelosa con el resultado de atrofia y pérdida de células de Purkinje^{1,4}. Las β -carbolinas, entre las que se encuentran los harmanos, son neurotoxinas tremorígenas presentes en mayor concentración en sangre de pacientes con TE (y enfermedad de Parkinson) y pueden adquirirse a través de la dieta o por producción endógena^{1,4}. El hecho de que no se haya podido demostrar una mayor ingesta de estas toxinas en pacientes con TE ha llevado a pensar que su acumulación podría explicarse más bien por diferencias en su metabolismo. El tabaquismo previo o activo supone un factor protector para el desarrollo del TE⁴.

2.1.3 Fisiopatología del TE

Aunque no existe un consenso generalizado acerca de cambios neuropatológicos definitorios de la TE¹ la mayoría de estudios apuntan a una implicación de cerebelo y *locus coeruleus*⁵. Las células de Purkinje son las neuronas inhibitorias principales en la corteza cerebelosa y su vía eferente principal, y se han descrito cambios en su número, proyecciones dendríticas y axones en pacientes con TE⁵. La pérdida de células de Purkinje conllevaría una menor inhibición del triángulo de Guillain-Mollaret (que incluye los núcleos rojo, olivar inferior y dentado) y que es parte de una red más amplia que incluye corteza cerebral, tálamo y tractos prelemniscasles y córtico-pontinos y que se ha implicado en la génesis del temblor¹. Mientras que los cuerpos de Lewy son el hallazgo neuropatológico típico de la enfermedad de Parkinson y en ella inicialmente asientan en el núcleo dorsal del vago para después propagarse al *locus coeruleus* en estadios posteriores, hasta en una cuarta parte de pacientes con TE se han

demostrado exclusivamente en el *locus coeruleus*^{5,6}. Este núcleo se ha implicado también en la fisiopatología del TE dado que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* constituyen una de las principales aferencias de las células de Purkinje.

La mayoría de estudios de resonancia magnética (RM) estructural y funcional también apuntan a la relevancia de la disfunción cerebelosa en el TE, específicamente en núcleo dentado, vermis, y pedúnculos cerebelosos superior e inferior⁷.

2.1.4 Diagnóstico del TE

A finales del siglo XIX distintos autores europeos acuñaron el término temblor esencial para referirse a una entidad caracterizada por temblor de acción (cinético y postural) en ausencia de otros signos neurológicos y, a menudo, con una predisposición familiar⁸. A lo largo del siglo XX el término se hizo más común, y en 1949 Critchley publicó una revisión en profundidad sobre la entidad.

En el año 2000 Bain y colaboradores propusieron unos criterios diagnósticos nucleares así como otros secundarios que apoyarían el diagnóstico (véase anexo 9.7)⁹. Entre los criterios nucleares estaría el temblor de acción bilateral en brazos y antebrazos en ausencia de temblor de reposo, la ausencia de otros signos neurológicos salvo el fenómeno de rueda dentada y la posibilidad de caracterizarse por temblor cefálico aislado en ausencia de distonía. Como criterios secundarios de apoyo, presentes en más de la mitad de los casos de TE, estarían la duración mayor de tres años, la historia familiar positiva y la respuesta al consumo de alcohol. La presencia de una serie de signos de alarma sería sugestiva de un diagnóstico alternativo.

En 2018 se publica una declaración de consenso de la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (IPMDS) en la que los temblores se clasifican en función de sus características clínicas (teniendo en cuenta la cronopatología, antecedentes familiares, características del temblor y signos asociados) en un denominado “eje 1” y en función de su etiología (genéticos, adquiridos o idiopáticos) en un denominado “eje 2”¹⁰. Los criterios diagnósticos de TE propuestos pasan a exigir una duración mínima de tres años y excluyen los temblores cefálicos o vocálicos aislados.

La declaración de consenso recoge también la posibilidad de que, en presencia de determinados signos neurológicos sutiles –como trastorno neurocognitivo ligero o dificultad

para la marcha en tándem—, se establezca el diagnóstico de “TE-plus”¹⁰. La existencia de esta entidad es controvertida, dado que algunos autores consideran que la presencia de dichos signos sutiles puede simplemente justificarse por la evolución natural de la enfermedad, mientras que otros consideran que probablemente el TE sea realmente un conjunto de entidades con múltiples etiopatogenias y determinadas manifestaciones clínicas comunes ¹.

Dado que no existen biomarcadores de laboratorio ni de imagen específicos para el TE, el diagnóstico se basa en la presencia de síntomas y signos compatibles. Los estudios complementarios pueden ser necesarios para la exclusión de otras entidades. Aunque el diagnóstico diferencial es amplio, merece la pena detenerse en las causas farmacológicas (amiodarona, litio, neurolépticos, simpaticomiméticos), endocrinológicas (hipertiroidismo), otros trastornos del movimiento (temblor distónico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, ataxias espinocerebelosas, pre-mutación del síndrome X frágil), temblor fisiológico exagerado (TFE) y causas psicógenas ¹.

Una RM puede estar indicada en casos en los que un inicio abrupto pudiera sugerir una causa vascular, o bien en presencia de semiología adicional al temblor. La SPECT de transportadores de dopamina permite evidenciar la denervación nigroestriatal típica de la enfermedad de Parkinson, si bien no discernirá entre TE y otras causas de temblor que no cursen con dicha denervación.

Aunque no se emplean de forma rutinaria, algunos autores consideran que la electromiografía (EMG) de superficie y la acelerometría pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de los temblores esencial, parkinsoniano y fisiológico exagerado: TE y EP comparten una frecuencia de 4-6 Hz mientras que en TFE es más alta (6-12 Hz) y, por otra parte, las contracciones de músculos antagonistas son alternantes en EP y sincronas en TE y TFE ¹¹. Van der Veen y colaboradores describen en una revisión una mayor utilidad de los estudios neurofisiológicos específicamente para el diagnóstico de TE, TFE o temblor psicógeno, mediante el uso de unos criterios elaborados para distinguir cada una de esas tres entidades frente a otros temblores¹². En lo que respecta específicamente a TE, Gironell y colaboradores han publicado una sensibilidad de 97,7% y especificidad de 82,3% al aplicar seis criterios neurofisiológicos para diferenciar temblor esencial de otros temblores posturales y tomando como referencia el seguimiento clínico tras una media de 53 meses ¹³. Empleando la

función de acelerometría de un teléfono móvil inteligente sujeto al dorso de una mano en reposo y sosteniendo una postura, Barrantes y colaboradores han descrito una precisión diagnóstica del 84,38% a la hora de clasificar correctamente a un grupo compuesto por 17 pacientes con EP y 16 con TE ¹⁴.

2.1.5 Tratamiento del TE

Las indicaciones fundamentales de tratamiento en el TE son las limitaciones funcionales y/o la repercusión estética. Los tratamientos farmacológicos más eficaces son betabloqueantes (fundamentalmente propranolol) y primidona, aunque la adherencia no siempre es la idónea porque tienen una eficacia subóptima o por los efectos adversos. La insuficiente respuesta a uno de los grupos farmacológico indica el ensayo con el otro, si bien han de tenerse en cuenta las contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de betabloqueantes (como trastornos de la conducción cardíaca o asma) y la relativamente frecuente mala tolerancia a la introducción de primidona. Otros fármacos con menor eficacia y/o nivel de evidencia son topiramato, gabapentina, benzodiacepinas (alprazolam o clonazepam) y toxina botulínica ^{1,15}.

En los casos refractarios a tratamiento médico pueden considerarse la estimulación cerebral profunda (ECP) y la talamotomía uni- o bilateral mediante ultrasonidos focalizados de alta intensidad (*HIFU*) o *gamma knife*, dirigidos habitualmente al núcleo ventral intermedio. Se estima que la eficacia de HIFU y ECP es similar ^{1,15}, como lo son la aparición de determinadas complicaciones a largo plazo como disartria o ataxia.

2.2 ENFERMEDAD DE PARKINSON

2.2.1 Fenomenología de la EP

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) se basa en la identificación de una combinación de signos cardinales entre los que se cuentan bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural ¹⁶.

El temblor característico es distal, de reposo y con una frecuencia de entre 3 y 6 Hz ¹⁶. Aunque algunos pacientes con EP muestran también temblor de acción al sostener los brazos horizontalmente, el patrón habitual es el del temblor reemergente: con el paso del reposo al sostenimiento de una postural el temblor se reduce o desaparece, para seguidamente reaparecer¹⁰. A menudo el temblor es el primer síntoma de la EP y el 90% de los pacientes lo desarrollan en algún momento.

La rigidez es la resistencia a la movilización pasiva de una articulación por razón de la activación simultánea de músculos agonistas y antagonistas, y típicamente asocia el fenómeno de rueda dentada el cual, no obstante, no es exclusivo de la EP ¹⁷.

Bradicinesia e hipocinesia son términos que se usan de forma habitualmente intercambiable y aluden a la lentitud y reducción de la amplitud de los movimientos repetitivos al iniciarse o mantenerse en el tiempo.

A la inestabilidad postural también se la denomina alteración de reflejos de ajuste postural y es un signo que aparece con el paso del tiempo, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y que se demuestra con la prueba del empujón ¹⁷.

Adicionalmente a los signos cardinales es habitual encontrar una serie de signos motores secundarios, como la reducción del balanceo de brazos, reducción del parpadeo, hiponimia, hipofonía, micrografía y dificultad para voltearse en cama ¹⁷.

En la mayoría de pacientes con EP la semiología apendicular (temblor, rigidez, bradicinesia) tiene una forma de presentación asimétrica que persiste con la evolución de la enfermedad ^{16,17}.

Está bien establecido que una serie de síntomas como estreñimiento, hiposmia, trastorno de conducta del sueño REM y depresión pueden preceder a los síntomas motores ¹⁷. Asimismo, durante el curso de la enfermedad pueden asociarse otros síntomas neuropsiquiátricos, dolor, deterioro cognitivo y disautonomía.

De entre los signos cardinales de la EP la rigidez y bradicinesia típicamente mejoran con levodopa, mientras que el temblor lo hace en menor medida y la inestabilidad postural es resistente al tratamiento ¹⁷.

Debido a la naturaleza neurodegenerativa y progresiva de la EP los signos cardinales pueden no estar presentes en el momento del diagnóstico y aparecer con el transcurso de la enfermedad. Las fluctuaciones motoras en relación a la toma de levodopa suelen aparecer entre 5 y 10 años después del diagnóstico, mientras que la inestabilidad postural se manifiesta tras unos 10 años de evolución ¹⁷. La ausencia de progresión excluye el diagnóstico de EP, mientras que una progresión inusualmente rápida ha de hacer considerar entidades alternativas ¹⁸.

Aunque con la introducción de la levodopa ha cambiado radicalmente la historia natural de la enfermedad y es habitual que con los tratamientos actuales los pacientes vivan décadas con la enfermedad, la EP sigue suponiendo una reducción de la esperanza de vida y, al igual que en otros procesos neurodegenerativos, la neumonía aspirativa o las complicaciones derivadas de una fractura de cadera son causas comunes de fallecimiento¹⁸.

2.2.2 Epidemiología de la EP

La incidencia y prevalencia de EP guardan relación directa con la edad. La prevalencia en países industrializados es de 0,3-1% entre los mayores de 60 años, y del 3% en mayores de 80 años¹⁹. En España se han publicado prevalencias de 1,5-1,99% en estudios “puerta a puerta”, entre pacientes de 65 o más años.

No obstante, debe tenerse en cuenta que un 25% de los casos comienzan antes de los 65 años, y entre un 5-10% de casos lo hacen antes de los 50 años¹⁸. El inicio a edad temprana y particularmente antes de los 40 años puede orientar hacia una forma monogénica de la enfermedad^{18,20}.

La EP afecta en una proporción algo mayor a varones que a mujeres, con una razón de incidencia de 1.46¹⁷. Aunque las mujeres anteceden a los varones en 2,1 años la edad media de inicio de la enfermedad, la progresión en ellas es más lenta¹⁹. Las mujeres aquejan más discinesias -por razón de su peso habitualmente menor- así como síntomas urinarios y depresión, mientras que en varones el riesgo de deterioro cognitivo es mayor¹⁸.

2.2.3 Fisiopatología de la EP

La fisiopatología de la EP se debe a la combinación en distintos grados de fenómenos de agregación de alfa-sinucleína con plegamiento aberrante, disfunción lisosomal y mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación y alteración de la homeostasis neuronal, entre otros¹⁸. El resultado de ello es la acumulación de cuerpos de Lewy en troncoencéfalo y la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra de forma que los signos motores de la EP se hacen evidentes cuando han desaparecido entre el 60 y 80% de dichas células constituyentes de la vía nigroestriatal¹⁷. Sin embargo, los estudios anatomopatológicos han demostrado la pérdida de otros tipos celulares monoaminérgicos y colinérgicos y la presencia de cuerpos de Lewy, además de en sustancia negra, en locus coeruleus, núcleo dorsal del vago, núcleo basal de Meynert, hipotálamo, corteza cerebral, tálamo y ganglios autonómicos, lo que

explica la variedad de síntomas motores y no motores^{18,21}, especialmente con el avance de la enfermedad.

Entre el 5 y 10% de los casos de EP responden a una causa monogénica¹⁷. Los genes más relevantes al respecto son *SNCA* y *LRRK2* (ambos con transmisión autosómica dominante, siendo este último la causa monogénica más común de EP) y *PRKN* y *PINK1* (formas con transmisión autosómica recesiva)^{18,22}. En el caso de las variantes en el gen *GBA* el comportamiento se interpreta a medio camino entre una mutación con penetrancia muy reducida y un factor de riesgo con efecto de gran magnitud. En general, se considera que los factores de riesgo mono- o poligénicos explican un 16-36% de la predisposición a padecer EP.

Una de las primeras evidencias de una causa tóxica para un parkinsonismo se tuvo en los años 1980 con la exposición accidental a la neurotoxina MPTP en contexto de uso de drogas parenterales¹⁷. En estudios poblacionales se ha encontrado una asociación positiva entre EP y exposición a pesticidas, metales pesados, agua de pozo, traumatismos craneoencefálicos, compuestos organoclorados o la residencia en un entorno rural^{17,19}. Por el contrario, se ha demostrado una asociación negativa de la EP con consumo de café, tabaquismo, empleo de antiinflamatorios, niveles altos de ácido úrico o actividad física¹⁸.

2.2.4 Diagnóstico de la EP

El diagnóstico de la EP se basa en la identificación de alguna combinación de los tres signos cardinales fundamentales (temblor, rigidez y bradicinesia con un patrón asimétrico y, más adelante en la evolución, inestabilidad postural), la respuesta a terapia dopaminérgica y la ausencia de determinados criterios de exclusión, como son la inestabilidad postural, alucinaciones o congelación de la marcha precoces (en los primeros tres años de evolución), la demencia en el primer año de evolución, presencia de parálisis supranuclear de la mirada o disautonomía severa no farmacológica o la evidencia de una causa específica de parkinsonismo¹⁶.

Los signos cardinales de la EP pueden estar presentes en otras enfermedades, lo que explica que en 15-25% diagnósticos clínicos de EP el dictamen anatomopatológico sea una entidad alternativa^{16,23}. Es incluso posible que cierto grado de rigidez, trastorno de la marcha y bradicinesia sean parte del envejecimiento normal²⁴. Por este motivo, y exceptuando formas

monogénicas en las que se demuestra la mutación causal *in-vivo*, el diagnóstico definitivo solo es posible tras el examen patológico *post mortem*¹⁸.

En 1988 se publicaron los criterios de la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB)* para el diagnóstico de la EP, basados en una primera fase en la identificación de un síndrome parkinsoniano caracterizado por bradicinesia y al menos otro signo cardinal, una segunda fase en la que se enumeran criterios de exclusión y una tercera fase en la que una serie de criterios prospectivos permiten el diagnóstico “definitivo” de la EP²¹ (véase anexo 9.5).

Los criterios publicados en 1999 por Gelb, Oliver y Gilman se caracterizan por una mayor concisión en los criterios de exclusión y el establecimiento de las categorías de “EP posible” y “EP probable” en función del grado de precisión diagnóstica¹⁶. La “EP posible” se caracteriza por la presencia de al menos 2 de los 4 signos cardinales de los que al menos uno es temblor o bradicinesia, la ausencia de datos atípicos o su aparición transcurridos no menos de tres años y haber documentado una respuesta sustancial y sostenida a levodopa o agonista dopaminérgico si se ha realizado un ensayo adecuado. La “EP probable” exige la presencia de al menos 3 de los 4 signos cardinales, la ausencia de datos atípicos transcurridos al menos tres años de duración de los síntomas y haber documentado una respuesta sustancial y sostenida a levodopa o agonista dopaminérgico. La categoría “EP definitiva” queda reservada a los casos con confirmación histopatológica.

Los criterios diagnósticos clínicos de EP de la *Movement Disorder Society (MDS)* publicados en 2015 consideran las categorías de “EP clínicamente establecida” en la que no se permiten signos de alarma y de “EP probable” en la que se permiten hasta dos signos de alarma si se ven compensados por otros tantos criterios de apoyo²⁵ (véase anexo 9.6). Por su carácter pormenorizado se trata de criterios desarrollados fundamentalmente con fines de investigación clínica.

Ninguna de las sucesivas versiones de los criterios de EP exige la utilización de pruebas complementarias para hacer el diagnóstico, sino que es más bien la presencia de un criterio de exclusión o de una bandera roja lo que justifica su utilidad. Algunas de las pruebas complementarias que pueden ser de utilidad son la resonancia magnética cerebral (para excluir lesiones vasculares o hidrocefalia, o bien para demostrar signos de parkinsonismo atípico), las pruebas de imagen nuclear de transportador de dopamina (para evidenciar o excluir

degeneración nigroestriatal) o los estudios dirigidos a descartar enfermedad de Wilson (especialmente en pacientes más jóvenes), por enumerar algunas.

2.2.5 Tratamiento de la EP

La referencia en el tratamiento de la EP es la levodopa, que se administra asociada a un inhibidor de la dopa descarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida) para así minimizar los efectos sistémicos. La gran mayoría de pacientes se tratan con presentaciones orales de liberación inmediata o retardada, aunque se han desarrollado formulaciones para infusión yeyunal y subcutánea, así como por vía inhalada.

Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos orales (pramipexol, ropinirol), transdérmico (rotigotina) y subcutáneo (apomorfina) ejercen su efecto de forma directa sobre los receptores de la dopamina de forma independiente del estado de la neurona presináptica. Su vida media mayor que la de levodopa explica una menor incidencia de fluctuaciones motoras, aunque los agonistas se asocian con una mayor incidencia de alucinaciones, trastorno de control de impulsos y ataques de sueño¹⁷.

Los fármacos inhibidores de las enzimas COMT (entacapona y opicapona) y MAO-B (selegilina y rasagilina) actúan aumentando la disponibilidad de levodopa (las primeras) o dopamina (las segundas) al reducir su metabolización.

La amantadina es un antiviral antagonista del receptor NMDA y tiene utilidad en el tratamiento de las discinesias en la EP.

En los pacientes en los que no se consigue un adecuado control motor a pesar de la optimización del tratamiento farmacológico se puede considerar la estimulación cerebral profunda dirigida a núcleo subtalámico, globo pálido interno o, en los casos de predominio tremórico, núcleo ventral intermedio del tálamo¹⁷.

2.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TE Y EP

Tal y como se ha expuesto, el tratamiento y pronóstico de TE y EP son radicalmente distintos, y es crucial un diagnóstico diferencial apropiado de dichas entidades entre sí y frente a otros trastornos del movimiento. Sin embargo, en la práctica clínica no es raro ver un solapamiento fenomenológico debido a la similitud entre temblor postural (TE) y temblor reemergente (EP), la coexistencia de temblor de reposo y postural en hasta un 40% de pacientes

con EP²⁶, la presencia de temblor de reposo en un 18% de pacientes con TE²⁷, o la posibilidad de que en ambas entidades se encuentren fenómeno de rueda dentada o inestabilidad postural⁶. Diferentes estudios han demostrado dichas dificultades diagnósticas en estadios precoces.

Bajaj y colaboradores estudiaron la capacidad de dos especialistas en trastornos del movimiento de clasificar adecuadamente a pacientes como EP tremórica o por el contrario temblor atípico o distónico empleando los criterios UKPDSBB evaluando las grabaciones de 38 sujetos cuyo diagnóstico desconocían²⁸. Encontraron significativas tasas de falsos positivos (17,4-26,1%) y falsos negativos (6,7-20%) al comparar con una referencia diagnóstica basada en clínica, SPECT, seguimiento a largo plazo y respuesta a tratamiento, así como una pobre concordancia entre observadores ($\kappa=0,24$).

Jain y colaboradores investigaron en cuántos pacientes con diagnóstico previo de TE el diagnóstico se mantenía tras la evaluación por un experto en trastornos del movimiento que empleaba criterios adaptados de la *Movement Disorder Society*²⁹. Encontraron que, de los 71 pacientes evaluados, un 37% se habían etiquetado erróneamente de TE, y en más de la mitad de dichos casos el diagnóstico final era EP.

Es posible concluir pues, que, aunque en general los diagnósticos de EP y TE serán clínicos, en un porcentaje sustancial de casos será necesario recurrir a un estudio complementario para establecer el diagnóstico.

2.3.1 Pruebas de imagen nuclear

2.3.1.1 Imagen de transportador de dopamina 123I-ioflupano

El radiofármaco ¹²³I-ioflupano (yodo-123-fluoropropil-carbo-metoxi-3 β-4-yodofeniltropano, abreviado como ¹²³I-FP-CIT), y comercializado con el nombre DaTSCAN® se aprobó por la EMA en 2000 y por la FDA en 2011 para el diagnóstico *in vivo* de síndromes parkinsonianos, de los que el más prevalente es la EP³⁰.

¹²³I-ioflupano es un análogo de cocaína que se une al transportador de dopamina en el cuerpo estriado y que, mediante la técnica de tomografía computada de emisión de fotón único (*SPECT*), permite la visualización de la integridad de la vía nigroestriatal³¹. Esto posibilita la distinción entre entidades sin degeneración nigroestriatal (como TE, temblores distónicos o temblores farmacológicos) frente a entidades que sí presentan degeneración nigroestriatal,

como EP u otros parkinsonismos degenerativos: atrofia multisistema (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), o degeneración corticobasal (DCB). Sin embargo, una imagen de transportador de dopamina (*DaTI*) no será de utilidad para la distinción entre EP y parkinsonismos-plus.

Además, se ha visto que la DaTI con ^{123}I -ioflupano informa del curso de la enfermedad, de manera que cuando es patológico comienza a perderse la fijación en putámenes para posteriormente afectar a núcleos caudados, típicamente con un patrón asimétrico³⁰, como se muestra en la lámina 1.

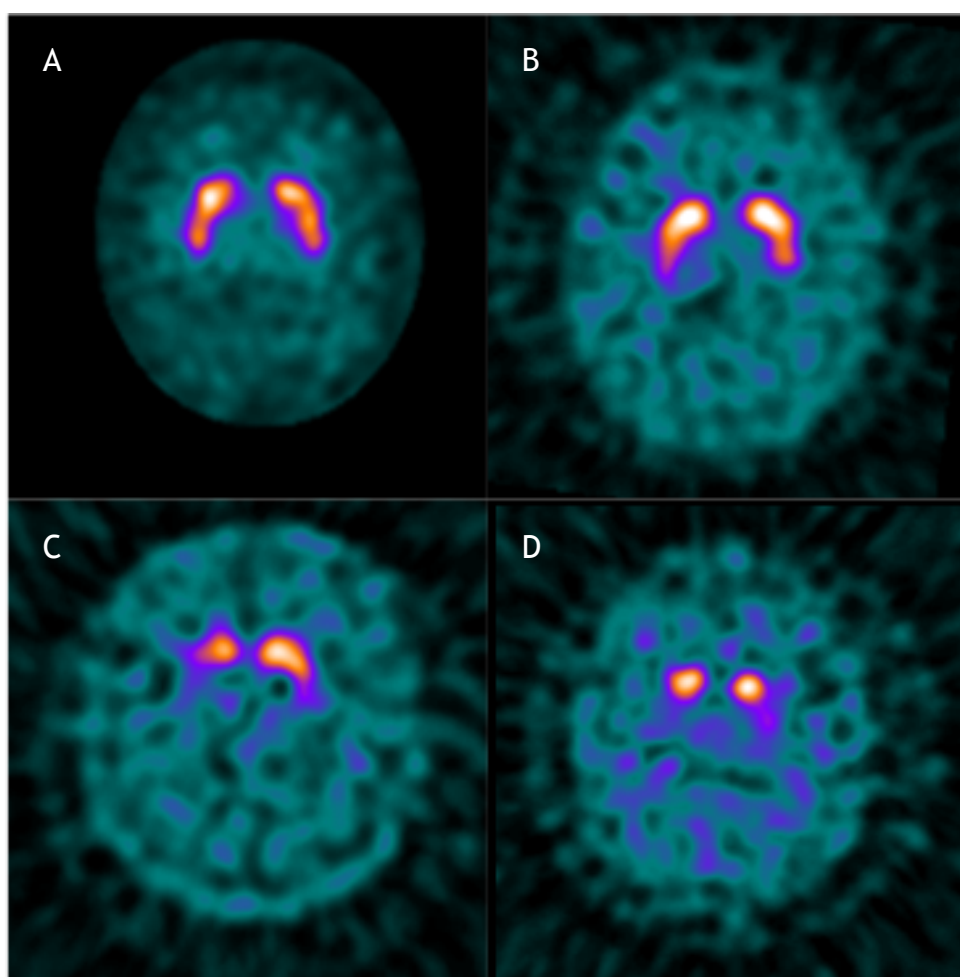


Lámina 1. Imágenes de SPECT de ioflupano correspondientes a cuatro casos distintos.

A: patrón normal; B: "afilamiento" de putamen derecho; C: ausencia de fijación de trazador en putamen derecho y reducción en el izquierdo (patrón en "punto y coma"); D: pérdida de fijación en ambos putámenes (patrón en "dos puntos").

tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebrales a la hora de interpretar las pruebas de imagen dopaminérgica, dado que lesiones o cambios anatómicos pueden alterar la disposición del trazador³². La lámina 2 muestra un ejemplo a este respecto.

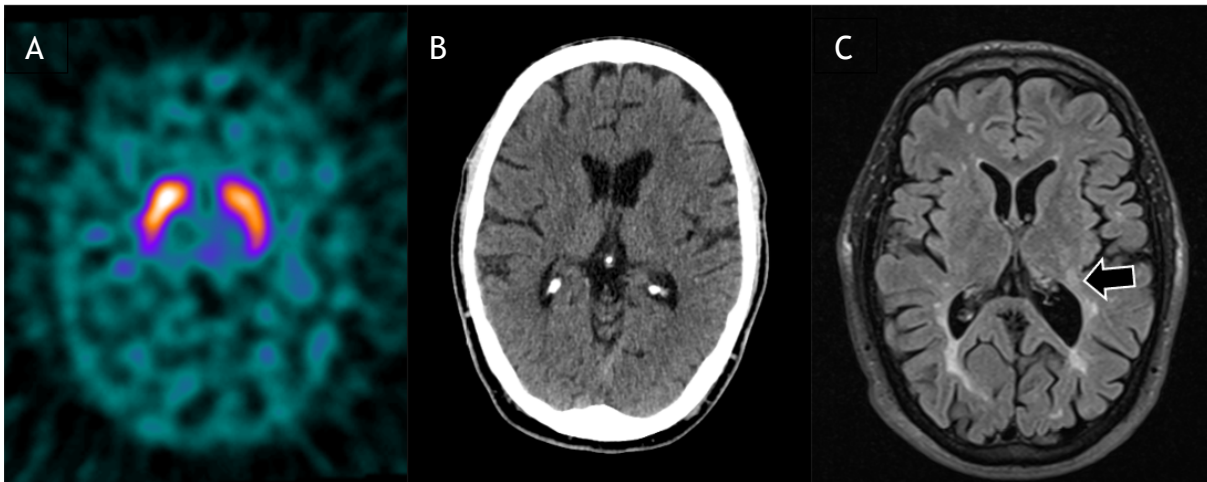


Lámina 2. SPECT de ioflupano y neuroimagen en un caso de parkinsonismo no degenerativo.

A: SPECT de ioflupano interpretado como patológico por el “afilamiento” de la fijación de trazador en ambos putámenes; B: TC cerebral previo a la SPECT e interpretado como normal; C: RM cerebral posterior a la SPECT que muestra múltiples lesiones hiperintensas en secuencia FLAIR incluyendo algunas en la proximidad de putamen izquierdo (flecha) y compatible con el eventual diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva.

2.3.1.2 Otras pruebas de imagen nuclear

Otras técnicas de imagen de la vía nigroestriatal presináptica incluyen la identificación a través de tomografía de emisión de positrones (PET) bien del transportador de dopamina con ligandos análogos a ioflupano marcados con ^{18}F ³³, bien de la enzima DOPA descarboxilasa presente en las terminales dopaminérgicas mediante ^{18}F -DOPA ³⁴.

Dado que las pruebas de imagen nuclear presináptica no son de utilidad para discernir entre EP idiopática y parkinsonismos atípicos se han empleado ligandos como ^{11}C -racloprida (PET) o ^{123}I -yodobenzamida (SPECT) para evaluar la densidad de receptores D2 postsinápticos, que estarían intactos en la EP y reducidos en las formas atípicas. Koch y colaboradores han comunicado una precisión diagnóstica del 77% de la SPECT de ^{123}I -yodobenzamida en el diagnóstico diferencial entre EP y parkinsonismo atípico, si bien con un claro incremento del rendimiento de la prueba al combinarla con el estudio de imagen presináptica³⁵.

Alternativamente, y en este mismo escenario, se ha usado la gammagrafía cardíaca con ^{123}I -metayodobenzilguanidina (MIBG), que es patológica en la EP y normal en parkinsonismos-plus³⁴.

La PET tiene una serie de ventajas con respecto a la SPECT, como son su mayor sensibilidad, resolución espacial y tiempo total de adquisición de imágenes, pero la corta vida media de los isótopos, necesidad de ciclotrón cercano y mayor coste de radiofármacos y equipos de detección explica que la técnica que se haya generalizado sea la SPECT de ^{123}I -ioflupano³³.

2.3.1.3 Aplicación clínica

Aunque se sabe que algunos casos con estudios iniciales de DaTI negativos pueden desembocar en un diagnóstico eventual de parkinsonismo y que la concordancia entre observadores en la interpretación de la prueba no es absoluta³⁰, la precisión diagnóstica de la SPECT con ^{123}I -ioflupano es alta, con medianas de sensibilidad del 93% y de especificidad del 89% para el diferenciación entre parkinsonismos neurodegenerativos de no neurodegenerativos³¹.

