

Utilidad de dos biomarcadores de RM medidos mediante tensor de difusión para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson temprana y parkinsonismos atípicos

Juan Manuel Santana-López¹, Patricia Alvarado², Mayela Rodríguez-Violante³, Amin Cervantes-Arriaga³

RESUMEN

Objetivo: determinar la utilidad del análisis cuantitativo de cambios estructurales y volumetría a nivel de la sustancia negra en los estudios de RM medidos a través de fracción de anisotropía y difusividad media que permite diferenciar entre pacientes con enfermedad de Parkinson temprana, parkinsonismos atípicos y controles sanos. **Material y métodos:** se incluyeron un total de 10 pacientes con enfermedad de Parkinson temprana, 11 pacientes con parkinsonismo atípico y 10 controles sanos. Se obtuvo la medición de la fracción de anisotropía y difusividad media, posterior a la obtención de secuencias convencionales de resonancia magnética con tensor de difusión. **Resultados:** la medición de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP y el grupo de controles sanos. La medición de la difusividad media en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con parkinsonismo atípico y el grupo de controles sanos; así como, el grupo de enfermedad de Parkinson del grupo de controles sanos. Ni la fracción de anisotropía ni la difusividad en los blancos elegidos fue capaz de diferenciar entre los distintos parkinsonismos y los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana. **Conclusiones:** los biomarcadores por resonancia magnética utilizados sólo fueron útiles para discriminar a los sujetos sanos de aquellos con parkinsonismo atípico o enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: atrofia de múltiples sistemas, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, tensor de difusión.

Utility of two biomarkers measured by MRI diffusion tensor for the differential diagnosis between early Parkinson's disease and atypical parkinsonism.

ABSTRACT

Objective: to determine the usefulness of the quantitative analysis of structural and volumetric changes at the level of the substantia nigra on magnetic resonance studies by fractional anisotropy and mean diffusivity to differentiate between patients with early Parkinson's disease, atypical parkinsonism and healthy controls. **Material and methods:** we included a total of 10 patients with early Parkinson's disease, 11 patients with atypical parkinsonism and 10 healthy controls. Fractional anisotropy and mean diffusivity were measured, after obtaining conventional diffusion-weighted magnetic resonance sequences. **Results:** fractional anisotropy in the caudate nucleus allowed to differentiate between patients with atypical parkinsonism group and the healthy control group. Mean diffusivity in the caudate nucleus allowed differentiation between the group of patients with atypical parkinsonism and healthy controls, as well as Parkinson's disease group from healthy control group. Neither the fractional anisotropy or mean diffusivity in

the targets chosen was able to differentiate between atypical parkinsonism and patients with early Parkinson's. **Conclusions:** the magnetic resonance biomarkers used were only useful to discriminate healthy subjects from those with atypical parkinsonism or Parkinson's disease.

Key words: multiple system atrophy, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, diffusion weighted.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico degenerativo y progresivo secundario a degeneración de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada. La incidencia estimada es de 4.5 a 21 casos por 100,000 habitantes por año. La prevalencia de 18 a 328 casos por 100,000 habitantes. La incidencia y prevalencia aumentan a medida que se analizan poblaciones más añosas, después de 50 años de edad. Es ligeramente más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, la raza blanca parece tener más riesgo¹.

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson no es sencillo, en particular en las fases iniciales de la enfermedad². El diagnóstico de la EP se realiza mediante confirmación histopatológica; sin embargo, desde el punto de vista clínico se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido. Los parkinsonismo atípicos (PA) que dificultan el diagnóstico de enfermedad incluyen a la parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia múltiple de sistemas (MSA), demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y degeneración cortico-basal (DCB); así como otras entidades acompañadas de parkinsonismo como demencia fronto-temporal.

El desarrollo de imagen por resonancia magnética (RM) de alta resolución con reconstrucción tridimensional volumétrica, secuencias de inversión de recuperación y difusión han conducido a un papel más relevante de la imagen estructural en el diagnóstico de trastornos parkinsonianos³. La RM de alta resolución puede detectar cambios a nivel de la *pars compacta* de la sustancia negra en la mayoría de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática mediante la medición del volumen de este núcleo^{4,5}. En síndromes parkinsonianos atípicos puede haber señales anormales en putámen y puente en imágenes ponderadas en T2 y difusión, en conjunto con atrofia de estas estructuras, así como de corteza y mesencéfalo⁶⁻⁸. En estudios *pos mortem* se ha demostrado un incremento en depósitos de hierro en la sustancia negra. La cuantificación de los depósitos de hierro mediante imágenes de susceptibilidad (SWI) y ecogradiante está relacionada con la severidad de los síntomas motores. La secuencia SWI está compuesta por un complemento de imágenes en tercera dimensión y secuencias de eco gradiente, siendo capaz de detectar un incremento en la concentración de hierro a nivel de *par compacta* y reticular de la sustancia negra, del núcleo rojo, núcleo caudado y putámen⁹.

