

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON.

PRESENTADO POR:
Henry Daniel Muñoz Bernal



Facultad de Medicina
Medicina comunitaria
Investigación en Salud

Bogotá, Colombia
14 dic. 2018



Facultad de Medicina

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Trabajo de investigación pregrado

Investigador Principal:
Henry Daniel Muñoz Bernal

Asesor metodológico:
Edgar Antonio Ibáñez Pinilla

“La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.”

Agradecimientos

En especial al ser más hermoso de la Tierra, a mi madre, la capitana de un barco que hoy empieza a llegar a su rumbo, un rumbo al que le queda mucho por contar, pero que gracias a ella hoy está llegando a una primera parada justa y necesaria en este punto, a Dios por permitirme ser más grande que mis obstáculos y barreras mentales y desde adentro darme la fuerza y entusiasmo para seguir adelante, a Diana que aunque ya no este mas, sabe que fue muy importante en esta locura que un día decidí emprender y que ella acompañó y respaldo con mucho amor y dedicación, a los hermanos, amigos y personas de mi vida, por estar ahí aun cuando todo pinta oscuro y sin embargo te dan un aliento para continuar adelante, a un excelente tutor siempre asertivo y puntual, con un gran interés por sus alumnos, y finalmente, le doy las gracias totales a mi alma Mater, a mi hermosa universidad, la misma en la que desde que decidí emprender este camino, me abrió las puertas cuando era la hora de empezarlo y siempre me brindó su apoyo y su mano aun cuando por momentos todo parecía perdido, a esa institución que me permitió crecer y madurar, que me dio la oportunidad de encontrarle sentido no solo a la vida, sino a lo que hago por mi vida, de vivir varios de los mejores momentos de mi vida en ella, de corazón agradezco todo el apoyo hacia mí y todo el esfuerzo que han hecho para dejar el nombre de esta universidad tan alto y que sus egresados podamos decir orgullosos el Alma mater a la que pertenecemos.

A todos, Gracias.

Tabla de contenido

1. Introducción	7
2. Justificación	8
3. Objetivos	9
4. Problema de investigación	10
5. Marco teórico	12
6. Metodología	24
7. Consideraciones Éticas	26
8. Resultados y análisis	26
9. Discusión	31
10. Conclusiones	32

Contenido de tablas

Tabla 1 Tabla criterios diagnósticos del banco de cerebros del Reino Unido	15
Tabla 2 Cuadro 2x2 para valores finales de la prueba en estudio y fórmulas matemáticas	20
Tabla 3 Utilidad clínica de los valores de LR según su resultado positivo o negativo	23
Tabla 4 Características generales de los Artículos	26
Figura 1 Visualización anatomopatológica de los cuerpos de Lewy	13
Figura 2 Formación de la secuencia T1y obtención de imágenes a partir de ella.	17
Figura 3 Formación de la secuencia T2 y obtención de imágenes a partir de ella.	18
Figura 4 Gráfica de probabilidad médica según umbrales diagnósticos y terapéuticos	22
Figura 5 Fórmulas matemáticas para la obtención del Likelihood ratio positivo y negativo.	23
Figura 6 Nomograma de Fagan con valores de LR graficados al azar	23
Figura 7 IRM de alta resolución en diferentes entidades patológicas causantes de EP	27
Figura 8 Se aprecia un plano completo en alta definición de la región mesencefálica	28
Figura 9 imágenes de la región hiperintensa dorso lateral conocida como Nigrosoma 1	29
Figura 10 Diferencias imagenológicas en pacientes sanos vs enfermedad de Parkinson.	30

Objetivo:

- Determinar la utilidad diagnóstica de las Imágenes por Resonancia Magnética (IMR) en la enfermedad de Parkinson

Metodología:

Se realizó una revisión de la literatura acerca de la resonancia magnética y su papel diagnóstico en la enfermedad de Parkinson mediante la búsqueda en las diferentes bases de datos buscando artículos e información reciente que permitiera describir la actualidad de esta prueba imagenológica.

Resultados:

Se realizó una investigación de tipo estado del arte acerca de las imágenes por resonancia magnética de alta resolución mediante resonadores de 3 y 7 teslas en la enfermedad de Parkinson y su correlación con la ausencia de un área pigmentada en la región mesencefálica en la enfermedad de Parkinson mediante la revisión de 6 artículos obtenidos de PUBMED, logrando identificar en los diferentes estudios propuestos y analizados una sensibilidad del 100% y una especificidad mínima del 84% evidenciando así un alto rendimiento operacional para estas pruebas imagenológicas.

Conclusión:

Finalmente se encontró que la resonancia magnética de alta definición o imagen por susceptibilidad de ponderados(SWI), tomadas actualmente por resonadores con campos magnéticos de alta potencia de 3 Teslas y 7 Teslas, se perfilan como una excelente opción diagnóstica a futuro tras su alto rendimiento en las pruebas operacionales propuestas en los estudios descritos aquí, sin embargo también se evidencia la falta aun de estudios de mayor extensión y de estudios poblacionales significativos que permitan clasificar los estadios de la enfermedad o detectar pacientes en riesgo, lo que por el momento la tiene bajo arduos estudios clínicos y como una gran opción diagnóstica a futuro cercano.

PALABRAS CLAVE: RESONANCIA MAGNÉTICA, PARKINSON, IMÁGENES DE ALTA RESOLUCIÓN, 3 TESLAS, 7 TESLAS, NIGROSOMA 1

ABSTRACT

Finally, it was found that high-resolution magnetic resonance or weighted susceptibility imaging (SWI), currently taken by resonators with high-power magnetic fields of 3 Teslas and 7 Teslas, is emerging as an excellent diagnostic option in the future after its high performance. In the operational tests proposed in the studies described here, however, there is still evidence of a lack of larger studies and significant population studies that allow classifying the stages of the disease or detecting patients at risk, which for the time being is under arduous clinical studies and as a great diagnostic option in the near future.

Key words: Resonancia magnética, Parkinson, imágenes de alta resolución, 3 Teslas, 7 Teslas, Nigrosoma 1

Lista de siglas

IRM: Imágenes por resonancia magnética
SNC: Sistema nervioso central
EP: Enfermedad de Parkinson
fMRI: Resonancia magnética funcional
SWI: Imagen por susceptibilidad de ponderados
MRS: Espectroscopia por resonancia magnética
DTI: Tensor de difusión
SN: Sustancia Nigra
GPe: Globo pálido externo
GPi: Globo pálido interno
LR: Likelihood Ratio
BOLD: blood oxygen-level- dependent

1. Introducción

Actualmente la práctica de la medicina en el área clínica ha venido desarrollando mejores apoyos diagnósticos en pro del paciente y del propio médico, en parte gracias a la continua evolución de la tecnología y en parte, también, con el fin de llegar a diagnósticos más certeros y en menor tiempo que permitan un accionar más oportuno, como también un seguimiento más minucioso de algunas enfermedades y la evolución de cada paciente durante el tratamiento. Por esta razón es relevante para todo personal médico conocer acerca de las últimas técnicas que se ponen en práctica a nivel mundial y que se pueden y deben utilizar como ayudas tecnológicas en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento y evolución del paciente, lo que es sin duda una gran ventaja en la práctica clínica, es por ello que este trabajo tiene la intención de descubrir la utilidad de una de las técnicas imagenológicas más recientes en la historia de la Medicina, y la cual ofrece la obtención de diferentes imágenes anatómicas y múltiples características de imagen como lo es la resonancia magnética, aplicada al uso y utilidad diagnóstica en la enfermedad de Parkinson.

2. Justificación

Bajo el interés de conocer acerca de la utilidad de los estudios imagenológicos en la práctica clínica, se ha planteado la intención de investigar y profundizar un poco más acerca de la utilidad y aplicación de una de las herramientas imagenológicas más utilizadas en la actualidad como lo es la resonancia magnética, en este caso en especial, se hizo énfasis en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson a través de las imágenes por resonancia magnética, un estudio que ha permitido la evaluación de diferentes tejidos anatómicos, permitiendo entre otros la visualización detallada del cerebro gracias al desarrollo continuo en la última década que ha permitido adquisiciones de imágenes más rápidas y el desarrollo de secuencias de RM avanzadas y especializadas.

Por consiguiente, es importante mostrar una visión general del uso de esta técnica en la evaluación del cerebro y sus posibles alteraciones en la enfermedad de Parkinson, teniendo en cuenta las ventajas, desventajas, conclusiones clínicas y problemas que se detectaron a nivel de la revisión y adicional el desarrollo de las tecnologías actuales que han permitido gozar de buenos avances en los resultados.

Este abordaje de las imágenes por Resonancia Magnética (IMR), desarrollará una idea de las ventajas que aporta al médico este tipo de estudios y que se ampliará a través de la revisión de diferentes artículos en los que se ha investigado acerca de la forma cómo actúan y qué características útiles aportan a determinar la presencia de la enfermedad de Parkinson, todo ello con el fin de tener un conocimiento más amplio de una técnica imagenológica a la cual el médico en general no tiene mucho acceso, lo que genera poco conocimiento acerca de estas tecnologías y por consiguiente desconocimiento de la utilidad clínica que puedan tener en general para el área de la salud.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General:

- Determinar la utilidad diagnóstica de las Imágenes por Resonancia Magnética (IMR) en la enfermedad de Parkinson

3.2. Objetivos Específicos:

- Conocer los posibles usos diagnósticos que pueda tener la resonancia magnética en la Enfermedad de Parkinson
- Determinar la técnica de resonancia magnética más adecuada para el correcto aporte diagnóstico en la enfermedad de Parkinson
- Determinar los valores operacionales de la técnica más adecuada de resonancia magnética en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson
- Identificar las falencias y requerimientos del estudio diagnóstico por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson, en pro de realizar propuestas que aporten a su desarrollo

4. Problema de investigación

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, crónica, la cual hace parte de los trastornos del movimiento propios del sistema nervioso, se presenta por la pérdida de producción de serotonina, secundario a la pérdida y/o degradación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia Nigra (SN) lo que produce una disminución de la dopamina circulante, un neurotransmisor encargado de ayudar en la coordinación de los movimientos corporales y en diferentes puntos de las vías de regulación del movimiento por el sistema nervioso. Es por ello, que sus síntomas suelen ser principalmente de origen motor, sin embargo también presenta síntomas no motores y alteraciones cognitivas y psíquicas a largo plazo.(1) Lo anterior evidencia que esta enfermedad es un tipo de patología que compromete la calidad de vida del paciente e imposibilita el curso normal de la vida, generando dependencia del paciente con su entorno en tareas de la vida cotidiana, lo que incentiva para que el diagnóstico y manejo sean realmente oportunos

Actualmente no se conocen marcadores o métodos diagnósticos bioquímicos ni tampoco radiológicos, que sean certeros para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, Por el contrario, actualmente se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (2) para definir y/o confirmar la sospecha, pues el diagnóstico definitivo o confirmatorio solo se realiza de manera histopatológica y únicamente se puede hacer una vez fallecida la persona. Dado lo anterior, se deduce que el diagnóstico es clínico y se realiza basado en los signos y síntomas presentes en el paciente, por lo que el médico debe estar entrenado y preparado ante aquellos pacientes que presenten factores de riesgo asociados a síntomas del parkinsonismo, sean o no motores. Sin embargo se han implementado métodos confirmatorios como el manejo con fármacos dopaminérgicos(3) y las neuroimágenes y pruebas de laboratorio se realizan para descartar otras alteraciones del SNC las cuales hagan parte del diagnóstico diferencial(2,3).