Al margen de su utilidad en el diagnóstico diferencial de trastornos del movimiento la EMA apoya el uso de imagen nuclear con ^{123}I -ioflupano en ensayos clínicos con el objeto de “enriquecer” la muestra y reducir la inclusión de pacientes con cuadros vasculares, farmacológicos o de otro tipo que potencialmente pudiesen experimentar menor beneficio de la intervención³⁶.

2.3.1.4 Limitaciones

Diferentes estudios europeos han estimado que el empleo de DaTI en síndromes parkinsonianos inciertos supone cambios en el manejo que implican, de media, 1,2-1,8 años ganados con tratamiento apropiado, a cambio de un ligero incremento del coste o incluso estimando una reducción de este merced al menor uso de fármacos y de recursos por el sistema sanitario³⁰.

Sin embargo, un estudio de Thiriez y colaboradores evaluó la pertinencia de 516 estudios consecutivos en un único centro y concluyó que el 37% de las solicitudes eran inapropiadas, bien porque DaTI no era de utilidad en el diagnóstico diferencial, bien porque no cambiaría el manejo del paciente³⁷. Los autores cuantificaron el impacto económico de dichos estudios

innecesarios en unos 200 000€ en Francia en 2014, a razón de aproximadamente 1 000€ por prueba. La toma en consideración de este sustancial porcentaje de estudios inapropiados en la práctica clínica real cuestionaría la percepción de coste-efectividad derivada de estudios previos en indicaciones restringidas.

Al margen de condicionantes logísticos y económicos ha de tenerse en cuenta el riesgo de cáncer derivado de la exposición a radiación con la prueba. Por analogía con la dosis de radiación recibida en TC de cuello o tórax, de la Fuente ha estimado un riesgo de cáncer de 1 en 7 500 para estudios realizados en mayores de 60 años, y de 1 en 1 500 en el caso de que fuese necesario repetir el estudio, con riesgos mayores si se administrase a pacientes de menor edad³⁸. Otros autores relativizan ese riesgo al considerar que la radiación a la que expone la prueba es aproximadamente el doble de la radiación natural de fondo en un año y que, en todo caso, no modifica sustancialmente el riesgo general de fallecer de cáncer en la población que, en sí, es bastante más alto (1 en 5)³¹.

2.3.2 Ecografía de parénquima cerebral

2.3.2.1 Descripción

Las primeras aplicaciones de la ecografía transcraneal se remontan a finales de la década de 1980 con los estudios vasculares de onda pulsada, y a comienzos de la década de 1990 con la visualización de estructuras de parénquima cerebral mediante modo B³⁹. En 1995 Becker y colaboradores describieron por primera vez un marcador de EP consistente en un incremento de ecogenicidad en sustancia negra (SN+) ⁴⁰.

El sustrato patológico que explica la SN+ no es del todo conocido, aunque se ha demostrado una relación con el acúmulo de hierro y ferritina y con la pérdida de neuromelanina⁴¹. Martínez-Hernández y colaboradores encontraron una relación inversa entre la actividad ferroxidasa plasmática (responsable de la oxidación de las formas de hierro tóxicas Fe^{2+} a las inocuas Fe^{3+}) y la medición de área hiperecogénica⁴². Debido a la predisposición familiar para la presencia de SN+ se han realizado estudios genéticos focalizados en las vías metabólicas del hierro, y en una minoría de casos se ha encontrado una asociación entre hiperecogenicidad y mutaciones en el gen de ceruloplasmina (implicada en el tráfico celular de hierro), aunque estos hallazgos no se han podido generalizar³⁹. En esta línea merece la pena mencionar que en el síndrome de piernas inquietas, en el que a menudo subyace algún grado de

ferropenia, se ha descrito el fenómeno contrario, consistente en la hipoecogenicidad de sustancia negra⁴³.

Para el empleo de la técnica es necesario un equipo de ecografía de gama alta, con un transductor de entre 2 y 3,5 MHz. Con el paciente en decúbito supino, se aplica la sonda en el plano axial perpendicularmente sobre el hueso temporal (plano mesencefálico) en la región preauricular, desplazando la sonda hasta que se obtiene una visualización óptima del parénquima cerebral. La profundidad de insonación es de 14-16 cm, y se ajusta el brillo según se necesita. Inicialmente se trata de identificar el mesencéfalo, estructura hipoecogénica con forma de mariposa. Inclinando el haz de la sonda cranealmente unos 10-20° (plano diencefálico) se hacen visibles tercer ventrículo así como tálamo y núcleo lenticular contralaterales al transductor^{39,44,45}. A diferencia del plano diencefálico, en el plano mesencefálico se evalúan las estructuras proximales (o ipsilaterales) al transductor. En función de la calidad de la imagen y de las características de los pacientes será posible identificar SN, núcleos del rafe e incluso el núcleo rojo⁴⁶. Aunque una minoría de estudios han empleado una descripción cualitativa de la SN⁴⁷, la mayoría de trabajos y especialmente los más recientes han comunicado determinaciones cuantitativas del área de hiperecogenicidad que se corresponde con la SN. Anecdóticamente, cabe señalar que Richter y colaboradores han descrito una mejor sensibilidad y especificidad de la medición del área de SN empleando una sección coronal en lugar de la axial⁴⁸, que ha sido la utilizada en la práctica totalidad de estudios.

Dado que los puntos de corte del área de hiperecogenicidad de SN (SN+) dependen del equipo empleado –y posiblemente del operador– se recomienda que cada laboratorio de neurosonología determine sus propios puntos de corte³⁹. Para ello se ha propuesto la obtención de 100 mediciones a partir el estudio bilateral de 50 sujetos sanos, estableciendo la normalidad del área ecogénica hasta percentil 75, moderada hiperecogenicidad entre percentiles 75 y 90, y marcada hiperecogenicidad a partir del percentil 90⁴⁹. El punto de corte de SN+ más comúnmente utilizado en diferentes estudios es el de 0,20 cm², aunque oscila en una horquilla de 0,14-0,25 cm² ⁵⁰.

Como se puede deducir del método de determinación de punto de corte antes descrito, la SN+ estará presente en un 10% de sujetos sanos. Se sabe que las mediciones en un individuo

se mantienen estables entre los 18 y 75 años, aunque sí puede verse un ligero incremento del área a partir de dicha edad⁴⁹.

2.3.2.2 Utilidad en el diagnóstico de la EP

La SN+ está presente en más del 90% de pacientes con EP, si bien de una forma “estática”: en general, no se ha encontrado una correlación entre el área de hiperecogenicidad y el estadio o severidad de la enfermedad (caracterizados por las escalas de Hoehn y Yahr y UPDRS, respectivamente), subtipo motor ni duración de la enfermedad^{39,49}.

Es frecuente demostrar la SN+ en la DCB y en la demencia con cuerpos de Lewy difusos (DCL) pero, por el contrario, es poco habitual encontrarla en la AMS parkinsoniana y solo se describe hasta en un tercio de pacientes con PSP³⁹.

Algunos estudios han evaluado la relación entre área de hiperecogenicidad y la razón de fijación de ¹²³I-ioflupano. En una serie de 50 pacientes con EP Weise y colaboradores encontraron una relación inversa entre una mayor superficie ecogénica y una menor unión de trazador ($R = -0,438$)⁵¹, de forma similar a lo publicado por Bártová y colaboradores en 49 pacientes con EP y otros trastornos del movimiento ($\rho = -0,326$)⁵².

En estudios prospectivos de adultos sanos de entre 50 y 70 años con SN+ se ha visto que la presencia del marcador confiere un riesgo 20 veces mayor de desarrollar EP, si bien más del 80% de pacientes con él nunca desarrollarán la enfermedad⁴⁹. Incluso en ausencia de un diagnóstico de EP, en controles portadores de SN+ se han descrito signos extrapiramidales sutiles, mayor susceptibilidad a neurolépticos y mayor presencia de síntomas premotores como hiposmia o depresión³⁹.

Partiendo de la base de que 38-65% de pacientes con trastorno de conducta del sueño REM (TCREM) idiopático eventualmente desarrollarán EP, DCL o AMS, Stockner y colaboradores demostraron que significativamente más pacientes con TCREM que controles presentaban hiperecogenicidad de sustancia negra (37,3% frente a 10,7%, respectivamente)⁵³. De forma prospectiva, Iranzo y colaboradores encontraron que, en una serie de 43 pacientes con TCREM idiopático, la presencia de SPECT de ioflupano alterado y/o SN+ predecía la aparición en 8 de ellos de alguna sinucleinopatía (5 EP, 2 DCL, 1 AMS) tras un seguimiento de dos años y medio, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 55%⁵⁴.

En un estudio de Sierra y colaboradores se vio que SN+ estaba presente en más del 90% de pacientes con EP esporádica y EP asociada a la mutación G2019S del gen *LRRK2*, en el 85% de portadores asintomáticos de la mutación (cuando su penetrancia clínica es del 47%), en el 41% de familiares no portadores de la mutación y en el 15% de controles⁵⁵. La interpretación de ello es que SN+ es un marcador de vulnerabilidad nigroestriatal asociada a la mutación en ese u otros genes relacionados con la EP, pero que otros factores adicionales intrafamiliares –genéticos y/o ambientales– pueden estar condicionando también la positividad del marcador⁵⁶.

2.3.2.3 Aplicación en TE

En diferentes estudios se ha estudiado el valor de la ecografía de parénquima cerebral para el diagnóstico diferencial entre TE y EP. En un metaanálisis de Shafieesabet y colaboradores se describe una prevalencia agregada de SN+ en EP del 82% (IC 95% 64-95%) mientras que en TE es del 15% (IC 95% 7-23%)⁵⁷. Los autores exponen que, en presencia de SN+, se multiplica por 5 la probabilidad de EP frente a TE, y se multiplica por 2 la probabilidad de EP frente a un parkinsonismo atípico.

Los datos publicados acerca de la presencia del marcador en pacientes con TE son contradictorios. En un estudio transversal Stockner y colaboradores comunicaron una presencia de SN+ cinco veces superior en pacientes con TE que en controles sanos (16% frente a 3%)⁵⁸ y, más recientemente, Wang y colaboradores informaron de SN+ hasta en un 21% de pacientes con TE⁵⁹ pero en otros estudios se ha visto una prevalencia del marcador similar en pacientes con TE y controles^{26,60-62} o, incluso, en menor proporción que en sujetos sanos⁶³.

En un estudio de seguimiento tras una media de seis años Sprenger y colaboradores comunicaron un riesgo 7 veces mayor de desarrollo de EP en pacientes con diagnóstico basal de TE y en quienes se había demostrado SN+⁶⁴. Cardaioli y colaboradores siguieron prospectivamente durante tres años a una serie de 59 pacientes con TE, de los que 9 desarrollaron EP y 11 desarrollaron signos parkinsonianos aun sin cumplir criterios de EP⁶⁵. La medición basal del área de SN en estos pacientes con TE y semiología sobrevenida era similar a la de pacientes con EP, y significativamente superior a la de controles sanos.

2.3.2.4 Hiperecogenicidad del núcleo lenticular

La hiperecogenicidad del núcleo lenticular es un hallazgo inespecífico pero relativamente frecuente en pacientes con distonías idiopáticas o en entidades que cursan con acumulación de metales como hierro, manganeso o cobre⁴⁹. Se encuentra también con cierta frecuencia en pacientes con parkinsonismos atípicos (AMS parkinsoniana y PSP) pero raramente en la EP, y Berg, Godau y Walter defienden en una revisión de 2005 su utilidad en el diagnóstico diferencial especialmente cuando concurren ausencia de SN+ y dilatación de tercer ventrículo³⁹. No obstante, en un artículo posterior las dos primeras autoras recogen los resultados de un estudio prospectivo en el que fue la presencia o ausencia de SN+ lo que mejor predijo el diagnóstico diferencial entre EP idiopática y parkinsonismo atípico, independientemente del estado de hiperecogenicidad lenticular⁴⁶.

2.3.2.5 Hiperecogenicidad de sustancia negra en otras entidades

Aunque la presencia del marcador de SN+ está descrita fundamentalmente en la EP, no es la única entidad en la que se puede encontrar.

Los grupos de Romanos y de Krauel describen una mayor área hiperecogénica en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en comparación con controles -si bien con menores diferencias absolutas que las habitualmente descritas entre EP y controles-, aunque este hallazgo no pudo ser replicado por Bahn y colaboradores al evaluar a pacientes adultos (≥ 19 años) con TDAH⁶⁶⁻⁶⁸.

Svetel y colaboradores describen una mayor prevalencia de hiperecogenicidad de sustancia negra y de núcleo lenticular en 54 pacientes con enfermedad de Wilson, particularmente en aquellos con predominio de afectación neurológica sobre hepática⁶⁹.

De forma similar, Kostic y colaboradores comunican hiperecogenicidad bilateral de sustancia negra y núcleo lenticular en 5 pacientes con neurodegeneración asociada a pantotenato-kinasa (*PKAN*), considerada la forma principal de neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral (*NBIA*)⁷⁰.

2.3.2.6 Limitaciones

La principal limitación de la ecografía de parénquima cerebral radica en la permeabilidad acústica de la ventana temporal. En población caucásica está descrita un 5-20% de ausencia de

ventana ecográfica, y en asiáticos puede alcanzar el 15-60%⁵⁹. Esta limitación está relacionada con la edad -se incrementa con ella- y con el sexo, de forma que en algunas series el porcentaje de mujeres no explorables llega a triplicar al de varones⁷¹.

Incluso en el caso de una adecuada ventana ecográfica, una serie de artefactos, como los producidos por arterias perforantes mesencefálicas o por la reverberación de las cisternas basales perimesencefálicas pueden inducir errores en la medición del área hiperecogénica³⁹.

Aunque la mayoría de estudios publicados apoyan la utilidad de la ecografía de parénquima cerebral para diferenciar EP de controles y otros trastornos del movimiento incluyendo TE, la literatura no es unánime. Bouwmans y colaboradores evaluaron ecográficamente a 196 pacientes consecutivos con parkinsonismo incierto tomando como referencia el diagnóstico basado en dos años de observación y SPECT de ¹²³I-ioflupano: 102 EP, 24 parkinsonismos-plus, 21 parkinsonismos vasculares, 20 TE, 21 parkinsonismos farmacológicos y 20 casos sin parkinsonismo⁷¹. Encontraron que la ecografía de parénquima cerebral tenía una sensibilidad de 40% y especificidad del 61% (una precisión equiparable a la asignación al azar) para el diagnóstico de EP idiopática frente al resto de entidades, fruto de un importante solapamiento entre los valores medidos en cada uno de los grupos.

Por otra parte, la técnica es dependiente del examinador. Vlaar y colaboradores evaluaron la concordancia intra- e interobservador de dos examinadores usando ambos dos equipos distintos, así como con un tercer evaluador que interpretaba de forma diferida las imágenes almacenadas digitalmente⁷². El estudio encontró que la evaluación cuantitativa de la SN+ era más reproducible que la cualitativa, pero aun así la concordancia se encontraba entre “moderada” (kappa 0,41-0,60) y, en el mejor de los casos, “sustancial” (kappa 0,61-0,8).

2.3.3 Pruebas de olfato

Uno de los síntomas no motores de la EP más prominentes es la hiposmia, presente en al menos el 90% de casos y que a menudo precede en años al trastorno motor⁷³. La especificidad del signo clínico se ve limitada por el hecho de que el olfato experimenta un deterioro fisiológico con la edad, que puede verse afectado en otras enfermedades neurodegenerativas no mediadas por depósito de alfa-sinucleína (como en la enfermedad de Alzheimer) y puede también tener causas no neurológicas^{74,75}.

Se han comunicado valores de sensibilidad de los test olfativos próximos a los de SPECT de ioflupano en el diagnóstico diferencial entre EP esporádica y otros parkinsonismos⁷⁶, pero, en general, el rendimiento de la prueba es mayor entre los pacientes menores de 75 años y en varones⁷³.

El test olfativo mejor validado es el *University of Pennsylvania smell identification test* (UPSIT), pero tiene el inconveniente del tiempo necesario para la realización de 40 pruebas de olfacción, a diferencia de sistemas más simples como el Sniffin' sticks -con el que se realizan 12 o 16 determinaciones-, si bien con una menor fiabilidad⁷⁴.

2.3.4 Demostración de alfa-sinucleína en muestras biológicas

2.3.4.1 Biopsia cutánea para detección de alfa-sinucleína fosforilada

En los últimos años ha despertado interés la posibilidad de diagnosticar una sinucleinopatía (EP, DCL, AMS o fallo autonómico puro [FAP]) mediante la demostración del depósito de alfa-sinucleína en una biopsia cutánea. Aunque el acúmulo de alfa-sinucleína guarda relación con la progresión de la enfermedad, se sabe que es ubicua y que puede demostrarse en pacientes sanos⁷⁷. Por el contrario, un estudio reciente ha demostrado la presencia de la alfa-sinucleína fosforilada en un 92,7% de 96 pacientes con EP (y, en general, en el 95,5% de 213 pacientes con una de las cuatro sinucleinopatías diagnosticada por un panel de expertos) frente a un 3,3% de 120 controles sanos⁷⁸.

Aunque la sensibilidad y especificidad de la prueba son muy altos, será necesario evaluar la utilidad de técnica en pacientes en fases iniciales (que es el escenario en el que más se precisan los estudios complementarios) y habrá de investigarse su rendimiento incluyendo en el diagnóstico diferencial pacientes con otras entidades distintas de sinucleinopatía como TE o parálisis supranuclear progresiva.

La técnica precisa de la realización de tres biopsias cutáneas en sacabocados en la región de nuca, muslo distal y maléolo peroneo y la demostración por inmunohistoquímica de la coexistencia en la misma fibra de un marcador axonal (producto del gen de proteína 9,5 [PGP 9,5]) y de alfasinucleína fosforilada⁷⁷. Además de los anticuerpos dirigidos contra cada antígeno y de los fluoróforos que se unen a cada anticuerpo, se precisa de un microscopio confocal para

la visualización simultánea de ambos marcadores. El elevado coste de esta clase de microscopios explica que pocas instituciones puedan disponer de la técnica.

2.3.4.2 Amplificación de alfa-sinucleína en líquido cefalorraquídeo

La técnica de estudio de amplificación de semilla (*SAA*) se basa en la multiplicación de la proteína mal plegada a partir de la incubación de líquido cefalorraquídeo con proteína recombinante (alfa-sinucleína, en el caso que nos ocupa) y un proceso automatizado que incluye múltiples ciclos de agitado de la muestra seguidos de visualización de fluorescencia en la placa cada 30 minutos durante 150 horas⁷⁹. La aplicación de la técnica con muestras procedentes de un biobanco con 545 pacientes con EP y 123 controles demostró una sensibilidad del 87,7% y especificidad del 96,3%, si bien con una detección sustancialmente menor (67,5%) en pacientes portadores de la mutación Gly2019Ser en *LRRK2*, y particularmente en las mujeres de este subgrupo (55,2%), así como en pacientes en general con EP sin hiposmia (63%)⁸⁰.

Pese a la notable precisión diagnóstica en la mayoría de pacientes, es previsible que la complejidad técnica y duración de la determinación limiten la difusión del procedimiento y se vea restringido a ámbitos de investigación.

2.3.5 Gammagrafía cardíaca con ¹²³I-metayodobencilguanidina (MIBG)

La MIBG es un análogo de la noradrenalina con afinidad por su transportador presente en células derivadas de la cresta neural, con el resultado de que tras su administración se puede demostrar su acumulación en órganos con elevada actividad simpática, como son glándulas adrenales, hígado, bazo, corazón y glándulas salivales. Desde la década de 1990 se sabe que la razón de la señal procedente de corazón frente a mediastino está reducida en la enfermedad de Parkinson (así como en DCL y FAP), mientras que la razón es normal en AMS, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, parkinsonismos vasculares o farmacológicos o temblor esencial⁸¹ (véase lámina 3).

En un metaanálisis Pitton Rissardo y Fornari Caprara describen una sensibilidad de 83% y especificidad de 86% de la técnica en el diagnóstico diferencial de EP frente a otros parkinsonismos⁸¹.

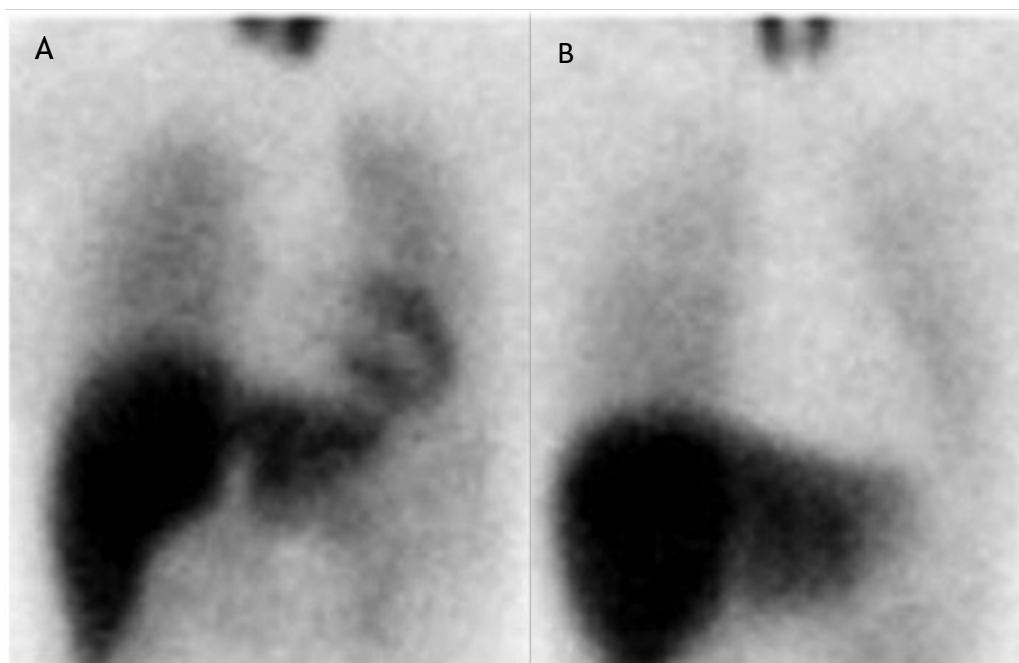


Lámina 3. Gammagrafía cardíaca.

A: razón de señal corazón-mediastino normal; B: fijación anormalmente baja de 123I-MIBG en el corazón. Reproducido bajo los términos de licencia *Creative Commons CC-BY* de Sakakibara R y colaboradores. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Mar;20(3):267-73 ⁸².

Entre las limitaciones de la técnica está la duración del estudio (la mayor especificidad se obtiene con las imágenes obtenidas 10-30 minutos tras la administración del fármaco, pero la mayor sensibilidad requiere de un nuevo examen después de 3-4 horas) y la posibilidad de interferencia de fármacos concomitantes como antihipertensivos o antidepresivos en el resultado⁸¹.

2.3.6 Resonancia magnética con secuencias para neuromelanina (RM-NM)

La neuromelanina (NM) es un producto de la degradación de dopamina, noradrenalina y otras catecolaminas que se acumula en vacuolas autofágicas, que es responsable de la coloración de SN -y de locus coeruleus- y cuya pérdida explica la aparición de despigmentación en estudios post-mortem de la EP⁸³.

Se sabe que la concentración de neuromelanina en la *pars compacta* de la sustancia negra (SNc) se incrementa fisiológicamente a partir de los 2-3 años de edad, y que en pacientes con EP se observa una reducción del 50-60% en comparación con sujetos de la misma edad. Las secuencias RM-NM ofrecen la posibilidad teórica de visualizar in-vivo la presencia del pigmento pero hasta la fecha solo ha sido posible su uso para diferenciar pacientes con EP de

controles, sin que se haya podido correlacionar la intensidad de señal con el estadio de la enfermedad⁸³.

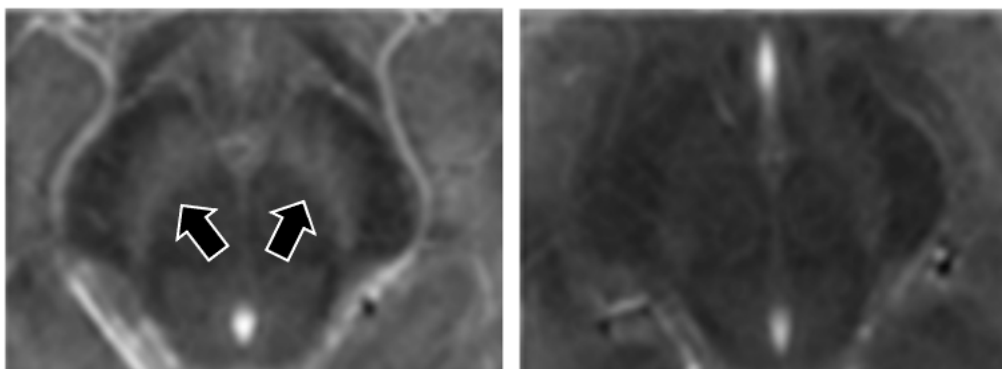


Lámina 4. Resonancia magnética con secuencia para neuromelanina.

A: sección mesencefálica con hiperseñal normal (flechas) en la región de SNc de un control sano; B: ausencia de hiperseñal en un paciente con EP. Reproducido bajo los términos de licencia *Creative Commons CC-BY* de Reneman L y colaboradores. Imaging of the dopamine system with focus on pharmacological MRI and neuromelanin imaging. Eur J Radiol. 2021 Jul;140:109752 ⁸⁴.

Wang y colaboradores han comunicado una reducción significativa de NM en la región lateral y central de SNc mediante RM en pacientes con EP tremórica no tratados, con una sensibilidad de 81% y especificidad de 88,9% para diferenciarlos de pacientes con TE²⁷.

Aunque en la práctica clínica es habitual practicar una RM cerebral en casos dudosos y es factible incluir una secuencia RM-NM, cabe destacar como limitaciones que se precisa de equipos de alto campo (3T), que debe disponerse de valores de referencia para las distintas franjas de edad y de métodos automáticos de cuantificación y que el hecho de estar recibiendo tratamiento con L-DOPA puede condicionar los resultados⁸³.

2.4 CONVERSIÓN DE TE EN EP

A mayor abundamiento en las dificultades ya mencionadas en el diagnóstico diferencial entre TE y EP, no es raro constatar casos en la práctica clínica en los que pacientes previamente diagnosticados de TE realizan una conversión fenotípica a una forma tremórica de EP.

Diferentes estudios epidemiológicos transversales han demostrado una mayor prevalencia de EP en pacientes con TE en comparación con la población general, una mayor prevalencia de TE entre familiares de pacientes con EP y una mayor prevalencia de EP tremórica en familias con TE⁶.

Dos estudios han analizado de forma longitudinal la incidencia de EP en pacientes diagnosticados de TE. Por un lado, Benito-León y colaboradores siguieron de forma prospectiva durante una mediana de 3,3 años a 3813 participantes mayores de 65 años del centro de España, de los cuales al inicio del seguimiento 207 tenían un diagnóstico de TE⁸⁵. Los investigadores encontraron que un seis (3%) de pacientes con TE desarrollaban EP, lo que confería un riesgo relativo (RR) de 4,27 de desarrollar EP, tras una media de 8,7 años desde el inicio de TE. Partiendo de unas cifras publicadas de riesgo de desarrollar EP a lo largo de la vida del 2% en varones y 1.3% en mujeres en población general extrapolan que en pacientes con TE la probabilidad de desarrollar EP a lo largo de la vida es del 8,5% en varones y 5,6% en mujeres.

Por otro lado, Louis y colaboradores siguieron a 193 pacientes mayores de 55 años durante una media de 4,1 años y encontraron que 7 sujetos (3,6%) -de los que 5 eran varones- convertían a un fenotipo TE-EP⁸⁶.

De todo ello se deduce que no solo existe en ocasiones un solapamiento semiológico entre TE y EP, sino que el propio TE puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de EP.

3. Objetivos

1. Describir la presencia de hiperecogenicidad de sustancia negra en controles sanos y pacientes con enfermedad de Parkinson y establecer un punto de corte.
2. Describir la presencia de la hiperecogenicidad de sustancia negra en pacientes con temblor esencial y evaluar su utilidad en el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson.
3. Evaluar la relación entre variables clínicas del temblor esencial y cuantía de la hiperecogenicidad de sustancia negra.
4. Evaluar la relación entre variables clínicas de la enfermedad de Parkinson y cuantía de la hiperecogenicidad de sustancia negra.

4. Métodos

4.1 DISEÑO DE LOS TRES GRUPOS

Buscando encontrar diferencias significativas entre los dos grupos en los que se prevé una mayor cercanía de las mediciones de área hiperecogénica (controles y TE), tomando los valores descritos por Stockner y colaboradores⁵⁸, asumiendo que la distribución de la muestra no es normal, análisis bilateral, nivel de significación 0,05 y potencia de 0,8 se ha establecido un tamaño muestral de 70 participantes en cada uno de los tres grupos: controles, TE y EP.

Los controles se han reclutado entre pacientes atendidos en consulta ambulatoria u hospitalización con diagnóstico realizado por un neurólogo de cefalea primaria, enfermedades neuromusculares (incluyendo enfermedad de neurona motora, miastenia gravis y polineuropatías) u otras enfermedades en las que no se esperan alteraciones macroscópicas intracraneales. Cuando así ha sido, se ha documentado la existencia de una prueba de imagen cerebral previa sin hallazgos relevantes y se ha excluido específicamente a los pacientes con ictus isquémico, ataque isquémico transitorio o deterioro cognitivo.

Los pacientes con TE y EP también se han reclutado en consulta ambulatoria u hospitalización y el diagnóstico ha sido previamente establecido por un neurólogo especialista en trastornos del movimiento.

Los pacientes con TE cumplen los criterios de Bain y colaboradores⁹, aunque se han excluido los temblores cefálicos aislados. Dado que en dichos criterios la duración mayor de tres años no es imprescindible, se ha permitido la inclusión de pacientes con menor evolución.

Los pacientes con EP cumplen los criterios de Gelb y colaboradores¹⁶ y se han clasificado como EP “posible” o EP “probable”.

Para evitar el posible sesgo diagnóstico o cambios en la imagen derivados de la talamotomía, no se ha incluido ningún paciente con TE o EP previamente tratado con HIFU. Por el contrario, no se ha excluido del estudio a los pacientes portadores de ECP.

