

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL

*Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con
mención Imagenología, Radioterapia y Física Médica*

*“Estado del arte de la búsqueda de marcadores imagenológicos
de enfermedad de Parkinson basados en imágenes de
Resonancia Magnética”*

Esteffany Contreras Valderas

Tutor: Prof. Patricio Riquelme Contreras


PATRICIO FELIPE
RIQUELME CONTRERAS
16.413.786-4
30/11/2022 - 13:17
ESTE DOCUMENTO CONTIENE FIRMA ELECTRÓNICA AVANZADA
<https://ceropapel.uchile.cl/validacion/verificador>
CV: 6387823143d1264f2f27e21

Firma

Fecha: 30 de noviembre 2022

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

La **Srta. Esteffany Contreras Valderas**, estudiante de Tecnología Médica con Mención Imagenología, Radioterapia y Física Médica, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el décimo semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: “**Estado del arte de la búsqueda de marcadores imagenológicos de enfermedad de Parkinson basados en imágenes de Resonancia Magnética**”, dirigida por el **Prof. Patricio Riquelme Contreras**, académico del Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: **Prof. Iván Plaza Rosales**, académico del Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.


La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector Iván Plaza Rosales	6.46	25%
Tutor(es) Guía:		
Evaluación intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	7.00	25%
Nota final tesis profesional	6.73	

En consecuencia el estudiante **Esteffany Contreras Valderas** aprueba satisfactoriamente la asignatura.

PATRICIO FELIPE
RIQUELME CONTRERAS
16.413.786-4
18/01/2023 - 16:21
UNIVERSIDAD
DE CHILE
ESTE DOCUMENTO CONTIENE FIRMA ELECTRÓNICA AVANZADA
<https://ceropapel.uchile.cl/validacion/verificador>
CV: 63c846c353c735e98ab18dbe

Prof. Patricio Riquelme.
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación



Prof. Hernán Torres.
PEC curso
Trabajo de Investigación

Dedicatoria

Para todos quienes me han apoyado durante este largo camino de la vida, especialmente a mi familia y amigos.

Agradecimientos

Mención especial a mi tutor de tesis, el profesor Patricio Riquelme Contreras, que fue una gran guía en el desarrollo de este trabajo.

Índice

Índice	2
Resumen	5
Introducción	6
Objetivo	
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos	12
Metodología	14
Revisión bibliográfica	16
Resonancia magnética estructural - VBM.....	16
Imágenes de difusión por resonancia magnética (dMRI)	27
MRI multimodal SPECT/PET	37
Conclusiones	45
Referencias Bibliográficas	51

Resumen

La enfermedad de Parkinson constituye a la segunda patología neurodegenerativa más común a nivel mundial, presentándose principalmente con trastornos del movimiento y repercutiendo directamente a la calidad de vida de los pacientes. Las investigaciones actuales se centran en la búsqueda de patrones que permitan la detección temprana de esta enfermedad, con el fin de prevenir y/o el desarrollo de medicamentos terapéuticos. El desarrollo de la resonancia magnética ha logrado describir anatómicamente y funcionalmente la anatomía cerebral, constituyéndose como una de las técnicas imagenológicas más utilizadas en este campo de investigación. La presente revisión recopila estudios que comprenden el uso de resonancia magnética estructural, de difusión y, además su combinación con modalidades de tomografía por emisión de fotón único y tomografía por emisión de positrones, para la búsqueda de marcadores imagenológicos tempranos de la enfermedad de Parkinson. Se concluye que los estudios de resonancia magnética combinados con otras técnicas imagenológicas, pruebas plasmáticas y/o neurocognitivas; perfilan a futuro y de manera más integral a los marcadores imagenológicos de la enfermedad de Parkinson en etapa temprana.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson (EP), marcadores imagenológicos, resonancia magnética (MRI), morfometría basada en vóxel (VBM), Imágenes de difusión por resonancia magnética (dMRI), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), revisión bibliográfica.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos más incapacitantes del sistema nervioso central afectando principalmente a la población adulta sobre 50 años [1]. A nivel mundial es la segunda afección neurodegenerativa más frecuente y producto del aumento en la esperanza de vida se espera que su prevalencia se duplique en los próximos 30 años. [2]

Los síntomas más característicos de la enfermedad constan de trastornos del movimiento tales como: temblor en reposo, rigidez muscular, lentitud en los movimientos, inestabilidad postural y dificultad en la marcha. Estas manifestaciones van progresando hasta alcanzar la incapacidad física. Además, se asocian síntomas no motores como la hiposmia, el deterioro cognitivo, la depresión y el dolor. [3]

