



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Aportación de la imagen dopaminérgica en pacientes con parkinsonismo. Perspectiva desde la consulta de Neurología



Alberto Martínez Lorca<sup>a,\*</sup>, Manuela Martínez-Lorca<sup>b</sup>, Juan José Criado Alvarez<sup>c,d</sup> y María Dolores Cabañas Armesilla<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Psicología, Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería, Universidad de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina (Toledo), España

<sup>c</sup> Centro de Salud de La Puebla Nueva, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina (Toledo), España

<sup>d</sup> Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería, Universidad de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina (Toledo), España

<sup>e</sup> Departamento de Anatomía y Embriología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 10 de enero de 2018; aceptado el 29 de junio de 2018

Disponible en Internet el 25 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson;  
Receptores dopaminérgicos;  
Diagnóstico diferencial

**Resumen** La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. La causa de la EP sigue siendo desconocida, pero se atribuye a complejas interacciones genéticas y a factores ambientales.

El diagnóstico precoz y preciso en pacientes con parkinsonismo es importante ya que incide en el correcto pronóstico y tratamiento, lo que mejora el manejo de los pacientes.

Si bien se pueden utilizar diferentes técnicas de imagen, desde la medicina nuclear se utilizan los radiofármacos de SPECT, que se unen a la proteína transportadora activa de dopamina asociada a la membrana presináptica estriatal, que está involucrada en la recaptación de dopamina desde las sinapsis hacia las neuronas presinápticas.

Por tanto, los estudios de imágenes dopaminérgicas pueden ayudar con el diagnóstico de parkinsonismo vascular así como a diferenciar la EP idiopática temprana del parkinsonismo inducido por fármacos.

Por otro lado, también se pueden utilizar las imágenes del receptor D2 postsináptico, que son útiles para diferenciar la EP de los parkinsonismos atípicos.

Finalmente, el uso de estas técnicas de imagen del transportador de dopamina pueden ayudar a diferenciar entre los trastornos presinápticos por deficiencia de dopamina, en particular la EP,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albertoml85@yahoo.es](mailto:albertoml85@yahoo.es) (A. Martínez Lorca).

y las afecciones no asociadas con la pérdida presináptica de dopamina, que incluyen temblor esencial, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos.

© 2018 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Parkinson's disease;  
Dopamine receptors;  
Differential diagnosis

## Contribution of the dopaminergic image in patients with parkinsonism. Perspective from the Neurology consultation

**Abstract** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. The cause of PE remains unknown, but is attributed to complex genetic interactions and environmental factors.

Early and accurate diagnosis in patients with parkinsonism is important since it affects the correct prognosis and treatment, improving the management of patients

Although different imaging techniques can be used from nuclear medicine, SPECT radiopharmaceuticals are used that bind to the active dopamine transporter protein associated with the striatal presynaptic membrane, which is involved in the reuptake of dopamine from synapses to neurons.

Thus, dopaminergic imaging studies can help with the diagnosis of vascular parkinsonism as well as to differentiate early idiopathic PD from drug-induced parkinsonism.

On the other hand, the images of the postsynaptic D2 receptor can also be used, being useful to differentiate PD from atypical parkinsonisms.

Finally, the use of these imaging techniques of the dopamine transporter can help differentiate between presynaptic disorders due to dopamine deficiency, particularly PD, and conditions not associated with presynaptic dopamine loss, which include essential tremor, parkinsonism vascular and drug-induced parkinsonism.

© 2018 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La importancia de un buen diagnóstico y manejo de los pacientes en las consultas de Neurología en las que participan tanto médicos como personal de enfermería hace un encuadre global necesario en estos pacientes. Si entramos en una consulta de neurología podemos encontrar a un paciente tipo.

Mujer de 58 años sin antecedentes de hipertensión, enfermedad cardiovascular ni accidente cerebrovascular que se presenta para evaluar la aparición reciente de temblor. En los últimos 6 meses ha notado la aparición de un temblor ocasional en el brazo derecho en reposo. Su letra se ha reducido y tiene un dolor persistente en el hombro, sin alteraciones en las articulaciones. Admite tener dificultades para conciliar el sueño y permanecer dormida. En la exploración, tiene una expresión facial levemente silenciada, temblor de reposo en el brazo derecho y una ligera reducción en la velocidad de los movimientos de la muñeca derecha. Su equilibrio, marcha y el resto del examen neurológico son normales. Ante este cuadro, podemos decir que se trata de una paciente que muestra características de parkinsonismo levemente asimétrico y tembloroso sugestivo de enfermedad de Parkinson (EP) idiopática.

