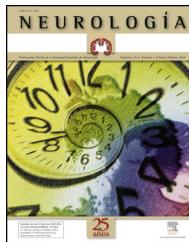




ELSEVIER  
DOYMA

# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## ORIGINAL

### Utilidad de la tomografía por emisión de fotón simple con $^{123}\text{I}$ loflupano en el diagnóstico del parkinsonismo relacionado con fármacos. Estudio prospectivo

J. Olivares Romero\* y A. Arjona Padillo

Neurólogo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 12 de marzo de 2012; aceptado el 30 de mayo de 2012

Accesible en línea el 12 de julio de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Parkinsonismo iatrogénico; Tomografía por emisión de foton simple con  $^{123}\text{I}$ loflupano; Parkinsonismo subclínico; Fármacos; Neurolépticos; Estudio prospectivo

#### Resumen

**Introducción:** El parkinsonismo relacionado con fármacos es una de las principales causas de parkinsonismo en nuestro entorno. La clínica suele desaparecer tras la retirada del fármaco, sin embargo puede persistir en un grupo de pacientes que presentan lo que se conoce como parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos y cuya identificación precoz es importante por las implicaciones pronósticas y terapéuticas. La prueba complementaria más utilizada para ello es la tomografía por emisión de fotón simple con  $^{123}\text{I}$ loflupano, también conocida como SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT. El objetivo de nuestro estudio es corroborar su utilidad para tal fin.

**Métodos:** Se diseñó un estudio prospectivo de pacientes con parkinsonismo relacionado con fármacos a los que, tras retirada del mismo y realización de SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT, se les siguió durante un mínimo de 6 meses. Los pacientes se catalogaron como parkinsonismo iatrogénico si había desaparecido la clínica o parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos si la misma persistía. Finalmente se comprobó la concordancia entre el diagnóstico clínico y los resultados del SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT.

**Resultados:** La muestra quedó constituida por 19 pacientes. El grupo terapéutico mayoritario fueron los neurolépticos. Para el diagnóstico de ambos subgrupos el SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT mostró una sensibilidad del 66,7%, una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%, un valor predictivo negativo del 86,7% y una razón de verosimilitud negativa de 0,33.

**Conclusiones:** Aunque es necesario comprobarlo con un número mayor de pacientes, el SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT es una técnica útil en el diagnóstico de parkinsonismo relacionado con fármacos ya que identifica con gran precisión a los enfermos.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [olivares.je@gmail.com](mailto:olivares.je@gmail.com) (J. Olivares Romero).

**KEYWORDS**

iatrogenic parkinsonism; Single-photon emission computed tomography with ioflupane ( $^{123}\text{I}$ ); Subclinical parkinsonism; Drugs; Neuroleptic agents; Prospective study

**Diagnostic accuracy of  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in diagnosing drug-induced parkinsonism: a prospective study****Abstract**

**Introduction:** Drug-induced parkinsonism is a major type of parkinsonism in our setting. Symptoms usually disappear after discontinuation of the drug. However, they may persist in patients with a variant known as subclinical drug-exacerbated parkinsonism; early identification of this entity has important prognostic and therapeutic implications. The most widely used complementary test in this diagnosis is single-photon emission computed tomography with ioflupane ( $^{123}\text{I}$ ), also known as  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT. The aim of our study is to verify its diagnostic accuracy.

**Methods:** We designed a prospective study of patients with drug-induced parkinsonism in which, after discontinuing the drug and undergoing a  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT scan, patients would be monitored for at least 6 months. Patients were categorised as having iatrogenic parkinsonism if symptoms disappeared, or as having subclinical drug-exacerbated parkinsonism if they persisted. Lastly, we verified concordance between the clinical diagnosis and results from the  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT scan.

**Results:** The sample included 19 patients. The most commonly prescribed drug class was neuroleptic agents. For the diagnosis of both subgroups,  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT showed a sensitivity of 66.7%, specificity and positive predictive value of 100%, a negative predictive value of 86.7%, and a negative likelihood ratio of 0.33.