La obtención de imágenes por resonancia magnética, es una técnica tan valiosa, que incluso significó un premio Nobel a sus desarrolladores y las primeras imágenes se lograron obtener apenas hacía principios de los años setenta y tras muchos años de investigación, en los años 80's fueron puestas a disposición diaria(4). Actualmente es un método diagnóstico muy importante en la clínica, puesto que ofrece la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales detalladas de la anatomía humana, de una forma no invasiva y sin la compleja exposición y daño de la radiación (5) y actualmente es muy utilizada para la detección, diagnóstico y seguimiento de varias enfermedades e incluso de rutas metabólicas (4,5,6).

Su funcionamiento se basa en la física y utiliza como producto básico de detección al átomo, especialmente los electrones y neutrones, junto con algunas de sus propiedades y características como lo son el spin (rotación del núcleo sobre su propio eje) y su momento magnético (una característica de los núcleos con spin), los cuales mediante grandes imanes y tras entrar en contacto con la fuerza del campo magnético externo, un proceso de radiofrecuencia y posterior reorganización de átomos(5) (en este caso de H⁺)(6) con el campo magnético, ofrecen la posibilidad y permite que pequeños sensores utilizados en las máquinas de resonancia magnética creen la imagen, proceso conocido como relajación longitudinal (T1), que posteriormente, asociado a constantes de tiempo y al medio en el que se encuentre el átomo, afectará la reorganización de las partículas lo que se traducirá en una escala de grises que dispuesto a manera de imágenes, permitirá obtener las imágenes anatómicas de un determinado órgano, por ejemplo, hablando del cerebro (órgano afectado en la EP). Este proceso permite identificar y distinguir 3 diferentes estructuras: la sustancia blanca, sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo, estructuras básicas de la anatomía encefálica(5,6,7) además, dentro de las múltiples opciones que ofrece, se puede incluso realizar

seguimiento a las funciones cognitivas del paciente con Parkinson mediante un mapeo de activación de las áreas cerebrales implicadas en una determinada tarea, esto mediante la resonancia magnética funcional(8), como también obtener imágenes de mayor resolución con campos magnéticos más potentes que permiten visualizar la sustancia Nigra(9). Como se puede observar, resulta muy importante conocer este tipo de técnicas imagenológicas ya que puede ser una de las pocas opciones que tenemos en la actualidad para evaluar la anatomía y funcionalidad de uno de los órganos más importantes y vitales del cuerpo humano de manera poco invasiva, segura y completa. (4,5)

Por lo expuesto anteriormente, mediante este proyecto se buscó realizar una revisión del estado del arte acerca de la aplicación de las imágenes por resonancia magnética y su utilidad clínica, buscando llegar principalmente a la conclusión de que ventajas ofrece en la práctica clínica respecto al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto la pregunta de investigación es:

¿Qué utilidad diagnóstica tienen las imágenes por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson?

5. Marco teórico

5.1. La enfermedad de Parkinson

5.1.1. Definición

El Parkinson es una enfermedad crónica que afecta principalmente al sistema nervioso central, por lo cual se ha denominado como una enfermedad neurodegenerativa la cual genera alteración, y daño y posterior degeneración de las neuronas ubicadas en la sustancia Nigra encefálica (1). Sin embargo se ha demostrado que no solo existe afectación de la SN, sino que también histopatológicamente se presentan alteraciones en otros lugares del SNC, lo que explicaría los diversos síntomas no motores que acompañan a la EP.(10). En condiciones normales, las neuronas la Pars compacta de la SN produce dopamina, una sustancia (neurotransmisor) muy importante por su importancia en la regulación y correcta integración y realización de la locomoción física del humano por medio de las vías regulatorias del movimiento: la vía directa, la vía hiperdirecta y la vía indirecta, las cuales se encuentran interconectadas entre por una red neuronal en los ganglios basales y reguladas como se dijo previamente, por la dopamina (3). Cuando esta sustancia se altera y disminuye su producción, los impulsos nerviosos interpretados como mensajes acerca de cómo y cuándo moverse, se transmiten de forma errónea y es allí cuando comienzan a presentarse los síntomas motores típicos descritos de la enfermedad (10).

Epidemiológicamente, la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa a nivel mundial solo superada por el Alzheimer, con una prevalencia de 4.7 por cada 1.000 habitantes en Colombia (11). Su aparición dentro de los grupos etarios está descrita típicamente entre los 55 y 65 años, con posteriores presentaciones tardías que alcanzan el siguiente pico entre los 85 a 89 años, con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres(10), con la principal característica de ser una alteración crónica y progresiva, en la que los síntomas empeoran con la evolución de la enfermedad, al igual que las limitaciones físicas y las complicaciones para la realización de diversas tareas de la vida diaria (movimientos finos por ejemplo). Por esto se ha determinado que la severidad de sus síntomas está relacionada directamente a la pérdida de la actividad dopaminérgica, es decir que a mayor pérdida de esta capacidad neuronal, mayor complejidad y severidad de los síntomas (1-8) por lo que dada su progresión y cronicidad, es una patología que compromete la calidad de vida del paciente e imposibilita el curso normal de la vida, al impedir llevar un estilo de vida independiente en estadios avanzados.

5.1.2. Fisiopatología

Como se explicó previamente, la presencia de los signos y síntomas cardinales de la EP, como son los trastornos motores, se presentan secundarios a la pérdida de células neuronales productoras de dopamina en la sustancia Nigra con la subsecuente alteración a nivel de la regulación en los ganglios basales y el posterior acumulo y reemplazo neuronal por los cuerpos de Lewy (figura 1), que no solamente atacan o se presentan en la SN sino que también se pueden acumular en otros núcleos o regiones del SNC provocando así los síntomas no motores relacionados a la enfermedad de Parkinson. Estos cuerpos de Lewy están compuestos por acúmulos de ubiquitina y α - sinucleína, una proteína plegada y alterada que por diversos factores genéticos y ambientales se acumula de manera anormal en el tejido estando estrechamente relacionada a los procesos de muerte celular(3-8-10) y la posterior interrupción de sus mecanismos hemostáticos y de compensación en las diferentes vías regulatorias del movimiento y en las cuales es liberada la dopamina, pero como dentro de los ganglios basales encontramos los núcleos de la base (Subtalámico, caudado y putamen (cuerpo estriado), G. pálido interno y externo, estriado, ventral anterior y lateral, entre otros) y la sustancia Nigra en Pars compacta y Pars reticularis.

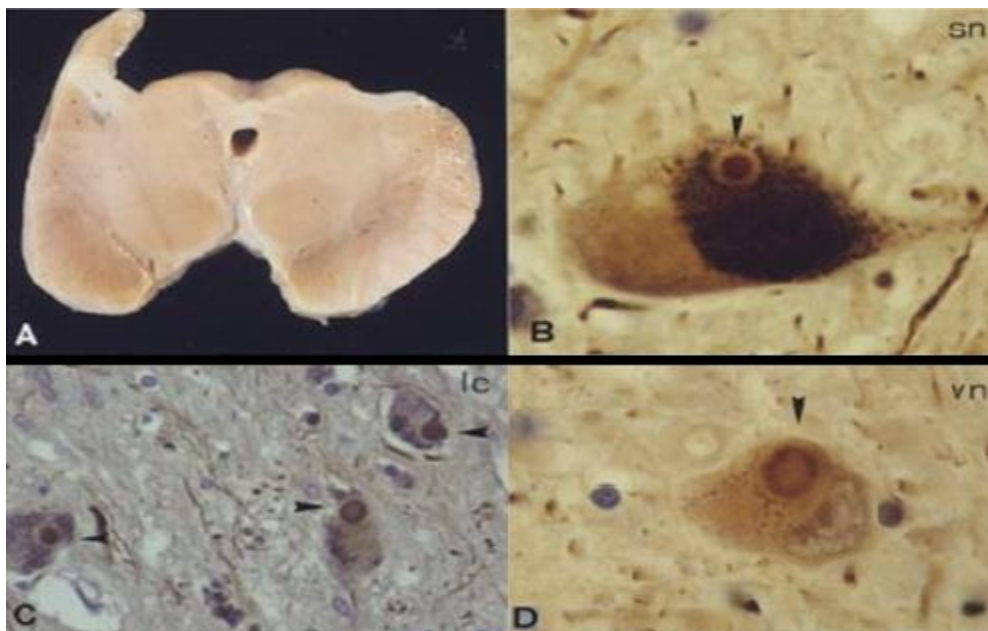


Figura 1 Visualización anatomopatológica de los cuerpos de Lewy, los cuales se aprecian como estructuras eosinofílicas que se localizan en el citoplasma de la neurona, poseen una forma circular con un núcleo denso y rodeado de un halo periférico, aunque su forma puede variar en algunos casos. (A) Corte transversal de tronco encefálico en paciente con EP se aprecia pérdida notoria de la sustancia nigra, (B) imagen microscópica de un cuerpo de Lewy sobre la Sustancia Nigra marcado por la flecha, (C) Microscopia del Locus Coeruleus con presencia de cuerpos de Lewy marcados por las flechas, (D) Núcleo motor del quinto par craneano (N. Trigémico) con presencia de cuerpos de Lewy. *Tomado de (8)

También existen diferentes neurotransmisores (GABA, Dopamina, glutamato) encargados de generar las diferentes respuestas inhibitorias o excitatorias en estos núcleos, transmitiendo así diversas señales a través de las vías de regulación del movimiento descritas: la vía directa, la vía indirecta y la vía hiperdirecta (12). Sin embargo para poder entender las generalidades de la enfermedad de Parkinson debemos conocer el estado normal de esta función neuronal y sus procesos, para después comprender la fisiopatología y las diferentes alteraciones que genera esta patología, no solo en la locomoción y motricidad de una persona, sino también en su parte psíquica y cognitiva, por lo que haremos un breve repaso sobre la regulación del movimiento para posteriormente poder entender por qué se producen tanto sus síntomas motores como los no motores.

Para explicar en brevedad la fisiología del movimiento y sus vías, se debe tener en cuenta que la vía directa es una vía excitatoria, y la vía indirecta es una vía inhibitoria, y que ambas vías cuentan con receptores para la dopamina (D1 y D2 respectivamente), los cuales, al ser estimulados por el neurotransmisor, llevarán a cabo una determinada acción para la cual está diseñada, ya sea estimular o por el contrario inhibir movimientos(8-12), una vez entendido esto se puede explicar que:

- **La vía directa:** está encargada de modular los movimientos voluntarios desde su idea abstracta, hasta su realización; estos movimientos que vienen programados y ordenados desde la corteza asociativa hacia el cuerpo estriado, el cual por medio de su red neuronal genera la inhibición del globo pálido interno y la sustancia negra (SN) reticular, quienes a su vez, en condiciones normales generan la inhibición de los núcleos talámicos. En presencia de la dopamina y su subsecuente unión a los receptores D1, el cuerpo estriado se activa inhibiendo al globo pálido interno y la SN reticular lo cual frena la inhibición de estos últimos sobre los núcleos del tálamo, permitiendo así, que se active la corteza motora por estimulación talámica y finalmente realizar el movimiento llevándolo a cabo a través del tracto cortico-espinal. (8-12)

- **La vía indirecta:** esta vía se encarga de generar el efecto contrario al inhibir aquellos movimientos antagónicos o colaterales no deseados, favoreciendo la focalización exacta de los movimientos planeados voluntariamente (8), inicia gracias a la estimulación de la corteza asociativa, activando el cuerpo estriado el cual comunicado por una red de células neuronales envía aferencias inhibitorias al Globo Pálido externo (GPe) inhibiendo tónicamente al núcleo subtalámico en condiciones normales. tras la unión de la dopamina a los receptores D2, se aumenta la inhibición sobre el GPe lo cual frena la inhibición sobre el núcleo subtalámico, generando así estímulos excitatorios al Globo Pálido interno y la sustancia Nigra reticularis, causando una mayor inhibición talámica, generando así la inhibición de la actividad de la corteza suplementaria y motora primaria, inhibiendo así los movimientos involuntarios o antagonistas al movimiento deseado (12)

- **La vía hiperdirecta:** la última en ser descrita y en la cual se plantea la comunicación directa de la corteza cerebral con el núcleo subtalámico por medio del glutamato y sin tener que realizar todo el recorrido por el cuerpo estriado, generando una rápida excitación sobre el Globo Pálido interno y la Sustancia Nigra reticularis antes que la vía directa e indirecta, produciendo la inhibición talámica de una forma mucho más rápida e impidiendo así realizar movimientos no deseados o antagónicos (9-12), seguramente de esta capacidad de se derive su nombre.