OBJETIVO

Determinar si el análisis cuantitativo de cambios estructurales y de volumetría a nivel de la sustancia negra en estudios de RM medidos a través de fracción de anisotropía y difusividad media permite diferenciar entre pacientes con EP, pacientes con parkinsonismos atípicos (atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva) y controles sanos. Asimismo, se validarán los paradigmas de resonancia magnética en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional con tres grupos. El primero integrado por pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (temprana y avanzada); el segundo conformado por pacientes con parkinsonismo atípico y el tercer grupo incluyó sujetos sanos del grupo etario correspondiente.

El tamaño de muestra, basado en estudios similares con marcadores de resonancia magnética, fue de 10 sujetos con enfermedad de Parkinson temprana (estadios de Hoehn y Yahr 1 a 2)¹⁰; 10 sujetos con parkinsonismo atípico y 10 controles sanos.

El método de muestreo fue probabilístico. Los sujetos con EP se reclutarán mediante muestreo aleatorio simple hasta obtener 10 sujetos con enfermedad temprana. El estadiaje fue efectuado por un neurólogo especializado en movimientos anormales. El estadio se determina de acuerdo a las características de síntomas, extensión de afección y discapacidad física ocasionada.

Los sujetos con PA se seleccionarán por muestreo aleatorio simple; mientras que los controles se obtendrán por pareamiento con base en la edad.

En el caso de la EP y PA se utilizaron los criterios clínicos recomendados a nivel internacional¹¹⁻¹³. Los controles cumplieron los siguientes criterios: sujetos del

Recibido: 2 diciembre 2014. Aceptado: 23 diciembre 2014.

¹Neurología Clínica de Trastornos del Movimiento, ²Laboratorio de Psiquiatría Experimental, ³Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. Correspondencia: Juan Manuel Santana-López. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. México. E-mail: santanajm9@hotmail.com

mismo grupo etéreo que los participantes con EP, no padecer ninguna enfermedad neurodegenerativa; así como tampoco historia familiar en primer grado de EP, enfermedad de Alzheimer, Huntington, esquizofrenia, temblor, corea, alteraciones de la marcha o temblor esencial o familiar. Sin toma de medicamentos que interfieran con el metabolismo de la dopamina ni asociado a temblor, parkinsonismo o signos extrapiramidales.

La evaluación motora se realizó en pacientes con EP y PA mediante la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)¹⁴.

Adquisición de imágenes

Se llevó a cabo en un equipo de resonancia magnética de 3 teslas, a todos los pacientes se les realizaron las secuencias de T1, T2, FLAIR, difusión, eco gradiente, tensor de difusión. Dos radiólogos con experiencia en neuroimagen examinarán estudios de resonancia magnética de forma ciega al diagnóstico clínico.

Para la realización del tensor de difusión y la medición de la fracción de anisotropía y difusividad media, posterior a la obtención de las secuencias convencionales de RM, se utilizará el programa FSL 4.1 (FMRIB software library; www.fmriv.ox.ac.uk/fsl/).

A cada paciente se le realizará un total de 43 imágenes de tensor de difusión (*spin echo* EPI, TR: 10150 ms TE: 84.1 ms tamaño de matriz: 128 x 128, grosor de corte de 2.6 mm), se utilizarán gradientes de difusión en 25 direcciones no paralelas ($b=800$ s/mm²).

La duración total del protocolo fue de 10 minutos y 22 segundos.

Procesamiento de imágenes

El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la fracción de anisotropía se realizará mediante el programa TBSS (estadística espacial tracto base), el cual es parte del programa FSL (*FMRIB Software Library*). Este programa posee herramientas para el análisis de resonancia magnética funcional e imágenes de tensor de difusión cerebrales.

Las imágenes de fracción de anisotropía fueron creadas para ajustar un modelo de tensor de difusión a los datos en bruto con FDT (barra de herramientas de difusividad), después la imagen del cerebro de cada sujeto se extrae para adaptarlo a una máscara prediseñada mediante BET (herramienta de FSL). Los datos se ajustaron a un espacio común, siguiendo la herramienta de registro no lineal (FNIRT) que utiliza un *b-spline* que representa la deformación de campo. A continuación la imagen de fracción de anisotropía fue construida para

obtener un esqueleto de la fracción de anisotropía, el cual representará a los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada sujeto y sus datos alineados de fracción de anisotropía se proyectaron en el esqueleto de fracción de anisotropía, los datos resultantes se incluyeron en un modelo de análisis estadístico cruzado de morfometría voxel por voxel.

Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado debidamente firmado. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética y de Investigación local.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis univariado para evaluar estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; en términos de porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, media y desviación estándar para variables dimensionales. Pruebas de normalidad (Kilmo gorov Smirnov) para determinar la distribución de las variables numéricas. El análisis bivariado comparativo se realizó mediante pruebas de *t de student* o Wilcoxon/Mann-Whitney para variables numéricas y chi cuadrada para variables nominales. Adicionalmente se utilizó una prueba de ANOVA de una vía para variables paramétricas y prueba de Kruskal-Wallis para no paramétricas cuando se compararon más de dos grupos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 17 (*Statistics Package for Social Sciences*).

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con EP temprana, 11 pacientes con PA y 10 controles sanos. Las características demográficas de cada grupo de pacientes como edad, tiempo de inicio de la enfermedad, edad de diagnóstico de la misma y el tiempo de evolución de la

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de sujetos con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo atípico y controles.

	Enfermedad de Parkinson (n=10)	Parkinsonismo atípico (n=11)		Controles (n=10)
		MSA	PSP	
Edad (años)	66.1 ± 8.8	58.2 ± 7.87	60.7 ± 8.5	63.4 ± 9.1
Género masculino	90%	67%	50%	60%
Edad de inicio	63.4 ± 10.2	53.2 ± 4.9	56.8 ± 9.8	--
Edad de diagnóstico	64.9 ± 10.3	57 ± 7.1	59.2 ± 9.9	--
Tiempo de evolución	1.5 ± 0.2	3.8 ± 3.3	2.3 ± 1	--
UPDRS III	16.2 ± 6.3	37.4 ± 11.7	41 ± 9.4	
MoCA	28.5 ± 0.8	28 ± 1.4	27 ± 1.2	

UPDRS. Escala unificada de la enfermedad de Parkinson parte motora. MoCA. Montreal Cognitive Assessment. MSA. Atrofia de múltiples sistemas. PSP. Parálisis supranuclear progresiva.

enfermedad se presentan en las tablas siguientes. La media de la escala de Hoehn y Yahr para el grupo de EP fue de 1.2 ± 0.3 . El grupo de PA estuvo integrado por 5 pacientes con impresión diagnóstica de atrofia de múltiples sistemas (AMS) y 6 pacientes con diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva (PSP). En la tabla 1 se muestran las principales características clínicas y demográficas de los pacientes con EP y PA.

En la tabla 2 se presentan resultados de la fracción de anisotropía para distintos blancos elegidos en los tres grupos participantes.

Tabla 2. Comparación de las medias y desviación estándar de la fracción de anisotropía en los distintos blancos elegidos.

	MSA	PSP	EP	Controles
Ambos caudados	0.213 ± 0.014	0.205 ± 0.02	0.222 ± 0.02	0.242 ± 0.017
Caudado derecho	0.249 ± 0.015	0.243 ± 0.027	0.263 ± 0.018	0.279 ± 0.01
Caudados izquierdo	0.178 ± 0.14	0.169 ± 0.02	0.182 ± 0.02	0.206 ± 0.02
Ambos globos pálidos	0.363 ± 0.1	0.367 ± 0.02	0.379 ± 0.04	0.384 ± 0.02
Globo pálido derecho	0.330 ± 0.02	0.325 ± 0.03	0.344 ± 0.04	0.346 ± 0.02
Globo pálido izquierdo	0.399 ± 0.02	0.412 ± 0.02	0.416 ± 0.04	0.424 ± 0.02
Ambos putamen	0.249 ± 0.02	0.252 ± 0.02	0.258 ± 0.02	0.260 ± 0.03
Putamen derecho	0.241 ± 0.02	0.250 ± 0.03	0.251 ± 0.03	0.252 ± 0.03
Putamen izquierdo	0.258 ± 0.01	0.254 ± 0.03	0.265 ± 0.02	0.268 ± 0.02
Ambas sustancia negra	0.483 ± 0.03	0.505 ± 0.03	0.502 ± 0.02	0.529 ± 0.03
Sustancia negra derecha	0.547 ± 0.05	0.563 ± 0.04	0.566 ± 0.02	0.588 ± 0.03
Sustancia negra izquierda	0.419 ± 0.03	0.447 ± 0.02	0.438 ± 0.03	0.471 ± 0.04
Ambos tálamos	0.325 ± 0.01	0.320 ± 0.02	0.339 ± 0.02	0.352 ± 0.02
Tálamo derecho	0.348 ± 0.01	0.342 ± 0.03	0.358 ± 0.02	0.369 ± 0.02
Tálamo izquierdo	0.302 ± 0.01	0.297 ± 0.02	0.320 ± 0.02	0.335 ± 0.02

MSA: atrofia de múltiples sistemas; PSP: parálisis supranuclear progresiva; EP, enfermedad de Parkinson.