**Conclusions:** Although the study needs to be repeated in a larger sample of patients,  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT is useful in the diagnosis of drug-induced parkinsonism since it is a very precise tool for identifying patients with that illness.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) es la segunda causa de parkinsonismo, tras la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), en los ancianos<sup>1</sup> y en la población general<sup>2,3</sup>, y la causa más frecuente de parkinsonismo secundario en el mundo occidental<sup>4</sup>. El término PIF resulta de la traducción del anglicismo *drug-induced parkinsonism* y es el utilizado habitualmente en las publicaciones españolas sobre el tema, sin embargo, en este trabajo, se ha decidido sustituirlo por el de parkinsonismo relacionado con fármacos (PRF). Creemos que el término *relacionado* define mejor a este grupo de pacientes ya que expresa conexión o correspondencia del fármaco con la situación clínica sin otorgarle implicaciones etiológicas.

El PRF es secundario al consumo de un amplio número de sustancias, entre las que destacan los bloqueantes dopamínergicos (neurolepticos y benzamidas) y, en menor medida, los antidepresivos y los bloqueantes de los canales del calcio<sup>4–7</sup>. También se han descrito síntomas parkinsonianos con fármacos tan variados como la amiodarona<sup>8</sup>, el valproato<sup>9,10</sup>, el litio<sup>11</sup> o la trimetacidina<sup>12</sup>. Los síntomas parkinsonianos inducidos por fármacos desaparecen en un período de tiempo que no suele superar los 6 meses tras la retirada del fármaco<sup>6,7,13</sup>, sin embargo existe un grupo de pacientes en los que la sintomatología persiste y que oscila entre el 10 y el 48%<sup>2,4,5,7,14–16</sup>. A estos se les considera como sujetos con un parkinsonismo latente que ha sido puesto de manifiesto por el consumo de fármacos y se les denomina parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos (PSEF). Buena parte de ellos terminan siendo diagnosticados de EPI<sup>7</sup>. Algunos estudios han comprobado que este grupo, además de la retirada del fármaco, se beneficia del tratamiento con levodopas<sup>8,17</sup>, por lo que su identificación precoz es importante. Desgraciadamente, la similitud

clínica existente entre un parkinsonismo iatrogénico puro (PY) y un parkinsonismo neurodegenerativo<sup>8,18–20</sup>, incluido el PSEF, dificulta la identificación solo con aquella, por lo que, en muchas ocasiones, se hace necesario recurrir a pruebas complementarias para establecer el diagnóstico.

En la actualidad, la tomografía por emisión de fotón simple con  $^{123}\text{I}$ loflupano, también conocida como SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT o DaT-SCAN, es la prueba de referencia para el diagnóstico diferencial entre PRF y otros parkinsonismos neurodegenerativos<sup>8,18,19,21–23</sup>. El PY aparece como consecuencia del bloqueo que los fármacos provocan en los receptores dopamínergicos, sin que la vía estriatonigrica se vea afectada y, por tanto, sin que se altere la captación del radiotrazador<sup>17–19,24–26</sup>. Por el contrario, los parkinsonismos neurodegenerativos, incluido el PSEF, sufren alteración en la captación del radiotrazador<sup>17–19</sup>.

En la búsqueda bibliográfica realizada, el total de pacientes con PRF y SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT a los que se les ha realizado seguimiento clínico es escaso<sup>8,17,22,25,27</sup> y en muy pocos se ofrecen datos sobre la validez y la seguridad de esta técnica diagnóstica<sup>22,25,27</sup>. Dichos hallazgos constituyeron el estímulo básico para el diseño de este estudio cuyo objetivo principal es comprobar la utilidad del SPECT [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT para la identificación precoz de los pacientes con PY o con PSEF en el contexto de un PRF. Como objetivo secundario se comparan las características clínicas de ambos subgrupos.