La EP es difícil de reconocer en sus etapas tempranas y se estima que transcurren aproximadamente 10 años desde el primer síntoma perceptible hasta su diagnóstico, ya que, inicialmente se presentan cuadros no motores como el estreñimiento (en la mayoría de los casos), trastornos del sueño, hiposmia y dolor vago asimétrico en el hombro. Los temblores pueden estar ausentes o simplemente pasar inadvertidos. [1]

La sintomatología motora clásica de la enfermedad se produce por la degeneración de las células productoras de dopamina ubicadas en la sustancia negra *pars compacta* (SNc) del mesencéfalo, impidiendo la regulación del circuito de los movimientos voluntarios de los ganglios basales. Por otra parte, los síntomas no motores se encuentran relacionados a la neurodegeneración más generalizada que

afecta a otro tipo de neurotransmisores. Este daño celular se produce por la acumulación de inclusiones de la alfa-sinucleína (también llamados cuerpos de Lewy), los que conllevan a la disrupción de la membrana plasmática y de factores nucleares produciendo la degeneración de las células dopaminérgicas. [3]

En la ejecución de la actividad motora participan los ganglios basales y la corteza motora por medio de la vía directa e indirecta. En la vía directa, el putamen se proyecta al globo pálido interno (GPI) y a la sustancia negra (SN), los cuales presentan receptores dopaminérgicos generando un efecto inhibitorio del movimiento. En la vía indirecta, el putamen se conecta con el globo pálido externo (GPe) y núcleo subtalámico (NST) lo que produce glutamato, el que tiene un efecto excitatorio en el GPI y SN (Figura N°1). Por tanto, en la EP se produce un daño en la vía directa, (es decir, el componente inhibitorio), lo que conduce a la sintomatología representativa de la enfermedad. [4] (Figura N°2)

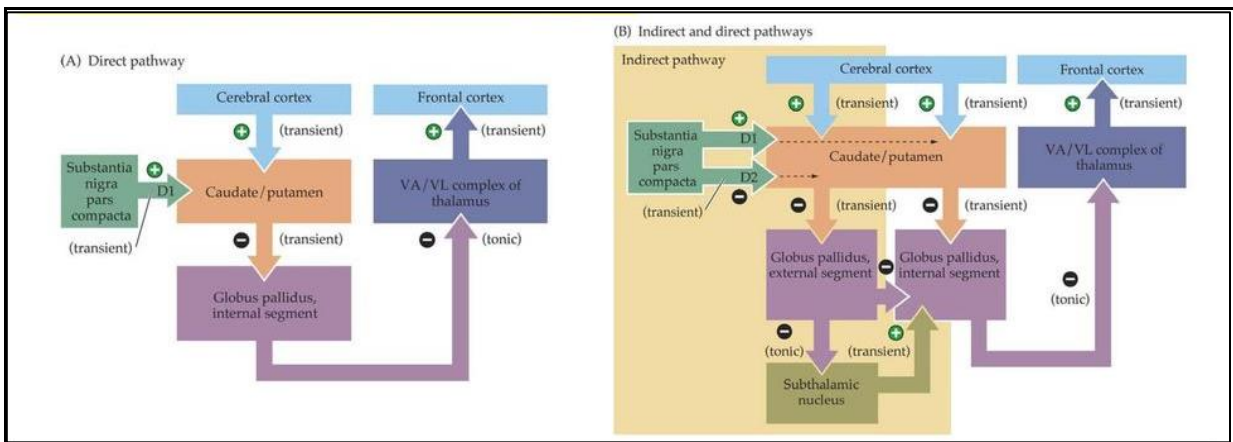


Figura N°1. Modulación del movimiento por los ganglios basales por medio de la vía directa e indirecta. Purves (2004). [5]