4.2 RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

En todos los pacientes de los tres grupos que aceptan participar en el estudio se han recogido variables demográficas (sexo y edad), y en aquellos con alguna ventana ecográfica se han evaluado determinadas características clínicas.

En los controles se ha recogido la categoría diagnóstica y si se había realizado previamente una prueba de imagen cerebral.

En pacientes con TE se han recogido:

- Tiempo de evolución
- Historia familiar
- Respuesta del temblor a alcohol etílico
- Tratamiento farmacológico y grado de respuesta
- Realización previa de SPECT de ^{123}I -ioflupano y su resultado
- Cuantificación del temblor postural en cada una de las extremidades superiores de 0 a 10, según lo publicado por Bain y colaboradores ⁸⁷
- Presencia de temblor cefálico, de reposo, intencional, vocal o mandibular

En pacientes con EP se han recogido:

- Tiempo de evolución
- Lado de afectación predominante
- Estadio de Hoehn y Yahr
- Resultado de estudio genético, si se ha realizado
- Dosis total equivalente de levodopa (según lo propuesto por Tomlinson y colaboradores ⁸⁸ y la actualización por Schade y colaboradores ⁸⁹)
- Clasificación como EP “posible” o EP “probable”
- Realización previa de SPECT de ^{123}I -ioflupano y su resultado

4.3 OBTENCIÓN DE IMÁGENES DE ECOGRAFÍA

Por razones logísticas, no ha sido posible la realización de todos los estudios con el mismo equipo, si no que se han empleado tres sistemas procedentes del mismo fabricante (Toshiba Corporation, Tokio, Japón):

- 153 estudios se han realizado con un ecógrafo Toshiba Aplio 50 equipado con una sonda sectorial PST-20CT y frecuencia 2 MHz.
- 61 estudios se han realizado con un ecógrafo Toshiba Aplio 300 equipado con una sonda sectorial PST-25BT y frecuencias 2.0, 3.0 y 4.0 MHz en modo armónico.
- 29 estudios se han realizado con un ecógrafo Toshiba Xario 200 equipado con una sonda sectorial PSU-25BT y frecuencias 2.0, 2.5, 3.0 y 4.0 MHz en modo armónico.

Los estudios se han realizado en una sala en penumbra, con el paciente en decúbito supino. La sonda se aplica en el plano axial perpendicularmente sobre el hueso temporal (plano mesencefálico) en la región preauricular derecha desplazando la sonda hasta que, tras ajustar el brillo de la imagen según necesidad y con una compensación de ganancia en el tiempo, se obtiene una visualización clara del mesencéfalo con forma de mariposa hipoeoica rodeada de las cisternas basales hiperecoicas. Tras almacenar la imagen en la que más claramente se identifica la sustancia negra (si es el caso) se dirige la sonda cranealmente, de forma que se indentifican tercer ventrículo, y tálamo y asta ventricular anterior contralaterales (plano talámico), punto en el que se almacena de nuevo la imagen. El proceso se repite en el lado izquierdo. Para ambos planos se adquieren imágenes en modos armónico tisular (Aplio 50) y en modos armónicos filtro y sustracción de pulso (Aplio 300 y Xario 200). Todas las imágenes se almacenan de forma pseudonimizada.

Se ha considerado que los pacientes disponen de ventana ecográfica y, por tanto, son analizables, si es posible visualizar la totalidad del mesencéfalo al menos desde uno de los dos lados. En el caso de pacientes sin ninguna ventana ecográfica se ha recogido el grupo diagnóstico, la edad y el sexo.

4.4 ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

Las imágenes se han extraído en formato digital de los tres ecógrafos y almacenado en un ordenador para su análisis mediante el software gratuito Horos v3.3.5 (Horos Project). Dicho análisis se ha realizado de forma diferida a la ecografía, en un orden aleatorio y de forma ciega al diagnóstico del paciente.

Inicialmente se han analizado 25 estudios (5 controles, 8 TE, 12 EP) por duplicado para evaluar la concordancia entre dos observadores. Solo tras haber realizado los 185 estudios restantes y para asegurar el análisis ciego se han realizado las mediciones “en diferido”.

Para cada plano (mesencefálico y talámico) y para cada lado se ha seleccionado el armónico con el que se obtiene el mejor contraste para visualizar las estructuras del parénquima cerebral. Mediante el software Horos se ha medido el diámetro del tercer ventrículo (plano talámico), como se muestra en la lámina 5 y se ha delimitado manualmente el área hiperecogénica cuando estaba presente (plano mesencefálico) como se muestra en la lámina 6.

Adicionalmente a la medición cuantitativa del área hiperecogénica se ha realizado un análisis cualitativo de su ubicación, clasificándola de la siguiente manera: ausencia de hiperecogenicidad, hiperecogenicidad que no contacta con la cisterna interpeduncular e hiperecogenicidad que sí contacta con la cisterna interpeduncular, como se muestra en la lámina 7.

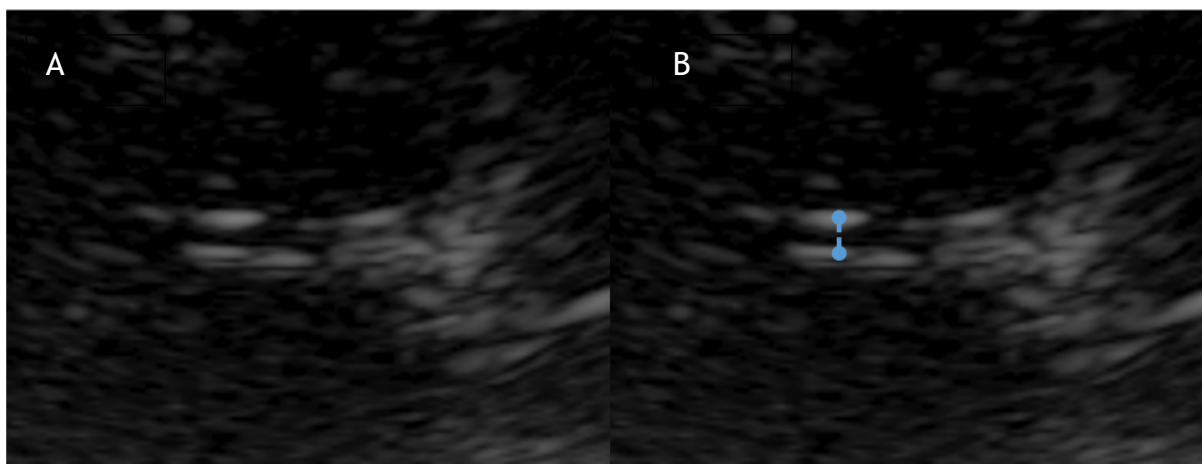


Lámina 5. Medición de diámetro de tercer ventrículo
A: tercer ventrículo; B: misma imagen que la anterior con marcado del diámetro.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para resumir los valores del área de SN en los sujetos que presentaban permeabilidad acústica a través de uno o ambos lados, se han recodificado dos nuevas variables: “área hiperecogénica mayor”, recogiendo la mayor de las dos áreas cuando ambas están disponibles o la única cuando solo una lo está; y “área hiperecogénica media”, hallando la media de las dos áreas cuando ambas están disponibles o tomándola directamente cuando solo una lo está.

Al evaluar la asimetría de áreas hiperecogénicas se ha tenido en cuenta el lado en el que la medición es mayor, sin establecer un umbral predeterminado de diferencia.

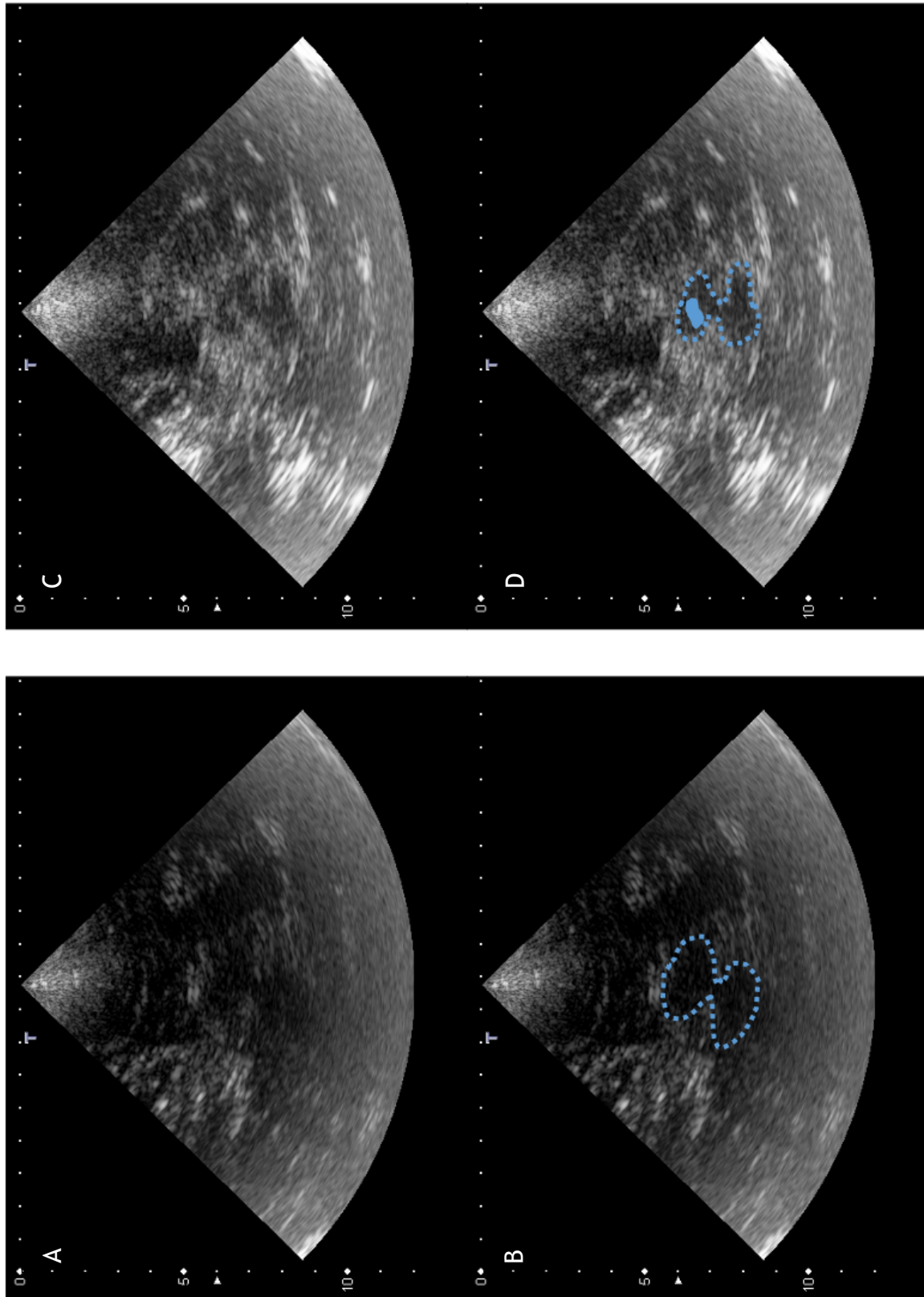


Lámina 6. Medición del área hiperecogénica de SN.

A: mesencéfalo de ecogenicidad normal; B: misma imagen que la anterior, delimitando el perímetro del mesencéfalo; C: mesencéfalo con hiperecogenicidad de SN; D: misma imagen que la anterior, delimitando en punteado azul el perímetro del mesencéfalo y en área azul sólida la SN hiperecogénica.

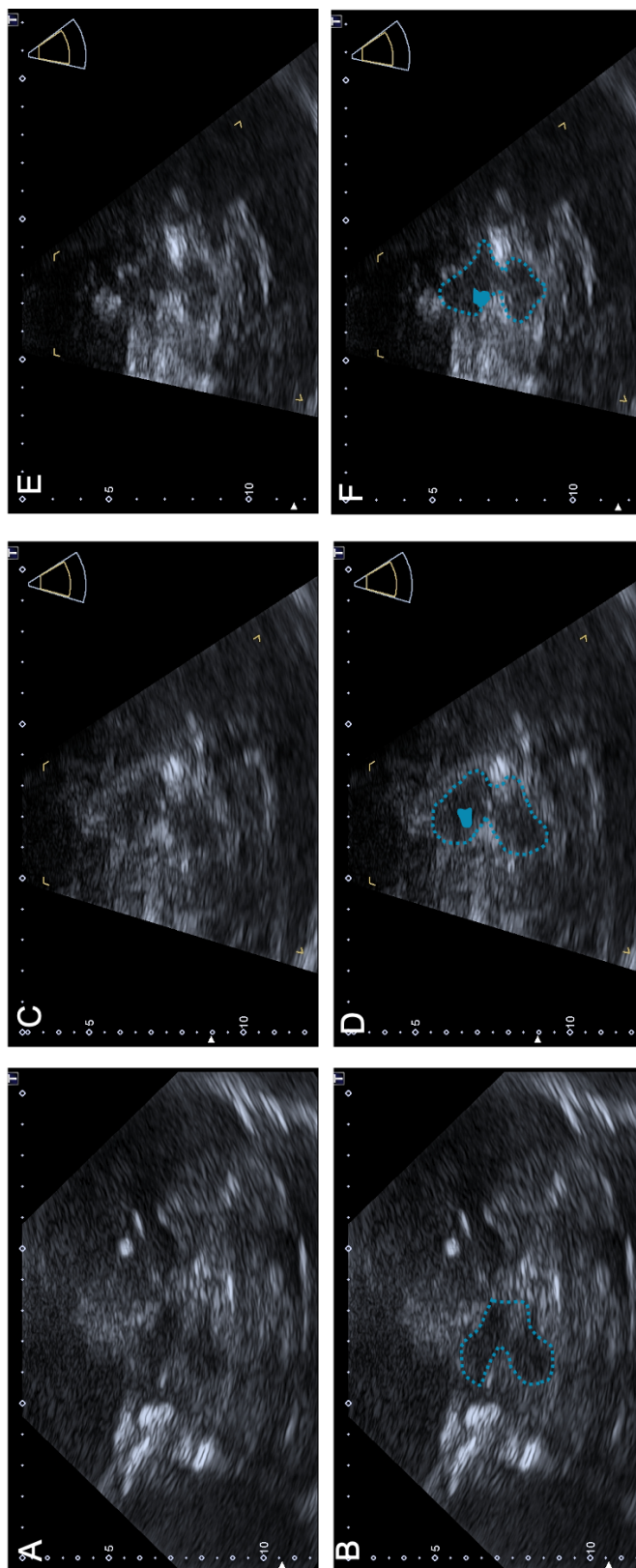


Lámina 7. Análisis cualitativo de la ubicación de hiperecogenicidad de SN.

A: mesencéfalo de ecogenicidad normal; B: misma imagen que la anterior, delimitando el perímetro del mesencéfalo; C: mesencéfalo con SN que no contacta con cisterna; D: misma imagen que la anterior, delimitando el perímetro del mesencéfalo y en área azul sólida la SN; E: mesencéfalo con SN que sí contacta con cisterna; F: misma imagen que la anterior delimitando el perímetro del mesencéfalo y en área azul sólida la SN.

Para resumir la variable cualitativa de la ubicación de la hiperecogenicidad, se ha considerado que es positiva cuando contacta con la cisterna interpenduncular y negativa cuando no contacta con ella, o bien directamente no hay hiperecogenicidad. En el caso de disponer de ventana bilateral se ha considerado positivo cuando al menos una de las áreas hiperecogénicas contacta con la cisterna interpeduncular.

Para resumir la variable del diámetro del tercer ventrículo se ha hallado la media en caso de disponer de medición bilateral, o se ha tomado directamente la única medición en caso de ventana ecográfica única. Una vez calculado el promedio se ha clasificado dicotómicamente como dilatado o no siguiendo el consenso al respecto en la literatura^{23,90}: se considera que está dilatado cuando el diámetro es ≥ 10 mm en pacientes mayores de 60 años, y cuando el diámetro es ≥ 7 mm en pacientes de 60 o menos años.

Mediante el software IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Nueva York, EE.UU.) se han realizado las siguientes pruebas estadísticas, fijando en 0,05 el nivel de significación bilateral en el caso de contraste de hipótesis y correlación:

- Para la estadística descriptiva de variables continuas se han calculado la media, desviación típica, mínimo y máximo. Las variables categóricas se han reflejado como valor absoluto y porcentaje.
- Para el número de tratamientos actuales del TE se ha calculado la mediana.
- Para el estadio de Hoehn & Yahr se ha calculado la mediana así como el valor absoluto y porcentaje en cada estadio.
- Con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra se ha comprobado una distribución no normal de las variables “Área hiperecogénica media” y “Área hiperecogénica mayor”.
- Se ha realizado un análisis de la precisión diagnóstica de las variables “Área hiperecogénica media” y “Área hiperecogénica mayor” mediante el área bajo las curvas COR.
- Para la determinación del punto de corte a partir de las curvas COR se ha empleado el método descrito por Liu de hallar el mayor de los productos de sensibilidad por especificidad para cada uno de los puntos de la curva⁹¹.

- Para las comparaciones entre grupos del área hiperecogénica se ha usado la prueba U Mann-Whitney en el caso de dos muestras independientes y la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de más de dos muestras independientes.
- Para las comparaciones de variables categóricas entre grupos se han usado la prueba de chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher donde corresponda.
- Para las comparaciones de área hiperecogénica con una variable continua se ha usado la prueba rho de Spearman y la interpretación convencional que recogen Schober y colaboradores⁹²:
 - 0,00-0,09: correlación prácticamente inexistente
 - 0,10-0,39: correlación débil
 - 0,40-0,69: correlación moderada
 - 0,70-0,89: correlación fuerte
 - 0,90-1,00: correlación muy fuerte
- Para el análisis del grado de concordancia en observaciones categóricas se ha usado la prueba kappa de Cohen así como la interpretación propuesta por Landis y Koch⁹³:
 - $\text{kappa} < 0$ acuerdo menor al esperado por azar
 - $0 \leq \text{kappa} \leq 0.20$: acuerdo ligero
 - $0.21 \leq \text{kappa} \leq 0.40$ acuerdo aceptable
 - $0.41 \leq \text{kappa} \leq 0.60$: acuerdo moderado
 - $0.61 \leq \text{kappa} \leq 0.80$ acuerdo sustancial
 - $0.81 \leq \text{kappa} \leq 1$: acuerdo casi perfecto

La comparación de curvas COR mediante el test no paramétrico de DeLong se ha realizado con el paquete estadístico R 4.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Todos los participantes son mayores de edad. Se ha solicitado consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Se ha obtenido del Comité de Ética de Investigación Santiago-Lugo el dictamen favorable para la realización del estudio, con código de registro 2018/519.

5. Resultados

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En la tabla 2 se recogen las características clínicas de los participantes en los tres grupos (controles, TE y EP), mientras que en la tabla 1 se resumen número de pacientes, sexo y edad de los participantes en los que no se obtuvo ninguna ventana acústica.

Entre los controles, 49 (70%) son mujeres, con una edad media de 52 años. El grupo se nutre en más de la mitad de los casos (37, 52,9%) de pacientes con cefaleas primarias, seguido por los pacientes con enfermedades neuromusculares (16, 22,9%), entre los que se cuentan 5 pacientes (7,1%) con enfermedad de neurona motora. En 42 de los controles (60%) se había practicado previamente una prueba de neuroimagen cerebral, sin hallazgos relevantes.

Entre los pacientes con TE, 37 (52,9%) son mujeres, con una edad media de 66 años. La media de evolución del temblor es de 16 años, reportando los pacientes una muy variable duración de los síntomas (entre 2 meses y 64 años) y teniendo 56 (80%) una duración de al menos tres años. En 50 casos (71,4%) se comunican antecedentes familiares, que en 40 personas (57,1% del total de pacientes con TE) tiene un patrón vertical o vertical y horizontal, sugestivo de una herencia autosómica dominante. La mayoría de pacientes con TE (43, 61,4%) desconocen respuesta al alcohol etílico y, entre los que se pronuncian, los no respondedores prácticamente triplican a los respondedores. La mediana de tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos actuales es de 1 (oscilando entre ninguno y 3), y ninguno se ha tratado con HIFU antes del estudio ecográfico. De largo, los tratamientos más empleados son los dos grupos farmacológicos de primera línea: betabloqueantes en 26 (37,1%) y primidona en 23 (32,9%), con un número mucho menor de pacientes tratados con otros anticomiciales o estimulación cerebral profunda. Solo 6 pacientes (9,4%) refieren una buena respuesta a tratamiento, en 16 (25%) es moderada y en 26 (40,6%) la percepción subjetiva de beneficio es nula o escasa. En 12 casos (17,1%) se había practicado una SPECT de DaT como parte de su protocolo diagnóstico.

Entre los pacientes con EP, 44 son varones (62,9%) con una edad media de 69 años. Doce pacientes (17,1%) son menores de 60 años y, de ellos, tres pacientes (4,3%) son menores de 50 años. El tiempo de evolución medio de la enfermedad es de 9 años, y la mediana de estadio de Hoehn y Yahr es de 2 (25 casos, 35,7%), con casi la mitad de los casos (32, 45,7%) en estadios más avanzados con algún grado de inestabilidad postural. En dos terceras partes (47, 67,1%) se cumplen los criterios de Gelb y colaboradores de “EP probable”. En tres pacientes (4,3%) se dispone de estudio genético, siendo en dos de ellos negativo mientras que en uno (1,4%) -una mujer de 57 años- se documenta una forma monogénica de la enfermedad (*LRRK2*, denominada también “PARK8”). En 11 casos (14,3%) el diagnóstico se ha apoyado en un SPECT de DaT previo. La dosis equivalente de levodopa media es de 1125 mg, y 10 pacientes (14,3%) están tratados con estimulación cerebral profunda.

Tabla 1. Estadística descriptiva de los tres grupos sin ventana ecográfica

Controles sin ventana (n=7)	Temblor esencial sin ventana (n=14)	E. Parkinson sin ventana (n=14)
Edad media 59,9±16,8 años (mínimo 32, máximo 81)	Edad media 70,9±14 años (mínimo 25, máximo 83)	Edad media 69,7±9,7 años (mínimo 53, máximo 90)
Sexo: mujeres 6 (85,7%)	Sexo mujeres: 9 (64,3%)	Sexo mujeres: 12 (85,7%)

Tabla 2. Estadística descriptiva de los tres grupos con ventana ecográfica.

Controles (n=70)	Temblor esencial (n=70)	E. Parkinson (n=70)
Edad 52,2±16,2 años (mínimo 24, máximo 82)	Edad 66,8±13 años (mínimo 35, máximo 85)	Edad 69,6±9,7 años (mínimo 45, máximo 88)
Sexo: mujeres 49 (70%)	Sexo: mujeres 37 (52,9%)	Sexo mujeres: 26 (37,1%)
Categoría diagnóstica: -Cefalea primaria 37 (52,9%) -Patología neuromuscular 16 (22,9%) -Neuropatía craneal 4 (5,7%) -Patología espinal 3 (4,9%) -Otros 8 (11,4%)	Tiempo de evolución medio 16,3±17 años (mínimo 2 meses, máximo 64 años).	Tiempo de evolución medio 8,8±7,5 años (mínimo 1, máximo 34).
Estudio de neuroimagen cerebral previo: 42 (60%)	Antecedentes familiares 50 (71,4%) -Vertical 32 (45,7%) -Horizontal 5 (7,1%) -Vertical y horizontal 8 (11,4%) -No en primer grado 5 (7,1%)	Estadio Hoehn y Yahr (mediana: 2) -H&Y 1: 11 (15,7%) -H&Y 1,5: 1 (1,4%) -H&Y 2: 25 (35,7%) -H&Y 2,5: 10 (14,3%) -H&Y 3: 11 (15,7%) -H&Y 4: 10 (14,3%) -H&Y 5: 1 (1,4%)
	Respuesta al alcohol: sí (7, 10%), no (20, 28,6%), desconocido (43, 61,4%)	Diagnóstico: -EP probable 47 (67,1%) -EP posible 22 (31,4%) -No especificado 1 (1,4%)
	Mediana de tratamientos farmacológicos y/o ECP actuales: 1 (mínimo 0, máximo 3)	Forma monogénica (n=1, 1,4 %): <i>LRRK2</i> .
	Tratamientos -betabloqueante 26 (37,1%) -primidona 23 (32,9%) -clonazepam 5 (7,1%) -topiramato 2 (2,9%) -zonisamida 2 (2,9%) -perampanel 1 (1,4%) -lacosamida 1 (1,4%) -fenobarbital 1 (1,4%) -ECP (TE) 1 (1,4%)	Dosis equivalente de levodopa media 1125±783 mg (mínimo 0, máximo 3950).
	Tratado con HIFU: 0 (0%)	Tratado con HIFU: 0 (0%)
	Respuesta percibida al tratamiento: -Nula 13 (20,3%) -Escasa 13 (20,3%) -Moderada 16 (25%) -Buena 6 (9,4%) -Desconocida 16 (25%)	Tratado con ECP (EP): 10 (14,3%)
	DaT-SPECT hecho: 12 (17,1%)	DaT-SPECT hecho: 11 (15,7%)

En la lámina 8 se recogen las prevalencias de participantes sin ventana ecográfica de esta muestra distribuidos por franjas etarias y desglosando hombres y mujeres.

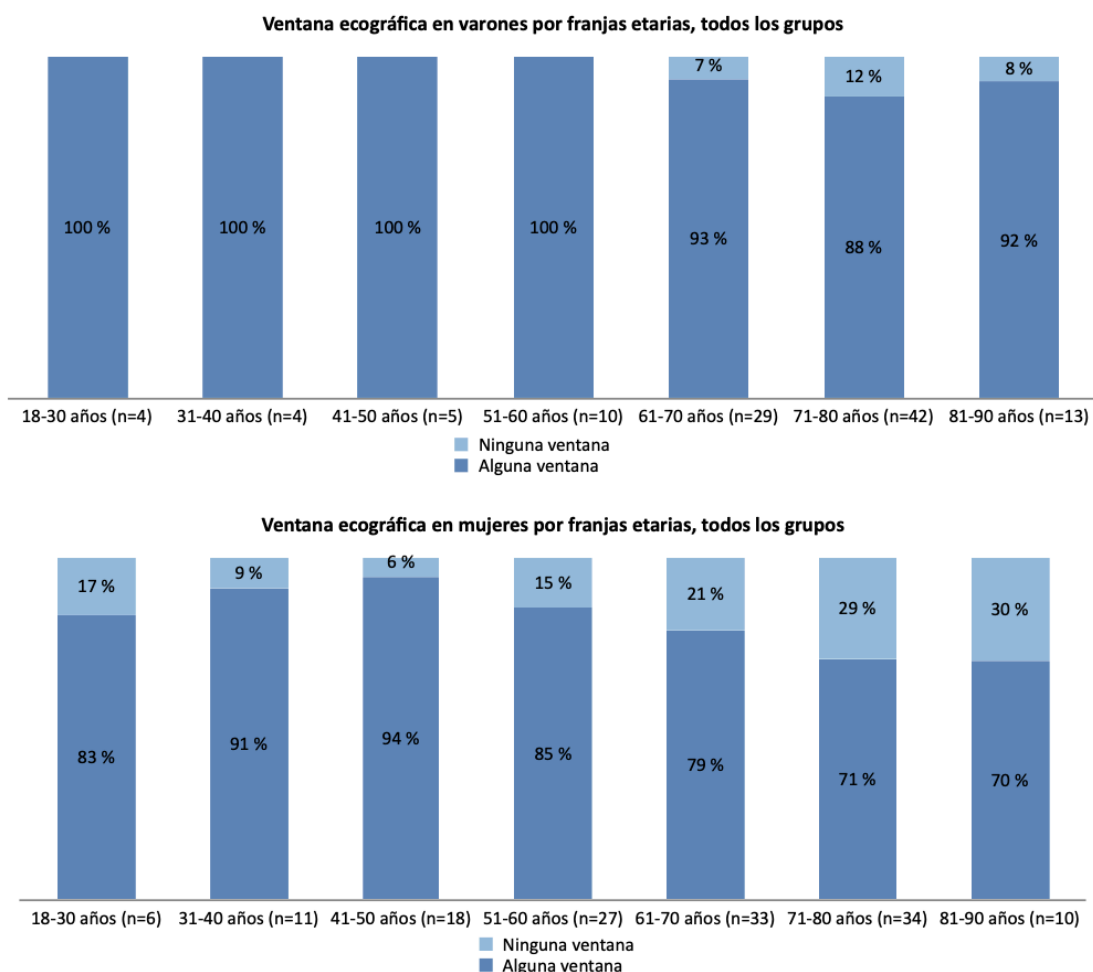


Lámina 8. Prevalencias de ventana acústica por franja etaria y sexo.

La lámina 9 resume el número de estudios realizados con cada uno de los tres equipos, y en la tabla 3 se desglosa el número de estudios realizados con cada uno de ellos para cada uno de los grupos participantes.

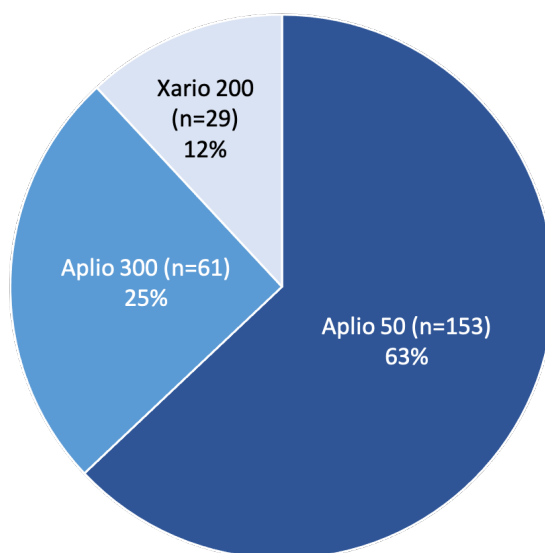


Lámina 9. Equipos de ecografía empleados.

Tabla 3. Desglose de equipo ecográfico empleado por cada grupo.

	Aplio 50	Aplio 300	Xario 200
Controles	31	35	4
TE	30	18	22
EP	59	7	4

5.2 VARIABLES ECOGRÁFICAS ENTRE GRUPOS

La tabla 4 recoge los estadísticos descriptivos (media y desviación típica) para el área hiperecogénica media y mayor, la proporción de casos en cada grupo con tercer ventrículo dilatado y el resultado del contraste de hipótesis entre grupos.

Con el estadístico U de Mann-Whitney, tanto para la variable área hiperecogénica media como mayor, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y TE, pero sí se aprecian al comparar cada uno de dichos grupos frente a los pacientes con EP.