Y en este manejo de la clínica de los pacientes es donde tiene una gran importancia la consulta de Neurología, tanto

en la primera consulta como en consultas sucesivas. También resaltamos la importancia de tener consultas monográficas para enfermedades neurológicas que exigen un seguimiento especializado, como es el caso de los trastornos del movimiento.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer<sup>1,2</sup>. La causa de la EP sigue siendo desconocida, pero se atribuye a complejas interacciones genéticas y a factores ambientales<sup>3</sup>. Clínicamente, la EP se caracteriza por la tríada de rigidez, bradicinesia y temblor en reposo, y a menudo se asocia con inestabilidad postural. Si bien la discapacidad motora es el sello distintivo de la EP, un amplio espectro de manifestaciones no motoras puede contribuir significativamente a la discapacidad relacionada con la enfermedad (alteración del sueño, disfunción autonómica). Las manifestaciones motoras de la enfermedad están relacionadas con la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta del mesencéfalo. Sin embargo, los cambios neuropatológicos en la EP son generalizados y afectan a múltiples vías no dopaminérgicas, incluida la degeneración de las neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas. La degeneración de estas neuronas puede preceder a los cambios neuropatológicos más tempranos observados y puede explicar el amplio espectro de síntomas no motores que pueden estar presentes, incluso temprano, en el curso de la EP<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico clínico de la EP se basa en criterios de diagnóstico establecidos<sup>6,7</sup>. El enfoque de diagnóstico clínico consiste en una identificación gradual del parkinsonismo, la determinación cuidadosa de la historia y en el examen físico para excluir las causas sintomáticas y afecciones neurodegenerativas alternativas, y obtener características que aumenten la precisión diagnóstica frente al patrón oro: la confirmación patológica.

Aunque la EP es la causa más común de parkinsonismo, otras enfermedades neurodegenerativas se asocian con parkinsonismo, a menudo denominado «parkinsonismo atípico» o «síndromes de Parkinson-plus», que incluyen atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal, demencia con cuerpos de Lewy. Todas estas condiciones están asociadas con la degeneración nigroestriatal. Las manifestaciones clínicas del parkinsonismo también se pueden observar en afecciones que no involucran la degeneración nigroestriatal, como el parkinsonismo vascular y el parkinsonismo inducido por fármacos, entre otros. El parkinsonismo también se debe distinguir de las afecciones que están asociadas con la función presináptica de dopamina normal, como el temblor esencial (TE).

El diagnóstico temprano es un desafío en el curso de la enfermedad. El diagnóstico precoz y preciso en pacientes con parkinsonismo es importante ya que incide en el correcto pronóstico y tratamiento, lo que mejora el manejo de los pacientes.

Sin embargo, con respecto al papel que juegan las técnicas de imagen en el manejo diagnóstico, hay que tener en cuenta que los pacientes con una presentación clásica de la EP no requieren imágenes de diagnóstico adicionales. Por ejemplo, las imágenes de resonancia magnética (RM) de rutina no son diagnósticas en la EP y no se requieren. El uso de la RM es apropiada si el paciente presenta características atípicas<sup>8,9</sup> que están más allá del alcance de una presentación clásica de la EP o tiene una mala respuesta de la terapia dopaminérgica, lo que ayuda a determinar otras posibles causas alternativas de parkinsonismo.

Los biomarcadores, como las imágenes del sistema de dopamina, pueden ayudar en el diagnóstico de condiciones asociadas con la disfunción de la dopamina. Se han desarrollado varios agentes de formación de imágenes relacionados con la dopamina para evaluar la integridad de las neuronas dopaminérgicas utilizando la tomografía de emisión de fotón único (SPECT)<sup>10</sup> o la tomografía de emisión de positrones (PET)<sup>11</sup>. El uso de estas técnicas de imagen y el uso de radiofármacos concretos representan imágenes de objetivos presinápticos: transportador de dopamina, transportador de monoaminas vesiculares o actividad de la dopa descarboxilasa (que refleja la síntesis de dopamina) o bien receptores de dopamina D2 postsinápticos (<sup>123</sup>I-IBZM, <sup>123</sup>I-iodobenzamida).