La vía hiperdirecta aporta en la inhibición de programas motores indeseados, seguido a ello, la vía directa desinhibe y favorece la realización de aquellos programas motores voluntarios y por último la vía indirecta inhibe la realización de programas motores concomitantes dentro del mismo movimiento, en la EP, la alteración en la regulación y producción de la dopamina genera que las vías indirecta e hiperdirecta inhiban tanto movimientos deseados como indeseados y la vía directa genera y produce movimientos indeseados, lo cual explica las aquinesias y disquinesias descritas en esta patología(9).

5.1.3 Causas y etiologías

Entre las etiologías del parkinsonismo se encuentran la idiopática y las causas secundarias. Aun así se debe destacar que no existe una causa bien definida para el desarrollo de ella, aunque se han intentado plantear diversas hipótesis, como las causas genéticas, las cuales no son muy claras, excepto por la presencia de varios integrantes de una misma familia que cursan con síndromes parkinsonianos. También se ha manejado la hipótesis de la edad y su consecuente desgaste natural, pero parece ser más bien un factor de riesgo asociado a la presentación, que una causa para la enfermedad como tal, ahora, existen y se han descrito las causas secundarias como alteraciones vasculares, presencia de tumores, infecciones y causas secundarias de tipo ambientales y exposicionales (1,2,11,13)

5.1.4 Clínica y Diagnóstico

Identificar la enfermedad de Parkinson desde etapas tempranas resulta ser una gran ventaja puesto que permite intervenir en las primeras fases de la enfermedad (14). Es por ello que estar atento a sus signos y síntomas nos permitirán identificarla pues comprendiendo su fisiopatología se entiende que entre sus principales manifestaciones se encontrarán los síntomas motores manifestados en el temblor acentuado y permanente, la inestabilidad postural, la bradicinesia, (lentitud para realizar pensamientos y/o movimientos) y la rigidez o hipertonía que incluso puede llegar a afectar la función respiratoria de quien padece esta enfermedad, sin embargo también presenta síntomas no motores como la disfagia, la fatiga, hiperhidrosis, trastornos del sueño, pensamientos y/o memoria y en algunas ocasiones infortunadamente trastornos neuropsiquiátricos, ocasionados como se explicó previamente por la acumulación de cuerpos de Lewy fuera del área de la SN(3,15).

La bradicinesia son movimientos lentos que obliga a que la persona necesite intervalos de tiempo mayores a los normales para la realización de movimientos, desde la primera orden de un movimiento generada en la corteza hasta la primera contracción muscular. Además, durante la ejecución de cualquier tarea motora el tiempo requerido se ve prolongado respecto al de un sujeto sano. La bradicinesia puede evolucionar hasta acinesia que se traduce en la imposibilidad para realizar movimientos que se manifiesta inicialmente en la cara.

El temblor en reposo, no es indispensable para poder realizar un diagnóstico, dado que alrededor de un 30% de pacientes puede no presentarlo (1). Sin embargo dentro de sus características se encuentra que es un desorden en la realización de movimiento que se realiza habitualmente en la mano, lo que hace que sea la parte afectada más evidente, adoptando un característico movimiento rítmico hacia atrás y hacia adelante del pulgar y el índice con una cantidad de 4-6 a oscilaciones por segundo(8).

Paso 1 Diagnóstico del síndrome Parkinsoniano	Bradicinesia mas uno de estos 3 síntomas: -Rigidez muscular -Temblor en reposo (4-6 oscilaciones por minuto) -Inestabilidad postural no asociado a causas vestibulares, cerebelosas o propioceptivas.
Paso 2 Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson	-Antecedente de ictus a repetición con progresión escalonada de signos parkinsonianos - Antecedente de traumatismos craneoencefálicos múltiples - Antecedente de encefalitis o crisis oculogiras -Tratamiento con neurolépticos al inicio de síntomas -Afectación estrictamente unilateral por más de 3 años -Paresia supra nuclear de la mirada -Signo cerebelosos - Afectación autonómica importante precoz -Aparición de demencia de forma precoz asociado a alteración de memoria, lenguaje y praxias -Signo de Babinski positivo -Tumores cerebrales o hidrocefalia comunicante -Mala respuesta a manejo con levodopa y después de descartar síndromes de mala absorción. -Presencia de la enfermedad en más de un familiar -Remisión sostenida de la enfermedad de forma autónoma
Paso 3 Datos de apoyo positivos para el diagnóstico (mínimo tres o más para la confirmación diagnóstica)	-Inicio de forma unilateral -Asimetría mantenida con predominio de afectación unilateral -Presencia de temblor en reposo -Curso progresivo de la enfermedad -Excelente respuesta al manejo con Levodopa presencia de discinesas marcadas inducidas por la Levodopa -Respuesta a manejo con Levodopa tras cinco años o más -Duración de la enfermedad por diez años o mas

Tabla 1. Tabla criterios diagnósticos del banco de cerebros del Reino Unido para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson *Tomado de (3)

Uno de los principios de la locomoción de los vertebrados es que todos los músculos tiene un antagonista, de modo que cuando un músculo se activa su antagonista se relaja. La hipertonía por lo tanto impide esta combinación. La rigidez habitualmente afecta a todos los grupos musculares tanto flexores como extensores pero suele ser más pronunciada en los músculos que mantienen a una postura en flexión, en esto, los músculos flexores del tronco y de las extremidades, que sumado a la

alteración neurológica encefálica, produce pérdida de la focalización del movimiento, alternancia e incoordinación motora, que se traducen en los típicos síntomas motores de estos pacientes (8).

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es clínico y se define tras la presencia de la bradicinesia sumado a al menos uno de los siguientes tres síntomas: a) temblor en reposo, b) rigidez muscular, c) inestabilidad postural. Actualmente se realiza basado en los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido para el diagnóstico de la EP (tabla 1), y como no existen pruebas bioquímicas y/o imagenológicas que puedan confirmar la enfermedad, se emplea el manejo con L-DOPA, un agonista de la dopamina, con el que se busca corregir el trastorno en los siguientes días al inicio del tratamiento, lo cual confirma la presencia de la enfermedad.(1,3,15)

Las diversas propiedades de la RM le confieren alta versatilidad y han permitido visualizar en detalle la anatomía humana tanto normal como patológica gracias a ciertas ventajas que ofrece como la reconstrucción tridimensional y el seguimiento a la dinámica de macromoléculas biológicas(7), lo cual representa una gran herramienta clínica. No obstante presenta también una rama de estudio distinta, demostrada en su aplicación bioquímica, de gran utilidad también puesto que gracias a ellas se descubrió el metabolismo de la glucosa gracias a una espectroscopia de carbono 13, e incluso, posteriormente se utilizó para determinar el pH celular eritrocitario y muscular, lo que demuestra no solo su importancia en el área imagenológica, sino también del área de la bioquímica al permitir descubrir y estudiar diferentes rutas metabólicas con sus respectivas regulaciones(6).

Su funcionamiento se basa en la física y utiliza como producto básico al átomo para su obtención, especialmente neutrones o electrones y sus propiedades como átomos, como lo son el spin (la rotación del núcleo sobre su propio eje) y el momento magnético (representado como un vector, con una dirección específica), una característica propia de los núcleos con spin, la cual depende de la fuerza y la puesta de los átomos en un determinado campo magnético externo, por lo cual se requiere de poderosos imanes los cuales crean un campo magnético que obliga a los protones (en este caso H⁺) a alinearse a dicho campo, y que al ser estimulados por una corriente de radiofrecuencia giran fuera de su equilibrio, luchando en contra de las fuerzas de dicho campo magnético, lo que ocasiona que al apagar este campo de radiofrecuencia los protones se vuelvan realinear al campo magnético, permitiendo así que los sensores utilizados en la resonancia magnética pueda formar y posteriormente crear la imagen, proceso conocido como relajación longitudinal o T1, el cual se encuentra asociado a una constante de tiempo, en la que dependiendo el medio en el que se desarrolle, afectará la reorganización de los átomos a su estado original, obteniendo así un mapa de constantes de tiempo de T1, que al transformarlo en una escala de grises, permitirá obtener las imágenes anatómicas del órgano.

Por ejemplo, hablando del cerebro (órgano afectado en la EP), nos permitirá identificar y distinguir diversas estructuras, las cuales, en el caso de la región encefálica se distinguen tres: la sustancia blanca, sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo, estructuras básicas de la anatomía encefálica(5,7,16), así como también obtener datos de su funcionalidad como podemos observar a través de la resonancia magnética funcional, hace parte de esa diversidad científica que ofrece la resonancia magnética, pero esta se desarrolla aún más sorprendentemente en y con el movimiento de las partículas, por lo que además de conocer estructuralidad, ofrece la posibilidad de observar por ejemplo en el cerebro las diferentes áreas encefálicas que se activan al realizar diferentes tareas mediante mapeos cerebrales funcionales, pudiendo así evaluar así sus diferentes conexiones(8).

5.2.1 Principios Físicos en RM

Básicamente la resonancia magnética se fundamenta en la absorción de energía de un núcleo magnéticamente activo (en este caso el Hidrógeno, por su abundancia en el cuerpo)(6,16), cuando este núcleo se encuentra en un campo magnético, este es capaz de absorber energía de dicho campo

en una frecuencia específica y retornarla a una bobina usada como detector, bajo un campo magnético intenso, los núcleos empiezan a realizar un movimiento de precesión alrededor de un eje formando un cono y girando a la vez sobre sí mismos, lo que finalmente la posición paralela y anti-paralela de los núcleos da como resultado una magnetización de neta del tejido.

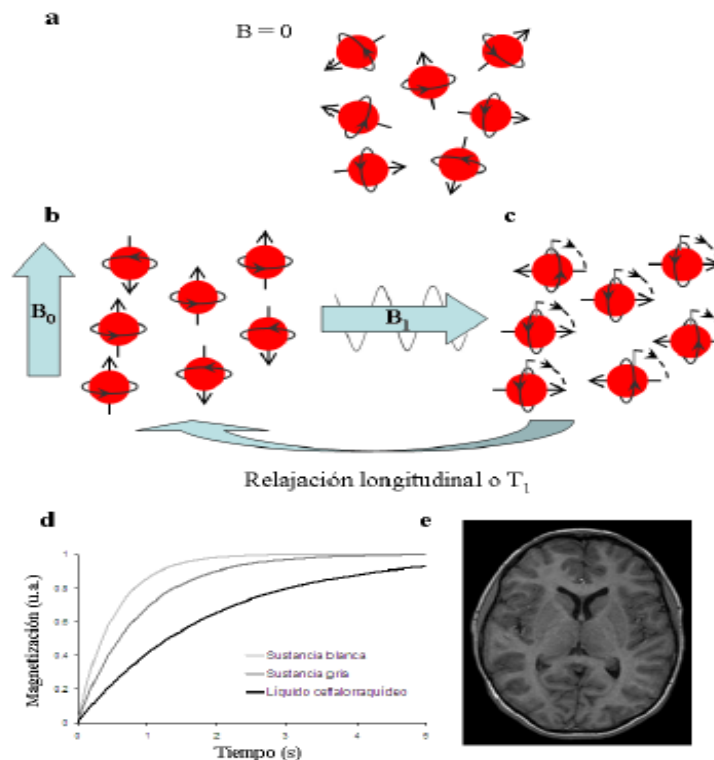


Figura 2 Formación de la secuencia T1y obtención de imágenes a partir de ella.