## Pacientes y métodos

Para la implementación de los objetivos propuestos se diseñó un estudio prospectivo y ciego, aprobado por el comité ético del Hospital Torrecárdenas de Almería, en el que se incluyeron pacientes, derivados desde consulta general de Neurología, que cumplían los siguientes criterios:

- Mayores de edad.
- Con síndrome parkinsoniano no filiado, definiéndose el mismo como la presencia de bradicinesia y, al menos, una de las siguientes características clínicas: temblor de reposo entre 4-6 Hz y/o rigidez extrapiramidal.
- En tratamiento con fármacos potencialmente parkinsonizantes.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios:

- Historia o clínica de parkinsonismo previa al inicio del tratamiento con el fármaco potencialmente parkinsonizante.
- Datos de deterioro cognitivo de inicio simultáneo o con menos de un año de diferencia de la clínica parkinsoniana.
- Neuroimagen (TC y/o RM) con lesiones que pudieran justificar el parkinsonismo.
- Datos exploratorios muy indicativos de parkinsonismo no farmacológico: oftalmoparesia, síndrome seudobulbar, focalidad cortical, disautonomía sintomática no explicable por otras causas, historia de caídas recurrentes y precoces.
- Imposibilidad de supresión del fármaco potencialmente parkinsonizante.
- Todos aquellos que el experto en trastornos del movimiento consideró que no cumplían criterios de inclusión.

Los pacientes incluidos, una vez rubricado el consentimiento informado, fueron evaluados por el investigador principal (neuroólogo con varios años de experiencia como responsable de la unidad de trastornos del movimiento de un hospital de tercer nivel) mediante la subescala motora de la UPDRS (*United Parkinson's Disease Rating Scale*). Se suspendió el fármaco parkinsonizante, se les solicitó estudio de neuroimagen funcional (mediante SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT) y estructural (mediante tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM]) y se les citó, en un plazo mínimo de 6 meses, para reevaluación clínica. Esta reevaluación fue realizada por el mismo investigador mediante la subescala motora de la UPDRS. Los pacientes en los que había desaparecido el síndrome parkinsoniano se catalogaron como PY, mientras que los pacientes que seguían presentando dicho síndrome fueron catalogados como PSEF. El *gold standard* diagnóstico, por tanto, fue la evaluación clínica realizada por el experto en trastornos del movimiento. Una vez que el paciente fue clasificado en uno u otro grupo, dicho experto comprobó el resultado del SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT y su concordancia con el diagnóstico clínico o de referencia.

La metodología empleada para la realización del SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT se ajustó al protocolo del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Torrecárdenas: inyección de la dosis estándar de [<sup>123</sup>I]FP-CIT, realización del SPECT cerebral a las 3 h, adquisición de 64 cortes de 30 s por corte con matriz de 128 × 128, valoración subjetiva por parte de 2 médicos nucleares del patrón e intensidad de captación y comparación con el patrón de la normalidad (maníquí obtenido cuando el servicio comenzó la técnica en el 2004); no se realizó análisis semicuantitativo de las imágenes.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas con una tabla de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas han sido descritas por los estadísticos media, desviación estándar, mediana, intervalo de confianza

y rango de los grupos formados por la variable diagnóstico final.

Para el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud (RsV) se definieron los siguientes supuestos:

- VP: diagnóstico clínico de PSEF y alteración en captación vía estriado-nígrica.
- VN: diagnóstico clínico de PY y no alteración en captación vía estriado-nígrica.
- FP: diagnóstico clínico de PY y alteración en captación de vía estriado-nígrica.
- FN: diagnóstico clínico de PSEF y no alteración en vía estriado-nígrica.