Comparación entre el grupo con enfermedad de Parkinson y controles

Se encontraron diferencias tanto en la fracción de anisotropía como en difusividad para caudados ($p=0.031$ y $p=0.007$), no así en putamen, tálamo, globo pálido y sustancia negra.

Comparación entre el grupo con parkinsonismo atípico y controles

Existieron diferencias entre pacientes con algún tipo de parkinsonismo atípico y controles en prácticamente todas las regiones. En caudados se presentaron diferencias en la fracción de anisotropía ($p=0.001$) y difusividad media ($p=0.001$); en globo pálido sólo se

encontró diferencia en la difusividad media ($p=0.001$), no así en la fracción de anisotropía ($p=0.09$). En putamen se encontró el mismo patrón ($p=0.009$ y $p=0.40$, respectivamente). En la sustancia negra y tálamo se observó un patrón distinto, sólo existiendo diferencia para la fracción de anisotropía ($p=0.037$ y $p=0.002$, respectivamente).

Comparación entre el grupo con enfermedad de Parkinson y parkinsonismo atípico (PA)

Al comparar el grupo de EP con el de PA no existieron diferencias estadísticamente significativas en la fracción de anisotropía ni en la difusividad media en caudados, globo pálido, putamen, sustancia negra o tálamo. Únicamente se encontró una tendencia hacia la significancia para la fracción de anisotropía del caudado derecho ($p=0.054$) y del tálamo izquierdo ($p=0.055$).

Comparación entre grupos con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas y controles sanos

Al analizar mediante prueba de ANOVA y análisis *post hoc* con prueba de Bonferroni y Tukey se encontró que la anisotropía de ambos caudados fue útil para diferenciar a pacientes con PSP de los controles sanos, pero no fue de utilidad para diferenciar de EP y MSA. En el caso de la anisotropía del caudado derecho sólo mostró tendencia ($p=0.057$) para diferenciar pacientes con MSA de aquellos controles sanos; si existió diferencia entre pacientes con PSP y controles sanos. La anisotropía del caudado izquierdo sólo fue útil para diferenciar entre controles y PSP. En resumen la anisotropía en caudados sólo fue capaz de diferenciar entre controles sanos y pacientes con PSP pero no con MSA y EP.

En el caso del globo pálido, putamen y sustancia negra no hubo diferencias entre los grupos.

En lo referente al tálamo sólo en el caso de ambos tálamos ($p=0.049$) y tálamo izquierdo ($p=0.02$) se encontró diferencia entre el grupo de controles sanos y aquellos con PSP.

Al analizar la difusividad en los mismos blancos se encontró que la difusividad en ambos caudados, permite diferenciar entre controles sanos y PSP ($p=0.07$), pero también entre controles sanos y pacientes con EP ($p=0.047$). Sin embargo no fue capaz de diferenciar entre parkinsonismos y EP.

En globo pálido y putamen no hubo diferencias entre grupos. La difusividad en tálamos permitió diferenciar controles sanos de pacientes con PSP ($p=0.042$) y se encontró una tendencia para diferenciar entre MSA y controles sanos ($p=0.06$).

DISCUSIÓN

Los procesos patológicos que conducen al desarrollo de enfermedad de Parkinson comienzan décadas antes del inicio de típicos síntomas motores, cuando el diagnóstico es hecho; cerca del 70 al 80% de la dopamina estriatal y un tercio de las neuronas de la sustancia negra y fibras dopaminérgicas estriatales se han perdido¹⁵.

Estudios clinicopatológicos han sugerido que el periodo preclínico de la enfermedad de Parkinson es relativamente corto, tiene una duración aproximada de 4 a 7 años, sin embargo, en estudios recién se ha sugerido que el periodo preclínico puede iniciar desde el periodo prenatal o perinatal¹⁵. Lo anterior apoyado por diversos estudios de imagen que indican una reducción anual en el orden de 4 a 13% de la captación estriatal de fluorodopa F18 o en la unión al transportador de dopamina (DAT) en pacientes con enfermedad de Parkinson, comparado con 0 a 2.5% de reducción anual en sujetos sanos^{16,17}.