(a) En ausencia de un campo magnético externo, los spins de los núcleos de hidrógeno apuntan en direcciones aleatorias, por lo que la suma vectorial es cero y, por ende, el momento magnético total de la muestra es nulo. (b) Al colocarse la muestra en un campo magnético B_0 , los spins tienden a alinearse en la dirección de éste; una mayor cantidad lo hace en dirección paralela que antiparalela, generando así un momento magnético neto en dirección del campo externo (longitudinal). (c) Un breve pulso electromagnético B_1 en dirección perpendicular a B_0 inclina los spins al plano perpendicular reduciendo el momento magnético total longitudinal a cero. Al apagar el campo B_1 los spins retornan gradualmente a su posición original, recuperándose de esta manera la magnetización en la dirección del campo externo B_0 , proceso que se denomina relajación longitudinal o T1. (d) Este proceso tiene diferentes constantes de tiempo dependiendo del medio en el que se encuentren los protones (u.a.=unidades arbitrarias). (e) Mediante la medición de los valores de relajación longitudinal en distintas partes del cerebro se puede construir una imagen anatómica o de tipo T1 *Tomado de (7) pág.38

Existen dos constantes de tiempo asociadas al decaimiento en la señal de en RM: T1 o tiempo de magnetización longitudinal el cual corresponde a al decaimiento en la señal que resulta del retorno gradual de los protones a su estado inicial; y está T2 o tiempo de magnetización transversal que corresponde al decaimiento que ocurre debido a la pérdida de fase de los protones en su movimiento de precesión, es decir que el decaimiento de T2 resulta de variaciones inherentes al azar en la frecuencia de precesión de los protones individuales o de interacciones entre núcleos cercanos. (Imagen 3), en pocas palabras las secuencias de T1 expresan cambios de orientación de los átomos en el plano longitudinal, mientras que las secuencias T2 lo hacen en el transversal (17). Cuando los desfases de T2 se atribuyen a una o más fuentes localizables se hace referencia a T2* el cual es responsable cuando se revisan las técnicas por Resonancia Magnética Funcional (18).

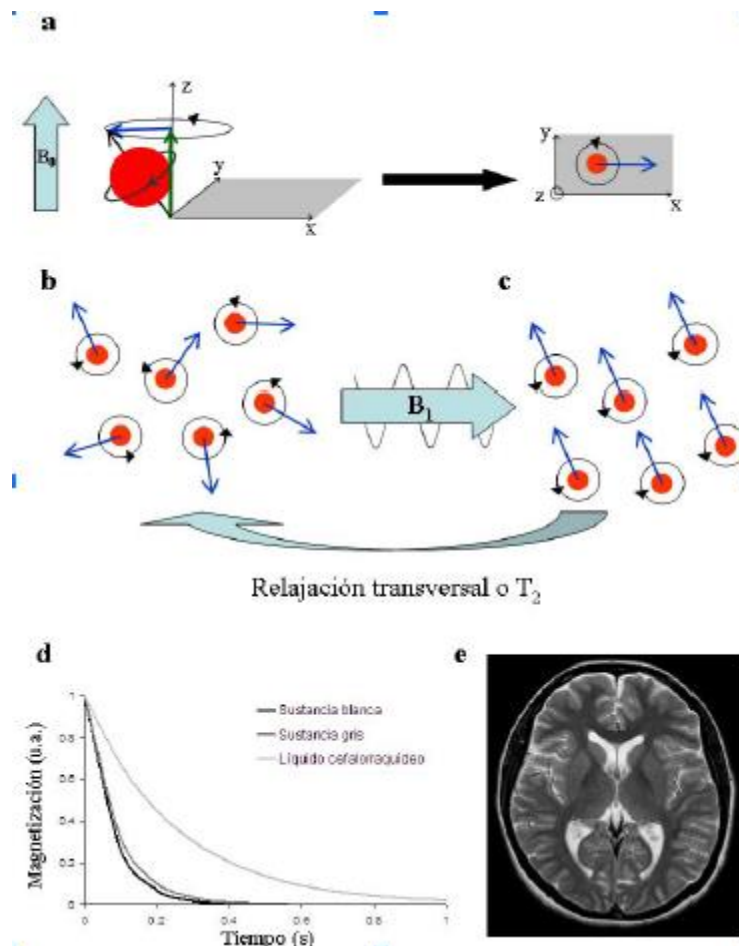


Figura 3 Formación de la secuencia T2 y obtención de imágenes a partir de ella.

(a) En presencia del campo magnético externo B_0 , los spins no se alinean completamente en la dirección del campo, sino que presentan un movimiento de precesión alrededor de dicha dirección, por lo que, además del componente longitudinal, sus spins (y momentos magnéticos) poseen un componente transversal. (b) Los spins giran en el plano perpendicular con la misma velocidad, pero fuera de fase, por lo que el momento magnético neto en este plano es cero. (c) El campo de radiofrecuencia B_1 hace que los spins entren en fase, generándose un momento magnético neto que rota en el plano perpendicular al campo B_0 con la frecuencia de Larmor. Al apagar este campo, la coherencia entre spins se va perdiendo por las interacciones entre núcleos vecinos, mediante un proceso de relajación transversal o T_2 . (d) Este proceso de relajación tiene una constante de tiempo que depende del medio en el que se encuentran los spins. (e) La adquisición de imágenes del tipo T2 permite obtener una imagen anatómica del cerebro complementaria a la que se obtiene mediante la relajación longitudinal o T1. *Tomado de (7) pág.39

La aparición de ésta nueva técnica a mitad del siglo XX es sin lugar a dudas uno de los grandes logros en la historia de la ciencia, pues aportó una posibilidad antes impensable como la de poder observar “qué está pasando” al interior del cerebro de las personas mientras realizan tareas cognitivas de diversa naturaleza, es decir poder medir la actividad neuronal de alguna manera. Pero ahora esto es posible dado el principio básico bajo el cual se sustenta la RMf el cual consiste en que cuando una neurona trabaja genera una reacción que desencadena una conversión de oxihemoglobina en desoxihemoglobina, ésta desoxihemoglobina posee fuertes propiedades paramagnéticas, las cuales se van a desestabilizar en el campo creado por el escáner de resonancia, lo que permitirá identificar la presencia de ésta molécula en sangre, está, a su vez depende de la proporción entre el oxígeno consumido y el suministrado a una zona cerebral; lo que posteriormente a éste evento suministro-consumo, será posible reconocer como la señal BOLD (*blood oxygen-level-dependent contrast*), muy importante en la toma de la resonancia magnética funcional(19).

5.2.2 Diversidad técnica de la resonancia magnética

En la actualidad se cuenta con mayores recursos tecnológicos que permiten acceder a nuevas técnicas de utilización para la RM, ello se demuestra en sus diferentes aplicaciones representadas por la espectroscopia por resonancia magnética (MRS), tensor de difusión (DTI), las imágenes de perfusión, la imagen de susceptibilidad de ponderados (SWI), realizada mediante el uso de campos magnéticos de mayor intensidad, la cual ha demostrado ser una herramienta muy valiosa para la evaluación detallada del cerebro mediante imágenes de alta definición(20-21) y finalmente encontramos las imágenes por RM funcional (fMRI), obtenidas mediante secuencias denominadas BOLD, quienes están determinadas por la conversión de la oxihemoglobina (quien no tiene efecto alguno sobre el campo magnético) a desoxihemoglobina tras completar el proceso metabólico de oxigenación. Al presentarse esta conversión a desoxihemoglobina, se genera una pérdida de señal T2* más rápida y en consecuencia una disminución en la intensidad de esta señal. Esto indica que la fMRI está basada tanto en la obtención de señales emitidas en la RM convencional y en condiciones basales, como también de las señales obtenidas durante la actividad neuronal. (21)

5.3 Utilidad Clínica

Los estudios por RM son capaces de integrar una gran serie de imágenes tomadas rápidamente las cuales se pueden obtener tanto con el paciente en reposo, como realizando diferentes actividades que desplazan la respuesta encefálica hacia dos o más estados bien definidos, por lo que varios cientos de datos pueden ser recolectados en una misma sesión mientras los sujetos realizan actividades diferentes, esto permite correlacionar las diferencias entre las variables de tiempo de distintas zonas identificando así aquellos lugares donde el cerebro muestra cambios, asociados con la función encefálica en estudio (6).

Esta secuencia de imágenes no es posible obtenerla mediante la resonancia magnética convencional debido a los fenómenos previamente descritos, por tal motivo es evidente que su utilidad va más allá de brindar únicamente una imagen si no que permite valorar de cierta manera un nivel metabólico cerebral, para ayudar a los especialistas en áreas de las neurociencias a determinar con mayor exactitud diversas alteraciones que pueden presentarse a nivel de los procesos encefálicos y las zonas afectadas e implicadas, como por ejemplo en la enfermedad de Parkinson, enfermedad en la que enfocaremos el uso de este recurso imagenológico más adelante.

La resonancia magnética se ha convertido en una herramienta con alta aceptación y uso en el área de la neurología, debido a su valor clínico, aportando en muchas áreas, incluidas las valoraciones pre-quirúrgicas por parte de la resonancia magnética funcional, ofreciendo la posibilidad de determinar la relación entre las áreas elocuentes y sus focos epilépticos. Esta técnica puede llegar a ser tan efectiva que combinada con pruebas como un electroencefalograma constituyen una nueva herramienta para el diagnóstico de la epilepsia y los trastornos del sueño, además aporta la posibilidad de conocer las áreas en isquémicas – de penumbra – que se presentan posterior a una ACV, como también información adicional acerca de estado metabólico del tejido cerebral amenazado, razón por la cual también tiene un papel predictivo posterior al evento y su recuperación(22).

5.3.1 Determinar la utilidad clínica

Durante la formación clínica del médico, se crece y se aprende observando, escuchando y aplicando la teoría a la práctica. Por ello seguramente durante muchas revistas, parciales y horas de estudio se observan términos importantes respecto a las pruebas diagnósticas realizadas en la práctica clínica, y seguramente habrán existido preguntas o discusiones acerca de términos como “Gold Standard” “especificidad” o “sensibilidad”, pero lo que no se entiende de fondo muchas veces es cómo se llega a establecer su utilidad diagnóstica y cómo se determina. Cuando hablamos de una prueba Gold Standard, hablamos de la prueba más importante para diagnosticar una enfermedad específica y que esté Gold Standard además será el mínimo rasero con el cual se empezarán a medir la utilidad de cada nueva prueba disponible para dicha patología, esto es muy importante, dado que este Gold Standard puede poner en estudio incluso nuevas pruebas que puedan superarla y convertirse en el nuevo Gold Standard lo que seguramente sería un gran beneficio para los pacientes. Aun así no es tan fácil como parece, determinar su utilidad dado que existen diversas variables a ser tenidas en cuenta a la hora de definir su utilidad práctica, como sucede con el sesgo que sin intención alguna se puede presentar entre pacientes con estadios tempranos vs estadios tardíos, por lo que se ha incluso propuesto incluir únicamente individuos con enfermedades graves o avanzadas, sin embargo puede resultar engañoso concluir cualquier utilidad de una prueba aplicada solamente a pacientes graves o con estadios avanzados y más si se observa desde el punto de vista de la prontitud en la medicina, sabiendo que los diagnósticos tempranos en muchos casos cambian radicalmente los pronósticos. Es por ello que para la adecuada discriminación diagnóstica se debe buscar lograr el mayor equilibrio entre el mejor de referencia al definir los pacientes con la enfermedad como de buscar la manera de abarcar todo el espectro de la enfermedad, un gran reto para una nueva prueba.