## Resultados

Entre el año 2008 y el 2011 se seleccionaron 28 pacientes, de los cuales se excluyeron 9 (32%) por distintos motivos: 3 por negativa a realizarse SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT, 2 por abandono del estudio y los 4 restantes por presentar lesiones en RM y/o TC craneal (vasculares) capaces de justificar la clínica parkinsoniana. Finalmente, la muestra resultante para los cálculos estadísticos quedó compuesta por 19 pacientes cuyas características demográficas, clínicas y los resultados del SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT se detallan en la [tabla 1](#).

La edad media de la muestra es de 71,6 (DE 10,1) años con un rango de 47 a 86 años, siendo el 53% mujeres. El grupo terapéutico mayoritario fueron los neurolepticos (39%) aunque el fármaco parkinsonizante más frecuentemente implicado fue la cleboprida (26%). El 31,5% resultó con diagnóstico clínico final de PSEF. La media de seguimiento clínico fue de 16 (DE 8,8) meses con un rango de 6 a 34 meses.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y RsV obtenidos en este estudio para el diagnóstico de PRF mediante SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT se detallan en la [tabla 2](#).

Las características clínicas de los subgrupos obtenidos tras el seguimiento clínico se muestran en la [tabla 3](#).

## Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que, en el PRF, el SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT detecta con gran precisión a los enfermos (especificidad del 100% [96,1-100]) y justifica el seguimiento evolutivo del paciente, en el caso de resultar patológico, por la gran probabilidad de que padezca un parkinsonismo neurodegenerativo (valor predictivo positivo del 100% [87,5-100]). La sensibilidad no es muy alta (66,7% [20,6-100]) debido a la existencia de 2 falsos negativos, uno de los cuales pudiera ser atribuible a la toma de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por el paciente en el momento de la realización del SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT. Mediante competición selectiva, los ISRS pueden inhibir la captación de ioflupano por lo que este estaría disponible en mayor cantidad para unirse al DaT y, por tanto, presentar una mayor probabilidad de obtener imágenes con menor afectación en casos de parkinsonismos degenerativos<sup>28,29</sup>.

**Tabla 1** Datos clínico-demográficos y resultados de la tomografía por emisión de fotón simple con <sup>123</sup>Ioflupano de pacientes con parkinsonismo relacionado con fármacos

Edad	Sexo	Fármaco relacionado con parkinsonismo	Comorbilidad	Tiempo seguimiento (en meses)	UPDRS III		Diagnóstico final	SPECT FP-CIT	Diagnóstico final/SPECT FP-CIT
					INI	FIN			
82	M	Cinaricina	TCL	26	22	22	PSEF	Patológico	VP
75	M	Cleboprida	Alteración anímica	24	39	52	PSEF	Patológico	VP
56	H	Cinitaprida	Alteración anímica	27	13	25	PSEF	Patológico	VP
86	M	Sulpiride + trimetacidina		17	24	11	PSEF	Patológico	VP
79	H	Flupentixol	Alteración anímica	14	28	11	PSEF	Normal	FN
79	M	Trimetacidina	Alteración anímica	15	25	18	PSEF	Normal	FN
81	H	Cleboprida	DTA	12	17	3	PY	Normal	VN
79	M	Cleboprida	Alteración anímica	16	41	0	PY	Normal	VN
70	H	Sulpiride		7	20	0	PY	Normal	VN
47	H	Ziprasidona/ pimocida	DFT	7	15	3	PY	Normal	VN
74	H	Risperidona	Alteración anímica	17	18	0	PY	Normal	VN
74	M	Clebopride + trimetacidina	Alteración anímica	6	9	0	PY	Normal	VN
70	M	Sulpirida		10	21	4	PY	Normal	VN
74	M	Cleboprida	Alteración anímica	9	19	2	PY	Normal	VN
58	H	Valproato + levomepromacina		6	23	0	PY	Normal	VN
69	M	Valpromida	Alteración anímica	10	27	3	PY	Normal	VN
75	M	Cleboprida	Alteración anímica	15	43	7	PY/TE	Normal	VN
75	H	Sulpirida	TCL	33	41	2	PY/TE	Normal	VN
58	H	Olanzapina		34	26	7	PY/TE	Normal	VN