Lo mismo puede decirse del tercer ventrículo dilatado mediante el test exacto de Fisher, que está significativamente más presente entre los pacientes con EP que en los otros dos grupos, entre los cuales no se observan diferencias significativas.

Tabla 4. Estadística descriptiva de las variables área hiperecogénica y dilatación del tercer ventrículo y contraste de hipótesis (U Mann Whitney para áreas y test exacto de Fisher para dilatación) entre grupos pareados dos a dos.

Variable	Controles	TE	EP	Contraste de hipótesis		
				Control vs TE	Control vs EP	TE vs EP
Área hiperecogénica mayor	0,16±0,17 cm ²	0,16±0,17 cm ²	0,27±0,20 cm ²	p=0,607	p=0,001	p<0,001
Área hiperecogénica media	0,11±0,12 cm ²	0,13±0,15 cm ²	0,23±0,18 cm ²	p=0,863	p<0,001	p<0,001
Tercer ventrículo dilatado	0/69 (0%)	1/69 (1,4%)	7/67 (10,4%)	p=1,000	p=0,006	p=0,032

En las láminas 10 y 11 se representan los diagramas de cajas con la distribución en los tres grupos de las variables área hiperecogénica mayor y media, respectivamente.

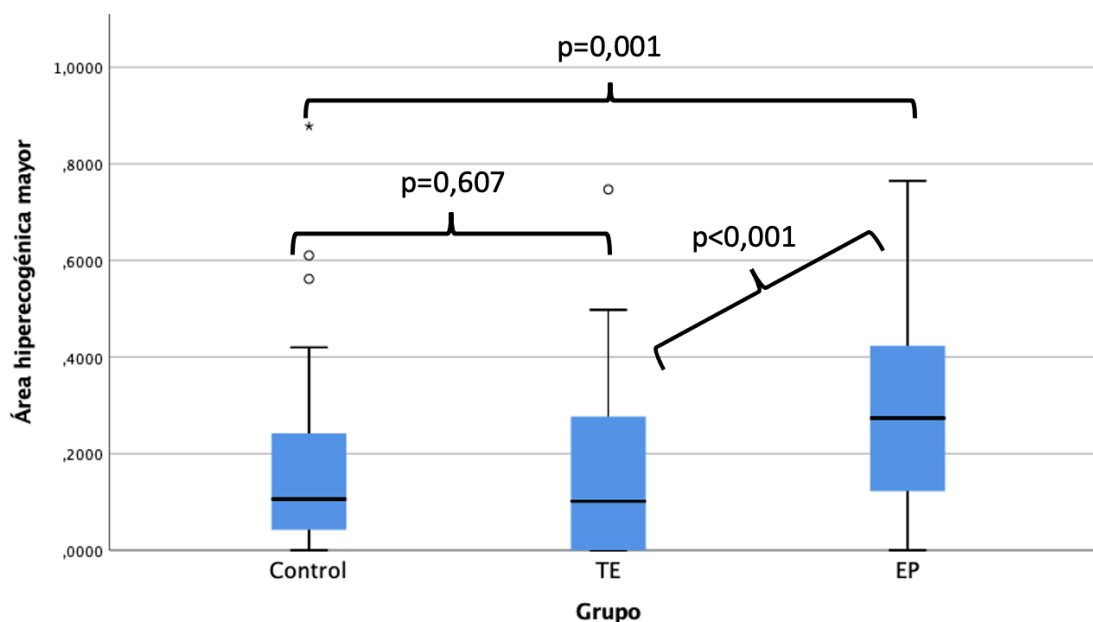


Lámina 10. Diagrama de cajas del área hiperecogénica mayor en los tres grupos.

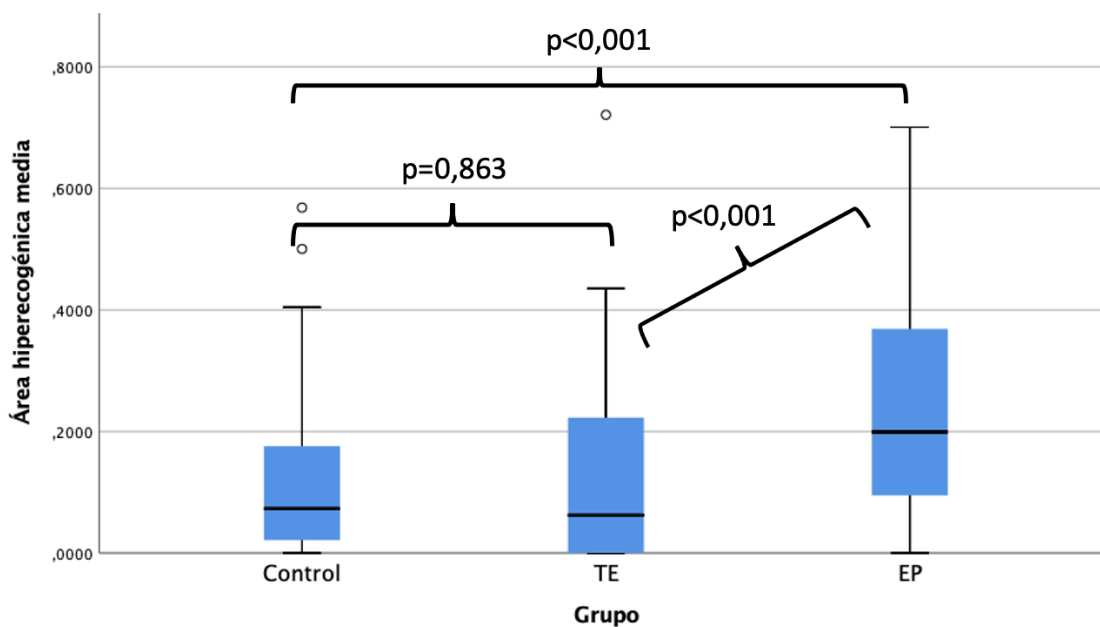


Lámina 11. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos.

Para establecer la mayor utilidad del área hiperecogénica mayor o media a la hora de clasificar a pacientes controles frente a EP se han empleado curvas COR (características operativas del receptor), representadas en la lámina 10. La superficie bajo la curva de la variable área hiperecogénica media es 0,695, mientras que para la variable área hiperecogénica mayor es 0,663. Mediante el test no paramétrico de DeLong se concluye que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas ($p=0,0099$) de forma que el área media clasifica mejor a los pacientes de los dos grupos.

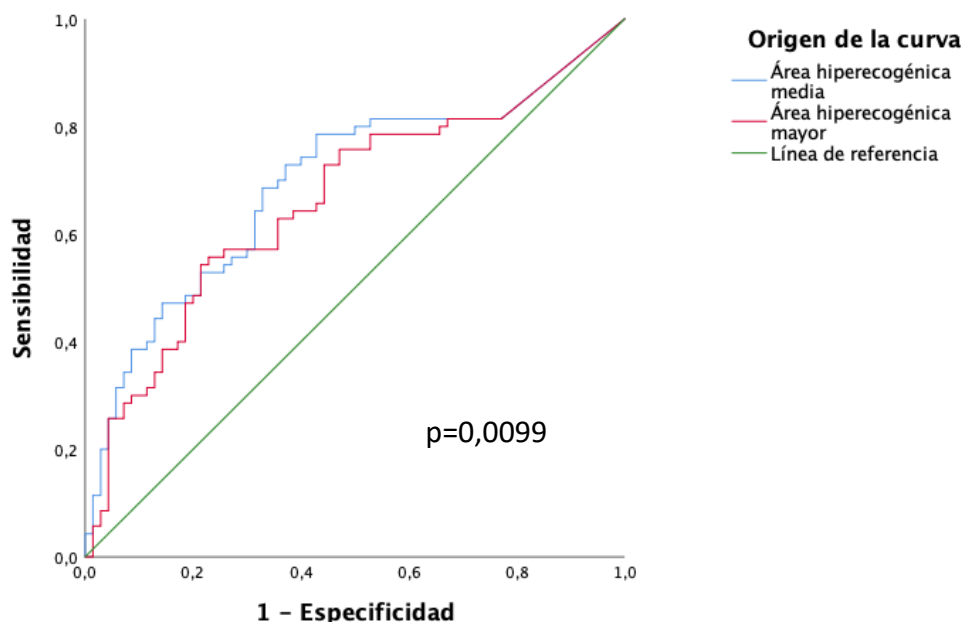


Lámina 12. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor para la serie completa.

Al haber demostrado un rendimiento superior de la variable área hiperecogénica media en esta muestra es la que se emplea en ulteriores análisis en detrimento del área mayor.

Del análisis de la curva COR se obtiene que $0,129 \text{ cm}^2$ es el punto de corte con mayor rendimiento para diferenciar controles de pacientes con EP. En la tabla 5 se resumen sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión de dicho punto de corte al diferenciar entre grupos; los derivados del punto de corte más empleado en la literatura, correspondiente al percentil 90 de los controles ($0,26 \text{ cm}^2$, en esta muestra); y los obtenidos al emplear la ubicación de la hiperecogenicidad (variable cualitativa).

Tabla 5. Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión de los puntos de corte derivados de curva COR (SN+ COR), del percentil 90 de controles (SN+ p90) o de la presencia de algún contacto de la hiperecogenicidad con la cisterna interpeduncular (SN+ contacto).

Marcador	Control	TE	EP	Controles vs EP	TE vs EP
SN+ (COR)	23/70	25/70	48/70	S=68,6%, E=67,1% VPP=67,6%, VPN=68,1% Precisión=67,9%	S=68,6%, E=64,3% VPP=65,8%, VPN=67,2% Precisión=66,4%
SN+ (p90)	7/70	14/70	27/70	S=38,3%, E=90% VPP=79,4%, VPN=59,4% Precisión=64,3%	S=38,6%, E=80% VPP=65,9%, VPN=56,6% Precisión=59,3%
SN+ (contacto)	20/70	25/68	43/69	S= 62,3%, E=71,4% VPP=68,3%, VPN=65,8% Precisión=66,9%	S= 62,3%, E=63,3% VPP=63,2%, VPN=62,3% Precisión=62,8%

El resultado del contraste de hipótesis (chi-cuadrado de Pearson) entre grupos usando SN+ (COR) forma dicotómica es equiparable al obtenido usando la variable continua: ausencia de diferencias significativas entre controles y TE ($p=0,722$) y diferencias estadísticamente significativas entre controles y EP y entre TE y EP ($p<0,001$ para ambas).

Se ha evaluado el grado de concordancia entre el punto de corte ecográfico más preciso (SN+ COR) y la presencia de un SPECT de ^{123}I -ioflupano alterado en 21 participantes en los que se dispone de ambos: como se puede apreciar en la tabla 6 el diagnóstico es concordante en 14 de ellos (66%), y se traduce en una kappa de Cohen de 0,276 (acuerdo aceptable).

Tabla 6. Correspondencia entre hiperecogenicidad de SN y resultado de SPECT de ^{123}I -ioflupano.

	SPECT DaT patológico	SPECT DaT normal
SN+ (COR) presente	10	3
SN+ (COR) ausente	4	4
Kappa de Cohen	0,276 ($p=0,204$)	

Se han evaluado las diferencias por sexos en el área hiperecogénica media de los tres grupos mediante el estadístico U de Mann-Whitney. Se ha encontrado una diferencia numérica a favor de una mayor área en varones que en mujeres ($0,17\pm0,17\text{ cm}^2$ frente a $0,09\pm0,09\text{ cm}^2$) en controles y en TE ($0,16\pm0,18\text{ cm}^2$ frente a $0,10\pm0,12\text{ cm}^2$), mientras que la diferencia es

estadísticamente significativa ($p=0,043$) y en el mismo sentido en el caso de pacientes con EP ($0,27\pm0,18$ cm² frente a $0,18\pm0,18$ cm²), como se puede apreciar en las láminas 13, 14 y 15. Esta misma tendencia se observa también al analizar el área hiperecogénica mayor en controles ($0,25\pm0,23$ cm² en varones frente a $0,13\pm0,12$ cm² en mujeres, $p=0,041$), en TE ($0,20\pm0,20$ cm² en varones frente a $0,12\pm0,14$ cm² en mujeres, $p=0,110$), y en EP ($0,32\pm0,20$ cm² en varones frente a $0,20\pm0,20$ cm² en mujeres, $p=0,028$).

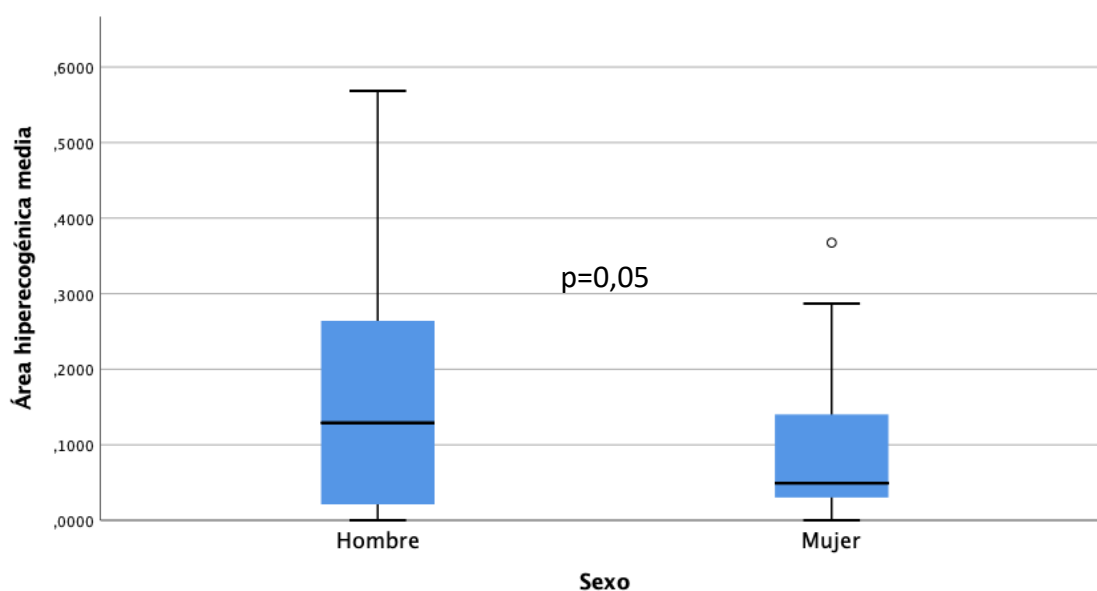


Lámina 13. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en controles.

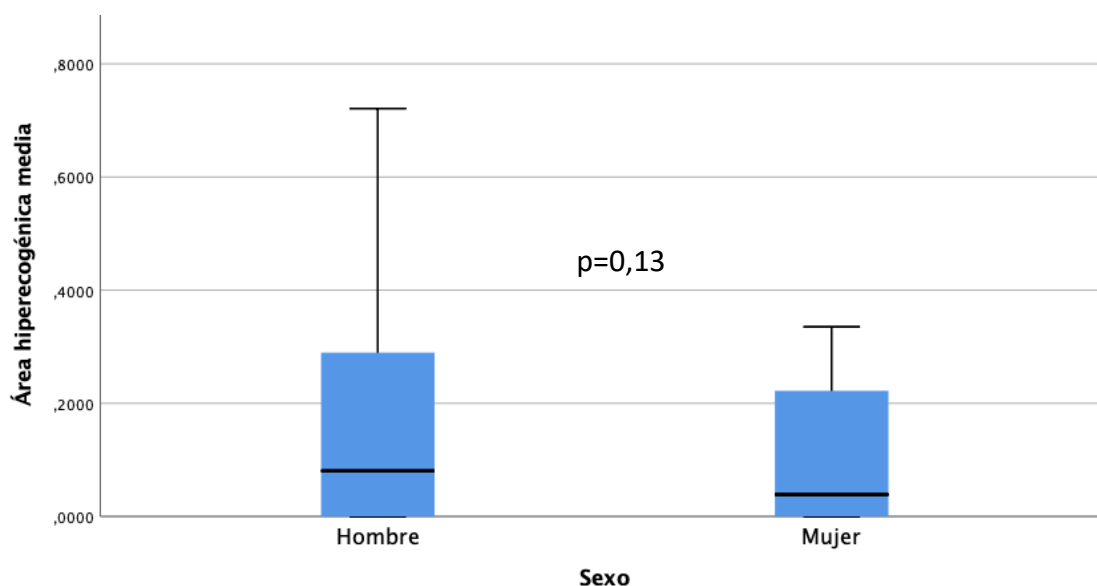


Lámina 14. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en TE.

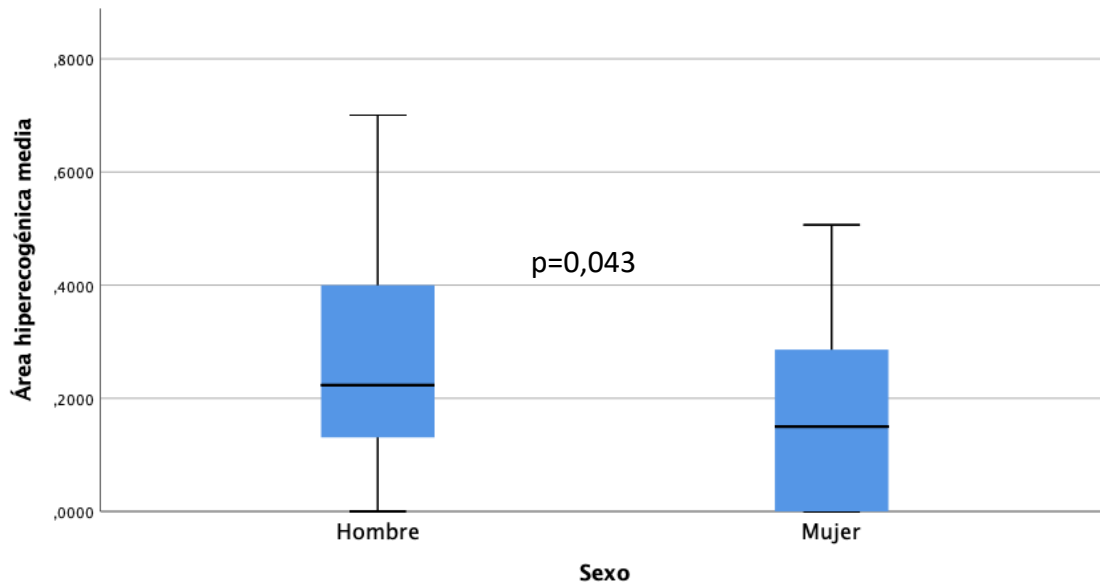


Lámina 15. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en EP.

Se ha evaluado la correlación entre área hiperecogénica media y edad dentro de cada uno de los tres grupos, obteniéndose una rho de Spearman de 0,098 ($p=0,418$) en controles, 0,05 ($p=0,678$) en TE y 0,099 ($p=0,412$) en EP.

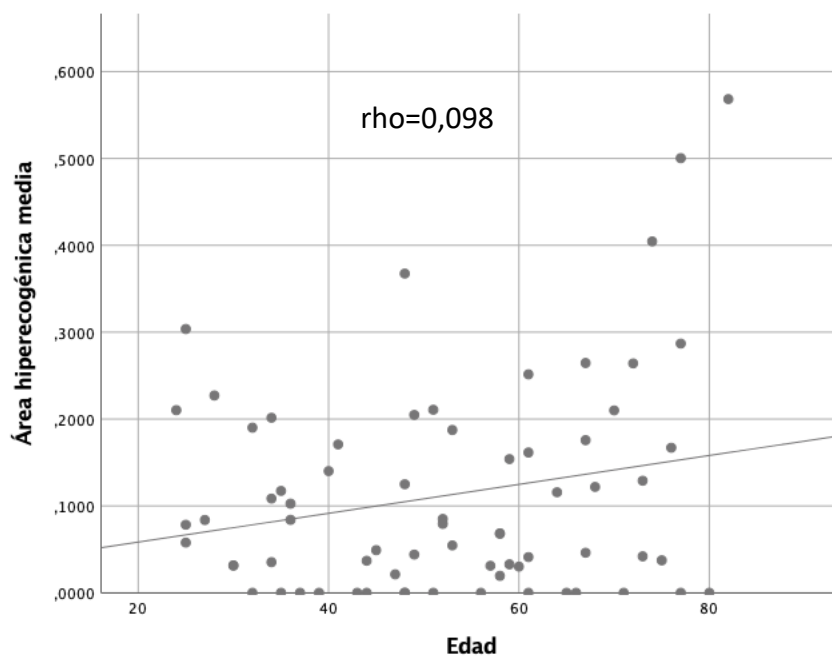


Lámina 16. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en controles.

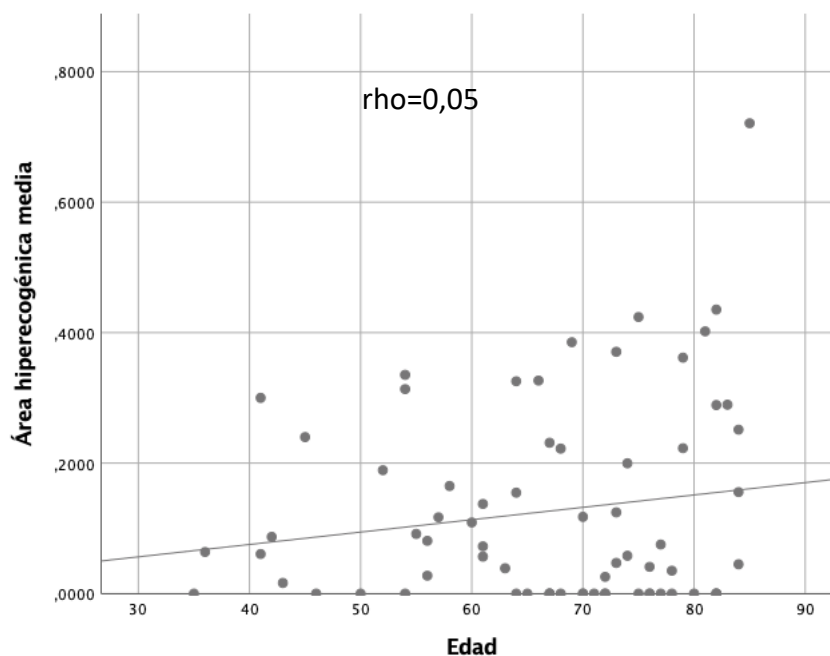


Lámina 17. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en TE.

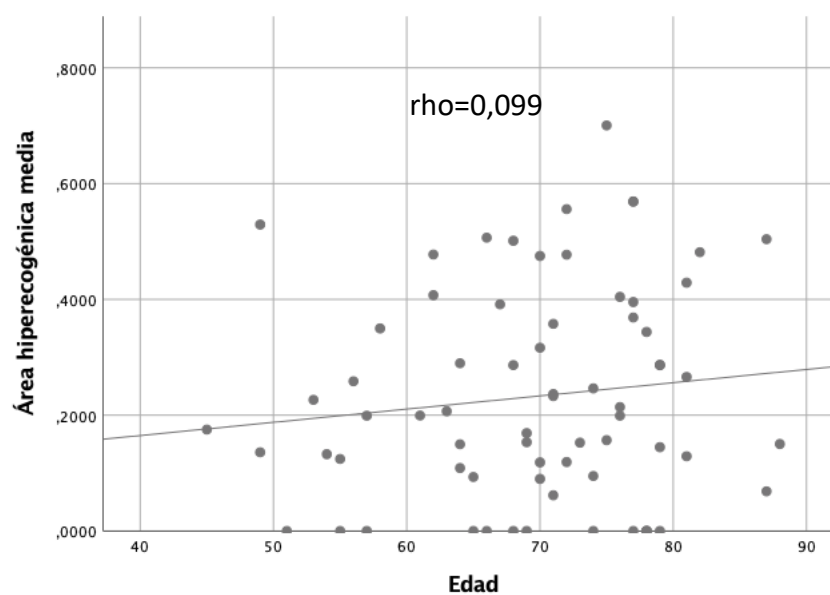


Lámina 18. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en pacientes con EP.

En lo que respecta a la dilatación del tercer ventrículo, se ha encontrado en 0 de 69 controles (0%), 1 de 68 pacientes con TE (1,5%) y 7 de 67 pacientes con TE (10,4%), demostrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$).

5.3 CONCORDANCIA ENTRE OBSERVADORES

En el análisis de concordancia con un segundo observador en 25 de los participantes se obtiene una rho de Spearman 0,781 ($p < 0,001$) para el área hiperecogénica media (lámina 19), una kappa de Cohen 0,496 (acuerdo moderado) para el criterio cualitativo de ubicación del área hiperecogénica, y una concordancia del 96% en cuanto a la presencia de un tercer ventrículo dilatado o no.

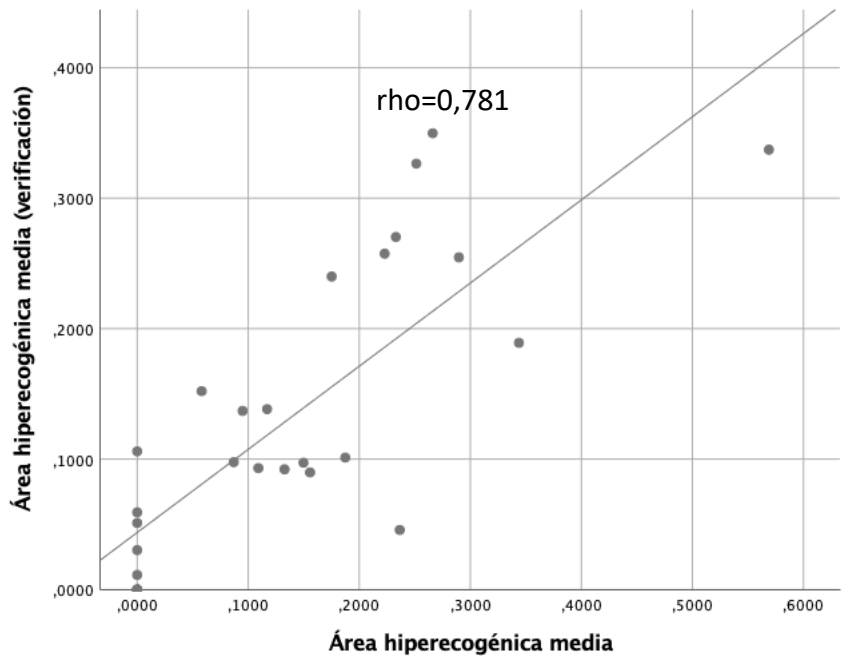


Lámina 19. Diagrama de dispersión de puntos del área hiperecogénica media evaluada por dos observadores.

Tabla 7. Concordancia en la determinación de dilatación de tercer ventrículo.

	III ventrículo dilatado	III ventrículo no dilatado
III ventrículo dilatado (segundo observador)	0	24
III ventrículo no dilatado (segundo observador)	1	0
Concordancia	96%	

5.4 COMPARACIÓN ENTRE EQUIPOS DE ECOGRAFÍA

Se ha realizado un análisis no preespecificado del rendimiento diagnóstico del equipo más antiguo (Aplio 50) por una parte, y por otra de los dos más modernos (Aplio 300 y Xario 200) en la evaluación de la sustancia negra.

5.4.1 Aplio 50

Para el Aplio 50, el estudio de curvas COR muestra una mayor área bajo la curva de la variable área hiperecogénica media que de la variable área hiperecogénica mayor (0,742 frente a 0,737, respectivamente), sin que la diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,743$) como se aprecia en la lámina 20.

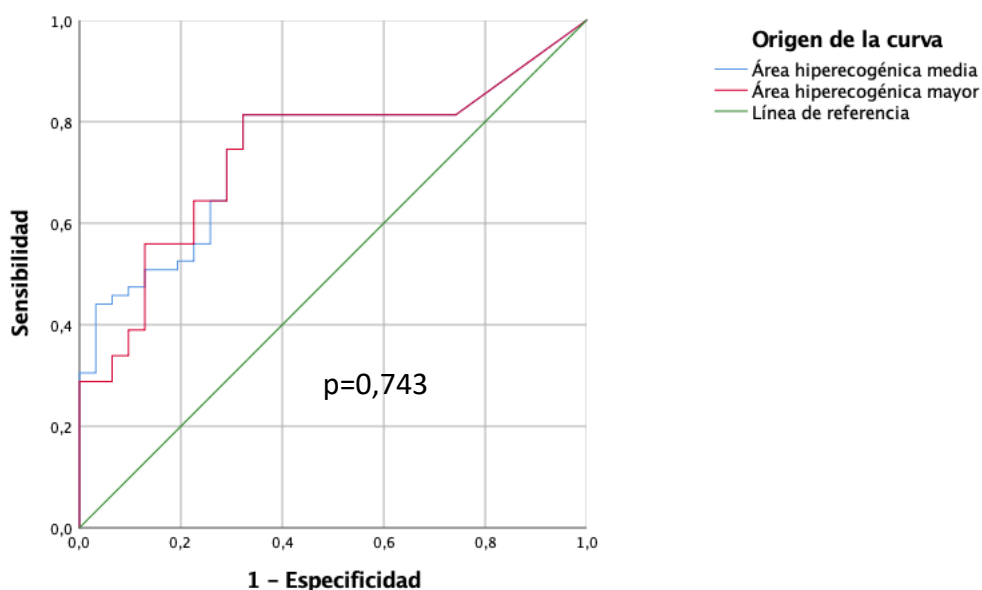


Lámina 20. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor con el ecógrafo Aplio 50.

Analizando los grupos dos a dos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el área media entre los grupos control y TE ($p=0,082$), pero sí se aprecian al comparar cada uno de dichos grupos frente a los pacientes con EP ($p<0,001$ en controles frente a EP, $p=0,042$ en TE frente a EP), como se aprecia en la lámina 21.