PRUEBA EN ESTUDIO	PRUEBA DE ORO ENFERMOS	PRUEBA DE ORO SANOS
Positivos	a = Número de individuos enfermos y positivos	b = Número de individuos sanos y positivos
Negativos	c = Número de individuos enfermos y negativos	d = Número de individuos sanos y negativos
	a + b = Total de positivos	c + d = Total de negativos
Sensibilidad = $\frac{a}{a + c}$ = Proporción de individuos con la enfermedad según la prueba de oro e identificados como positivos por la prueba en estudio. Especificidad = $\frac{d}{b + d}$ = Proporción de individuos sanos según la prueba de oro e identificados como negativos por la prueba en estudio. Valor predictivo de una prueba positiva = $\frac{a}{a + b}$ = Proporción de individuos con una prueba positiva que realmente tienen la enfermedad (medida con la prueba de oro). Valor predictivo de una prueba negativa = $\frac{d}{c + d}$ = Proporción de individuos con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad (medida con la prueba de oro).		

Tabla 2 cuadro 2x2 para valores finales de la prueba en estudio y fórmulas matemáticas para la obtención de los valores de Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo *Tomado de (23)

Así que cuando entramos en ese gran reto de probar algo novedoso, que genera expectativas ante una posible mejoría para lo que ya se tiene actualmente, claramente se empiezan diferentes estudios y análisis necesarios para determinar esa utilidad que pueda tener la nueva prueba la cual será medida claramente por su sensibilidad y su especificidad(23,24), pero aunque en varias ocasiones seguramente hemos escuchado estos términos, aún no se comprenden a cabalidad a que hacen referencia por lo que a continuación aclaró su contexto y significado en investigación:

SENSIBILIDAD:

Es el parámetro que permite identificar la capacidad de la prueba en estudio para identificar a aquellos pacientes que poseen determinada enfermedad, es decir, mide la capacidad de la prueba para detectar correctamente la enfermedad en diferentes pacientes (23,25).

ESPECIFICIDAD:

Es el parámetro que permite identificar de forma correcta a todos los pacientes sanos mediante la prueba en estudio, es decir que permite descartar la enfermedad en un paciente sano (23,24).

Lo primero que se debe tener en cuenta es que estos dos parámetros son netamente intrínsecos al desempeño de la prueba en estudio, es decir que son parámetros para calificar y cualificar determinada prueba, frente a la ya explicada previamente, prueba de oro (Gold standard), y de esa manera conocer su real aporte a cualquiera que sea la enfermedad. Es decir, la sensibilidad y especificidad son los jueces y determinantes de la eficacia de cualquier prueba en estudio, así que para obtener sus valores claramente se debe obtener los valores de la prueba en resultados de positivos y negativos, los cuales posteriormente pasarán a formar parte de la tabla 2x2 de resultados (tabla 2), donde gracias a unas ya determinadas fórmulas matemáticas se obtendrán los valores de sensibilidad y especificidad (23).

Sin embargo, como casi todo en medicina, estos parámetros terminan siendo un porcentaje determinado. Es decir: generalmente para que una prueba sea conocida como Gold Standard es por qué, por definición, ha obtenido un 100% de especificidad y sensibilidad, así como también las pruebas en estudio obtendrán un determinado porcentaje de efectividad, los cuales, comparados a dicha prueba de oro, permitirán determinar la utilidad y eficacia de la prueba en estudio. Lo anterior conlleva a entender que debe existir un método de estudio poblacional por el cual se obtengan muestras significativas de los resultados de una prueba y que posteriormente permitan determinar los valores (o porcentajes) para cada una de las ya nombradas anteriormente, medidas tradicionales del valor diagnóstico, es decir la especificidad y sensibilidad, las cuales se logran a través de estudios de casos y controles donde se escogen poblaciones sanas y enfermas, para poder obtener grupos estadísticamente significativos que permitan obtener resultados más confiables, aún teniendo en cuenta los diferentes sesgos que se pueden presentar a la hora de determinar la población (edad, sexo, raza, estadio de la enfermedad, etc), tratando de mitigarlo con grupos poblaciones más grandes y con menores sesgos o exclusiones de características en el grupo pacientes a estudiar(23,24).

5.3.4 Confirmar una prueba diagnóstica

Las pruebas diagnósticas, tiene el fin de escoger de manera óptima para el paciente, un dato confirmatorio que ofrezca seguridad al médico para el inicio de un manejo de base y/o a largo plazo, sin embargo esta confirmación ha debido tener elementos de sospecha previos que hayan generado la intención de solicitar dicha prueba diagnóstica, lo que también podría entenderse como la probabilidad pretest y la cual se basa en otro grupo de elementos como la anamnesis y el examen físico que junto a una adecuada práctica clínica y experiencia médica permita determinar en principio una posible entidad patológica(24).

Cuando la evaluación inicial (el pre test) supera el primer umbral o umbral diagnóstico gracias a un cuadro clínico específico y no existe la necesidad de solicitar pruebas adicionales y superando así el segundo umbral o umbral terapéutico, el médico podrá pasar directamente al manejo. Sin embargo en algunas ocasiones el pretest no supera el umbral terapéutico sin quedar tampoco por fuera del umbral diagnóstico, generando así una zona de incertidumbre (figura 4), por lo que es allí donde se necesita el apoyo de una prueba diagnóstica que permita una aproximación clínica para así poder crear un conjunto de hipótesis que ayude a determinar la entidad patológica tras superar el umbral diagnóstico y el umbral terapéutico exacto o necesario (25).



Figura 4 Gráfica de probabilidad médica según umbrales diagnósticos y terapéuticos.

Con lo anterior se entiende que ante las dudas clínicas y la posibilidad de descartar y despejar aquellas dudas mediante imágenes diagnósticas o pruebas de laboratorio, estas representan al final de la ecuación, una altísima utilidad en la práctica clínica. Definir previamente la utilidad diagnóstica de una prueba positiva se convierte en algo esencial antes de sacar conclusiones y tomar decisiones, ante los riesgos de un falso positivo, es allí donde aparecen los valores predictivos, buscando responder la inquietud sobre la probabilidad de que un paciente efectivamente esté enfermo tras obtener una prueba diagnóstica positiva.

Estos valores predictivos están fuertemente influenciados por la prevalencia de la enfermedad en la población bajo la cual el estudio que se realiza, es decir, que a mayor prevalencia de la enfermedad, mayor es el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo sería menor, lo que condiciona a estos valores para sacar conclusiones o extrapolar resultados dado que no siempre las características o prevalencia poblacional es la misma en los diferentes estudios. Es por ello que se ha buscado una manera de definir la probabilidad y utilidad de una prueba positiva de manera alterna, es decir, sin depender necesariamente de la prevalencia de la enfermedad, para lo cual se creó la razón de verosimilitud (*likelihood ratio* - *LR*), la cual es independiente de la prevalencia poblacional a una

enfermedad, y se puede estimar en base a parámetros de sensibilidad y especificidad como se muestra en la figura 5:

$$LR(+)=\frac{\text{Tasa de verdaderos positivos}}{\text{Tasas de falsos positivos}}=\frac{\text{Sensibilidad}}{1-\text{Especificidad}}$$

$$LR(-)=\frac{\text{Tasa de falsos negativos}}{\text{Tasa de verdaderos negativos}}=\frac{1-\text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Figura 5 Fórmulas matemáticas para la obtención del Likelihood ratio positivo y negativo para la estimación de la probabilidad post-test. *Tomado de (25)

Como vemos, existe un LR positivo y un LR negativo, los cuales representan interpretaciones clínicas distintas según los valores obtenidos en cada uno de estos (Tabla 3) que confirmara o eliminara una hipótesis diagnóstica, pero para llegar a ella mediante los resultados del LR, estos deberán ser graficados en el nomograma de Fagan (figura 6), donde combinado con la probabilidad pretest y donde gracias a la graduación de las líneas del nomograma, permite obtener al final una probabilidad post-test que al final del ejercicio será expresada en un porcentaje determinado, es decir que tras la aplicación del LR a una prueba diagnóstica positiva se podrá obtener una probabilidad post-test que aumentará o disminuirá la probabilidad de confirmar la sospecha diagnóstica infundada en el clínico, permitiendo así superar la zona de incertidumbre, favoreciendo la toma de decisiones al médico tratante de iniciar un manejo médico determinado o desechar dicha hipótesis diagnóstica(25).

LR positivo	LR negativo	Utilidad
10	<0,1	Altamente relevante
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,5-0,2	Regular
<2	> 0,5	Mala

Tabla 3 utilidad clínica de los valores de LR según su resultado positivo o negativo *tomado de (25).

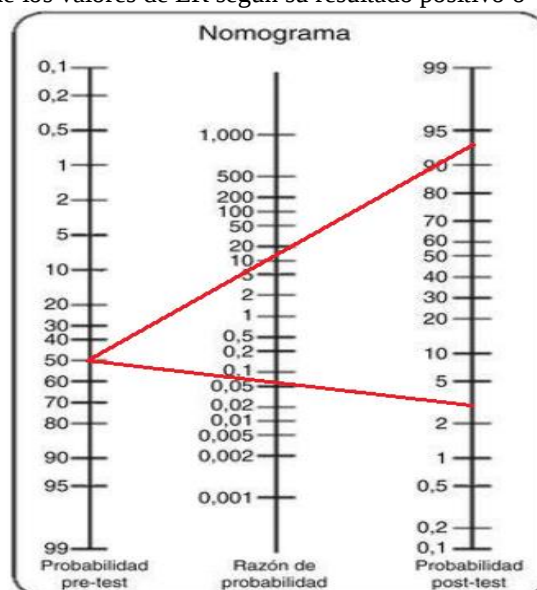


Figura 6 Nomograma de Fagan con valores de LR graficados al azar con valores de LR graficados al azar, encontrando la probabilidad pretest y post-test una vez puesto en práctica el ejercicio de razón de verosimilitud *tomado de (25)

6. Metodología

6.1. Tipo de estudio

Estado del arte

El estado del arte como estudio, es una modalidad de tipo cualitativo que se podría denominar como la “investigación de la investigación”. Puede describirse como un método que busca sintetizar e inventariar la información científica disponible de un determinado tema, revisando las diferentes fuentes y documentos, para posteriormente realizar un análisis profundo y reflexivo que permita al lector identificar la actualidad y profundidad del tema, pero que además sea un punto de trascendencia para la ciencia e investigadores(26).

6.2. Características de la Población

Mayores de 18 años, de ambos sexos, sin discriminar por raza ni por otras condiciones sociodemográficas

6.3. Características de los Artículos

- Idioma: Inglés o español
- Países: Cualquier País
- Tipo de Estudio: Estudios de pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas o metanálisis.