Es necesario tener en cuenta que los resultados obtenidos pueden verse condicionados por la baja prevalencia del problema médico abordado (en torno al 2-3%), por lo que lo correcto sería interpretarlos en función de las razones de probabilidad, estadísticos que no se ven afectados

por la prevalencia. En nuestro estudio, la ausencia de falsos positivos hace que la especificidad sea del 100% y, consecuentemente, que el cociente de la razón de verosimilitud positiva (sensibilidad/1-especificidad) sea imposible de calcular por tener 0 como denominador. La razón de

**Tabla 2** Datos de fiabilidad y seguridad (intervalo de confianza al 95%) de la tomografía por emisión de fotón simple con <sup>123</sup>Ioflupano en el diagnóstico de parkinsonismo relacionado con fármacos en estudios de seguimiento clínico

	n	S	E	VPP	VPN	RVP	RVN
Nuestro estudio	19	66,7% (20,6–100)	100% (96,1–100)	100% (87,5–100)	86,7% (66,1–100)	NC	0,33 (0,11–1,03)
Vlaar et al. <sup>22</sup>	5	80%	100%	100%	15%	—	—
Booij et al. <sup>25</sup>	3	—	—	100%	92%	—	—
Jennings et al. <sup>27</sup>	1	96%	80%	—	—	—	—

E: especificidad; n: número de pacientes con PRF; NC: no calculable al ser la E del 100%; RVN: razón de verosimilitud negativa; RVP: razón de verosimilitud positiva; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 3** Características clínicas de pacientes con parkinsonismo relacionado con fármacos

Diagnóstico	Bradicinesia	Rigidez	Temblor	Reflejos de reequilibración	Simetría
PSEF	+++	++	-	Alterados	Sí
PSEF	++	+	+++	Alterados	No
PSEF	++	+	++	Normales	No
PSEF	++	++	++	Normales	No
PSEF	++	++	-	Normales	Sí
PSEF	+++	+	+	Alterados	Sí
PY	++	+	+++	Alterados	Sí
PY	+	+	+	Normales	Sí
PY	++	+	+	Normales	No
PY	++	+	-	Normales	No
PY	++	+	+/++	Normales	No
PY	++	+	++	Normales	No
PY	++	+	++	Alterados	No
PY	++	+	+	Normales	Sí
PY	++	+/++	+	Normales	No
PY	+/++	+	+/++	Normales	No
PY	+	+	++	Normales	No
PY	+/++	++	-	Normales	Sí
PY	++	+	+/++	Alterados	Sí

PSEF; parkinsonismo subclínico exacerbado por fármacos; PY: parkinsonismo iatrogénico: +: leve; ++: moderado; +++: severo.

verosimilitud negativa es de 0,33, lo que significa que la probabilidad de que la prueba sea negativa es, aproximadamente, 3 veces mayor en los sanos que en los enfermos.