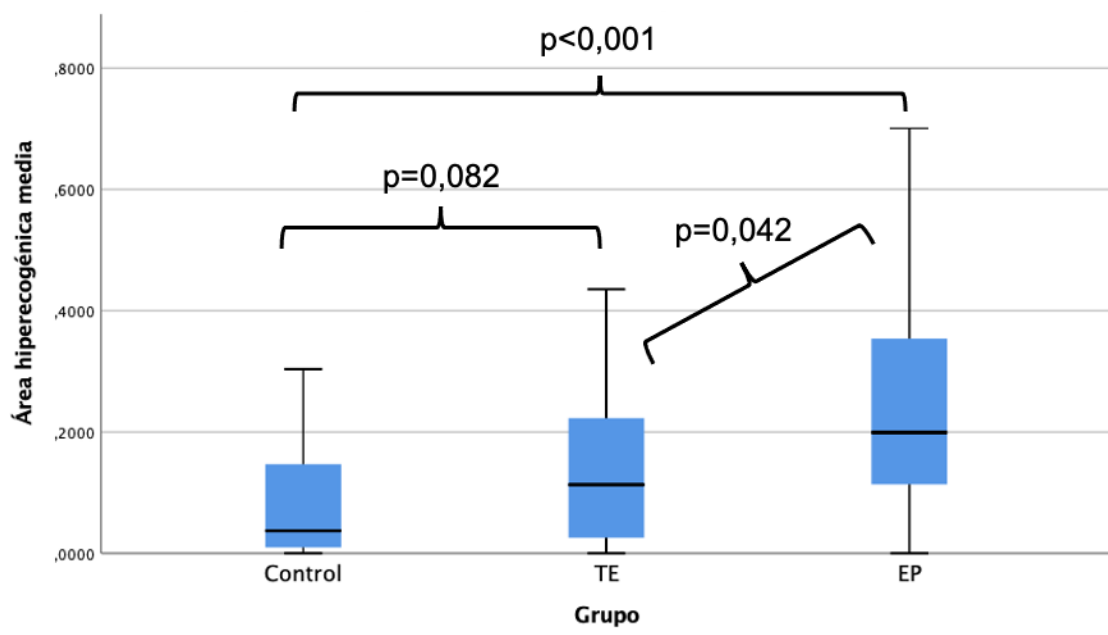


Lámina 21. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos con el ecógrafo Aplio 50.

Empleando el punto de corte de $0,09 \text{ cm}^2$ derivado de la curva COR se obtienen una sensibilidad de 81,4%, especificidad de 67,7%, valor predictivo negativo de 65,6%, valor predictivo positivo de 82,8% y precisión de 76,7% al comparar controles y EP, y una sensibilidad de 81,46%, especificidad de 46,7%, valor predictivo negativo de 56%, valor predictivo positivo de 75% y precisión de 69,7% al comparar TE y EP.

Empleando el punto de corte del percentil 90 de los controles ($0,21 \text{ cm}^2$) se obtienen una sensibilidad de 45,8%, especificidad de 90,3%, valor predictivo negativo de 46,7%, valor predictivo positivo de 90% y precisión de 61,1% al comparar controles y EP, y una sensibilidad de 45,8%, especificidad de 70%, valor predictivo negativo de 39,6%, valor predictivo positivo de 75% y precisión de 53,9% al comparar TE y EP.

5.4.2 Aplio 300 y Xario 200

Al igual que en la serie completa y entre los pacientes evaluados con el ecógrafo más antiguo, para los estudios realizados con Aplio 300 y Xario 200 las curvas COR muestran una mayor área bajo la curva de la variable área hiperecogénica media que de la variable área hiperecogénica mayor ($0,650$ frente a $0,604$, respectivamente) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,041$), como se aprecia en la lámina 22.

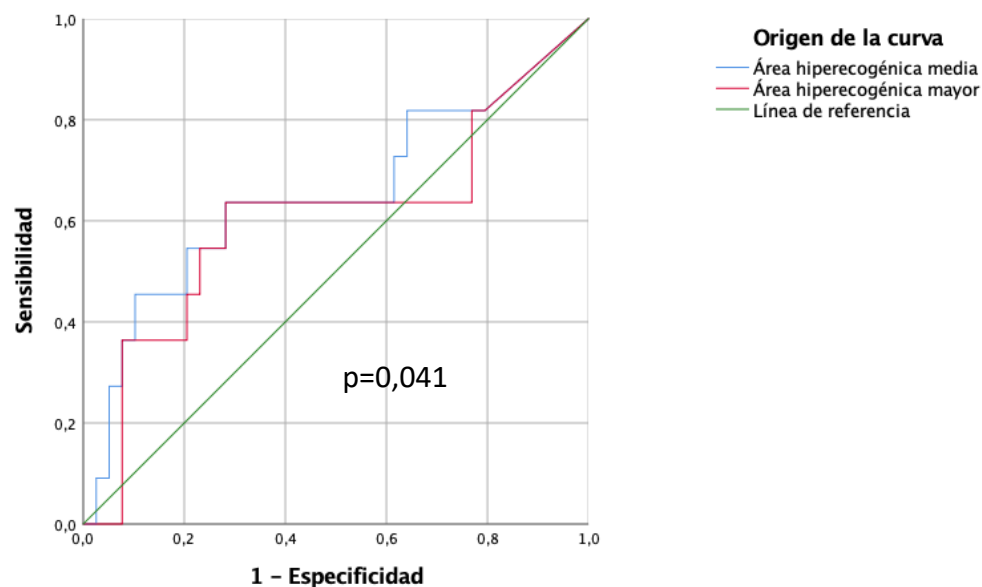


Lámina 22. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor con los ecógrafos Aplio 300 y Xario 200.

Analizando los grupos por pares mediante el estadístico U de Mann-Whitney, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el área media entre los grupos control y TE ($p=0,95$) ni entre los grupos control y EP ($p=0,129$), pero sí al comparar TE frente a EP ($p=0,032$), como se aprecia en la lámina 23.

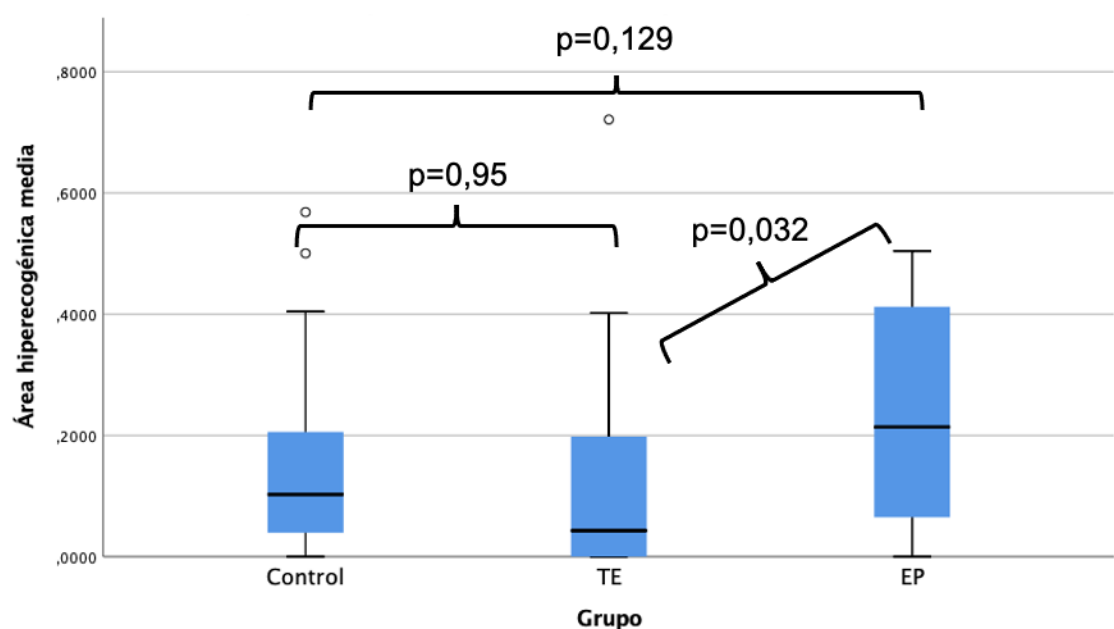


Lámina 23. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos con los ecógrafos Aplio 300 y Xario 200.

Aplicando el punto de corte de $0,18 \text{ cm}^2$ derivado de la curva COR se obtienen una sensibilidad de 63,6%, especificidad de 71,8%, valor predictivo negativo de 87,5%, valor predictivo positivo de 38,9% y precisión de 70% al comparar controles y EP, y una sensibilidad de 63,6%, especificidad de 75%, valor predictivo negativo de 88,2%, valor predictivo positivo de 41,2% y precisión de 72,5% al comparar TE y EP.

Aplicando el punto de corte del percentil 90 de los controles ($0,37 \text{ cm}^2$) se obtienen una sensibilidad de 36,4%, especificidad de 89,7%, valor predictivo negativo de 83,3%, valor predictivo positivo de 50% y precisión de 78% al comparar controles y EP, y una sensibilidad de 36,4%, especificidad de 95%, valor predictivo negativo de 84,4%, valor predictivo positivo de 66,6% y precisión de 82,4% al comparar TE y EP.

5.5 RELACIÓN ENTRE ÁREA HIPERECOGÉNICA Y VARIABLES CLÍNICAS DE TE

Se ha encontrado una correlación débil entre el tiempo de evolución del temblor y el área hiperecogénica media (rho de Spearman 0,119, $p=0,331$) como se puede apreciar en la lámina 24.

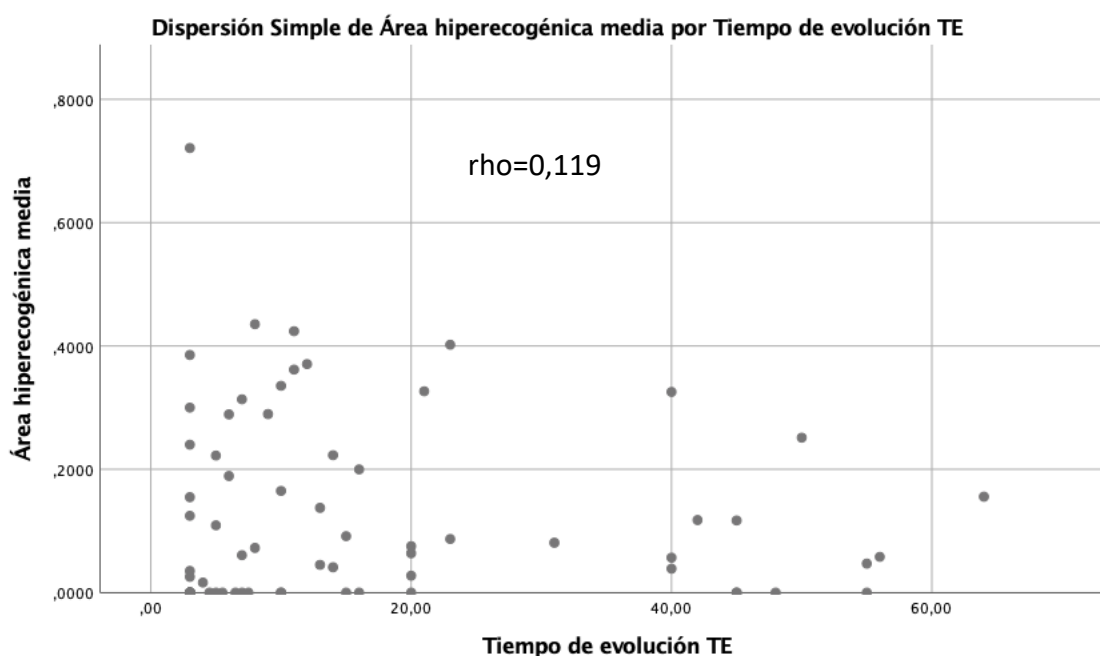


Lámina 24. Diagrama de dispersión de puntos de tiempo de evolución de TE frente al área hiperecogénica media.

No se ha encontrado una relación significativa entre área hiperecogénica y presencia de antecedentes familiares de TE (U de Mann-Whitney, $p=0,409$), respuesta al alcohol (prueba de

Kruskal-Wallis, $p=0,166$), ni grado de repuesta al tratamiento (prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,604$), como se muestra en las láminas 25, 26 y 27.

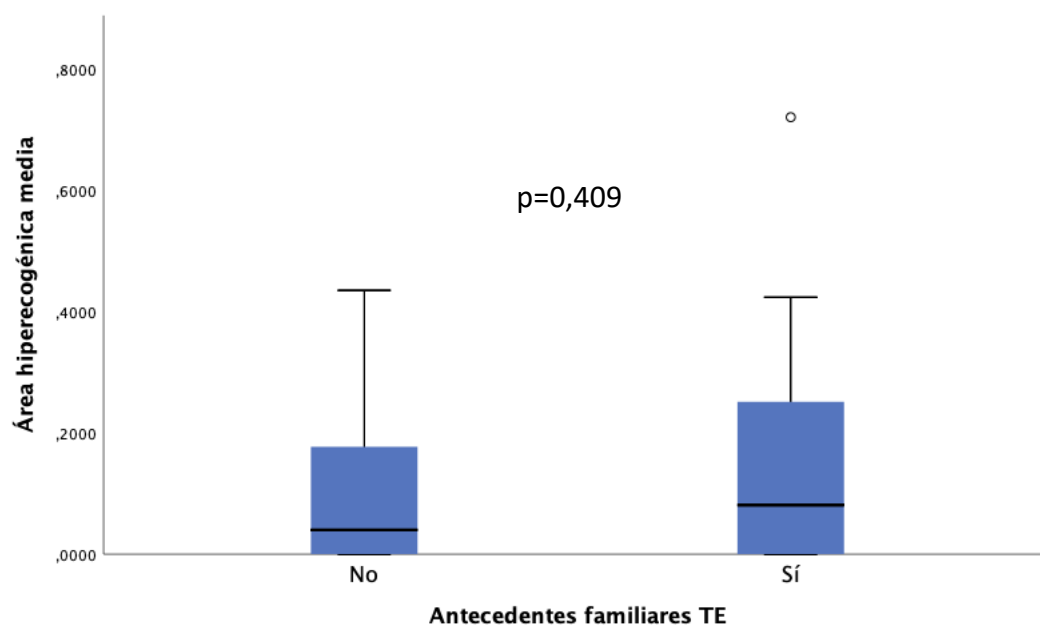


Lámina 25. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de los antecedentes familiares de TE.

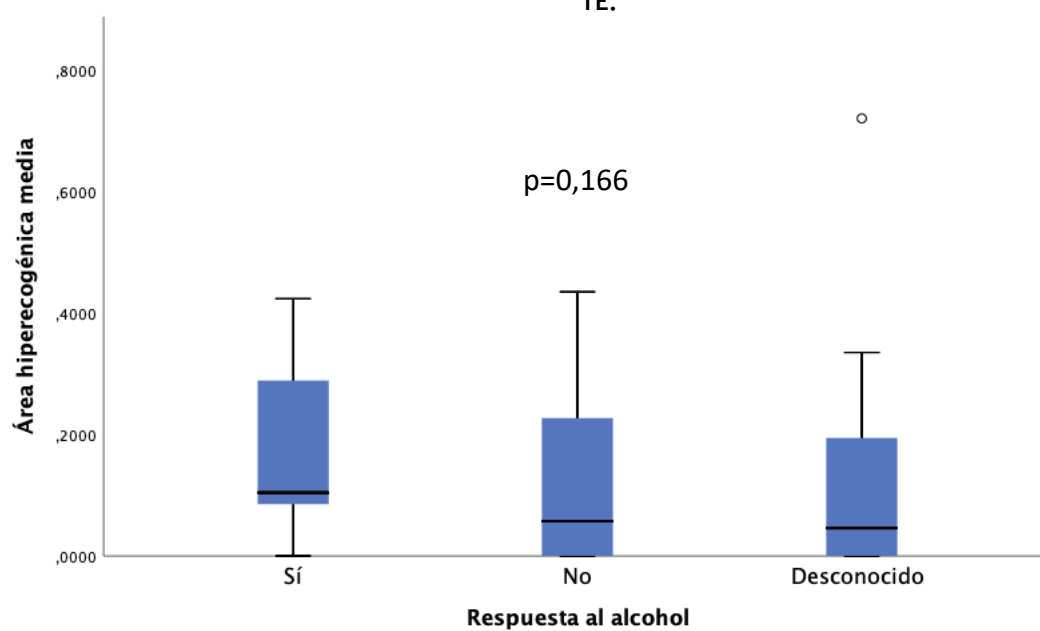


Lámina 26. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la respuesta al alcohol etílico.

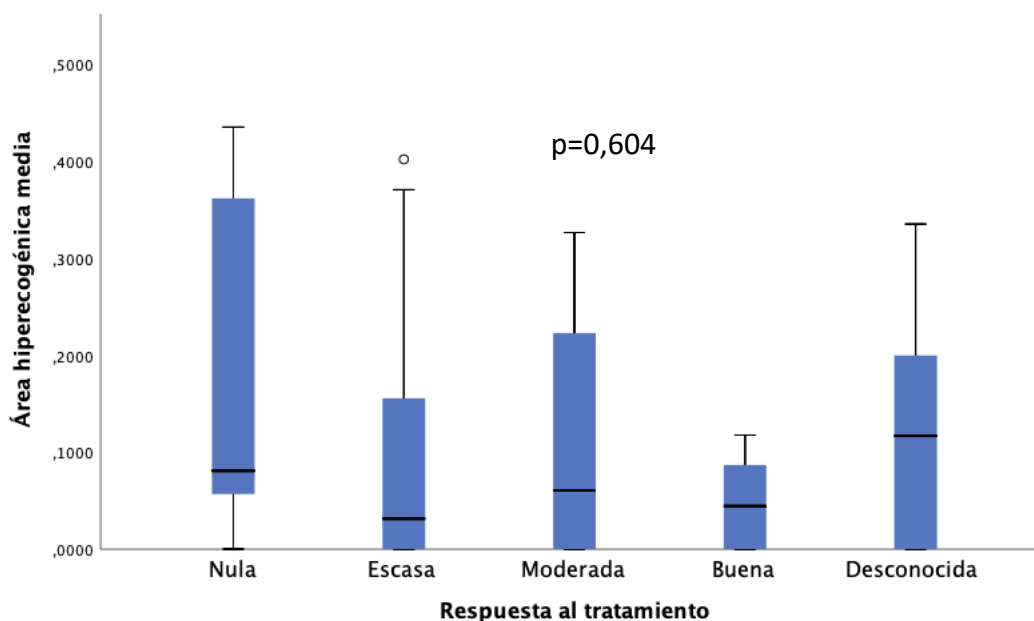


Lámina 27. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la respuesta al tratamiento del temblor.

En los pacientes con TE y ventana bilateral se ha evaluado la posibilidad de un predominio del temblor contralateral a la mayor área hiperecogénica, pero no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0,709$), según se resume en la tabla 8.

Tabla 8. Asociación entre lateralidad del predominio del temblor y asimetría del área hiperecogénica.

	Mayor temblor derecho (≥ 2 puntos)	Mayor temblor izquierdo (≥ 2 puntos)	Sin asimetría del temblor (< 2 puntos)
Mayor área SN derecha	3	6	8
Mayor área SN izquierda	5	5	7
Sin asimetría de áreas	6	3	6
Test exacto de Fisher	$p=0,709$		

Asimismo, mediante el estadístico U de Mann-Whitney no se ha demostrado una diferencia en el área hiperecogénica media en pacientes con una asimetría en la amplitud del temblor postural de 2 o más puntos en la escala de Bain y colaboradores ($p=0,231$), ni en presencia de temblor intencional ($p=0,632$), temblor cefálico ($p=0,350$) o temblor vocálico ($p=0,482$).

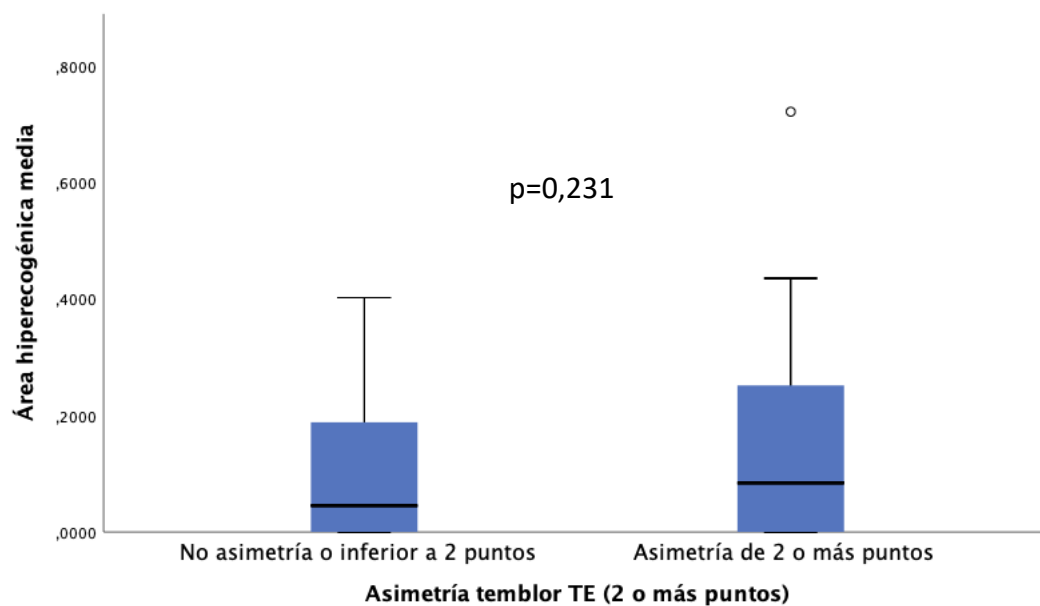


Lámina 28. Diagrama de cajas del área hipercogénica media en función de la asimetría del temblor postural.

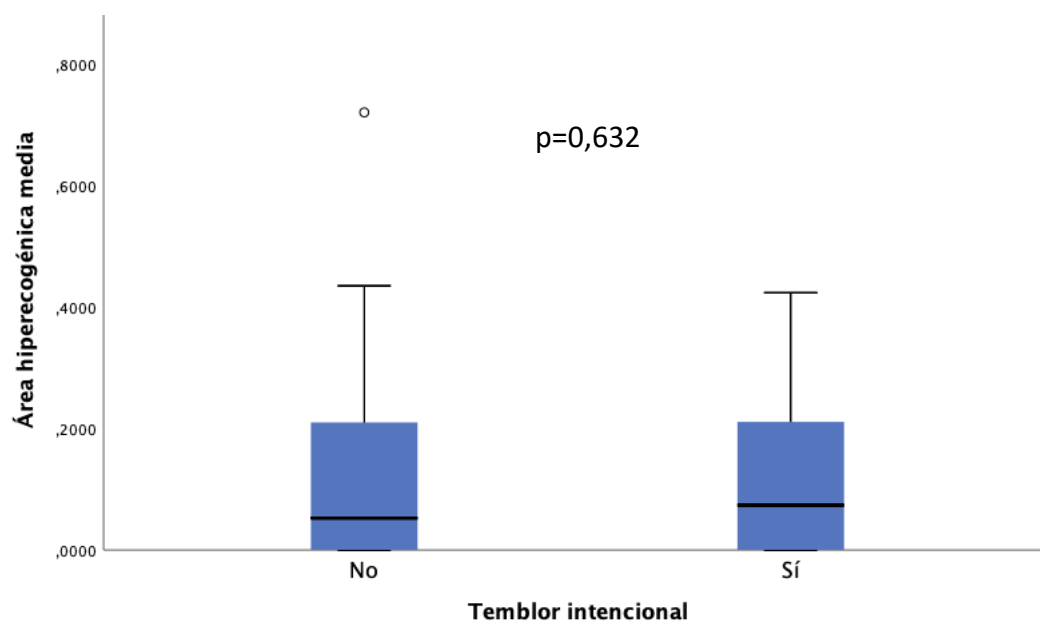


Lámina 29. Diagrama de cajas del área hipercogénica media en función de la presencia de temblor intencional.

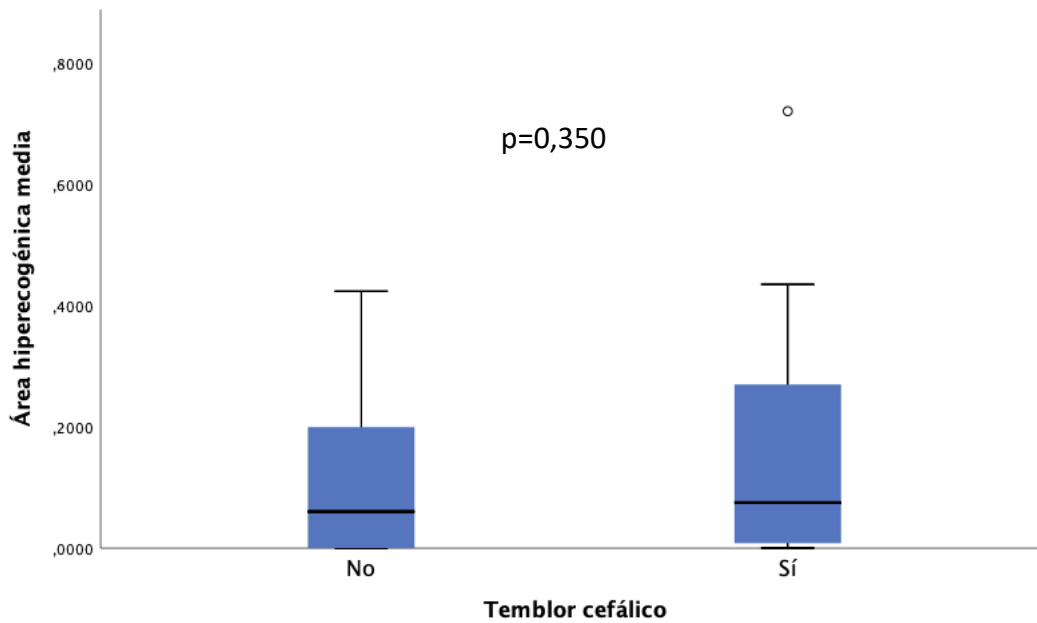


Lámina 30. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la presencia de temblor cefálico.

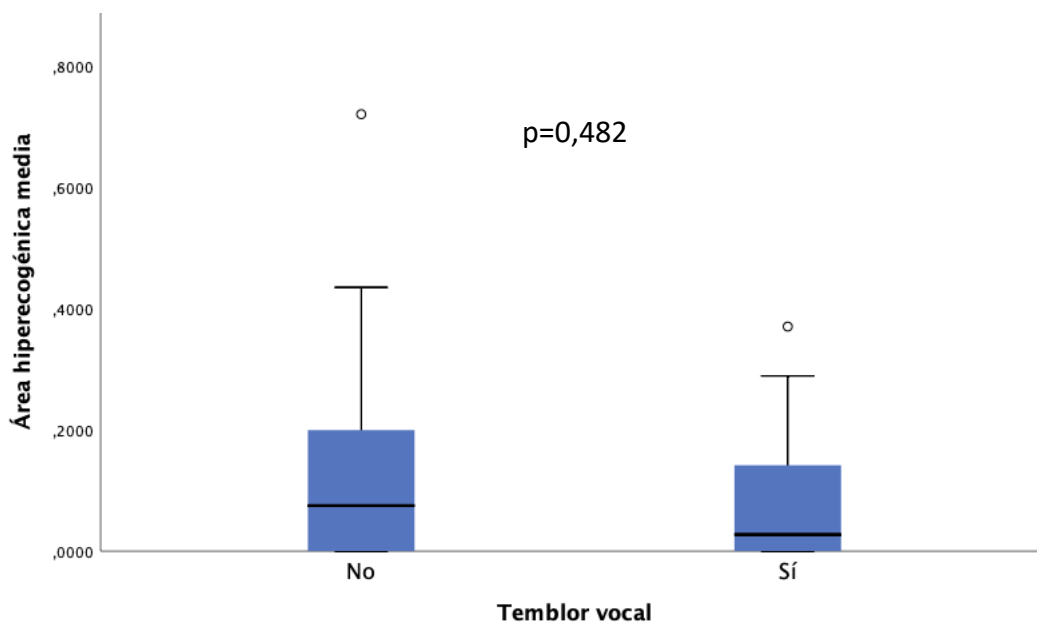


Lámina 31. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la presencia de temblor vocal.

5.6 RELACIÓN ENTRE VARIABLES ECOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN EP

No se ha encontrado una correlación significativa entre el tiempo de evolución de la EP y el área hiperecogénica media (rho de Spearman de 0,089; $p=0,480$), como muestra la lámina

32.

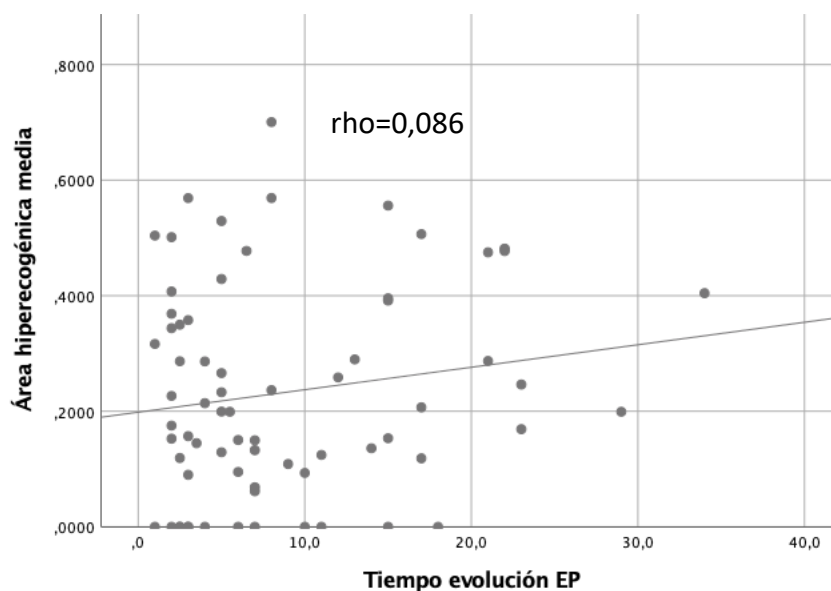


Lámina 32. Diagrama de dispersión de puntos del tiempo de evolución de EP frente al área hiperecogénica media.

Se ha encontrado una débil correlación entre la dosis equivalente de levodopa y área hiperecogénica media, con resultado de rho de Spearman de 0,150 ($p=0,242$), como muestra la lámina 33.