6.4. Variables

Se tuvieron en cuenta estudios en los cuales se describiera el uso, utilidad y mecanismo en cuanto al estudio de la resonancia magnética (RM) en pacientes quienes cursarán con la enfermedad de Parkinson y que hubieran entrado en estudios con resonancia RMf sin importar el objetivo bajo el cual se desarrolló la investigación, sino buscando el fin y la utilidad que tuvieron para los estudios y seguimientos en relación a la enfermedad

6.5. Estrategias de Búsqueda

Algoritmos de búsqueda: La búsqueda realizada se llevó a cabo con las palabras “MRI” “Functional magnetic resonance” “Parkinson” “uses” “resonancia magnética” “neurología” “uses” “ventajas”

Bases de datos: Para lograr extraer la información necesaria acerca de este tipo de estudios imagenológicos en el Parkinson se investigaron bases de datos como PubMed, Direct Science, Scielo y NCBI

Criterios de inclusión: Los criterios de inclusión fueron pacientes que presentaran enfermedad de Parkinson y que hubieran entrado en estudios con resonancia magnética sin importar el objetivo bajo el cual se desarrolló la investigación, artículos de texto completo que se presentarán en inglés o español y que fueran artículos a partir del año 2003

6.6. Otras estrategias de búsqueda

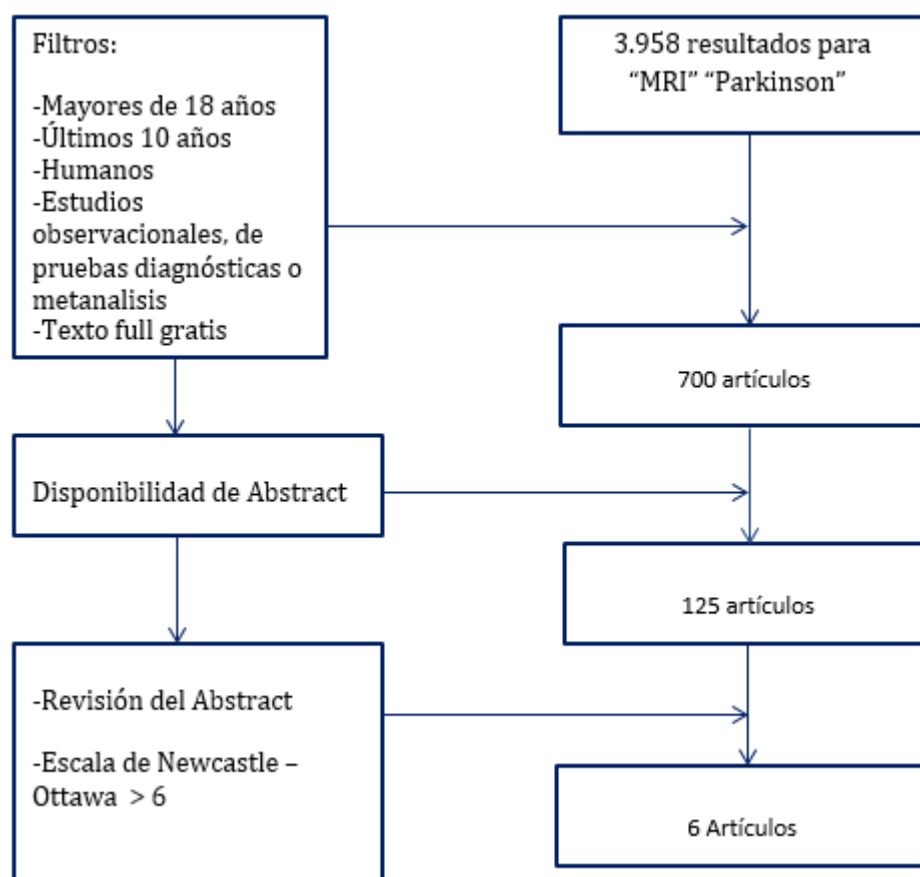
Se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados para incorporarlos si es necesario y se revisarían tesis que se encuentren en la biblioteca de la universidad

6.7. Técnica de recolección

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos mencionadas, con los términos pertinentes, revisando el contenido de los resúmenes de cada artículo por su autor. Los artículos que cumplían los criterios de inclusión, se seleccionaron y se recuperaron para ser analizados y saber si responden a los objetivos propuestos.

Para la selección de los artículos se utilizaron además los criterios de selección de la escala Ottawa-Newcastle (NOS) como fueron la definición adecuada para los casos, una muestra representativa de estos casos y la selección y definición de los controles como pacientes sanos, todo ello dado a que dentro del desarrollo y los resultados de la investigación, se analizaron algunos artículos de casos y controles para determinar sus valores operacionales y sacar conclusiones.

6.8. Flujograma



7. Consideraciones Éticas

Según el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 esta investigación se considera sin riesgo ya que utiliza datos documentales de carácter retrospectivo en los cuales no se han modificado datos respecto a variables biológicas, fisiológicas o sociológicas de los individuos estudiados.

8. Resultados y análisis

El 83,3%(n=5) fueron escritos en el idioma inglés y el resto en español, el 33,4%(n=2) fueron del Reino Unido y el resto cada uno en Chile, Corea del Sur, Estados Unidos y Austria. (Tabla 4)

Título	Base de datos	Año	Idioma	País	Tipo de estudio
Neuroimágenes en enfermedad de Parkinson: Rol de la resonancia magnética, el SPECT y PET	Pubmed	2016	Español	Chile	Descriptivo
The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T	Pubmed	2013	Inglés	Reino Unido	Analítico
Nigrosome 1 Detection at 3T MRI for the Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson Disease: Assessment of Diagnostic Accuracy and Agreement on Imaging Asymmetry and Clinical Laterality	Pubmed	2015	Inglés	Corea del Sur	Analítico
Magnetic resonance imaging as a potential biomarker for Parkinson's disease	Pubmed	2015	Inglés	U.S.A.	Analítico
Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD	Pubmed	2013	Inglés	Reino Unido	Analítico
Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease	Pubmed	2017	Inglés	Austria	Descriptivo

Tabla 4 características generales de los Artículos

8.1 Resultados

Para conocer la utilidad de este tipo de imágenes en el Parkinson cabe iniciar por el que posiblemente es uno de los ítems más interesantes al respecto como lo es el diagnóstico de la enfermedad, para lo cual no existe un patrón radiológico definido hasta el momento, puesto que la RM convencional no había podido describir cambios imagenológicos asociados a la enfermedad, de hecho, hasta el momento, no ha podido detectar alteraciones en las secuencias T1 y T2 clásicas, ni cambios sugestivos de la presencia de la enfermedad en el área mesencefálica correspondiente a la Sustancia Nigra en su pars compacta (lugar más afectado y donde se registra la pérdida de la producción dopaminérgica) (13) y que puedan estar asociados a los síntomas del parkinsonismo, por lo que su uso clínico en el diagnóstico era muy escaso, de hecho su mayor rendimiento y uso en esta patología en años anteriores era únicamente la de ayudar a descartar causas y/o alteraciones secundarias de tipo estructural que favorecieran la presencia de la enfermedad, como en el caso de los tumores, las alteraciones vasculares o las causas infecciosas, (Figura 7) así como también enfermedades de depósito de metales como en la enfermedad de Wilson, u otras causas de parkinsonismo secundario.

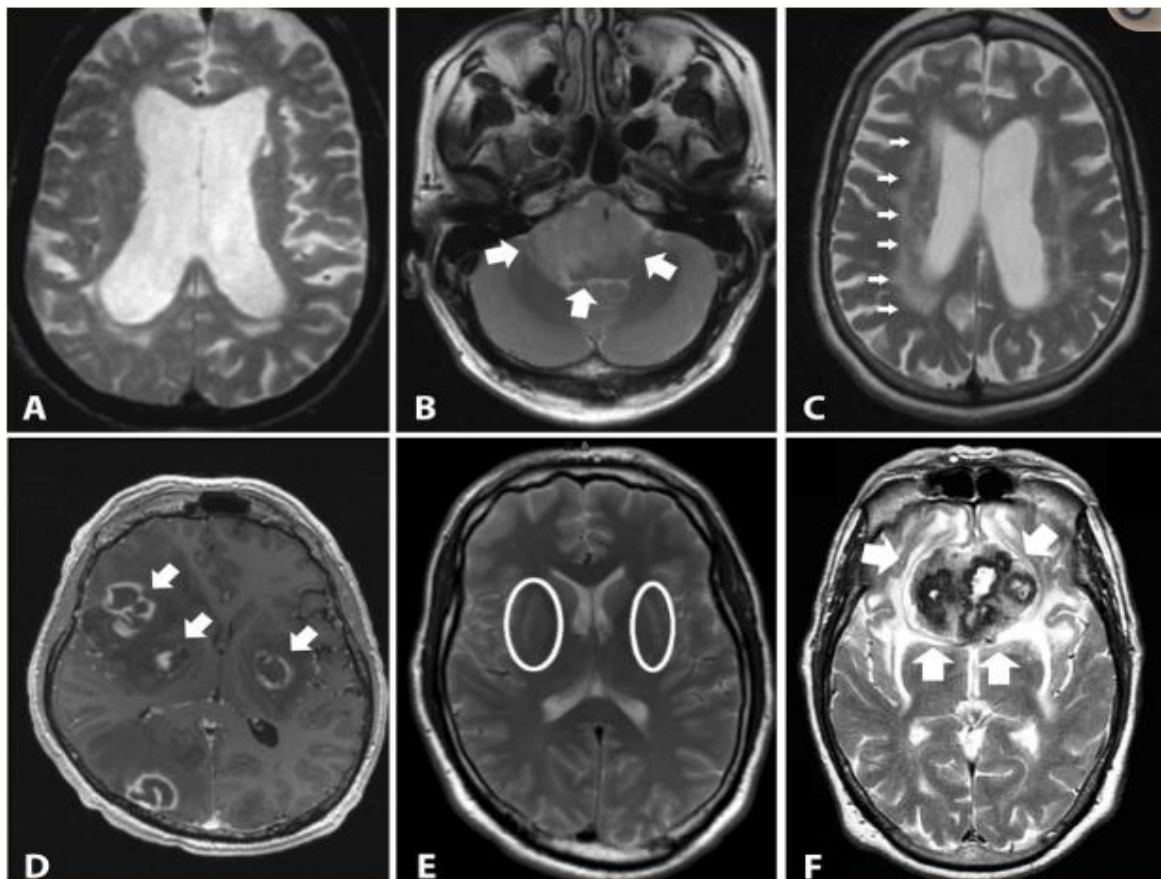


figura 7 IRM de alta resolución en diferentes entidades patológicas causantes de EP secundaria se puede observar A) Hidrocéfalo con ventrículos laterales dilatados B) Se observa Glioma, causando las veces de lesión ocupante tumoral, C) Leucoencefalopatía severa con múltiples lesiones de materia blanca, D) Toxoplasmosis diseminada a SNC con contraste mejorado que resalta las lesiones en ganglios basales, E) Lesión encefálica secundaria a hipoxia cerebral en ganglios basales, F) lesión ocupante de espacio tipo tumoral de tipo meningioma olfatorio, como se observan son diversas las causas que pueden causar la EP y que gracias a estas técnicas hoy en día se pueden identificar *Tomado de (27)

No obstante, en medios de todos los esfuerzos por avanzar, en la última época se están realizando estudios a partir de imágenes de mayor resolución o también conocidas como imágenes ponderadas de susceptibilidad, una técnica de RM que gracias a equipos con campos magnéticos de mayor intensidad a los normales de 0.5 y 1.0 Teslas, alcanzado hasta los 3 y 7 Teslas (13,28). Esto ha permitido obtener imágenes mucho más detalladas del encéfalo pero sobre todo de la región conocida como sustancia Nigra, logrando así obtener imágenes de la organización por grupos de las neuronas dopaminérgicas, los cuales ya habían sido descritos y denominados previamente como nigrosomas en estudios histopatológicos, y que gracias a esta nueva técnica ha sido posible obtener una nueva e importantísima imagen denominada como Nigrosoma 1, vista como una hiperdensidad dorsolateral (figura 8), y la cual ha sido descrita como la más importante puesto que presenta la mayor cantidad de cuerpos neuronales y de la cual se ha podido observar su ausencia en las imágenes de alta calidad en pacientes con EP como veremos en imágenes más adelante, una muestra la encontramos en un estudio clínico publicado en el año 2015 por el American Journal of neuroradiology, donde comparado con el diagnóstico clínico como Gold standard, se determinó que este estudio presenta unas altas tasas de efectividad tras la ausencia en la detección de esta área en la RM, logrando alcanzar una sensibilidad del 100 % con una especificidad del 84.6% y un valor predictivo positivo del 92.3% para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (29).