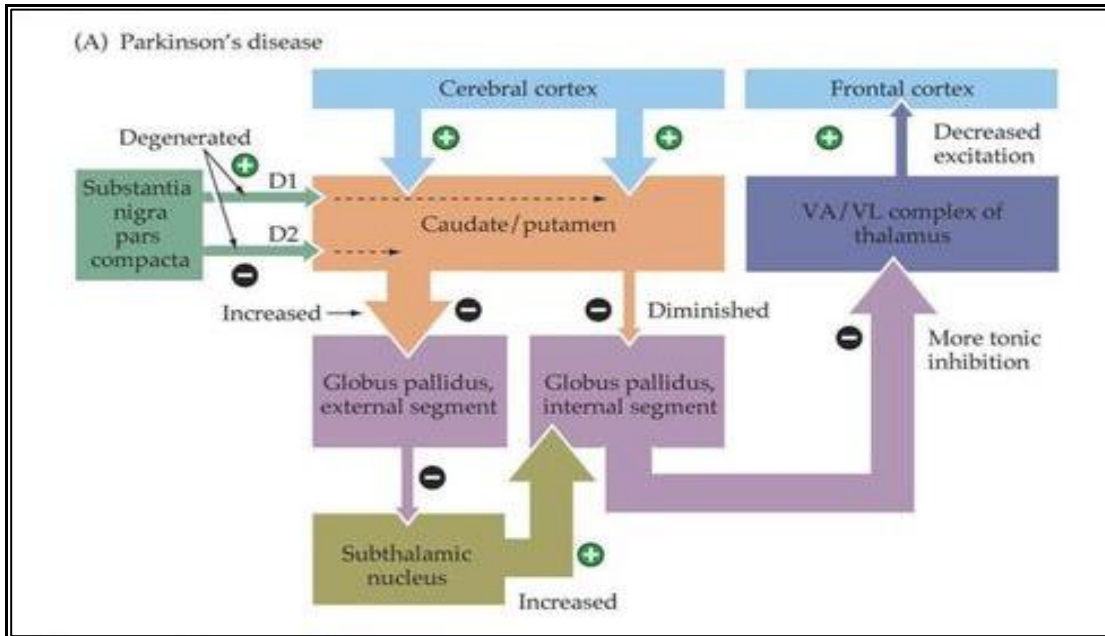


Figura N°2. Afectación de la regulación de los movimientos en la EP. Purves (2004). [5]

Las investigaciones más recientes apuntan a un diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad, siendo las pruebas genéticas y de neuroimagen las que han tomado gran relevancia en la comprensión y desarrollo del Parkinson. [2]

La resonancia magnética es una técnica de imagen no invasiva basada en la excitación/relajación de los átomos de hidrógeno por medio de ondas de radiofrecuencia y campos magnéticos. Esto permite distinguir los diferentes tejidos entre sí de acuerdo con la secuencia (ponderada en T1 o T2), además de obtener imágenes anatómicas, funcionales, fisiológicas y de perfusión. [6]

Actualmente, la resonancia magnética se ha desarrollado en la búsqueda de marcadores imagenológicos tempranos de la EP, aportando avances en el estudio y progresión de la enfermedad en distintas de sus modalidades.

En primera instancia se encuentra la resonancia magnética estructural, la cual permite visualizar y cuantificar los cambios estructurales en una región de interés o en todo el cerebro a partir de diferentes secuencias (T1, T2, T2*, R2*($R2^* = 1/T2^*$), ponderada por susceptibilidad, ponderada por densidad de protones, de recuperación de inversión atenuada por fluidos y secuencias sensibles a la neuromelanina). Los hallazgos en resonancia magnética estructural describen que los pacientes con Parkinson presentan una pérdida de hiperintensidad en la región dorsolateral de la sustancia negra, además de cambios volumétricos en el lobo frontal, ganglios basales, hipocampo, cíngulo anterior, entre otras regiones. [7] Recientemente, Claassen *et al.* (2016) ha utilizado la morfología basada en volumen (VMB), observando que existe una disminución cortical de la ínsula izquierda, surco olfatorio izquierdo y región orbitofrontal izquierda en pacientes con una sintomatología temprana (menor a 10 años), independiente del lado predominante de los síntomas y la lateralidad motora de los pacientes. El deterioro temprano de la ínsula puede relacionarse al deterioro cognitivo y la disfunción autonómica central. Así mismo, el daño cortical en el bulbo olfatorio explicaría la hiposmia, mientras que la atrofia de la región orbitofrontal se vería relacionada con síntomas conductuales como la ansiedad y apatía. Estos hallazgos pueden ser considerados como futuros marcadores imagenológicos iniciales de la EP. [8]

Por otro lado, también se encuentra la resonancia magnética funcional (fMRI) que por medio de la secuencia *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD), permite la evaluación de la actividad neuronal del cerebro a través de los cambios transitorios en el flujo sanguíneo y correlacionar la conexión de áreas funcionales, lo que se conoce como “*conectividad funcional*”. La fMRI ha revelado cambios en la conectividad de varias redes y en circuitos específicos relacionados a los ganglios basales, tálamocorticales, cerebelotálamico y sensoriomotor cortical-subcortical. [7] Durante los últimos años se ha evaluado la conectividad funcional de las redes neuronales en estado de reposo (RS) haciendo uso de la fMRI. A diferencia de la fMRI basada en tareas, la RS-fMRI permite el estudio de diferentes redes de conectividad asociadas directamente con la alteración en la enfermedad. [9] De acuerdo al meta análisis de Wolters *et al.* (2019), la RS-fMRI ha permitido evaluar una reducción de las redes neuronales por defecto, específicamente en el opérculo Rolándico derecho, el giro parietal inferior izquierdo, el giro angular, giro parahipocampal izquierdo, fisura calcarina derecha, giro frontal superior y la circunvolución precentral derecha en pacientes con EP y deterioro cognitivo en comparación con pacientes sanos, concluyendo que estos hallazgos se perfilan como un marcador imagenológico prometedor para la EP. [10]