Los radiofármacos de SPECT más comúnmente utilizados se unen a la proteína transportadora activa de dopamina asociada a la membrana presináptica estriatal, que está involucrada en la recaptación de dopamina desde las sinapsis hacia las neuronas presinápticas. La reducción del transportador de dopamina se correlaciona con la pérdida de dopamina presináptica. Se han desarrollado varios ligandos para obtener imágenes del transportador de dopamina,

aunque el <sup>123</sup>I-ioflupano, que está estructuralmente relacionado con la cocaína, es el único aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. y está disponible comercialmente en España.

Otro de los elementos clave es la diferenciación entre TE y EP. TE es el tipo más común de temblor, presente en aproximadamente el 5% de la población<sup>12</sup>. Los temblores y EP muestran diferentes patrones y generalmente son fáciles de distinguir. El TE es una enfermedad monosintomática que se manifiesta solo por el temblor postural y de acción de las manos, la voz y, posiblemente, la cabeza. En algunos casos, sin embargo, la distinción entre EP y TE puede ser un desafío. En estos casos, las imágenes del transportador de dopamina pueden ser una prueba diagnóstica adyuvante importante para distinguir los casos desafiantes de TE, por ejemplo, casos que ocasionalmente pueden tener un componente de descanso-temblor, pero no son EP (exploración normal) u otras condiciones asociadas con la pérdida presináptica de dopamina.

En los estudios de imagen del transportador de dopamina (SPECT de <sup>123</sup>I-ioflupano) se identifica la disfunción del sistema dopaminérgico nigroestriatal, lo que confirma el diagnóstico en pacientes con parkinsonismo y los diferencia de los pacientes con TE y de los individuos sanos.

El diagnóstico diferencial de los parkinsonismos incluye la EP, que puede presentarse con manifestaciones predominantes del trastorno de la marcha, de la inestabilidad postural, especialmente en pacientes que son mayores al inicio de la enfermedad. La etiología alternativa más común es el parkinsonismo vascular, que se observa en pacientes con antecedentes de accidentes cerebrovasculares múltiples o cambios vasculares significativos en una exploración por RM, incluso en ausencia de accidentes cerebrovasculares clínicos conocidos.

El parkinsonismo vascular puede representar hasta en el 12% de todos los casos de parkinsonismo. El diagnóstico de parkinsonismo vascular es desafiante y no existe consenso sobre los criterios de diagnóstico<sup>13</sup>. Además, el parkinsonismo vascular no siempre se puede confirmar con base en características clínicas o de neuroimagen, ya que las lesiones vasculares coincidentes son comunes en la EP.

Por tanto, con todo ello, el diagnóstico de EP requiere la demostración de una respuesta adecuada a la terapia dopaminérgica, que respaldará la presencia de deficiencia de dopamina presináptica. Se cree que el parkinsonismo vascular está asociado en gran medida con la deficiencia de dopamina postsináptica y, como tal, no mejorará con la terapia de reemplazo con levodopa. Sin embargo, para establecer la resistencia a la levodopa, la dosis debe ajustarse a niveles bastante altos (600 a 1.000 mg por día). Una dosis tan alta puede no ser tolerada debido a efectos ortostáticos, cognitivos u otros efectos secundarios, especialmente en pacientes mayores.

Los estudios de imágenes dopaminérgicas pueden ayudar con el diagnóstico de parkinsonismo vascular<sup>14</sup>: en general, los pacientes con parkinsonismo vascular tienen anomalías más difusas y simétricas que las observadas en pacientes con EP. Tomados en conjunto, los datos indican que un estudio de imagen de un transportador de dopamina normal excluye la EP, pero un resultado anormal podría representar parkinsonismo vascular o EP.