En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado estudios de seguimiento con un diseño igual al nuestro, aunque sí parecido.<sup>22,25,27</sup> En todos ellos se parte de pacientes con un síndrome parkinsoniano no clasificado, a los que se les realizó SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT basal y en los que se llegó a un diagnóstico clínico *gold standard* tras el período de seguimiento. Muy pocos de esos pacientes quedaron finalmente catalogados como PRF, de ahí que su número sea menor que el nuestro (tabla 2). De cualquier forma, los resultados que hemos obtenido se aproximan a los suyos (tabla 2). En la publicación de Vlaar et al.<sup>22</sup> se siguió durante una media de 18 meses a 248 pacientes; se llegó a un diagnóstico clínico en 223, de los cuales 127 resultaron ser EPI y 5 PRF; el SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT fue capaz de identificar a aquellos frente a estos con una especificidad del 100%. En la serie de Booij et al.<sup>25</sup> se siguió a 33 pacientes durante varios años; de los 19 casos en los que el resultado del SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT basal fue normal, 3 terminaron diagnosticándose de PRF, mientras que ninguno de los 22 que presentaban alteración en captación de radiotrazador recibió este diagnóstico. Finalmente, Jennings et al.<sup>27</sup> siguieron durante 6 meses a 35 pacientes; 10 de ellos se clasificaron al final como síndrome no parkinsoniano y solo uno como PRF; el SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT identificó con gran precisión a los síndromes no parkinsonianos. Otros estudios prospectivos<sup>8,17</sup> difieren de nuestro diseño y no ofrecen información sobre la validez y seguridad de esta técnica diagnóstica en el PRF. No obstante, de su lectura puede deducirse que los pacientes con PRF y SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT normal mejoran significativamente tras la retirada del fármaco<sup>8</sup>, no responden a levodopaterapia<sup>17</sup> y los hallazgos en neuroimagen funcional no se modifican tras el seguimiento<sup>17</sup>; por el contrario, los que presentan un SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT basal anormal mejoran

con tratamiento antiparkinsoniano<sup>8,17</sup> y la captación en la vía estriatonigrica se reduce tras el seguimiento<sup>17</sup>.

Al analizar las características clínicas de los subgrupos obtenidos tras el seguimiento clínico (tabla 3) no se observaron diferencias significativas en cuanto a presencia de bradicinesia, rigidez, temblor o simetría de los síntomas entre el grupo PY y el grupo PSEF, si bien se aprecia cierta tendencia a un mayor grado de severidad de la bradicinesia en estos últimos. El hallazgo de alteración en los reflejos posturales es más frecuente en el subgrupo PSEF (50%) que en el de PY (23%), aunque esta diferencia tampoco alcanza la significación estadística (test de Fisher 0,21). En la actualidad no hay una opinión unánime sobre el tema ya que mientras que algunos estudios han encontrado diferencias entre los PY y los parkinsonismos degenerativos (simetría clínica y presencia de discinesias buco-linguo-masticatorias en los primeros frente a los segundos)<sup>19,30</sup> en otros, al igual que en el nuestro, no se ha podido comprobar dicha diferenciación<sup>8,18</sup>.

En el grupo de PSEF el porcentaje de alteración anímica asociada fue mayor que el observado en el PY (66,6 frente a 46,1). Esta diferencia no es estadísticamente significativa (test de Fisher 0,28), pero debería otorgársele un valor clínico ya que se aproxima a los resultados de otros estudios en los que se establece asociación entre depresión y riesgo de desarrollo de EPI<sup>31,32</sup>.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es su reducido tamaño muestral cuyas causas fueron el elevado porcentaje de excluidos y, sobre todo, la dificultad que supuso la selección de los pacientes. Los criterios de exclusión establecidos fueron muy restrictivos, aunque, por otro lado, absolutamente necesarios para el correcto desarrollo del estudio. El más limitante fue el derivado de la imposibilidad de suspender el fármaco, ya que el grupo terapéutico más frecuentemente implicado en la producción de parkinsonismo fue el de los neurolépticos.

En un buen número de pacientes seleccionables no pudo suprimirse el neuroléptico, bien por indicación facultativa, bien por el miedo que el propio individuo y la familia experimentaban ante la idea de una reaparición o agravamiento de la sintomatología psiquiátrica.

Además, el tiempo de seguimiento clínico podría considerarse insuficiente ya que se estableció en un mínimo de 6 meses cuando existen publicaciones en las que se ha comprobado que hasta en un 7% de pacientes aparentemente curados la sintomatología parkinsoniana puede reaparecer al cabo de un año<sup>16</sup>. Solo a 7 de los 19 pacientes incluidos en nuestro estudio se les siguió por debajo de los 12 meses, estando 3 de ellos completamente asintomáticos (UPDRS III de 0) y los otros 4 «funcionalmente» asintomáticos (la puntuación UPDRS III obtenida no está originada por sintomatología parkinsoniana sino por dispraxia y anhedonia) en el momento de la evaluación (tabla 1).