Con lo anterior podemos encontrar que la resonancia magnética tiene diversas funciones y aplicaciones en la EP, la primera, permitir evaluar los diferentes diagnósticos diferenciales que se presentan, su segunda función, la cual no es objeto de estudio en esta investigación, como también va a servir de ayuda para el seguimiento del desarrollo y progresión de la enfermedad permitiendo demostrar la utilidad terapéutica de aquellos métodos que buscan modular y retardar el avance de la patología (13,27)

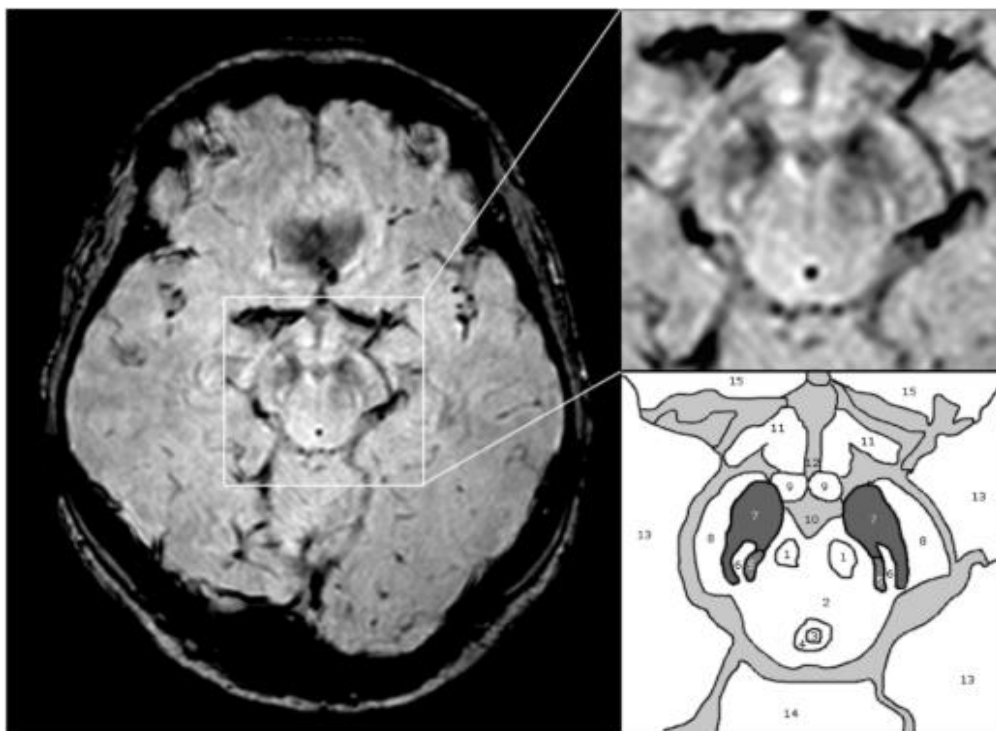


Figura 8(A) Se aprecia un plano completo en alta definición de la región mesencefálica Se aprecia un plano completo en alta definición de la región mesencefálica mediante imágenes de alta resolución (3

Teslas), con ampliación de la región mesencefálica y la organización espacial de las estructuras que se alojan allí.

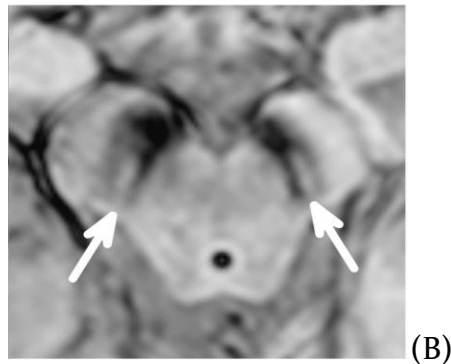


Figura 8. (B) Se aprecian las hiperdensidad en forma de cuña rodeada de una baja intensidad de señal denominada Nigrosoma 1 *Tomado de (31)

De hecho otros estudios también enfocados en la alteración de esta región dorso lateral y su relación con la EP, continúan demostrando la ausencia de esta en la totalidad de los pacientes cursando con la patología y aun cuando las muestras sean cortas se comprueba la alteración permanentemente como en el artículo de Blazejewska A. et Al (30). Donde lograron identificar detalladamente esta área encefálica tomada tanto en resonadores de 3 Teslas como en resonadores de 7 Teslas (figura 9). Se estudiaron un total 18 pacientes dentro de los cuales se encontraba un grupo con 10 pacientes enfermos y un segundo grupo de 8 pacientes sin presencia de la patología, logrando a la posterioridad que los neurorradiólogos pudiesen identificar correctamente a los 10 pacientes con la patología, aún sin conocer nada de su historia clínica previa, así como también lograron identificar a 7 de los 8 pacientes sanos, todo gracias a la alta calidad de las imágenes obtenidas (figura 10) que sumado a la correlación clínica que tiene con los pacientes enfermos y la alta cantidad de quienes presentan esta alteración radiológica, logrando en este estudio una sensibilidad de 100% y una especificidad del 87.5% con un valor predictivo positivo del 90.9%.

Por otro lado en un artículo publicado por Schwarz E. et Al también realizó un estudio entre la correlación de la ausencia de esta imagen radiológica con la enfermedad de Parkinson, reportando también unos resultados operacionales muy óptimos logrando una sensibilidad del 100%, especificidad del 95% y un valor predictivo positivo del 96%, confirmando una vez tener un alto

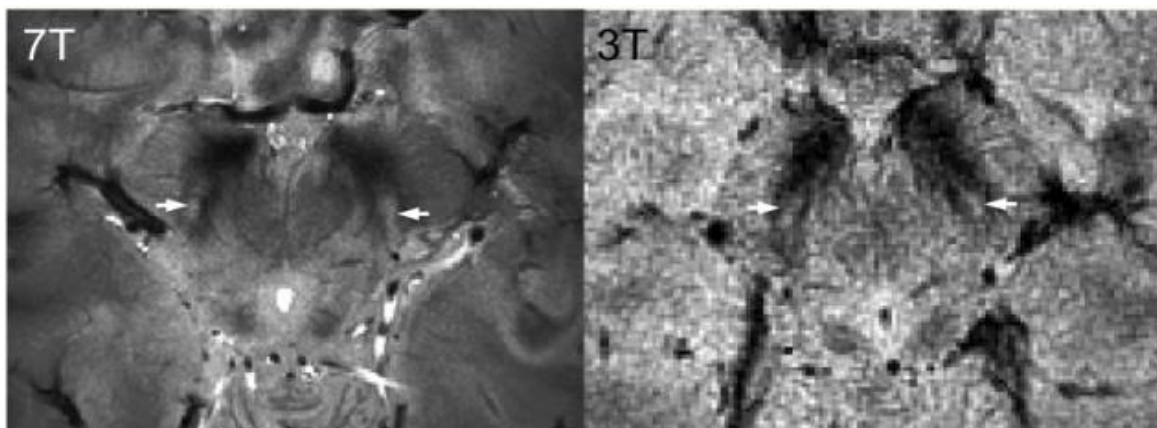


Figura 9 imágenes de la región hiperintensa dorso lateral conocida como Nigrosoma 1 (señaladas con flechas) tomadas en equipos de alta resolución, observando la imagen de 7 Teslas a la izquierda, y la imagen de 3 teslas a la derecha *Tomado de (30)

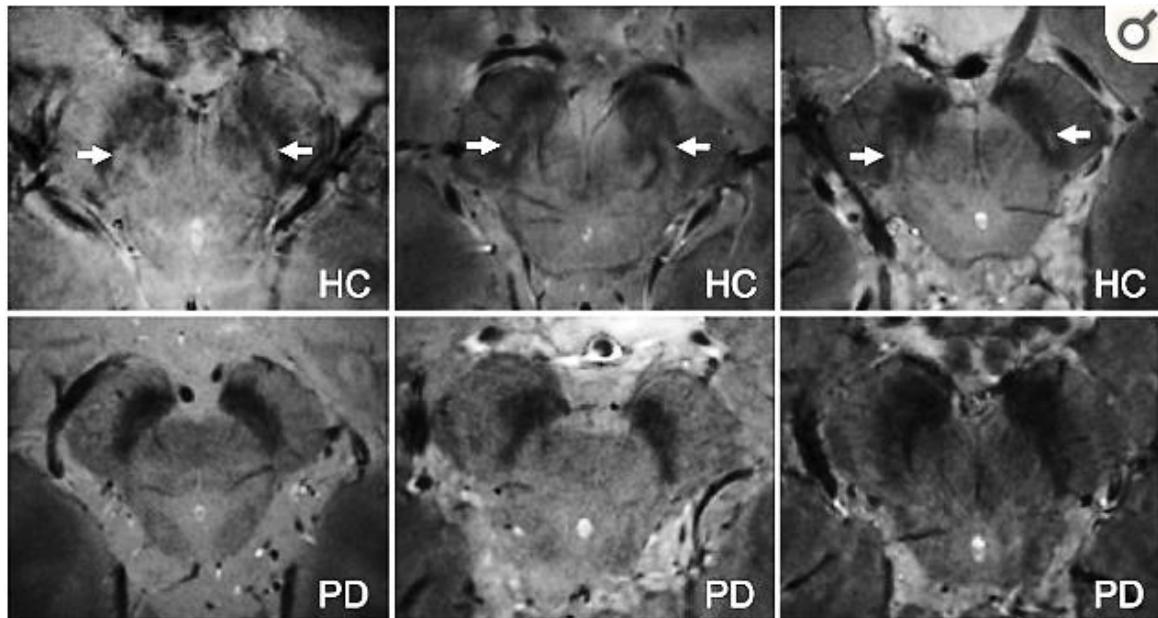


Figura 10 Diferencias imagenologicas en pacientes sanos vs enfermedad de Parkinson. Podemos ver en las tres imágenes superiores las áreas del Nigrosoma 1 señaladas por las flechas, imágenes correspondientes a pacientes sanos, vs las tres imágenes de abajo donde se evidencia la pérdida de esta hiperintensidad, estas imágenes corresponden a pacientes quienes cursan con la EP. *tomado de (30)

Esta nueva técnica al parecer podría mejorar de manera drástica la detección de la enfermedad en los pacientes con Parkinson, sin embargo se debe tener en cuenta que los estudios no están estandarizados por edad o estadio de la enfermedad y no se cuenta aún con los estudios suficientes para definir parámetros imagenológicos específicos según el avance de la enfermedad(29), por lo que este es uno de los puntos más importantes en los que se trabaja actualmente en neuroimágenes, todo esto, con el fin de poder poner en práctica de la manera más eficiente y segura posible este estudio para el diagnóstico temprano y su consecuente inicio de medicación, también de forma temprana que permita un cambio en el pronóstico y evolución de la enfermedad, sin embargo, cabe comprender que se debe tener muy claros los parámetros a utilizar y evaluar en estos estudios imagenológicos pues realmente puede ser una opción de estudio diagnóstico muy útil, que permitiría disminuir costos en otros estudios también diagnósticos pero más complejos y costosos, en tanto que equipos de resonadores existen en la actualidad en la gran mayoría de países y con unas adecuadas imágenes que confirmen la presencia de la patología podríamos entrar a tratar esta enfermedad desde etapas más tempranas que permitan mitigar a largo plazo los efectos devastadores desde el punto de vista de la dependencia de quienes cursan con esta patología.