Otro elemento interesante que considerar es el parkinsonismo inducido por fármacos. La metoclopramida y algunos otros medicamentos antieméticos pertenecen a la clase de agentes bloqueantes de la dopamina que pueden causar parkinsonismo relacionado con el bloqueo de los receptores de dopamina postsinápticos. Las características clínicas del parkinsonismo inducido por fármacos pueden ser indistinguibles de la EP; sin embargo, el parkinsonismo inducido por fármacos es reversible cuando se suspende el agente farmacológico. La latencia para la resolución de los síntomas puede tardar hasta 3-6 meses, y en algunos individuos los síntomas pueden persistir hasta 18 meses.

El SPECT de transportador de dopamina es útil para diferenciar la EP idiopática temprana del parkinsonismo inducido por fármacos. La captación de trazador es normal en el parkinsonismo inducido por fármacos, a menos que el paciente tenga una EP presintomática u otra causa no relacionada de neurodegeneración del sistema dopaminérgico. Una exploración normal identifica a pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos, en los que se espera que el parkinsonismo se resuelva después de suspender el agente causal. Una exploración anormal indica la presencia de deficiencia de dopamina presináptica. En algunos pacientes con EP incipiente, la medicación bloqueadora del receptor de dopamina puede revelar los síntomas de la EP antes de lo esperado en el curso natural de la EP, donde del 60 al 80% de las neuronas dopaminérgicas presinápticas pueden perderse antes de que aparezcan los síntomas. Las imágenes dopaminérgicas pueden ayudar a identificar a tales pacientes.

En relación con la diferenciación de síndromes parkinsonianos atípicos, PSP es la segunda causa más común de parkinsonismo después de la EP. Se presenta con inestabilidad postural de inicio temprano asociada con deterioro supranuclear de la mirada vertical y síndrome simétrico acinético-rígido, junto con disfunción bulbar prominente, demencia y rigidez axial. PSP es uno de los síndromes parkinsonianos atípicos, también conocido como Parkinson plus. Los otros síndromes atípicos de parkinsonismo más comunes incluyen AMS y degeneración corticobasal. La AMS es una enfermedad neurodegenerativa progresiva esporádica caracterizada por una variedad de características parkinsonianas, ataxia cerebelosa, falla autonómica y trastornos corticospinales. La AMS puede presentarse con parkinsonismo predominante (AMSp), en el que predominan los síntomas parkinsonianos, o MSA con características cerebelosas (AMSc), en el que predomina la ataxia cerebelosa. El síndrome corticobasal se caracteriza por el fenotipo de apraxia, parkinsonismo asimétrico y disfunción cognitiva. El diagnóstico clínico se complica tanto por la variabilidad de la presentación de la degeneración corticobasal como una entidad patológica específica y por la similitud de los síndromes que se le asemejan, pero son causados por otras enfermedades neurodegenerativas.

Estos síndromes parkinsonianos atípicos pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente unos de otros y de la EP, sobre todo durante las primeras etapas. La diferenciación correcta es importante porque la EP tiene un mejor pronóstico que los síndromes de parkinsonismo atípico y responde mejor al tratamiento sintomático. La imagen del transportador de dopamina no es útil en el diagnóstico diferencial del parkinsonismo atípico porque todos estos síndromes están

asociados con la presencia de deficiencia de dopamina presináptica y, como tal, la exploración será anormal en todos estos casos<sup>15</sup>.

Las imágenes del receptor D2 postsináptico pueden ser útiles para diferenciar la EP de los parkinsonismos atípicos. Los pacientes con EP, en general, muestran una unión postsináptica al receptor D2 normal o regulada positivamente en las etapas iniciales, mientras que los síndromes de Parkinson-plus se asocian con una unión reducida<sup>16</sup>. Además, otras modalidades de imágenes alternativas, incluida la <sup>18</sup>F-FDG PET, que demuestra una mayor captación del marcador en la EP, pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de los síndromes de parkinsonismo atípico y la EP.

En el momento en que los síntomas motores son evidentes en los pacientes con EP, hasta el 60% de las neuronas de dopamina ya se han perdido. El concepto de EP premotor está evolucionando con unas características clínicas que parecen estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar EP. Tales características incluyen trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos, pérdida olfativa, ansiedad y depresión de inicio tardío, y somnolencia. El motivo de un espectro tan amplio de manifestaciones no motoras que preceden al inicio de los síntomas motores probablemente esté relacionado con la amplia distribución de los síntomas de la EP fuera del sistema nervioso central y con la implicación de las estructuras del tallo cerebral inferior antes de su diseminación a la sustancia nigra. Si bien ninguno de estos síntomas conlleva la sensibilidad suficiente como para usarse para el cribado, pueden, junto con las imágenes del transportador de dopamina, identificar potencialmente a una población en riesgo.