La otra gran limitación es que el diagnóstico de referencia establecido fue la valoración clínica del investigador principal. Para los casos de PY el seguimiento clínico evolutivo puede asumirse como *gold standard*, ya que no hay criterios diagnósticos establecidos, sin embargo en los PSEF solo el diagnóstico anatopatológico podría ser definitivo.

La conclusión final es que, aunque sea necesario comprobarlo con un número mayor de pacientes, el SPECT [<sup>123</sup>I]FP-CIT es una técnica útil en el diagnóstico de PRF ya que confirma la existencia de enfermedad cuando su resultado sea anormal (excelente especificidad y VPP). Obviamente, en términos de eficiencia podría no ser aconsejable realizarla en todos los pacientes sino solo en aquellos en los que la exploración clínica oriente hacia un PSEF (presencia de asimetría y/o alteración de reflejos posturales).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Manuel Guerrero Ortiz, José Ramón Gómez Fuentes y Luis Bañuelos Andrió (médicos nucleares del complejo hospitalario Torrecárdenas). A Pablo Garrido Fernández (metodólogo).

## Bibliografía

- Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *J Postgrad Med.* 2009;85:322–6.
- Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:759–71.
- Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:431–5.
- López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29:105–18.
- Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord.* 2011;26:2226–31.
- Gershman OS. Drug-induced parkinsonism in the aged. *Recognition and prevention.* *Drugs Aging.* 1994;5:127–32.
- Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc JL, Blin O. Drug-induced Parkinson syndromes. *Therapie.* 2004;59:105–12.
- Hambje AS, Vervaet A, Dethy S. SPECT FP-CIT. in clinically inconclusive Parkinsonian syndrome during amiodarone treatment: a study with follow-up. *Nucl Med Commun.* 2010;31: 583–9.
- Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: a comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:405–12.
- Jamora D, Lim SH, Pan A, Tan L, Tan EK. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord.* 2007;22:130–3.
- Ghadirian AM, Annable L, Bélanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:22–8.
- Marti Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie.* 2005;60:419–22.
- Shannon KM. Trastornos del movimiento. En: Bradley, W.G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., Jankovic, J., editores., *Neurología, clínica.*, IV, ed., Madrid, 2004. p. 2105–52.
- Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmacovigilance. *Rev Neurol (Paris).* 1994;150:757–62.
- Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet.* 1984;2:1082–3.
- Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord.* 2009;24:2249–53.
- Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, Pasquin I, Steinmayr M, Moretto G, et al. Clinical and [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism. *J Neurol.* 2009;256:910–5.
- Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [<sup>123</sup>I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:510–4.
- Díaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, García-Solis D, Escobar-Delgado T, Mir P. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:556–64.
- Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord.* 2008;23:401–4.
- Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:5–12.
- Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 2008;59:258–66.
- Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodríguez F, Roca Bielsa I, Milà M, Aguadé Bruix S, Castell Conesa J. Differential diagnosis of parkinsonism using dopamine transporters brain SPECT. *Med Clin (Barc).* 2004;122:325–8.
- Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB, et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res.* 2001;47:59–67.
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:266–72.

26. Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord*. 2003;18 (Suppl. 7):S28–33.
27. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol*. 2004;61:1224–9.
28. Win de MM, Habraken JB, Reneman L, van den BW, den Heeten GJ, Booij J. Validation of <sup>123</sup> beta CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:996–1005.
29. Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with <sup>123</sup> I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med*. 2007;48:359–66.
30. Tinazzi M, Ottaviani S, Isaias IU, Pasquin I, Steinmayr M, Vampini C, et al. [123I] FP-CIT SPET imaging in drug-induced Parkinsonism. *Mov Disord*. 2008;23:1825–9.
31. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58:1501–4.
32. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*. 2003;18:414–8.