Otro estudio de resonancia magnética (RM), comparó pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos; se realizaron mediciones de parámetros cuantitativos como volumen de atrofia, depósitos de hierro, tensor de difusión para obtención de fracción de anisotropía y difusividad media, medidos a nivel de estructuras subcorticales como núcleo caudado, putámen, globo pálido, tálamo, núcleo rojo y *pars compacta* de la sustancia negra. Utilizando un análisis basado en voxels de relaxometría se demostró diferencia en cada parámetro a nivel de las estructuras antes mencionadas. En este estudio se demostró que en pacientes con enfermedad de Parkinson se presentan valores mayores de relaxometría significativos a nivel de la sustancia negra, con baja fracción de anisotropía en sustancia negra, y elevados valores de difusividad media a nivel del tálamo; con la medición de estos tres marcadores se obtuvo una certeza global del 95% para diferenciar pacientes con enfermedad de Parkinson de controles sanos.

En este estudio, la medición de la fracción de anisotropía en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP y el grupo de controles sanos. La diferencia entre el grupo de MSA y controles sanos sólo mostró tendencia hacia la significancia; lo anterior puede deberse al tamaño de muestra. Se sugiere la realización de estudios posteriores con un mayor tamaño muestral para incrementar.

La medición de la difusividad media en el núcleo caudado permitió diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP y el grupo de controles sanos, así como el grupo de EP de controles sanos. La diferencia entre

el grupo de MSA y controles sanos sólo mostró una tendencia, nuevamente lo anterior quizás de deba a limitaciones dadas por el tamaño de la muestra. La medición de la difusividad media a nivel del globo pálido permitió discriminar entre el grupo de pacientes con PSP del grupo de controles sanos. La medición de la fracción de anisotropía a nivel del tálamo fue útil para diferenciar entre el grupo de pacientes con PSP del grupo de controles sanos.

Ni la fracción de anisotropía ni la difusividad en blancos elegidos fue capaz de diferenciar entre los distintos parkinsonismos y pacientes con EP temprana. De acuerdo al diseño establecido se incluyeron sólo pacientes con EP en etapas tempranas de la enfermedad, con una media de estadio Hoehn y Yahr de 1.2 (rango 1-2) por lo anterior los pacientes con EP presentaban un tiempo de evolución de 1.5 años, muy por debajo de la media para los casos de MSA y PSP. Existe la posibilidad de que el daño en los blancos elegidos aún no fuera tan importante como para diferenciarse en relación a los controles sanos.

CONCLUSIÓN

La fracción de anisotropía y difusividad media medida mediante resonancia magnética con tensor de difusión *sol* fue de utilidad para diferenciar a los controles sanos de aquellos sujetos con parkinsonismo atípico, en particular parálisis supranuclear progresiva o con enfermedad de Parkinson temprana. Sin embargo, no fue capaz de diferenciar a pacientes con parkinsonismo de aquellos con enfermedad de Parkinson inicial.

REFERENCIAS

1. Kessler I. Parkinson's disease in epidemiologic perspective. *Adv Neurol* 1978;19:355-84.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
3. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011;95:614-28.
4. Hu MT, White SJ, Herlihy AH, Chaudhuri KR, Hajnal JV, Brooks DJ. A comparison of (18) F-Dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurol* 2001; 56:1195-200.
5. Hutchinson M, Raff U. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:697-701.
6. Schrag A, Good CD, Miszkil K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurol* 2000;54:697-702.
7. Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR. Magnetic resonance imaging- based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999;45:65-74.
8. Seppi K, Schocke MF, Esterhamme R, Kremser C, Brenneis C,

- Mueller J. Diffusion- weighted Imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurol* 2003; 60:922-7.
9. Wei Zhang, Sheng GanSun, Yu-Hong Jiang. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci Bull* 2009;25:353-60.
10. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurol* 1967;17:427-42.
11. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52.
12. Wenning GK, Colosimo C. Multiple system atrophy. *Lancet Neurology* 2004;3:93-103.
13. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvosin RC. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: report of the NINDS-SPSP international workshops. *Neurol* 1996;47:1-9
14. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park (NJ): Macmillan Health Care Information; 1987;(2)153-63,293-304.
15. Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68:22-30.
16. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghamei M, Weisenbach S. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol* 2005; 62:378-82.
17. Péran P, Cherubini A, Assogna F, Piras F, Quattrochi C, Peppe A. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 2010;133:3423-33.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