La duración del período premotor no está bien establecida y el desafío es cómo identificar a las personas en riesgo. La combinación de imágenes dopaminérgicas con el cribado de los signos premotores de la enfermedad puede ser una de las estrategias para la identificación de la EP premotora.

Por todo ello, la utilidad de los estudios del transportador de DA es útil en el manejo de estos pacientes. Hay que tener en cuenta que SPECT transportador de dopamina con <sup>123</sup>I-ioflupano<sup>16</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa u otros constituyentes de la preparación radiofarmacéutica. Una contraindicación relativa también incluye la administración a pacientes con alergias conocidas al yodo, aunque la probabilidad de una reacción alérgica a la pequeña cantidad de yodo contenida en el preparado es baja y, si es necesario, el paciente puede recibir un tratamiento previo para la alergia análogo al administrado antes de la perfusión de material de contraste yodado para procedimientos radiográficos. La administración a embarazadas o a pacientes pediátricos no se recomienda y generalmente se evita. Las mujeres en lactancia pueden beneficiarse de este método siempre que se interrumpa la lactancia materna y se descarte la leche durante un período de 1 a 6 días, de manera similar a otros radiofármacos que contienen <sup>123</sup>I.

Además, estos estudios no deben realizarse en pacientes que no pueden cooperar con la obtención de imágenes. Se puede realizar bloqueo tiroideo para limitar la absorción de yodo radiactivo por la glándula tiroides, ya que el radiofármaco puede contener hasta un 6% de <sup>123</sup>I libre. Para lo cual, se puede usar solución de lugol (equivalente

a 100 mg de yoduro) o yoduro de potasio oral, dado 2 h antes de la inyección. En pacientes con alergia conocida o sospechada al yodo, se puede usar perclorato de potasio (400 mg).

Otro de los elementos que se tienen que tener en cuenta son los efectos de los medicamentos dopaminérgicos en la gammagrafía con transportador de dopamina. Si bien no se han establecido completamente, en general, la mayoría de los medicamentos contra la EP (incluidos la levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y la mayoría de los medicamentos contra la demencia) no interfieren con el  $^{123}\text{I}$ , que se une al transportador de dopamina en cualquier grado significativo y no es necesario interrumpirlo rutinariamente antes del estudio.

Los fármacos que se unen al transportador de dopamina con alta afinidad pueden influir en el análisis visual y cuantitativo de los ligandos transportadores de dopamina y producir falsos positivos. Estos medicamentos y drogas de abuso incluyen cocaína, anfetaminas, modafinilo, ciertos antidepresivos (mazindol, bupropion, radafaxina), agentes adrenérgicos (fenilefrina, norepinefrina) y el agente anticolinérgico benztropina, e idealmente deben interrumpirse durante al menos 5 vidas medias antes del estudio. Toda decisión de retirar la medicación debe equilibrar los riesgos potenciales de dicha retirada con los beneficios potenciales.

Con respecto a la adquisición y procesado de las imágenes<sup>17,18</sup>, el radiofármaco se administra por vía intravenosa durante con una actividad recomendada de 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi). La imagen se toma de 3 a 6 h después de la inyección. Se utiliza una gammacámara SPECT equipada con un colimador de alta resolución y baja energía, con el fotopico ajustado a 159 keV con una ventana del 10 al 15%. Se usa un soporte de cabeza para minimizar el movimiento del paciente. El tiempo de imagen típico oscila entre 30 y 45 min. Las imágenes SPECT se reconstruyen en los planos transaxial, sagital y coronal. Se puede usar la cuantificación de la captación mediante relaciones de captación estriatal en relación con otras estructuras o relaciones antero-posterior e izquierda-derecha, pero todavía no están estandarizadas y actualmente no se recomiendan ni se requieren para el diagnóstico clínico de rutina.