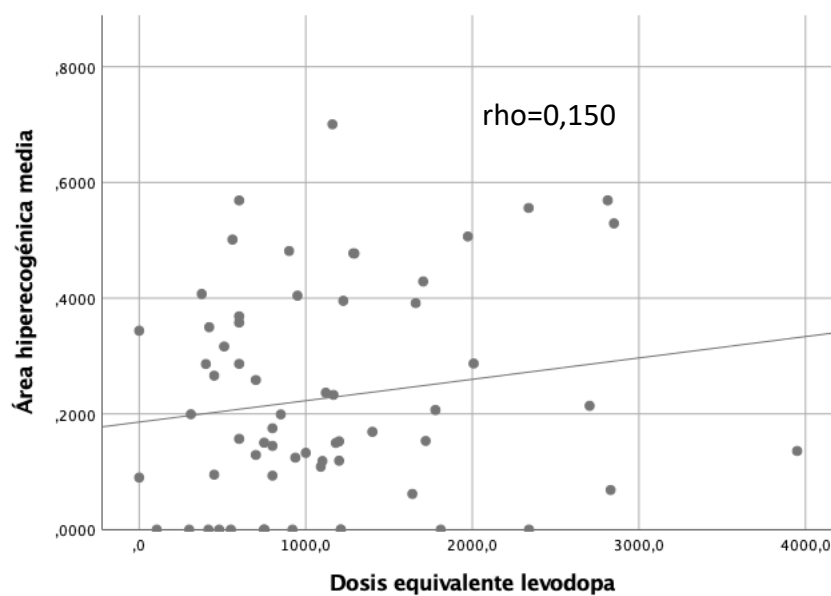


Lámina 33. Diagrama de dispersión de puntos de dosis equivalente de levodopa frente a área hiperecogénica media en pacientes con EP.

No se ha encontrado una asociación entre el estadio de Hoehn y Yahr y el área hiperecogénica media (prueba de Kruskal-Wallis, $p=0,794$), como se aprecia en la lámina

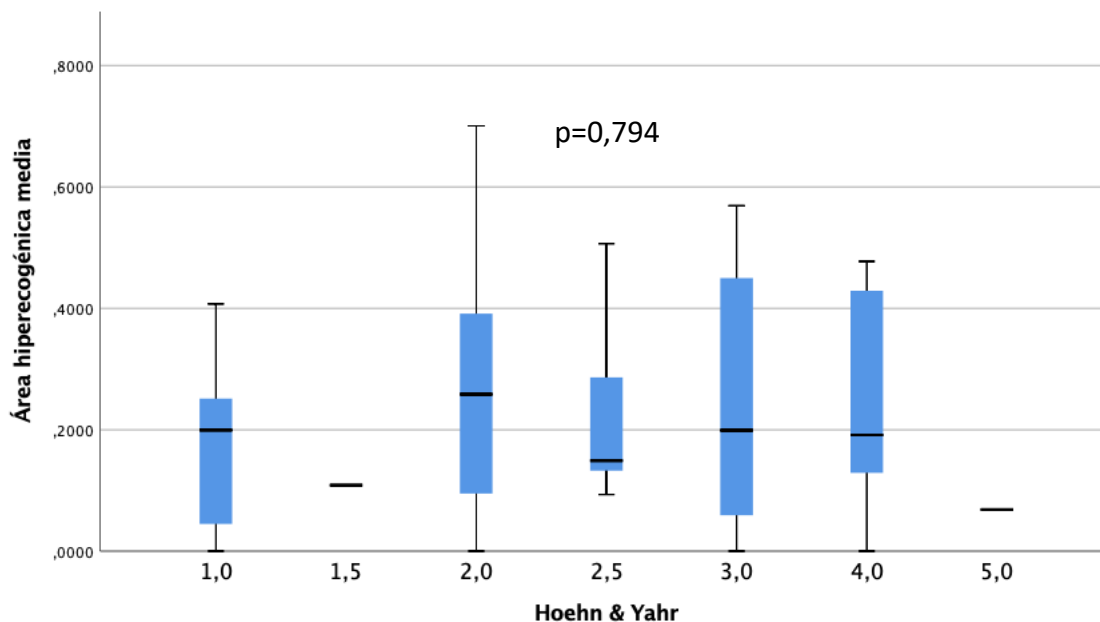


Lámina 34. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función del estadio de Hoehn y Yahr.

La tabla 9 resume la presencia de dilatación del tercer ventrículo en función del estadio de Hoehn y Yahr, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas (test exacto de Fisher, $p=0,112$).

Tabla 9. Presencia de dilatación del tercer ventrículo en función del estadio de Hoehn y Yahr.

Estadio de Hoehn y Yahr							
	1	1,5	2	2,5	3	4	5
III ventrículo no dilatado	11	1	22	7	11	8	0
III ventrículo dilatado	0	0	3	2	0	1	1

En 42 pacientes con EP y ventana ecográfica bilateral se ha evaluado la asociación entre asimetría del área hiperecogénica y lateralidad predominante de la EP, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,819$), según se resume en la tabla 10.

Tabla 10. Asociación entre lateralidad del predominio de la EP y asimetría del área hiperecogénica.

	Predominio derecho EP	Predominio izquierdo EP
Mayor área SN derecha	9	11
Mayor área SN izquierda	7	11
Sin asimetría de áreas	1	3
Test exacto de Fisher	p=0,819	

6. Discusión

6.1 LIMITACIONES GENÉRICAS DE LA ECOGRAFÍA DE PARÉNQUIMA CEREBRAL.

6.1.1 Ventana ecográfica transtemporal.

La limitación más conocida de la ecografía de parénquima cerebral, anticipada en el diseño del estudio y ampliamente reconocida en la literatura, reside en la ausencia de ventana acústica. En esta serie 35 de los 245 pacientes y controles (14,3%) que han accedido a participar en el estudio no han podido ser examinados a través de ninguna de las dos ventanas transtemporales, cifra que se encuentra en el rango de 5-20% publicado para población caucásica⁵⁹. También en la línea de lo comunicado en cuanto a diferencias entre sexos para la ventana ecográfica⁷¹ en esta serie hemos encontrado que el número de mujeres sin permeabilidad acústica triplica al de varones, con una frecuencia creciente a partir de la quinta década.

6.1.2 Establecimiento de un punto de corte diagnóstico

Entre los pacientes que sí han podido examinarse hemos encontrado, de forma similar a la mayor parte de la literatura, un área de hiperecogenicidad mesencefálica y una prevalencia del marcador significativamente mayores en pacientes con EP en comparación con controles. Sin embargo, el rango de valores de hiperecogenicidad en nuestra serie ha mostrado un notable solapamiento entre los tres grupos, lo cual se traduce en una capacidad de clasificación entre controles y pacientes con EP subóptima para lo que se espera de una prueba médica.

Empleando el punto de corte de 0,13 cm² para el área hiperecogénica media se obtienen sensibilidad de 67,1%, especificidad 68,8%, valor predictivo positivo de 67,6%, valor predictivo negativo de 68,1% y precisión de 67,9%.

Dicho punto de corte arroja una precisión superior al empleo del derivado del percentil 90 de controles, así como del análisis cualitativo de la ubicación de la hiperecogenicidad mesencefálica (SN + que contacta con cisterna interpeduncular, frente a SN- o SN+ que no contacta con la cisterna).

Al margen de pequeños cambios en la precisión en función del empleo de uno u otro método, habitualmente el establecimiento de dicha cifra vendrá dictado por el uso que se le vaya a dar a la prueba y el equilibrio que se desee entre sensibilidad y especificidad.

Podríamos concebir un escenario en el que mediante ecografía seleccionásemos a pacientes presintomáticos candidatos a recibir un potencial tratamiento neuroprotector, en cuyo caso buscaríamos maximizar la sensibilidad con un punto de corte bajo, lo cual con los resultados de nuestra serie supondría que un número elevado de personas sanas recibirían un tratamiento que no precisan. Si, por el contrario, priorizamos la especificidad con un punto de corte alto, los datos de nuestra serie nos indican que muchos pacientes se verían privados de ese potencial tratamiento modificador del curso de la enfermedad.

Incluso sin aventurarse en la especulación sobre un tratamiento neuroprotector, los datos de esta serie no apoyan el uso de ecografía de parénquima cerebral en el diagnóstico diferencial en la práctica clínica habitual. *Grosso modo*, empleando el punto de corte óptimo de 0,13 cm², un paciente con el marcador positivo todavía tiene una probabilidad entre tres de no tener EP y, por el contrario, un paciente sin el marcador aún tiene una probabilidad entre tres de efectivamente tener EP.

Aunque la mayor parte de la literatura describe una elevada sensibilidad y especificidad de la ecografía de parénquima cerebral para el diagnóstico de la EP, hay alguna excepción a ello.

Bouwman y colaboradores evaluaron la utilidad de la ecografía de parénquima cerebral en 196 pacientes con parkinsonismo incierto, de los cuales 102 tuvieron un eventual diagnóstico de EP idiopática, siendo los restantes parkinsonismos atípicos, vasculares o farmacológicos, temblor esencial u otras entidades⁷¹. Los autores no encontraron diferencias significativas en el área hiperecogénica entre los diferentes grupos, describen una concordancia con SPECT DaT del 50% y calculan una sensibilidad de 40% y especificidad de 61% para el diagnóstico de EP idiopática. Las cifras de este estudio, en la práctica, atribuyen a la técnica un porcentaje de acierto similar al del azar.

Vlaar y colaboradores analizaron la concordancia inter- e intraobservador tanto para mediciones realizadas en directo como en diferido a la hora de evaluar SN y núcleos del rafe,

y concluyeron que el grado de acuerdo era insuficiente para lo que se espera de una prueba médica⁷².

6.1.3 Concordancia con SPECT de ¹²³I-ioflupano

Analizando los 21 pacientes en los que se disponía de estudio previo de SPECT de ¹²³I-ioflupano se encuentra que la ecografía concuerda con la imagen molecular en 14 (66,7%) de los casos, lo que se traduce en una kappa de Cohen de 0,276 (acuerdo aceptable). Que esta cifra sea muy próxima a la precisión (67,9%) en la muestra global de 210 pacientes no debe sorprendernos: si se ha procurado no incluir otros trastornos del movimiento (disonías, parkinsonismos farmacológicos o vasculares, parkinsonismos atípicos, cuadros psicógenos), en esta serie tener una SPECT patológico equivale al diagnóstico de EP idiopática, mientras que una SPECT normal equivale al diagnóstico de TE. En estos 21 pacientes la ecografía tendrá el mismo grado de concordancia con el diagnóstico clínico que con la SPECT. Un escenario distinto sería el de la práctica clínica habitual con poblaciones heterogéneas, una probable menor sensibilidad y especificidad de la SPECT y una concordancia con la ecografía posiblemente distinta.

6.2 LIMITACIONES METODOLÓGICAS EN ESTA SERIE

6.2.1 Selección de controles

El criterio de exclusión de pacientes con patología vascular cerebral como controles para así evitar la posible interferencia de cambios en el parénquima cerebral ha tenido al menos dos efectos contraproducentes para el estudio. Por una parte, se ha ralentizado el reclutamiento, dado que los pacientes con patología vascular cerebral a menudo se estudian mediante ecografía transcraneal de forma rutinaria, y la inclusión de imágenes de parénquima cerebral apenas incrementaría el tiempo total de realización del estudio y facilitaría la participación.

Además, es previsible que dichos pacientes con enfermedad cerebrovascular tuviesen una edad media más similar a la de pacientes con TE y EP. Por el contrario, el criterio de selección empleado -incluyendo más de la mitad de participantes con cefaleas primarias- ha supuesto que la edad media de controles haya sido 14 y 17 años menor que la de TE y EP, respectivamente. No es descartable que las diferencias en edad media hayan podido influir en los resultados.

Una revisión de la literatura posterior al diseño del estudio ha revelado dos artículos en los que se describe la hiperecogenicidad de sustancia negra en pacientes con enfermedad de

neurona motora (ENM). Fathinia y colaboradores describen una hiperecogenicidad de sustancia negra en pacientes en el 67% de pacientes con ENM estudiados en su serie, con un área media comparable a la de pacientes con EP y significativamente superior a la de controles⁹⁴. En un intento de evaluar su utilidad en el diagnóstico diferencial de la ENM frente a entidades como miastenia gravis, neuropatías inflamatorias o estenosis de canal medular cervical, Hermann y colaboradores replican el hallazgo de una mayor hiperecogenicidad de sustancia negra en la ENM, aunque con insuficiente valor discriminador frente a los diagnósticos alternativos⁹⁵. McCluskey y colaboradores han descrito la presencia de signos extrapiramidales en 17 casos (3%) de una cohorte de 550 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), constituyendo una de las posibles manifestaciones del síndrome que se ha dado en llamar "ELA-plus"⁹⁶. La razón de la aparente disparidad entre la prevalencia de hiperecogenicidad y de semiología extrapiramidal podría estribar en que aquella constituyese un marcador de vulnerabilidad que no llegue a manifestarse debido a la corta supervivencia en la ENM. Por otra parte, cabe recordar que los cuerpos de Lewy no son privativos de sinucleinopatías, sino que se han descrito en otras entidades, incluyendo la ENM¹⁶.

Sea como fuere, y aunque en esta serie la proporción de pacientes con ENM entre los controles es pequeña (7,1%) no es descartable que este hecho que haya podido influir en el comportamiento del grupo en su conjunto.

6.2.2 Selección de pacientes con TE

El diseño del presente estudio se ha realizado observando los criterios de Bain de 2000⁹, si bien una vez iniciado el reclutamiento se publicaron en mayo de 2019 los criterios de la IPMDS¹⁰. Las diferencias fundamentales estriban en que los criterios más antiguos contemplaban la posibilidad del diagnóstico de TE con temblor cefálico aislado y en ausencia de temblor apendicular, y que consideraban la duración mayor de tres años un criterio no imprescindible, aunque sí de apoyo.

Como solución de compromiso se ha evitado la inclusión en el estudio los temblores cefálicos aislados, lo que previsiblemente reduce la posibilidad de que se haya reclutado a pacientes que realmente tenían una distonía.

Es probable que en el 14% de pacientes con menos de tres años de evolución incluidos en el grupo de TE la mayoría efectivamente retengan la etiqueta, aunque cabe la posibilidad de

que en algunos el diagnóstico cambie. Si algunos de ellos realmente tuviesen una EP el resultado esperable sería de una tendencia a mayor prevalencia de SN+, circunstancia que no se ha visto en esta serie.

6.2.3 Selección de pacientes con EP

El metaanálisis de Heim y colaboradores acerca del uso de ecografía de parénquima cerebral en el diagnóstico diferencial entre TE y EP condensa los resultados de 18 estudios: en trece se habían usado los UKPDSBB de 1988; en dos, los de Gelb, Oliver y Gilman de 1999; en dos, los criterios de la MDS de 2015; y en el restante no se especificaba qué criterios se habían empleado⁵⁰.

Al margen de las tres categorías de clasificación de EP en posible, probable y confirmada en los criterios de Gelb, Oliver y Gilman, el planteamiento es muy similar al previamente empleado por la UKPDSBB. Los criterios de la MDS comparten el espíritu de los anteriores, aunque al estar enfocados a la investigación incorporan una lista de comprobación exhaustiva y la posibilidad de contrarrestar la presencia de signos de alarma con criterios de apoyo.

En el presente estudio se han incluido pacientes con formas típicas de EP. Se ha optado por los criterios de Gelb, Oliver y Gilman en virtud de su concisión, y consideramos que la aplicación de los criterios MDS solo hubiera sido de utilidad en caso de pretender incluir a pacientes con evolución clínica atípica o algún signo de alarma. Dicho de otro modo, tratándose de pacientes con formas típicas de EP, no consideramos que la aplicación de unos u otros criterios haya condicionado la selección de la muestra.

El reclutamiento de pacientes con EP en este estudio se ha realizado en el contexto de práctica clínica habitual y al margen de que se dispusiese o no de estudio genético. Solo en una paciente se ha documentado una forma monogénica (*LRRK2*), pero no es descartable que, de haberse realizado más estudios, hubiesen aflorado más casos, especialmente entre los pacientes de menor edad.

Las mutaciones en distintos *locus* de *LRRK2* tienen penetrancias variables, en general condicionan fenotipos más leves que la EP idiopática e incluso algunos haplotipos pueden conferir un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad⁹⁷. Los estudios de olfacción parecen demostrar una afectación ligeramente menor que la de pacientes con formas

idiopáticas⁷³, lo que también se ha visto en la gammagrafía cardíaca⁹⁷. Histológicamente, algo más de la mitad de casos con EP y *LRRK2* tienen patología típica de EP con pérdida neuronal y gliosis en sustancia negra, así como cuerpos de Lewy, pero el siguiente fenotipo más común es el de degeneración pura de SN sin presencia de cuerpos de Lewy⁹⁸. Sierra y colaboradores han descrito un área hiperecogénica media en pacientes con EP portadores de la mutación G2019S comparable a la de pacientes con EP idiopática, y ligeramente superior a la de los portadores asintomáticos de la mutación⁵⁵.

La variable evidencia disponible para las formas monogénicas de EP en su conjunto sugiere un patrón ecográfico indistinguible de las formas idiopáticas, con la salvedad de la forma autosómica recesiva del síndrome Kufor-Rakeb (*PARK9*, por mutación en *ATP13A2*) caracterizado por un parkinsonismo muy atípico con inicio juvenil, signos piramidales, deterioro cognitivo, parálisis supranuclear de la mirada y, respecto de los hallazgos ecográficos en un paciente heterocigoto compuesto, por ausencia de SN⁺⁹⁹.

En resumen, por tanto, concluimos que el hecho de desconocer el genotipo en la mayor parte de la muestra de pacientes con EP de esta serie no debería haber condicionado los resultados ecográficos.

6.2.4 Ventana ecográfica uni- o bilateral

El criterio fundamental de inclusión de los pacientes en los tres grupos ha sido la existencia de una ventana ecográfica al menos unilateral. El hecho de no exigir una ventana ecográfica bilateral ha facilitado el reclutamiento y, por otra parte, aproxima la población del estudio a lo que sería la práctica clínica real, habida cuenta de que un porcentaje sustancial de sujetos tiene una permeabilidad acústica subóptima y la necesidad de una ventana bilateral limitaría incluso más la generalización de resultados. Como se ha explicado en los métodos, la forma de resumir las mediciones ha sido recoger la mayor de las dos áreas y también hallar la media cuando ambas estaban disponibles.

La mayor parte de las series revisadas describen un examen bilateral y el empleo de la mayor de las dos mediciones o, más comúnmente, la media de las mediciones de uno y otro lado. Este planteamiento tiene la desventaja de perjudicar el reclutamiento, aunque el hecho de disponer de mediciones bilaterales probablemente confiera mayor robustez a los resultados.

En este sentido, el análisis de las distintas curvas COR obtenidas en esta serie parece apoyar una ligera mayor fiabilidad del área promedio que del área máxima, explicable probablemente por un fenómeno de regresión a la media.

Como conclusión y solución de compromiso parece razonable obtener para cada ecógrafo unos valores de referencia de área hiperecogénica media y de área hiperecogénica máxima, y usar los primeros siempre que sea posible.

6.2.5 Equipos de ecografía

Como se ha explicado en los métodos, y por motivos logísticos, aproximadamente dos tercios de los estudios se han realizado con un equipo más antiguo (Toshiba Aplio 50) y el tercio restante con sendos equipos más modernos (Toshiba Aplio 300 y Toshiba Xario 200). Analizando el número de estudios de cada grupo realizado con cada equipo se concluye que la mayoría de pacientes con EP se estudiaron con Aplio 50, mientras que los grupos de controles y TE se han estudiado en proporción similar entre el equipo más antiguo y los dos más modernos.

Aunque los tres equipos de ecografía proceden del mismo fabricante, las revisiones sobre la técnica recomiendan que se obtengan valores de referencia para cada modelo e incluso para cada laboratorio de neurosonología^{39,46,49}. Hasta donde sabemos, no están publicados valores normativos del área hiperecogénica de sustancia negra para ninguno de los tres equipos empleados.

Ante la sospecha de un diferente rendimiento de los equipos se ha realizado un análisis de curvas COR, inicialmente no planeado en el diseño del estudio, segmentando la serie entre los participantes estudiados con Aplio 50 por un lado, y por otro los estudiados con Aplio 300 y Xario 200. Para el área hiperecogénica media podemos apreciar que, numéricamente, el área bajo la curva es más favorable para Aplio 50 (0,742) que para la serie completa (0,695), y que ambos conjuntos son superiores a la combinación de Aplio 300 y Xario 200 (0,650).

Para el equipo Aplio 50 proponemos 0,09 cm² como punto de corte de referencia derivado de la curva COR, que ofrece una sensibilidad de 81,4%, especificidad de 67,7%, valor predictivo positivo de 82,8%, valor predictivo negativo de 65,6% y precisión de 76,7% en el diagnóstico de EP frente a controles.

Debido al bajo número de pacientes con EP estudiados con Aplio 300 y Xario 200 y el hecho de que, técnicamente, sean dos equipos distintos, quedará para futuros estudios el establecimiento de un punto de corte de referencia. Por el mismo motivo no recomendamos un punto de corte generalizable a partir de los datos obtenidos de la serie completa.

6.2.6 Empleo de modos armónicos

La técnica de armónicos en ultrasonografía se basa en la emisión de una frecuencia fundamental en el transductor y el filtrado de la señal recibida, conservando únicamente la correspondiente a determinado múltiplo entero de la frecuencia fundamental (véase lámina 35), con el resultado de una reducción del ruido (denominado “moteado aleatorio”) y mejoría del contraste. El uso de armónicos se ha generalizado en las distintas aplicaciones de ecografía por la mejor calidad de imagen, pero algunos autores advierten de que en estudios transcraneales el modo armónico limita la profundidad de insonación a un máximo de 12 centímetros¹⁰⁰, lo que impide la evaluación de estructuras contralaterales, no así de tercer ventrículo o sustancia negra —ubicados en la línea media o próximos a ella—³⁹.

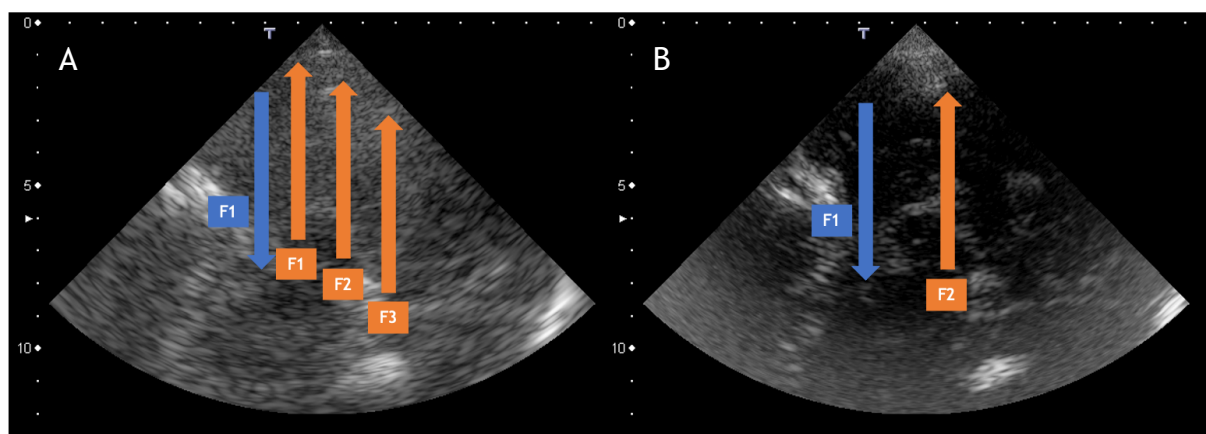


Lámina 35. Representación esquemática de los principios de modos armónicos en ecografía.
A: en modo fundamental, el transductor transmite a una frecuencia fundamental (F1) y recibe la señal en esa misma frecuencia y en sus múltiplos enteros (F2 y F3); B: en modo armónico tisular se filtra la señal recibida y solo se conserva la correspondiente al doble de la frecuencia fundamental.

Aunque la gran mayoría de artículos sobre ecografía de parénquima cerebral en trastornos del movimiento no hacen referencia alguna al armónico empleado, las revisiones de Godau y Berg y Pilotto y colaboradores advierten de que si bien la calidad de imagen es mayor empleando un armónico, la técnica tiende a sobreestimar el tamaño de estructuras pequeñas y, por tanto, recomiendan evitarlo en evaluaciones cuantitativas^{46,90}.

A mayor abundamiento, aunque los modos “armónico tisular” en Aplio 50 y “filtro” en Aplio 300 y Xario 200 comparten fundamento y generan imágenes similares probablemente propensas al mismo sesgo de sobreestimación, en el caso de los dos equipos más modernos hemos empleado en caso de insuficiente contraste un modo adicional denominado “sustracción de pulso” (lámina 36), lo que complica adicionalmente la interpretación de los resultados.

Godau y colaboradores advierten de la posibilidad de que artefactos como arterias penetrantes o la reverberación de cisternas basales perimesencefálicas se interpreten erróneamente como SN hiperecogénica³⁹. Estas falsas identificaciones podrían verse potenciadas si, efectivamente, el empleo de un modo armónico sobreestima las mediciones.

No obstante, es posible que algunas recomendaciones hayan quedado obsoletas a la luz de los avances de la técnica. El artículo en el que Godau y Berg aconsejan evitar el modo armónico para determinaciones cuantitativas data de 2010 y puede no ser aplicable a los equipos actuales. En el ecógrafo Xario 200, por ejemplo, los estudios de parénquima cerebral se realizan por defecto en modo filtro y los vasculares cerebrales en modo sustracción de pulso, de forma que el empleo de un modo fundamental precisa de una configuración *ex profeso*.

6.3 FORTALEZAS DE ESTA SERIE

6.3.1 Validez interna

Como se ha explicado en los métodos, 25 de los estudios (5 controles, 8 TE y 12 EP), todos ellos realizados con el equipo más antiguo y disponiendo de ventana bilateral se han evaluado por dos observadores. La correlación respecto de la variable continua del área hiperecogénica media se interpreta como “fuerte”, y hay un acuerdo del 94% en cuanto a la dilatación del tercer ventrículo o ausencia de ella en función de los puntos de corte ya mencionados (10 mm en mayores de 60 años, y 7 mm en pacientes de 60 o menos años). En cuanto al criterio cualitativo de la ubicación de la hiperecogenicidad de SN, el acuerdo entre observadores es “moderado”.

Estos resultados se encuentran en la línea de lo publicado por Vlaar y colaboradores, quienes describen una mejor concordancia de la evaluación cuantitativa que de la cualitativa⁷² y, en general, del desarrollo de la técnica, ya que son una minoría los autores que han publicado resultados con una descripción cualitativa del marcador⁴⁷.

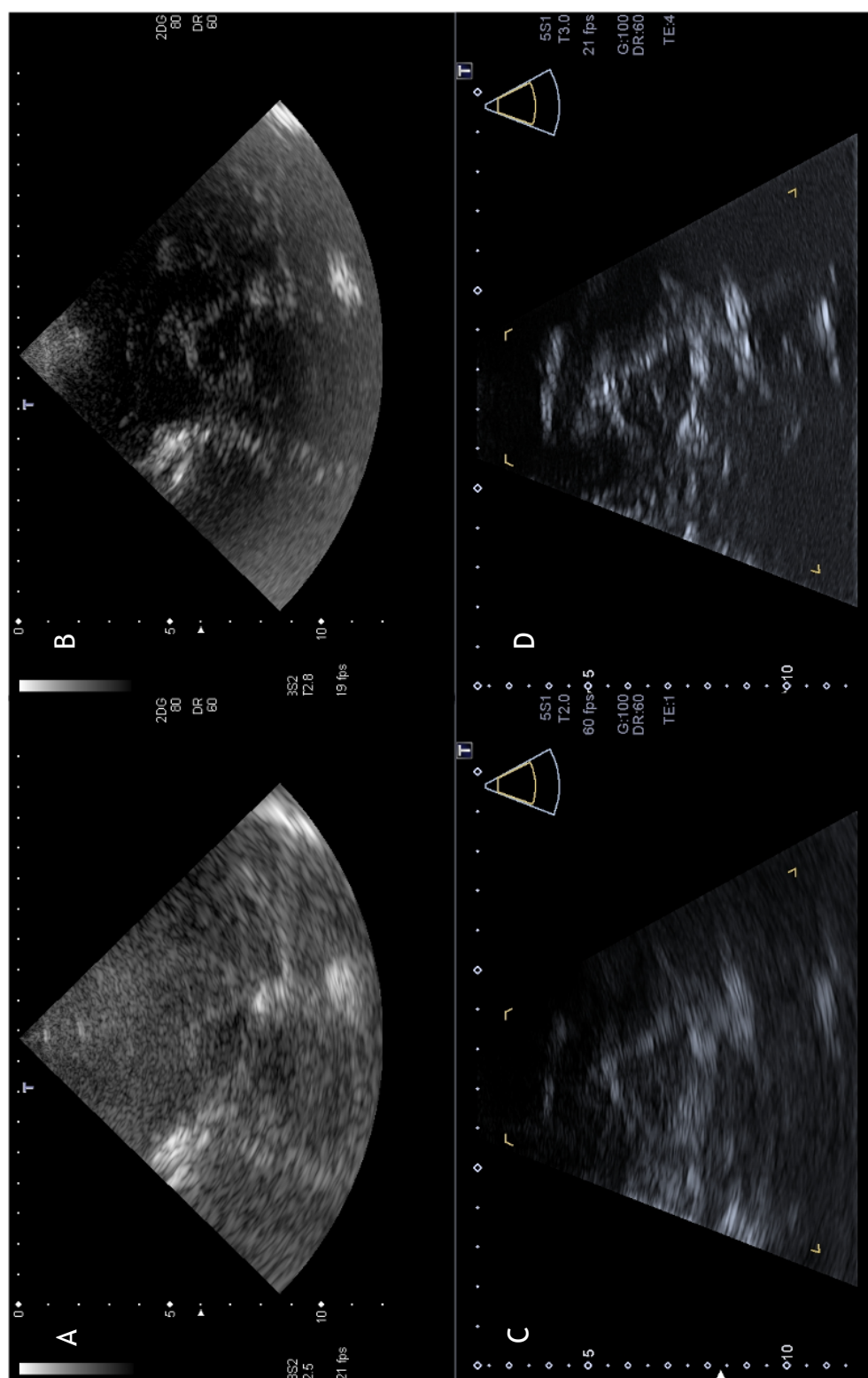


Lámina 36. Comparación de modos fundamental y armónicos.

Imágenes en plano mesencefálico de un mismo paciente con el equipo Aplio 50 en modo fundamental (A) y armónico tisular (B). Imágenes en plano mesencefálico de otro paciente con el equipo Aplio 300 en modo filtro (C) y sustracción de pulso (D).

6.3.2 Enmascaramiento

Al igual que en la presente serie, en algunos de los estudios revisados se describe que se ha realizado una medición de las imágenes de forma diferida y ciega al diagnóstico^{26,51,58,62}. En otros estudios se describe que el neurosonólogo accede a la sala en penumbra y con el paciente ya acostado en la camilla -e incluso cubierto con una sábana- como una forma de minimizar el sesgo, si bien realizando la medición en directo en el equipo de ecografía^{48,59,61,65,101}. Por último, algunos trabajos no hacen mención alguna al enmascaramiento y realizan una medición del área hiperecogénica en directo^{44,60,63}.