9. Discusión

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación, se hizo mucho énfasis en la necesidad del diagnóstico temprano en una enfermedad que es crónica y que a largo plazo es de alto impacto social y familiar para quien la sufre por su dependencia permanente para el diario vivir, puesto que hasta hace unos años solo se contaba con la posibilidad de realizar el diagnóstico mediante la clínica del paciente sumado a los criterios del banco de cerebros del Reino Unido y finalmente se realizaba “confirmación” mediante la administración medicamentosa (Levodopa) para definir al paciente.

Sin embargo al no ser la única alteración del movimiento del SNC, en ocasiones se podía incurrir en un mal diagnóstico, tanto para Parkinson como para otras entidades sin un adecuado manejo, limitando así la confirmación diagnóstica a la histopatología, es decir, post-mortem.

Es por ello que en la actualidad se han realizado aún más esfuerzos y se han empleado las últimas herramientas que pueda ofrecer la tecnología para la profundización de los estudios tal como lo muestra la literatura, y en este caso en específico como se ha descrito durante la revisión, en el área de la resonancia magnética también se continúa avanzando y gracias a eso en la actualidad se cuenta con equipos más potentes, capaces de detectar estructuras anatómicas antes no visualizadas o visualizadas únicamente por histología, permitiendo así iniciar nuevos estudios en diferentes enfermedades, y claramente a nivel del Parkinson también se han realizado avances dentro de los cuales encontramos la reciente mejora en la visualización de la sustancia Nigra y el área mesencefálica con la posterior descripción del área conocida como Nigrosoma 1 y su posterior correlación respecto a su ausencia imagenológica y la presencia de la enfermedad de Parkinson, logrando obtener un altísimo rendimiento a nivel de pruebas operacionales al obtener una alta sensibilidad y una muy buena especificidad hasta lo que se lleva descrito en los diferentes estudios y hasta el momento, lo cual invita a continuar profundizando en esta investigación.

Lo anterior toma un mayor sentido cuando al revisar la literatura se observa que en la actualidad no existe un desarrollo o investigación científica a profundidad acerca de nuevos métodos diagnósticos para la enfermedad, se conocen otro tipo de pruebas como el SPECT y PET técnicas las cuales hacen parte de la medicina nuclear, y las cuales permiten el estudio de procesos neurobiológicos in-vivo y que permiten determinar la distribución de los radioligandos utilizados en la prueba, lo que permite obtener información tanto estructural como cinética sobre el área y la molécula en estudio(13), pero más allá de estas técnicas, hasta el momento no existen otros métodos diagnósticos en estudio que ayuden al médico en el diagnóstico oportuno de la enfermedad.

No obstante, aun cuando lo que se ha descrito anteriormente durante este trabajo de investigación suena bastante prometedor de cara al futuro, aún existen algunas falencias o vacíos como es la escasa cantidad de estudios disponibles y la cantidad de pacientes disponibles que se requieren para el desarrollo de una estandarización confiable, puesto que aún no ha logrado diferenciar la EP de otras entidades neurodegenerativas del SNC(28), es por ello que se hace imperiosa la necesidad de una mayor cantidad de estudios con alta evidencia que permita al clínico identificar de manera oportuna a los pacientes quienes cursan con la patología, y de esta manera poder iniciar el un manejo o tratamiento de manera más oportuna.

10. Conclusiones

-Las últimas imágenes por resonancia magnética obtenidas gracias a los equipos de alta resolución, han permitido la visualización de nuevas áreas encefálicas, entre ellas, el área conocida como sustancia Nigra, lugar de mayor implicación de la EP y la cual se ha descrito como ausente en todos aquellos pacientes cursando con la patología, logrando obtener una especificidad del 100% en todos los estudios reportados y una especificidad mínima del 84% y máxima del 95%, para esta prueba, lo que evidencia excelentes valores operacionales.

-A nivel mundial existe una gran interés sobre estas investigaciones y el avance que puede representar a nivel médico clínico, sin embargo las mayores investigaciones a nivel poblacional se encuentran en el Reino Unido, donde diferentes investigadores se han puesto en la labor de investigar el impacto clínico que puede representar a largo plazo este tipo de estudios imagenológicos.

-La tecnología en la actualidad ha permitido iniciar nuevos y diferentes estudios, incluso ampliar o profundizar en otros que se encontraban limitados y los estudios por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson así lo demuestran. Hoy en día la nueva tecnología es una gran ventaja y una excepcional oportunidad para estar a la vanguardia y actualizarse continuamente acerca de los últimos estudios enfocados a la Medicina, ampliando así nuestros conocimientos por un lado y por otro poniéndolos en práctica para beneficio de nuestros pacientes y la continua evolución del cuerpo médico.

11. Recomendaciones

- Para una adecuada clasificación y puesta en uso clínico se debe obtener una mayor evidencia poblacional que permita identificar patrones asociados a las diferentes etapas de la enfermedad y así poder actuar según lo que requiera el estadio del paciente, como también poder descartar de manera rápida y fácil esta entidad en caso de hacer parte de un diagnóstico diferencial.

- Debe lograr identificarse correctamente las diferentes entidades patológicas que actualmente son objeto de estudio a través de este método y en esta región mesencefálica en específico para así evitar al máximo posibles errores diagnósticos por parte del cuerpo médico.

- Deben crearse grupos de estudio o semilleros de investigación que puedan aportar nuevos conocimientos y fomenten el interés en más profesionales de la salud en actualizarse sobre estas nuevas opciones tecnológicas disponibles y los impactos clínicos positivos que generan en las diferentes patologías estudiadas con el fin de dar cumplimiento al juramento realizado acerca de primar siempre el bien del paciente.

- (1) ESPACIO PÁRKINSON. ESPACIO PÁRKINSON. 2017.
- (2) Mayo Clinic. Enfermedad de Parkinson. 2018; Available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/parkinsons-disease/diagnosis-treatment/drc-20376062>. Accessed 6 nov, 2018.
- (3) Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. Actualización En La Enfermedad De Parkinson. Revista Médica Clínica Las Condes 2016 May;27(3):363-379.
- (4) Delgado J. RM aplicaciones basicas. Revista CES Medicina 1994 Nov.;1(8):111-112.
- (5) Instituto Nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas. Resonancia Magnética, Imágenes Por (IRM). Enciclopedia Moderna 2013 Abril;10:2229.
- (6) Lopez P. Ciencia y naturaleza al alcance de la mano. Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” 2009 Oct.
- (7) Armony, Jorge L, Trejo-Martínez, David, Hernández. Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicación es en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología, Québec. 2012;4(2):36-50.
- (8) C. Nombela. Alteraciones cognitivas en la enfermedad de parkinson, Evaluacion de la plasticidad cerebral con resonancia magnética funcional. España: Universidad de Murcia; 2008.
- (9) Miranda C M, Cordovez M J, Galvez M M. Una nueva herramienta en imágenes por resonancia magnética para el diagnóstico en la enfermedad de Parkinson: visualización del Nigrosoma 1. Revista médica de Chile 2015 Nov 1.;143(11):1496-1497.
- (10) Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2016 Nov 1.;188(16):1157-1165.
- (11) Castro Toro A, Buriticá OF. Enfermedad de Parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. Acta Neurológica Colombiana 2014 Oct 1.;30(4):300-306.
- (12) UAM_ Biblioteca. Ganglios Basales y Conducta. Revista Mexicana de Neurociencia 2017 Nov.;18(6):74-86.
- (13) Juri C C, Wanner E V. Neuroimágenes En Enfermedad De Parkinson: Rol De La Resonancia Magnética, el SPECT y el PET. Revista Médica Clínica Las Condes 2016 May 1.;27(3):380-391.
- (14) Mantri S, Morley JF, Siderowf AD. The importance of preclinical diagnostics in Parkinson disease. Parkinsonism and Related Disorders 2018 Sep 11,.
- (15) Di Cauda C|, M.R. Enfermedad de Parkinson. Medicine 2011;10(73):4944-4951.
- (16) Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P, Chen N. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2015 Dec;59(16):16-52.
- (17) Cuervas A, Villegas R. Resonancia magnética con magnetos de 3 teslas. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2007.
- (18) Buxton RB. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). Reports on progress in physics. Physical Society (Great Britain) 2013 Sep;76(9):096601.
- (19) González-García C, Tudela P, Ruz M. Functional magnetic resonance imaging: a critical analysis of its technical, statistical and theoretical implications in human neuroscience. Revista de neurologia 2014 Apr 1.;58(7):318.
- (20) Uğurbil K. Magnetic Resonance Imaging at Ultrahigh Fields. 2014 Mar 25,.
- (21) Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. AJNR. American journal of neuroradiology 2013 Oct;34(10):1866-1872.
- (22) Auer T, Schwarcz A, Horváth RA, Barsi P, Janszky J. Functional magnetic resonance imaging in neurology. Ideggyogyaszati szemle 2008 Jan 30.;61(1-2):16.
- (23) Organizacion Panamerina de la Salud, (OPS). Como estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura medica. Revista Costarricense de Ciencias Médicas 1997 Sep 1.;18(3):70.
- (24) Sierra F. La sensibilidad y especificidad: entendiendo su origen y utilidad real... Rev Colombiana Gastroenterología 2003;3(18):180-182.
- (25) Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. Revista Argentina de Radiología 2016 Dec 1.;3(81):204-208.
- (26) Gomez M, Galeano C, Jaramillo D. El Estado Del Arte: Una Metodología De Investigación. Revista Colombiana de Ciencias Sociales 2015 Jun.;2(6):423-442.

- (27) Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017 Aug;124(8):915-964.
- (28) Tuite P. In-Depth Review: New Insights in Neuroimaging: Magnetic resonance imaging as a potential biomarker for Parkinson's disease. 2016.
- (29) Noh Y, Sung YH, Lee J, Kim EY. Nigrosome 1 Detection at 3T MRI for the Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson Disease: Assessment of Diagnostic Accuracy and Agreement on Imaging Asymmetry and Clinical Laterality. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2015 Nov;36(11):2010-2016.
- (30) Blazejewska A, Schwarz S, Pitiot A, Stephenson M, Lowe J, Bajaj N, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: Pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology* 2013 Aug 6;;81(6):534-540.
- (31) Stefan T Schwarz, Mohammed Afzal, Paul S Morgan, Nin Bajaj, Penny A Gowland, Dorothee P Auer. The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T. *PLoS One* 2014 Apr 1;;9(4):e93814.