Como otras técnicas de imagen, el movimiento del paciente puede ocasionar alteraciones en la resolución espacial de la imagen, lo que puede llevar a una interpretación de la imagen incorrecta. Puede ser especialmente relevante en pacientes con trastornos del movimiento que tal vez no puedan permanecer inmóviles de forma voluntaria. Por esta razón, se deben usar dispositivos de inmovilización. La evaluación de todo el conjunto de datos y las imágenes de proyección (sinogramas) se puede utilizar para detectar el movimiento y, si se dispone del *software* de corrección de movimiento, se puede usar para corregir artefactos relacionados con el movimiento del paciente.

Así pues, con todo lo comentado, el diagnóstico clínico preciso de un síndrome específico en pacientes con síntomas de parkinsonismo puede ser un desafío, sobre todo al comienzo de la enfermedad, debido a una superposición de signos y síntomas. La exactitud del diagnóstico mejora con una mayor duración de la enfermedad y más información

clínica. Sin embargo, es deseable un diagnóstico precoz y preciso porque mejora el tratamiento, en concreto porque la intervención temprana puede mejorar los resultados.

Las imágenes del transportador de dopamina pueden ayudar a diferenciar entre los trastornos presinápticos por deficiencia de dopamina, en particular la EP, y las afecciones no asociadas con la pérdida presináptica de dopamina, que incluyen TE, parkinsonismo vascular y parkinsonismo inducido por fármacos. En pacientes con parkinsonismo clínicamente no concluyente, las imágenes tienen el potencial de proporcionar información adicional valiosa para ayudar en el diagnóstico. Los potenciales usos futuros de las imágenes dopaminérgicas incluyen la identificación de pacientes con EP premotora, que será esencial si se desarrolla una intervención neuroprotectora para controlar la progresión de la enfermedad y como biomarcador al probar nuevas terapias.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés ni financiación.

## Bibliografía

- Robertson DS. Proposed biochemistry of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Med Hypotheses*. 2017;109:131–8.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1356–64.
- Chang D, Nalls MA, Hallgrímsson IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F. International Parkinson's Disease Genomics Consortium. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet*. 2017;4:1511–6, 9.
- Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2009;201:1–119.
- Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S73–87.
- Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16:66–75.
- Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, et al., Swedish BioFINDER study. Blood-based NfL. A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*. 2017;88:930–7, 7.
- Pietracupa S, Martin-Bastida A, Piccini P. Iron metabolism and its detection through MRI in parkinsonian disorders: A systematic review. *Neurol Sci*. 2017;38:2095–101.
- Heim B, Krismer F, de Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124:915–64.
- Apostolova I, Taleb DS, Lipp A, Galazky I, Kupitz D, Lange C, et al. Utility of follow-up dopamine transporter SPECT with 123I-FP-CIT in the diagnostic workup of patients with clinically uncertain parkinsonian syndrome. *Clin Nucl Med*. 2017;42:589–94.
- Firbank MJ, Yarnall AJ, Lawson RA, Duncan GW, Khoo TK, Petrides GS, et al. Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:310–6.

12. Louis ED. The essential tremors: A family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009;66:1202–8.
13. Levin OS, Chimagomedova AS, Skripkina NA, Lyashenko EA, Babkina OV. Nonmotor symptoms in vascular and other secondary parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1303–34.
14. Tripathi M, Tripathi M, Damle N, Kushwaha S, Jaimini A, D'Souza MM, et al. Differential diagnosis of neurodegenerative dementias using metabolic phenotypes on F-18 FDG PET/CT. *Neuroradiol J*. 2014;27:13–21.
15. Uyama N, Otsuka H, Shinya T, Otomi Y, Harada M, Sako W, et al. The utility of the combination of a SPECT study with [<sup>123</sup>I]-FP-CIT of dopamine transporters and <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy in differentiating Parkinson disease from other degenerative parkinsonian syndromes. *Nucl Med Commun*. 2017;38:487–92.
16. Tsartsalis S, Tournier BB, Aoun K, Habiby S, Pandolfo D, Dimiziani A, et al. A single-scan protocol for absolute D2/3 receptor quantification with [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT. *Neuroimage*. 2017;147:461–72.
17. Darcourt J, Booi J, Tatsch K, Varrone A, van der Borght T, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using <sup>123</sup>I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:443–50.
18. European Medicines Agency. [Internet]. Londres; 2017 [consultado 4 dic 2017]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000266/human.med.000739.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.