A diferencia de otras técnicas complementarias como la SPECT de DaT en las que el especialista encargado de interpretarla es habitualmente una persona distinta del clínico que ha explorado al paciente, lo habitual en nuestro medio es que sea un neurólogo el que practica la ecografía de parénquima cerebral. Habida cuenta del diferente celo puesto en el enmascaramiento en los estudios antes mencionados cabe preguntarse si algunos de ellos pueden haber incurrido en un sesgo de confirmación.

Al margen de un estudio de investigación como este y en el caso de la aplicación clínica rutinaria de la ecografía de parénquima cerebral en el diagnóstico diferencial de trastornos del movimiento, merece la pena reflexionar sobre si el resultado de la medición en directo en el acto podría estar condicionado por la sospecha diagnóstica inicial.

Dado que en esta serie un porcentaje sustancial (14,3%) de pacientes con EP -y en menor medida con TE (1,4%)- son portadores de ECP, cabe preguntarse si la posible visualización de los electrodos puede haber comprometido la evaluación ciega de las imágenes. Aunque en algunos casos -y no sistemáticamente- es posible identificar los electrodos si se dispone de ventana ecográfica apropiada, la imagen puede ser indistinguible de la generada por otras estructuras intracraneales o incluso artefactos en pacientes no intervenidos, como se muestra en la lámina 37. El análisis *post hoc* de las imágenes de participantes intervenidos y no intervenidos -todas ellas obtenidas con el equipo Aplio 50- nos lleva a concluir que la presencia de electrodos no ha supuesto un sesgo en este sentido.

6.4 REFERENCIA CON LA QUE COMPARAR LA ECOGRAFÍA DE PARÉNQUIMA CEREBRAL

La referencia o “patrón oro” contra la que se compara la ecografía de parénquima cerebral en este estudio es el diagnóstico establecido por un neurólogo experimentado basándose en la

semiología, un tiempo de evolución variable, respuesta a tratamiento cuando se ha ensayado y, en 10 (14,3%) de los pacientes con TE y 11 (15,7%) de los pacientes con EP, del resultado de SPECT de ioflupano.

Como se ha indicado en la introducción, hasta una cuarta parte de los diagnósticos de EP y un tercio de los diagnósticos de TE se demuestran erróneos eventualmente. Incluso con el apoyo que brinda SPECT en el diagnóstico de algunos de los participantes en este estudio, es previsible que exista algún grado de incertidumbre inherente a la asignación de los sujetos a uno u otro grupo. Como se ha explicado anteriormente, el diagnóstico definitivo de la EP solo puede establecerse *post mortem* –circunstancia que, obviamente, no concurre en este estudio–.

Esta limitación, por otra parte, es también aplicable en mayor o menor medida al resto de los métodos diagnósticos complementarios en la EP. En el estudio de alfa-sinucleína fosforilada en biopsias de piel la confirmación del diagnóstico clínico se basa en la revisión por un panel de expertos⁷⁸.

En la serie de 1123 participantes estudiados mediante amplificación de alfa-sinucleína en LCR, se dispone de resultados de autopsia en 15 de los 545 pacientes con EP, de los que 14 tienen estudio de amplificación positivo y neuropatología típica con identificación de cuerpos de Lewy, mientras que el restante -portador de mutación en *LRRK2*- es negativo para ambos⁸⁰.

No hemos encontrado estudios que evalúen la precisión diagnóstica de los test olfativos frente a la referencia neuropatológica en pacientes con síndrome tremórico indeterminado. Beach y colaboradores describen una puntuación en el test olfativo UPSIT significativamente mejor en controles que pacientes con criterios histológicos de demencia y entre estos, a su vez, una puntuación significativamente mejor en pacientes con demencia con patología Alzheimer que de EP¹⁰².

Uno de los estudios de correlación entre SPECT de ioflupano y anatomía patológica más extensos es el de Oliveira y colaboradores¹⁰³, que comunican un 100% de fijación patológica del trazador en 10 pacientes con EP y estudio de autopsia, cifra exigua habida cuenta del grado de generalización de la técnica y número de pacientes estudiados a la fecha de publicación de la serie en 2021. En 2012 de la Fuente ya apuntaba que, en la práctica, se está tomando el diagnóstico clínico como referencia de la SPECT o, inversamente, la SPECT como referencia

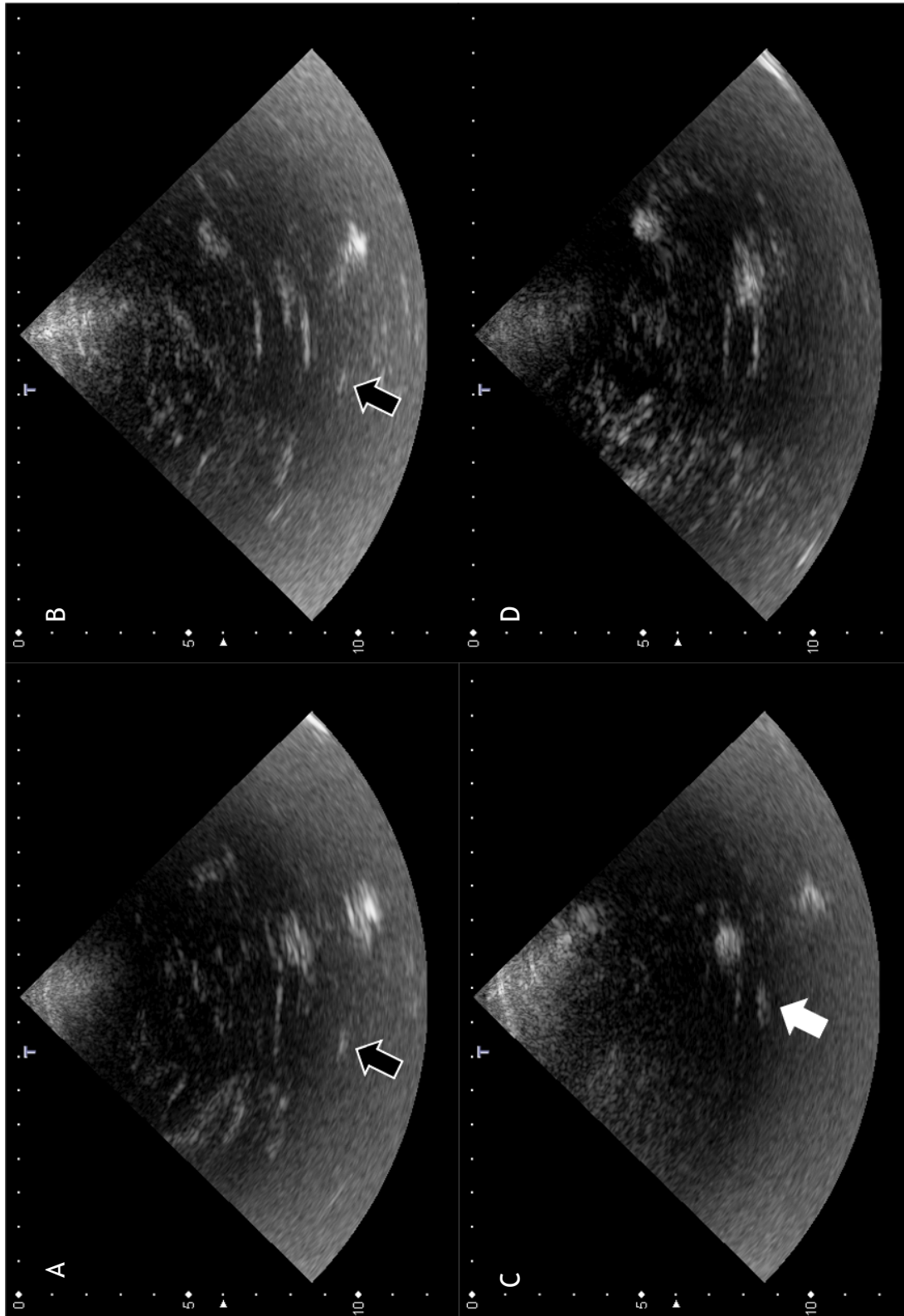


Lámina 37. Imágenes en plano talámico de cuatro participantes.

La flecha hueca señala imágenes hiperecogénicas en el tálamo contralateral al transductor en dos participantes no portadores de ECP (A, B). La flecha rellena señala el electrodo, con una apariencia muy similar a las imágenes anteriores, en un paciente intervenido (C). El paciente (D) también es portador de ECP, pero no se aprecian cambios de ecogenicidad en la región.

del diagnóstico clínico y la precisión diagnóstica en uno u otro sentido será exactamente la misma³⁸.

Merece la pena recordar que los criterios MDS de 2015 para la EP consideran la posibilidad de apoyar el diagnóstico con pruebas complementarias que hayan demostrado una especificidad de al menos el 80% en el diagnóstico diferencial de parkinsonismo en comparación con un patrón oro clínico o clínico-patológico y evaluado en al menos tres estudios procedentes de otros tantos centros con al menos 60 pacientes, de los que al menos la mitad sean parkinsonismos distintos de EP²⁵. Hasta donde sabemos, en la fecha de publicación de dichos criterios y todavía a día de hoy solo los test olfativos y la gammagrafía cardíaca con MIBG alcanzan ese grado de certidumbre.

6.5 RESULTADOS RELATIVOS A TE

Uno de los objetivos de este estudio es contrastar el hallazgo de algunos autores de una mayor área hiperecogénica y/o presencia del marcador en pacientes con TE en comparación con controles. Entre las razones para este hallazgo podrían estar el solapamiento fenomenológico entre TE y EP y/o el hecho de que TE pueda constituir un factor de riesgo para el desarrollo de EP tras una eventual conversión fenotípica. Como ya se ha señalado, algunos estudios prospectivos han apuntado a que la presencia de la hiperecogenicidad podría ser un marcador de riesgo para el desarrollo de EP pasados 3 a 6 años^{64,65}.

En esta serie no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre controles y TE en cuanto a área hiperecogénica media o mayor ni a dilatación del tercer ventrículo. Por el contrario, las diferencias estadísticamente significativas en estos marcadores ecográficos sí se han encontrado tanto en controles como en pacientes TE al comparar cada uno de estos grupos con los pacientes con EP. Los datos extraídos de esta serie no permiten afirmar que controles y pacientes con TE presenten un distinto fenotipo ecográfico.

A priori, podríamos suponer que, entre los pacientes con TE, determinadas variables epidemiológicas, semiológicas o de respuesta al tratamiento podrían orientar hacia un diagnóstico de EP concomitante o prodrómica: escasa respuesta al tratamiento, ausencia de respuesta al alcohol etílico o asimetría del temblor postural. Asimismo, podríamos intuir que otros hallazgos, como la historia familiar positiva o la presencia de temblor intencional, cefálico o vocal sugerirían un fenotipo TE “puro” en detrimento de una EP concomitante. En ninguno

de los análisis de estos subgrupos se han encontrado diferencias significativas en el área hiperecogénica media.

En 48 de los 70 pacientes con TE se dispone de ventana ecográfica bilateral. Se ha evaluado la posibilidad de una relación de la asimetría del área hiperecogénica con el predominio del temblor en un hemicuerpo –putativamente, el contralateral–, sin que se hayan encontrado diferencias al respecto.

6.6 RESULTADOS RELATIVOS A EP

En esta serie se demuestra una relación prácticamente nula entre edad o tiempo de evolución de la EP y extensión del área hiperecogénica, y no se han encontrado diferencias relativas al estadio de Hoehn y Yahr. En la misma línea, autores como Berg o Cardaioli no han encontrado una relación entre área hiperecogénica y estadio de Hoehn y Yahr, puntuación en la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) o duración de la enfermedad^{39,65}. Todo ello apoya el concepto de que la hiperecogenicidad de sustancia negra es un marcador diagnóstico estático de la EP y que, a diferencia de pruebas como la SPECT de transportador de dopamina, carece de utilidad en la monitorización de la progresión de la enfermedad.

En cuanto a la dosis equivalente de levodopa (LED) sí se ha encontrado una correlación débil ($\rho=0,150$) con el área hiperecogénica. Esta asociación, si bien de escasa entidad, no estaba descrita previamente como tal en la literatura hasta donde sabemos. De forma indirecta sí disponemos de información al respecto a través de una publicación de Yan y colaboradores en la que comunican que los pacientes con discinesias inducidas por levodopa reciben una mayor LED y presentan una mayor área hiperecogénica que aquellos sin discinesias¹⁰⁴. Una interpretación posible es que haya una asociación entre LED y área hiperecogénica, pero otra es que tanto LED más altas, una mayor área hiperecogénica o las discinesias inducidas por levodopa sean todas ellas datos de apoyo del diagnóstico de EP idiopática frente a otros parkinsonismos.

De forma análoga a lo planteado en el grupo de TE, en los 42 pacientes con EP y ventana bilateral se ha evaluado la hipótesis de una mayor área hiperecogénica contralateral al hemicuerpo más afectado, sin establecer un umbral predeterminado de diferencia. Dado lo altamente improbable de una medición idéntica en ambos lados, el hallazgo de simetría implica,

en la práctica, una medición bilateral de 0 cm² (ausencia de hiperecogenicidad). Teniendo en cuenta estas consideraciones no se aprecia una asociación entre lateralidad de predominio de la enfermedad y de la hiperecogenicidad.

A grandes rasgos, Berg, Godau y Walter describen a partir de series de ecografía transcraneal una ausencia de dilatación de tercer ventrículo en TE, un ligero aumento de su prevalencia en la EP y una frecuencia mayor en degeneración corticobasal, demencia con cuerpos de Lewy y, especialmente, en atrofia multisistema (AMS) y parálisis supranuclear progresiva (PSP)³⁹. En concreto, le atribuyen valor diagnóstico a la dilatación de tercer ventrículo en asociación con la hiperecogenicidad de núcleo lenticular como hallazgos típicos de la PSP por contraposición a la EP. Los estudios de volumetría mediante RM arrojan conclusiones similares: Messina y colaboradores encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de un mayor volumen de tercer ventrículo y menor volumen talámico en pacientes con AMS y PSP, y ausencia de diferencias entre EP y controles¹⁰⁵.

En 7 de 67 pacientes con EP de nuestra serie (11,7%) se demuestra un tercer ventrículo dilatado, cifra prácticamente idéntica a la comunicada por Alonso-Cánovas y colaboradores en un estudio de 172 pacientes con sospecha clínica de EP, de los cuales 19 (11%) mostraban dilatación de tercer ventrículo, y sin que ello predijese un eventual diagnóstico alternativo de parkinsonismo atípico²³. Consideramos, por tanto, que el porcentaje de pacientes con EP y tercer ventrículo dilatado se encuentra en el rango esperable y que no invalida la selección de participantes en el grupo.

6.7 RELEVANCIA DEL SEXO EN LA PRUEBA

La proporción de varones y mujeres en los distintos grupos ha sido dispar, aunque probablemente refleja la diferente preponderancia por sexos en cada patología: mayor prevalencia de cefaleas en mujeres, similar proporción de TE entre sexos y predominio de varones entre pacientes con EP.

De forma inesperada se ha encontrado una diferencia significativa entre sexos en el área hiperecogénica media en pacientes con EP, así como una tendencia numérica en los otros dos grupos, a favor de una mayor área en varones en todos ellos. Para contrastar este hallazgo se ha estudiado la diferencia con el área hiperecogénica mayor, apreciándose nuevamente la misma tendencia.

Hasta donde sabemos, esta diferencia entre sexos no está descrita previamente en estudios de ecografía de parénquima cerebral en trastornos del movimiento. Sí disponemos de un estudio de Aoun y colaboradores en adultos jóvenes y de mediana edad (18-50) años comparando consumidores de metanfetamina y controles en el que describen una mayor área hiperecogénica en usuarios de estimulantes, y de forma más pronunciada en los varones¹⁰⁶.

Serán necesarios más estudios para esclarecer la posible relevancia del sexo en la ecografía de parénquima cerebral para el diagnóstico diferencial de trastornos del movimiento, aunque en adelante parece razonable proponer la obtención de valores de normalidad no solo para cada ecógrafo y laboratorio, sino también desglosados para hombres y mujeres.

Este planteamiento aplica, de hecho, a otras pruebas complementarias como los test olfativos. Al margen de la diferente sensibilidad y especificidad en función de la edad, se sabe que, en general, las mujeres tienen un mejor rendimiento en el discernimiento de olores no solo en la EP, sino también en población sana o en otras entidades como esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer⁷³.

6.8 AUTOMATIZACIÓN DE LA LECTURA DE IMÁGENES

Estimamos en unas 12-15 horas el tiempo total invertido en la lectura y medición en diferido mediante el software Horos de las imágenes correspondientes a los 210 participantes en esta serie. El importante desarrollo de la inteligencia artificial (IA) en los últimos años lleva a preguntarse si, al margen del ahorro de tiempo, podría conseguirse un mejor rendimiento de la técnica realizando un análisis automatizado de las imágenes.

La literatura al respecto de la aplicación de IA a la ecografía de parénquima cerebral es todavía escasa, aunque es previsible su crecimiento exponencial en los próximos años. Xiaoyan y colaboradores han comunicado un mejor rendimiento del diagnóstico asistido por ordenador cuando se incluye en el área de interés (más conocido como *ROI*) todo el mesencéfalo o un hemimesencéfalo, y no solo la región de sustancia negra. Gusinu y colaboradores describen el empleo de dos arquitecturas de IA para identificar la sustancia negra con una notable similitud a la delimitación humana, aunque reconocen que el método es dependiente de la calidad y ajustes técnicos de las imágenes y que se precisa de un entrenamiento del sistema con bancos de imágenes más numerosos¹⁰⁷.

A pesar de dichas limitaciones y de lo incipiente de la técnica, entre los distintos beneficios que cabe esperar de la aplicación de la IA está una cuestión recurrente a lo largo de esta disertación: que no es esperable que su interpretación se vea sesgada por la sospecha diagnóstica del clínico.

7. Conclusiones

1. El marcador de la hiperecogenicidad de sustancia negra es significativamente más frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson que en controles o pacientes con temblor esencial.
2. El área de hiperecogenicidad promedio clasifica mejor entre controles y enfermedad de Parkinson que el área de hiperecogenicidad máxima o que la ubicación del marcador en el mesencéfalo.
3. En esta muestra no se han encontrado diferencias significativas en el área hiperecogénica media entre controles y pacientes con temblor esencial.
4. En una muestra de 210 pacientes evaluados con tres equipos ecográficos distintos no es posible establecer un punto de corte con suficiente sensibilidad y especificidad para discernir entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles, o entre pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor esencial.
5. La ecografía de parénquima cerebral en esta muestra tiene un grado de concordancia aceptable con SPECT de ^{123}I -ioflupano, que constituye la prueba complementaria de referencia para distinguir entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson.
6. Entre pacientes con temblor esencial no se han encontrado diferencias en el área hiperecogénica media en relación con la presencia de antecedentes familiares positivos, el beneficio subjetivo del tratamiento, la respuesta al alcohol etílico, la presencia de temblor intencional, cefálico o vocal o la asimetría del temblor postural.
7. Entre pacientes con enfermedad de Parkinson no se han encontrado diferencias en el área hiperecogénica media en función de la edad, la duración de la enfermedad ni el estadio de Hoehn y Yahr, y solo una muy débil relación con la dosis equivalente de levodopa.
8. La presencia de una mayor área hiperecogénica estadísticamente significativa entre varones con enfermedad de Parkinson, así como numérica entre varones controles y con

temblor esencial en relación a las mujeres en cada uno de dichos grupos, sugiere que, en lo sucesivo, se obtengan valores de referencia de forma diferenciada por sexos.

8. Bibliografía

1. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, et al. Essential tremor. *Nat Rev Dis Primers*. 11 de noviembre de 2021;7(1):83.
2. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S2-6.
3. Seijo-Martínez M, Castro del Río M, Rodríguez Álvarez JR, Suárez Prado R, Torres Salgado E, Paz Esquete J, et al. Prevalence of Essential Tremor on Arosa Island, Spain: a Community-based, Door-to-Door Survey. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3:tre-03-192-4299-1.
4. Benito-León J, León-Ruiz M. Epidemiología del temblor esencial. *Rev Neurol*. 16 de febrero de 2020;70(4):139-48.
5. Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. *Acta Neurol Scand*. junio de 2019;139(6):491-6.
6. Tarakad A, Jankovic J. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:589.
7. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin*. 2014;5:217-31.
8. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology*. 9 de septiembre de 2008;71(11):856-9.
9. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S7.
10. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. enero de 2018;33(1):75-87.
11. Zhang J, Xing Y, Ma X, Feng L. Differential Diagnosis of Parkinson Disease, Essential Tremor, and Enhanced Physiological Tremor with the Tremor Analysis of EMG. *Parkinsons Dis*. 2017;2017:1597907.
12. van der Veen S, Klammer MR, Elting JWJ, Koelman JHTM, van der Stouwe AMM, Tijssen M a. J. The diagnostic value of clinical neurophysiology in hyperkinetic movement disorders: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. agosto de 2021;89:176-85.
13. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(6):446-50.
14. Barrantes S, Sánchez Egea AJ, González Rojas HA, Martí MJ, Compta Y, Valldeoriola F, et al. Differential diagnosis between Parkinson's disease and essential tremor using the smartphone's accelerometer. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183843.
15. Louis ED. Tremor. *Continuum (Minneapolis)*. agosto de 2019;25(4):959-75.
16. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 1 de enero de 1999;56(1):33.

17. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. Continuum (Minneap Minn). agosto de 2019;25(4):896-918.
18. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet. 12 de junio de 2021;397(10291):2284-303.
19. Benito-Leon J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. Rev Neurol. 16 de febrero de 2018;66(4):125-34.
20. García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. Neurología. julio de 2016;31(6):401-13.
21. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. junio de 1988;51(6):745-52.
22. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Jiménez-Martín I, Ares B, Castro A. Evolución y tratamiento de la fase avanzada de una serie de pacientes con enfermedad de Parkinson LRRK2. Neurología. 1 de junio de 2023;38(5):350-6.
23. Alonso-Canovas A, Lopez-Sendon Moreno JL, Buisan J, Sainz de la Maza S, Costa-Frossard L, Garcia-Ribas G, et al. Does normal substantia nigra echogenicity make a difference in Parkinson's disease diagnosis? A real clinical practice follow-up study. J Neurol. octubre de 2018;265(10):2363-9.
24. Fahn S, Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2007. 79 p.
25. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. octubre de 2015;30(12):1591-601.
26. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Movement Disorders. 15 de febrero de 2008;23(3):405-10.
27. Wang J, Huang Z, Li Y, Ye F, Wang C, Zhang Y, et al. Neuromelanin-sensitive MRI of the substantia nigra: An imaging biomarker to differentiate essential tremor from tremor-dominant Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2019;58:3-8.
28. Bajaj NPS, Gontu V, Birchall J, Patterson J, Grosset DG, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis in tremulous parkinsonian patients: a blinded video study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. noviembre de 2010;81(11):1223-8.
29. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol. agosto de 2006;63(8):1100-4.
30. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. noviembre de 2013;84(11):1288-95.
31. Buchert R, Buhmann C, Apostolova I, Meyer PT, Gallinat J. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes. Dtsch Arztebl Int. 1 de noviembre de 2019;116(44):747-54.
32. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(8):1885-912.
33. Kerstens VS, Varrone A. Dopamine transporter imaging in neurodegenerative movement disorders: PET vs. SPECT. Clin Transl Imaging. 1 de octubre de 2020;8(5):349-56.
34. Golan H, Volkov O, Shalom E. Nuclear imaging in Parkinson's disease: The past, the present, and the future. J Neurol Sci. 15 de mayo de 2022;436:120220.

35. Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. agosto de 2007;34(8):1265-73.
36. Hutchison RM, Evans KC, Fox T, Yang M, Barakos J, Bedell BJ, et al. Evaluating dopamine transporter imaging as an enrichment biomarker in a phase 2 Parkinson's disease trial. *BMC Neurol*. 23 de noviembre de 2021;21:459.
37. Thiriez C, Itti E, Fénelon G, Evangelista E, Meignan M, Cesaro P, et al. Clinical routine use of dopamine transporter imaging in 516 consecutive patients. *J Neurol*. 2015;262(4):909-15.
38. de la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 6 de marzo de 2012;78(10):696-701.
39. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7:12.
40. 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*. enero de 1995;45(1):182-4.
41. Berg D. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm (Vienna)*. junio de 2006;113(6):775-80.
42. Martínez-Hernández R, Montes S, Higuera-Calleja J, Yescas P, Boll MC, Diaz-Ruiz A, et al. Plasma Ceruloplasmin Ferroxidase Activity Correlates with the Nigral Sonographic Area in Parkinson's Disease Patients: A Pilot Study. *Neurochemical Research*. noviembre de 2011;36(11):2111-5.
43. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Högl B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Annals of Neurology*. octubre de 2005;58(4):630-4.
44. Hernández Vara J, Rubiera del Fueyo M, Lorenzo Bosquet C, Castell Conesa J, Molina Cateriano CA, Rodríguez FM. [Usefulness of transcranial sonography in Parkinson's disease. A comparative study using 123I-FP-CIT SPECT]. *Med Clin (Barc)*. 13 de septiembre de 2008;131(8):285-9.
45. Hernández-Vara J. Sonografía del parénquima cerebral en el estudio de los trastornos del movimiento. *Rev Neurol*. 16 de abril de 2010;50(8):486-94.
46. Godau J, Berg D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. febrero de 2010;20(1):87-101.
47. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, et al. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Japanese Patients with Parkinson's Disease or Atypical Parkinsonism: Clinical Potential and Limitations. *Internal Medicine*. 2007;46(18):1527-31.
48. Richter D, Woitalla D, Muhlack S, Gold R, Tönges L, Krogias C. Coronal Transcranial Sonography and M-Mode Tremor Frequency Determination in Parkinson's Disease and Essential Tremor: Coronal TCS and MTFD in PD and ET. *Journal of Neuroimaging*. septiembre de 2017;27(5):524-30.
49. Walter U. Brain parenchyma imaging. En: Baracchini C, Csiba L, editores. *Manual of Neurosonology* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2016 [citado 8 de abril de 2024]. p. 288-99. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/books/manual-of-neurosonology/brain-parenchyma-imaging/7F37CFA34115A7566D9029CC5BB72C50>
50. Heim B, Peball M, Hammermeister J, Djamshidian A, Krismer F, Seppi K. Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1115-23.

51. Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 15 de agosto de 2009;24(11):1669-75.
52. Bártová P, Kraft O, Bernátek J, Havel M, Rössner P, Langová K, et al. Transcranial sonography and (123)I-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med Biol*. octubre de 2014;40(10):2365-71.
53. Stockner H, Iranzo A, Seppi K, Serradell M, Gschliesser V, Sojer M, et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*. 15 de octubre de 2009;24(13):1906-9.
54. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology*. noviembre de 2010;9(11):1070-7.
55. Sierra M, Sanchez-Juan P, Martinez-Rodriguez MI, Gonzalez-Aramburu I, Garcia-Gorostia I, Quirce MR, et al. Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology*. 12 de febrero de 2013;80(7):621-6.
56. Berg D, Bandmann O. Biomarkers for PD: How can we approach complexity? *Neurology*. 12 de febrero de 2013;80(7):608-9.
57. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*. septiembre de 2017;42:1-11.
58. Stockner H, Sojer M, K KS, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Movement Disorders*. 15 de febrero de 2007;22(3):414-7.
59. Wang LS, Yu TF, Chai B, He W. Transcranial sonography in differential diagnosis of Parkinson disease and other movement disorders. *Chin Med J (Engl)*. 7 de julio de 2021;134(14):1726-31.
60. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurologica Scandinavica*. enero de 2009;119(1):17-21.
61. Chitsaz A, Mehrbod N, Saadatnia M, Fereidan-Esfahani M, Akbari M, Abtahi SH. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor. *J Res Med Sci*. marzo de 2013;18(Suppl 1):S28-31.
62. Tao A, Chen G, Mao Z, Gao H, Deng Y, Xu R. Essential tremor vs idiopathic Parkinson disease: Utility of transcranial sonography. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2020;99(20):e20028.
63. Štenc Bradvica I, Mihaljević I, Butković-Soldo S, Kadojić D, Titlić M, Bradvica M, et al. Transcranial sonography and the pocket smell test in the differential diagnosis between parkinson's disease and essential tremor. *Neurol Sci*. agosto de 2015;36(8):1403-10.
64. Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, Stockner H, Scherfler C, Sojer M, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor: SN + and PD Risk In Patients With ET. *Movement Disorders*. abril de 2016;31(4):579-83.
65. Cardaioli G, Ripandelli F, Paolini Paoletti F, Nigro P, Simoni S, Brahimi E, et al. Substantia nigra hyperechogenicity in essential tremor and Parkinson's disease: a longitudinal study. *Eur J Neurol*. noviembre de 2019;26(11):1370-6.
66. Romanos M. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1 de enero de

2010;35(1):55-8.

67. Krauel K, Feldhaus HC, Simon A, Rehe C, Glaser M, Flechtner HH, et al. Increased Echogenicity of the Substantia Nigra in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. agosto de 2010;68(4):352-8.
68. Bahn GH, Lee SM, Hong M, Lee SY. Preliminary Study of ADHD Biomarkers in Adults with Focus on Serum Iron and Transcranial Sonography of the Substantia Nigra. *Int J Environ Res Public Health*. 3 de mayo de 2021;18(9):4875.
69. Svetel M, Mijajlović M, Tomić A, Kresojević N, Pekmezović T, Kostić VS. Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. marzo de 2012;18(3):234-8.
70. Kostić VS, Svetel M, Mijajlović M, Pavlović A, Ječmenica-Lukić M, Kozić D. Transcranial sonography in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Journal of Neurology*. mayo de 2012;259(5):959-64.
71. Bouwmans AEP, Vlaar AMM, Mess WH, Kessels A, Weber WEJ. 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*. 2013;3(4):e002613.
72. Vlaar A, Tromp SC, Weber WE, Hustinx RM, Mess WH. The reliability of transcranial duplex scanning in parkinsonian patients: comparison of different observers and ultrasound systems. *Ultraschall Med*. enero de 2011;32 Suppl 1:S83-88.
73. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. junio de 2012;46(3):527-52.
74. Dall'Antonia I, Šonka K, Dušek P. Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease? *Prague Med Rep*. 2018;119(2-3):85-96.
75. Walker IM, Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfaction as an early marker of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 2021;182:317-29.
76. Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, 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*. diciembre de 2010;103(12):941-52.
77. Gibbons CH, Freeman R, Bellaire B, Adler CH, Moore D, Levine T. Synuclein-One study: skin biopsy detection of phosphorylated α -synuclein for diagnosis of synucleinopathies. *Biomark Med*. mayo de 2022;16(7):499-509.
78. Gibbons CH, Levine T, Adler C, Bellaire B, Wang N, Stohl J, et al. Skin Biopsy Detection of Phosphorylated α -Synuclein in Patients With Synucleinopathies. *JAMA*. 16 de abril de 2024;331(15):1298-306.
79. Concha-Marambio L, Pritzkow S, Shahnawaz M, Farris CM, Soto C. Seed amplification assay for the detection of pathologic alpha-synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. *Nat Protoc*. abril de 2023;18(4):1179-96.
80. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. mayo de 2023;22(5):407-17.
81. Pitton Rissardo J, Fornari Caprara AL. Cardiac 123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Scintigraphy in Parkinson's Disease: A Comprehensive Review. *Brain Sci*. 18 de octubre de 2023;13(10):1471.
82. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. marzo de 2014;20(3):267-73.
83. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin

detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4:11.

84. Reneman L, van der Pluijm M, Schrantee A, van de Giessen E. Imaging of the dopamine system with focus on pharmacological MRI and neuromelanin imaging. *Eur J Radiol.* julio de 2021;140:109752.

85. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2009;80(4):423-5.

86. Louis ED, Berry D, Ghanem A, Cosentino SA. Conversion Rate of Essential Tremor to Essential Tremor Parkinson Disease: Data From a Prospective Longitudinal Study. *Neurol Clin Pract.* junio de 2023;13(3):e200162.

87. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, et al. Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 de agosto de 1993;56(8):868-73.

88. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. *Movement Disorders.* 15 de noviembre de 2010;25(15):2649-53.

89. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2020;7(3):343-5.

90. Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the Role of Transcranial Sonography for the Differential Diagnosis of Parkinsonism. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. julio de 2015 [citado 8 de mayo de 2018];15(7). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-015-0566-9>

91. Liu X. Classification accuracy and cut point selection. *Stat Med.* 15 de octubre de 2012;31(23):2676-86.

92. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* mayo de 2018;126(5):1763-8.

93. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* marzo de 1977;33(1):159-74.

94. Fathinia P, Hermann A, Reuner U, Kassubek J, Storch A, Ludolph AC. Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* febrero de 2013;260(2):454-7.

95. Hermann A, Reuner U, Schaefer J, Fathinia P, Leimert T, Kassubek J, et al. The diagnostic value of midbrain hyperechogenicity in ALS is limited for discriminating key ALS differential diagnoses. *BMC Neurol.* 14 de marzo de 2015;15:33.

96. McCluskey L, Vandriel S, Elman L, Van Deerlin VM, Powers J, Boller A, et al. ALS-Plus syndrome: non-pyramidal features in a large ALS cohort. *J Neurol Sci.* 15 de octubre de 2014;345(1-2):118-24.

97. Sosero YL, Gan-Or Z. LRRK2 and Parkinson's disease: from genetics to targeted therapy. *Ann Clin Transl Neurol.* junio de 2023;10(6):850-64.

98. Wider C, Dickson DW, Wszolek ZK. Leucine-rich repeat kinase 2 gene-associated disease: redefining genotype-phenotype correlation. *Neurodegener Dis.* 2010;7(1-3):175-9.

99. Brockmann K, Hagenah J. TCS in monogenic forms of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:157-64.

100. Puls I, Berg D, Mäurer M, Schliesser M, Hetzel G, Becker G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol.* febrero de 2000;26(2):189-94.

101. Stockner H, Schwingenschuh P, Djamshidian A, Silveira-Moriyama L, Katschnig P, Seppi K, et al. Is transcranial sonography useful to distinguish scans without evidence of dopaminergic deficit patients from Parkinson's disease? *Movement Disorders*. agosto de 2012;27(9):1182-5.
102. Beach TG, Adler CH, Zhang N, Serrano GE, Sue LI, Driver-Dunckley E, et al. Severe hyposmia distinguishes neuropathologically confirmed dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease dementia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231720.
103. Oliveira FPM, Walker Z, Walker RWH, Attems J, Castanheira JC, Silva Â, et al. 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a new quantitative analysis of autopsy confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 4 de febrero de 2021;jnnp-2020-324606.
104. Yan JH, Li K, Ge YL, Li W, Wang PZ, Jin H, et al. Quantitative Transcranial Sonography Evaluation of Substantia Nigra Hyperechogenicity Is Useful for Predicting Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease. *Ultrasound Med Biol*. febrero de 2023;49(2):607-15.
105. Messina D, Cerasa A, Condino F, Arabia G, Novellino F, Nicoletti G, et al. Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. marzo de 2011;17(3):172-6.
106. Aoun K, Double KL, Pearson-Dennett V, Yilmaz R, Berg D, Todd G. Measurement of the adult human midbrain with transcranial ultrasound. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247920.
107. Gusinu G, Frau C, Trunfio GA, Solla P, Sechi LA. Segmentation of Substantia Nigra in Brain Parenchyma Sonographic Images Using Deep Learning. *Journal of Imaging*. enero de 2024;10(1):1.

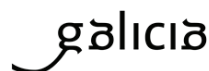
9. Anexos

9.1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Cristina Márquez Riveras, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22/01/19 el estudio:

Título: Valor diagnóstico de la ultrasonografía transcraneal en la enfermedad de parkinson y el temblor esencial

Versión: Versión 1 de 26/08/2018

Promotor/a: Miguel Alberte Woodward

Investigador/a: Miguel Alberte Woodward

Código de Registro: 2018/519

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



Documento firmado digitalmente por:
Márquez Riveras, Cristina: 31/01/2019 10:39
SAOC-Z4G4-BOAH-OFHK-6M15-4892-7577-549



9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN / CONSENTIMIENTO A LOS PARTICIPANTES EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EL TEMBLOR ESENCIAL.

INVESTIGADOR : Dr. Miguel Alberte Woodward

Este documento tiene por objeto proporcionarle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas necesarias para entender los detalles de la misma. Si lo desea, puede llevarse el documento, consultar con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar, o si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento y sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afecta a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Determinar si la ecografía cerebral tiene utilidad en el diagnóstico de los trastornos del movimiento.

¿Por qué se me ofrece participar?

La selección de las personas invitadas a participar depende de algunos de los criterios que se describen en el protocolo de investigación. Ud. puede estar invitado a participar por estar afecto de un trastorno del movimiento (temblor esencial o enfermedad de Parkinson) o bien como control (sin relación alguna con dichas patologías). Se espera que 255 personas participen en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

En una única sesión se le realizará una ecografía de la cabeza en ambas sienes. Su participación tendrá una duración total estimada de 15 minutos.

Se le solicitará asimismo el acceso a la información contenida en su historia clínica: en concreto, la relativa a los datos del examen clínico neurológico previamente realizado.

¿Qué riesgos o desventajas tiene?

La ecografía de parénquima cerebral no forma parte de la práctica clínica habitual.

La única molestia que comporta el estudio es aplicar un gel en la cabeza, que se elimina fácilmente con un pañuelo y se seca en poco tiempo. A diferencia de otras técnicas como TC o SPECT, no emite radiación ionizante.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga un beneficio inmediato por participar en el estudio. La investigación tiene como objetivo servir de apoyo en el diagnóstico de los trastornos del movimiento.

¿Recibiré la información obtenida en el estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los datos del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

Código de protocolo: **MAW-ECO-2018-1**. Versión: **1.2 ES**. Fecha: **4/02/2019**.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado de Protección de Datos a través del siguiente correo electrónico: delegado.proteccion.datos@sergas.es.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados seudonimizados (codificados). La seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el teléfono 982296500.

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento.

¿Hay intereses económicos en este estudio?

No. El investigador no recibe compensación específica por la dedicación al estudio. El centro sanitario tampoco recibirá aportaciones económicas para la realización del estudio.

Ud. no recibirá retribución alguna por participar.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con el Dr. Miguel Alberte Woodward en el teléfono 982296500, o en el Servicio de Neurología del HULA para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

Código de protocolo: **MAW-ECO-2018-1**. Versión: **1.2 ES**. Fecha: **4/02/2019**.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ULTRASONOGRAFÍA TRANSCRANEAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EL TEMBLOR ESENCIAL.

Yo, _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me ha entregado, he podido conversar con el Dr. Alberte y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que mis datos sean:

- ☐ Eliminados
- ☐ Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El investigador que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

Código de protocolo: **MAW-ECO-2018-1**. Versión: **1.2 ES**. Fecha: **4/02/2019**.

9.3 ÍNDICE DE LÁMINAS

Lámina 1. Imágenes de SPECT de ioflupano correspondientes a cuatro casos distintos.	15
Lámina 2. SPECT de ioflupano y neuroimagen en un caso de parkinsonismo no degenerativo.	16
Lámina 3. Gammagrafía cardíaca.	26
Lámina 4. Resonancia magnética con secuencia para neuromelanina.	27
Lámina 5. Medición de diámetro de tercer ventrículo.	33
Lámina 6. Medición del área hiperecogénica de SN	34
Lámina 7. Análisis cualitativo de la ubicación de hiperecogenicidad de SN.	35
Lámina 8. Prevalencias de ventana acústica por franja etaria y sexo.	41
Lámina 9. Equipos de ecografía empleados.	42
Lámina 10. Diagrama de cajas del área hiperecogénica mayor en los tres grupos.	43
Lámina 11. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos.	44
Lámina 12. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor para la serie completa.	45
Lámina 13. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en controles.	47
Lámina 14. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en TE.	47
Lámina 15. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media por sexos en EP.	48
Lámina 16. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en controles.	48
Lámina 17. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en TE.	49
Lámina 18. Diagrama de dispersión de puntos de edad frente a área hiperecogénica media en pacientes con EP.	49
Lámina 19. Diagrama de dispersión de puntos del área hiperecogénica media evaluada por dos observadores.	50
Lámina 20. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor con el ecógrafo Aplio 50.	51
Lámina 21. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos con el ecógrafo Aplio 50.	52
Lámina 22. Curvas COR de las variables área hiperecogénica media y mayor con los ecógrafos Aplio 300 y Xario 200.	53
Lámina 23. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en los tres grupos con los ecógrafos Aplio 300 y Xario 200.	53
Lámina 24. Diagrama de dispersión de puntos de tiempo de evolución de TE frente al área hiperecogénica media.	54

Lámina 25. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de los antecedentes familiares de TE.	55
Lámina 26. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la respuesta al alcohol etílico.	55
Lámina 27. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la respuesta al tratamiento del temblor.	56
Lámina 28. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la asimetría del temblor postural.	57
Lámina 29. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la presencia de temblor intencional.	57
Lámina 30. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la presencia de temblor cefálico.	58
Lámina 31. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función de la presencia de temblor vocal.	58
Lámina 32. Diagrama de dispersión de puntos del tiempo de evolución de EP frente al área hiperecogénica media.	59
Lámina 33. Diagrama de dispersión de puntos de dosis equivalente de levodopa frente a área hiperecogénica media en pacientes con EP.	59
Lámina 34. Diagrama de cajas del área hiperecogénica media en función del estadio de Hoehn y Yahr.	60
Lámina 35. Representación esquemática de los principios de modos armónicos en ecografía.	69
Lámina 36. Comparación de modos fundamental y armónicos.	71
Lámina 37. Imágenes en plano talámico de cuatro participantes.	74

NOTA: todas las láminas son de elaboración propia a excepción de las 3 y 4. Véanse los permisos de reproducción correspondientes en el anexo 9.8.

9.4 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadística descriptiva de los tres grupos sin ventana ecográfica	39
Tabla 2. Estadística descriptiva de los tres grupos con ventana ecográfica	40
Tabla 3. Desglose de equipo ecográfico empleado por cada grupo	42
Tabla 4. Estadística descriptiva de las variables área hiperecogénica y dilatación del tercer ventrículo y contraste de hipótesis (U Mann Whitney para áreas y test exacto de Fisher para dilatación) entre grupos pareados dos a dos	43
Tabla 5. Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión de los puntos de corte derivados de curva COR (SN+ COR), del percentil 90 de controles (SN+ p90) o de la presencia de algún contacto de la hiperecogenicidad con la cisterna interpeduncular (SN+ contacto).	46
Tabla 6. Correspondencia entre hiperecogenicidad de SN y resultado de SPECT de DaT.	46
Tabla 7. Concordancia en la determinación de dilatación de tercer ventrículo.	50
Tabla 8. Asociación entre lateralidad del predominio del temblor y asimetría del área hiperecogénica	61
Tabla 9. Presencia de dilatación del tercer ventrículo en función del estadio de Hoehn y Yahr.	56
Tabla 10. Asociación entre lateralidad del predominio de la EP y asimetría del área hiperecogénica.	60

NOTA: todas las tablas arriba enumeradas son de elaboración propia. Para las tablas recogidas en los anexos 9.5, 9.6 y 9.7 véanse los permisos de reproducción correspondientes en el anexo 9.8.

9.5 CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK

Paso 1. Diagnóstico de síndrome parkinsoniano.	Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de velocidad y amplitud de movimientos repetitivos) Al menos uno de los siguientes: Rigidez muscular Temblor de reposo de 4-6 Hz Inestabilidad postural no causada por alteración visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primarias
Paso 2. Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson	Historia de ictus de repetición con progresión escalonada de clínica parkinsoniana Historia de traumatismos craneoencefálicos de repetición Historia de encefalitis Crisis oculógiras Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas Más de un familiar afectado Remisión sostenida Clínica exclusivamente unilateral después de 3 años Parálisis supranuclear de la mirada Signos cerebelosos Afectación autonómica precoz Demencia precoz grave con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias Signo de Babinski Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la neuroimagen Respuesta negativa a dosis altas de levodopa en ausencia de malabsorción Exposición a MPTP
Criterios prospectivos positivos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson	Inicio unilateral Temblor de reposo Trastorno progresivo Asimetría persistente de los síntomas con predominio en el lado de inicio Excelente respuesta (70 - 100 %) a levodopa Corea grave inducida por levodopa Respuesta a la levodopa sostenida durante al menos 5 años Curso clínico de al menos 10 años

Reproducido de Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Junio de 1988;51(6):745-52 con permiso de BMJ Publishing Group.

9.6 RESUMEN EJECUTIVO / LISTA DE VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE EP DE LA MDS

El primer criterio esencial es el parkinsonismo, definido como bradicinesia, en combinación con temblor en reposo y/o rigidez. El examen de todas las manifestaciones cardinales debe realizarse como se describe en la MDS-UPDRS. Una vez diagnosticado el parkinsonismo:

El diagnóstico de **EP clínicamente establecida** requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Al menos dos criterios de apoyo, y
3. Ausencia de signos de alarma

El diagnóstico de **EP clínicamente probable** requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absolutos
2. Presencia de signos de alarma contrarrestados por criterios de apoyo

En presencia de una bandera roja, también debe haber al menos un criterio de apoyo.

En presencia de dos signos de alarma, se precisan al menos dos criterios de apoyo.

No se permiten más de dos signos de alarma para esta categoría.

Criterios de apoyo

☐ 1. Respuesta terapéutica clara y espectacular a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente regresa a su funcionalidad normal o cuasi-normal. En caso de no documentarse una respuesta terapéutica clara y espectacular podrá clasificarse como:

a) Mejoría marcada con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con disminuciones de dosis. Los cambios leves no califican. Esto puede documentarse objetivamente (mejoría >30% en UPDRS III con el cambio en el tratamiento), o subjetivamente (historia claramente documentada de cambios marcados descritos por paciente o cuidador fiables).

b) Fluctuaciones *on/off* inequívocas y marcadas, incluyendo en algún momento un deterioro de fin de dosis predecible.

☐ 2. Presencia de discinesias inducida por levodopa

☐ 3. Temblor en reposo de una extremidad, documentado en un examen clínico previo o actual.

☐ 4. Presencia de pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía MIBG.

Criterios de exclusión absolutos.

La presencia de cualquiera de de los siguientes excluye la EP:

☐ 1. Disfunción cerebelosa inequívoca, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o anomalías oculomotoras cerebelosas (p. ej., nistagmo evocado por la mirada sostenida nistagmo, oscilaciones sacádicas cuadradas, sacadas hiperométricas).

☐ 2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical en infraversión o enlentecimiento selectivo de las sacadas verticales inferiores.

☐ 3. Diagnóstico de probable demencia frontotemporal variante conductual o afasia primaria progresiva, definida según criterios de consenso durante los primeros 5 años de la enfermedad.

☐ 4. Signos parkinsonianos restringidos a las extremidades inferiores durante más de 3 años.

☐ 5. Tratamiento con un bloqueante de receptores de dopamina o un agente depletor de dopamina con una dosis y patrón temporal compatibles con parkinsonismo inducido por fármacos.

☐ 6. Ausencia de respuesta medible a dosis altas de levodopa en presencia de una severidad al menos moderada de la enfermedad.

☐ 7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (es decir, agrafestesia o estereoagnosia con modalidades sensoriales primarias intactas), apraxia ideomotora clara de las extremidades o afasia progresiva.

- ☐8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico.
- ☐9. Documentación de una entidad alternativa capaz de producir parkinsonismo y plausiblemente relacionada con los síntomas del paciente o la opinión de un médico experto que, tras una evaluación diagnóstica completa, considera que es más probable un diagnóstico alternativo que la EP.

Signos de alarma

- ☐1. Trastorno de la marcha rápidamente progresivo que condiciona uso habitual de silla de ruedas en los primeros 5 años de evolución.
- ☐2. Ausencia total de progresión de síntomas o signos motores durante 5 o más años, salvo que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
- ☐3. Disfunción bulbar temprana: disfonía o disartria graves (lenguaje ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia grave (que requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años
- ☐4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
- ☐5. Disfunción autonómica grave en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - a) Hipotensión ortostática: disminución de la tensión arterial después de 3 minutos en bipedestación de al menos 30 mm Hg en la sistólica o 15 mm Hg en la diastólica, en ausencia de deshidratación, medicación u otras enfermedades que podrían explicar de manera plausible la disfunción autonómica, o
 - b) Retención urinaria grave o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo la incontinencia de esfuerzo de larga evolución o de pequeña cantidad en las mujeres), que no es simplemente incontinencia funcional. En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a patología prostática y debe asociarse con disfunción eréctil.
- ☐6. Caídas recurrentes (>1/año) debido a alteración del equilibrio dentro de los 3 años posteriores al inicio.
- ☐7. Anterocolis desproporcionada (distónica) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años.
- ☐8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la enfermedad transcurridos 5 años de duración de la enfermedad. Esto incluye disomnias (insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, síntomas del trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostatismo sintomático), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)
- ☐9. Signos no explicados del tracto piramidal, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara (excluyendo asimetría de reflejos leve y respuesta plantar extensora aislada).
- ☐10. Parkinsonismo simétrico bilateral. El paciente o cuidador informa de un inicio de síntomas bilateral sin predominio lateral, y no se observa predominio lateral durante la evaluación clínica.

Aplicación de criterios:

1. ¿Tiene el paciente parkinsonismo, según se define por los criterios de MDS? Sí ☐ No ☐
 En caso negativo, no es posible el diagnóstico de EP probable ni EP clínicamente establecida.
 En caso afirmativo:
 2. ¿Existe algún criterio de exclusión absoluta? Sí ☐ No ☐
 En caso afirmativo, no se puede diagnosticar ni la EP probable ni la EP clínicamente establecida.
 En caso negativo:
 3. Número de signos de alarma presentes ____

4. Número de criterios de apoyo presentes ____

5. ¿Existen al menos dos criterios de apoyo y en ausencia de signos de alarma? Sí ☐

No ☐

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de **EP clínicamente establecida**.

En caso negativo:

6. ¿Hay más de 2 signos de alarma? Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, no se puede diagnosticar una EP probable.

En caso negativo:

7. ¿El número de signos de alarma es igual o menor que el de criterios de apoyo? Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de **EP probable**.

Listado reproducido de Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* octubre de 2015;30(12):1591-601 con permiso de John Wiley & Sons - Books.

9.7 CRITERIOS DE BAIN Y COLABORADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TEMBLOR ESENCIAL

Tabla 1. Criterios fundamentales y secundarios para el diagnóstico del temblor esencial	
Criterios fundamentales	Criterios secundarios
Temblor de acción bilateral en manos y antebrazos (y no de reposo)	Larga duración (más de 3 años)
Ausencia de otros signos neurológicos (salvo fenómeno de rueda dentada)	Historia familiar positiva
Puede presentar temblor cefálico aislado, en ausencia de signos de distonía	Respuesta favorable al alcohol etílico

Tabla 2. Signos de alarma diagnósticos sugestivos de enfermedades tremóricas distintas del temblor esencial; los diagnósticos más probables se recogen en la columna derecha.	
Signos de alarma	Diagnóstico diferencial más probable
Temblor unilateral, temblor crural, rigidez, bradicinesia, temblor de reposo	Enfermedad de Parkinson
Trastorno de la marcha	Enfermedad de Parkinson, temblor cerebeloso
Temblor aislado	Temblor distónico
Temblor cefálico aislado con postura anormal (inclinación o giro cefálico)	Temblor distónico
Inicio abrupto o rápido	Temblor psicógeno o tóxico
Tratamiento farmacológico actual que puede causar o exacerbar el temblor	Temblor inducido por fármacos o tóxico

Reproducido de Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S7 con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.

9.8 PERMISOS DE REPRODUCCIÓN





RightsLink





MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: A review

Author: Ryuji Sakakibara, Fuyuki Tateno, Masahiko Kishi, Yohei Tsuyusaki, Hitoshi Terada, Tsutomu Inaoka

Publication: Parkinsonism & Related Disorders

Publisher: Elsevier

Date: March 2014

Copyright © 2013 The Authors. Published by Elsevier Ltd.

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC-BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

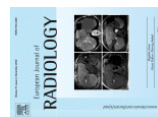
To request permission for a type of use not listed, please contact [Elsevier Global Rights Department](#).

Are you the [author](#) of this Elsevier journal article?

© 2024 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Data Security and Privacy](#) | [For California Residents](#) | [Terms and Conditions](#)

Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

102

**Imaging of the dopamine system with focus on pharmacological MRI and neuromelanin imaging**

Author: Liesbeth Reneman, Marieke van der Pluijm, Anouk Schranck, Elsmarke van de Giessen

Publication: European Journal of Radiology

Publisher: Elsevier

Date: July 2021

© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V.

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC-BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Elsevier Global Rights Department](#).

Are you the [author](#) of this Elsevier journal article?



Order Number: 1493759
Order Date: 12 Jun 2024

Payment Information

Miguel Albarte-Woodward
malbertewoodward@yahoo.es
Payment method: Invoice

Billing Address:
Dr. Miguel Albarte-Woodward
Hospital Clínico Universitario
Travesía da Choupana
Servicio de Neurología
Santiago De Compostela, other 15706
Spain

+34 606726315
malbertewoodward@yahoo.es

Customer Location:
Dr. Miguel Albarte-Woodward
Hospital Clínico Universitario
Travesía da Choupana
Servicio de Neurología
Santiago De Compostela, other 15706
Spain

Order Details

1. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry

Billing Status:
Open

Article: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.

Order License ID	1493759-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	B M J PUBLISHING GROUP
Project Name	Valor diagnóstico de la ecografía de parénquima cerebral en la EP y el TE	Portion	Chart/graph/table/figure
ISSN	0022-3050		

0,00 EU
Republication Permissic

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry	Rightsholder	BMJ Publishing Group Ltd
Article Title	The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.	Publication Type	Journal
Author / Editor	BRITISH MEDICAL ASSOCIATION.	Start Page	745
Date	01/01/1944	End Page	752
Language	English	Issue	6
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	Volume	51

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	1	Translation	Other translation needs
Format (select all that apply)	Electronic	Enter Languages	Spanish
Who Will Republish the Content?	Publisher, not-for-profit	Copies for the Disabled?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	EUR

NEW WORK DETAILS

Title	Valor diagnóstico de la ecografía de parénquima cerebral en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostel
Instructor Name	Miguel Albarte Woodward	Expected Presentation Date	2024-07-15

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License
Miguel Albarte Woodward

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Table 1	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.
Editor of Portion(s)	Gibb, W R; Lees, A J	Author of Portion(s)	Gibb, W R; Lees, A J
Volume / Edition	51		



Page or Page Range of Portion

745-752

Issue, if Republishing an Article From a
Serial 6

Publication Date of Portion 1988-06-01

BMJ Publishing Group Ltd Terms and Conditions

Regarding Limitation on Use: When reusing tables, figures, extracts or images the User may only make stylistic modifications such as reformatting in a different typeface or using different colours to fit in with the style of the new Work. The meaning of the original content must not be altered.

Important notice – please read. Please refer back to the article to check if this article is Open Access. Articles published under CC-BY-NC permit non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Permission only needs to be obtained for commercial use and can be done via the Marketplace system below. Articles published under the CC-BY permit unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Total Items: 1

Subtotal: 0,00 EU

Order Total: 0,00 EU**Marketplace Permissions General Terms and Conditions**

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth in specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitation on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) all further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third party rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication License immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, cost

and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGE (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPH PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content,** which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text,** which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content,** which grants not only the authorization described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order

Conformation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course material would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of that class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in that class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permission under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;

ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;

iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;

iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;

v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.

ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the

- Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.
- b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.
- c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
- d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.
- e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof in conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

Last updated October 2022



Order Number: 1497141
Order Date: 07 Jul 2024

Payment Information

Miguel Alberte-Woodward
malbertewoodward@yahoo.es
Payment method: Invoice

Billing Address:
Dr. Miguel Alberte-Woodward
Travesía da Choupana
Servicio de Neurología
Santiago De Compostela, other 15706
Spain

+34 606726315
malbertewoodward@yahoo.es

Customer Location:
Dr. Miguel Alberte-Woodward
Travesía da Choupana
Servicio de Neurología
Santiago De Compostela, other 15706
Spain

Order Details

1. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society

Article: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.

Billing Status:
Open

Order License ID	1497141-2	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	JOHN/WILEY & SONS, INC.
Project Name	Valor diagnóstico de la ecografía de parénquima cerebral en la EP y el TE	Portion	Chart/graph/table/figure
ISSN	0885-3185		

0,00 EU

Republication Permissic

LICENSED CONTENT

Publication Title	Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society	Rightsholder	John Wiley & Sons - Books
Article Title	MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.	Publication Type	Journal
Author / Editor	MOVEMENT DISORDER SOCIETY.	Start Page	1591
Date	01/01/1986	End Page	1601
Language	English	Issue	12
Country	United States of America	Volume	30

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	1	Translation	Other translation needs
Format (select all that apply)	Electronic	Enter Languages	Spanish
Who Will Republish the Content?	Publisher, not-for-profit	Copies for the Disabled?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	EUR

NEW WORK DETAILS

Title	Valor diagnóstico de la ecografía de parénquima cerebral en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostel
Instructor Name	Miguel Alberte Woodward	Expected Presentation Date	2024-07-15

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License Miguel Alberte Woodward

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Table 1	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.
Editor of Portion(s)	Postuma, Ronald B. et al	Author of Portion(s)	Postuma, Ronald B. et al
Volume / Edition	30	Publication Date of Portion	2015-10-16
Page or Page Range of Portion	1591-1601		

John Wiley & Sons - Books Terms and Conditions

No right, license or interest in any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Total Items: 1

Subtotal: 0,00 EU

Order Total: 0,00 EU**Marketplace Permissions General Terms and Conditions**

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth in specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitation on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works.

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) all further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third party rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication License immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, cost and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or

intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPH PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For digital in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content,** which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text,** which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for other academic distribution for audiovisual content,** which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course material would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permission under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;

ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;

iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;

iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;

v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.

ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

Manage Account

27/10/24, 20:47

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof in conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

Last updated October 2022

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/manage_account/orders/view-search/1497141

Página 5 de 5

Criteria for the diagnosis of essential tremor

Author: Bain, P; Brin, M; Deuschl, G; Eble, R; Jankovic, J; Findley, L; Koller, W C; Pahwa, R
Publication: Neurology
Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.
Date: Jan 1, 1951
Copyright © 1951, Wolters Kluwer Health



Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Miguel Alberte Woodward ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your order details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License number
License date
Reference confirmation email for license number
Jun, 13 2024

Licensed Content

Licensed Content Publisher
Licensed Content Publication
Licensed Content Title
Licensed Content Author
Licensed Content Date
Licensed Content Volume
Licensed Content Issue
Wolters Kluwer Health, Inc.
Neurology
Criteria for the diagnosis of essential tremor.
Bain, P; Brin, M; Deuschl, G; Eble, R; Jankovic, J; Findley, L;
Koller, W C; Pahwa, R
Jan 1, 1951
54
11 Suppl 4

Order Details

Type of Use
Requestor type
Sponsorship
Format
Will this be posted online?
Portion
Number of figures/tables/illustrations
Author of this Wolters Kluwer article
Will you be translating?
Number of languages
Intend to modify/change the content
Dissertation/Thesis
University/College
No Sponsorship
Electronic
Yes, on an unrestricted website
Figures/tables/illustrations
2
No
Yes
1
No

About Your Work

Title of new work
Institution name
Expected presentation date
Valor diagnóstico de la ecografía de parafusima cerebral en la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.
Universidad de Santiago de Compostela
Sep 2024

Additional Data

Portions
The Requesting Person / Organization to Appear on the License
Specific Languages
Tables 1 and 2
Miguel Alberte Woodward
Spanish

Requestor Location

Publisher Tax ID
EUR26013006

Requestor Location

Miguel Alberte-Woodward
Paseo da Quinta, 51
Santiago de Compostela, other 15706
Spain
Attn: Miguel Alberte-Woodward

Billing Information

Billing Type

Invoice
Miguel Alberte-Woodward
Paseo da Quinta, 51

Billing address

Santiago de Compostela, Spain 15706
Attn: Miguel Alberte-Woodward

Total: 0.00 EUR

CLOSE WINDOW

Los dos trastornos del movimiento más comunes son temblor esencial y enfermedad de Parkinson. El solapamiento fenomenológico entre ellos explica un considerable porcentaje de diagnósticos erróneos. Este trabajo estudia el rendimiento de la hipercogenidad de sustancia negra a la hora de discriminar enfermedad de Parkinson y controles, propone un punto de corte y evalúa la presencia del marcador en el temblor esencial. Se exploran, asimismo, la relación del marcador con variables clínicas de ambas patologías, las diferencias entre sexos, y la concordancia entre observadores y con otras pruebas complementarias como la SPECT.