Por último, se encuentra las imágenes de resonancia magnética ponderadas en difusión (dMRI). La técnica de postprocesamiento más utilizada corresponde al tensor de difusión (DWI/DTI), el cual mide la integridad microestructural del cerebro mediante la evaluación de la difusividad de las moléculas de agua en los tejidos

biológicos en base a parámetros, tales como: la difusión media (DM) y la fracción anisotrópica (FA). En los casos de daño en los tractos de sustancia blanca, el movimiento de las moléculas de agua se ve restringido, lo que lleva a un aumento en la DM y disminución de la FA. La evidencia ha demostrado la presencia de cambios de estos parámetros en la sustancia negra y bulbo olfatorio, relacionándolos a la sintomatología de la enfermedad. [7] El estudio de Isaacs *et al.* (2019) evaluó el daño de las fibras que conectan las regiones corticales con el núcleo subtalámico (NST) en pacientes con EP haciendo uso de tractografía por difusión. Las áreas corticales evaluadas fueron la *pars opercularis* del giro frontal inferior (Pop), la corteza cingulada anterior (ACC), la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), la corteza motora primaria (M1), el área motora suplementaria (SMA) y el área motora pre-suplementaria (pre-SMA). Se demostró que había daño en todas las fibras estudiadas, sin embargo, sólo los tractos NST-DLPFC, NST-Pop y NST-pre-SMA podrían ser considerados como un biomarcador de la EP. [11]

Por otra parte, los estudios moleculares mediante tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido evaluar los distintos procesos asociados a la EP, como lo son la disfunción de los neurotransmisores dopaminérgicos, cambios en el flujo sanguíneo, el metabolismo, la neuro-inflamación, así como también la agregación anormal de proteínas. La combinación de estas modalidades con la MRI lograría complementar la información fisiológica, funcional y estructural, ayudando a potenciar la búsqueda de biomarcadores tempranos en EP. [12] De acuerdo con el estudio de Lorio y *col.*

(2019), se estableció una alteración en la red estriato-cortical del mesencéfalo en pacientes con EP combinando SPECT, DTI y MRI estructural, relacionando este patrón como un futuro biomarcador para el diagnóstico y gravedad de la enfermedad. [13] Sumado a esto, el estudio de Ruppert *et al.* (2021) evaluó la red de estado por defecto a través de RS – fMRI y FDG-PET, concluyendo que existe una relación hipometabólica y la reorganización de la red en las regiones fronto-parietales que se asocian a un peor rendimiento cognitivo en pacientes con EP y deterioro cognitivo, lo que sugiere este hallazgo como un biomarcador prospectivo de este síntoma. [14]

Dado el contexto presentado, resulta válido preguntarse entonces: ¿Cuáles son los avances en análisis de imágenes de resonancia magnética que actualmente se reportan para encontrar biomarcadores de detección temprana en EP, desde una perspectiva multimodal?

Objetivo general:

- Exponer el estado del arte de la búsqueda de marcadores imagenológicos de EP a través del análisis de imágenes de resonancia magnética multimodal durante los últimos 5 años.

Objetivos específicos:

- Exponer marcadores imagenológicos basados en volumetría de sustancia gris cortical y núcleos basales

- Exponer marcadores imagenológicos basados en el estudio de la integridad de la sustancia blanca
- Exponer marcadores imagenológicos basados en la aplicación de RM con otras técnicas imagenológicas (PET – SPECT)

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica tomando como motor de búsqueda la base de datos PubMed y utilizando palabras claves como: MRI, biomarkers, Parkinson's disease, VBM, DTI, PET-MRI y SPECT-MRI.

En el proceso de identificación, se obtuvo una cantidad de 801 artículos relacionados en la base de datos. Tras esto, se procedió a la selección de artículos considerando los criterios de inclusión y exclusión anunciados a continuación:

- *Criterios de inclusión:*
 - Artículos publicados durante los últimos 5 años, escritos en idioma inglés.
 - Artículos publicados relacionados en la búsqueda de marcadores imagenológicos de la EP en volumetría de sustancia gris cortical y subcortical, además de integridad de fibras blancas.
 - Artículos de MRI multimodal combinado con SPECT/PET asociados a marcadores imagenológicos.
 - Artículos de libre acceso.

- *Criterios de exclusión:*
 - Artículos no provenientes de revistas de alto impacto científico (Segundo cuartil o inferiores, informado por el Scimago Journal & Country Rank: <https://www.scimagojr.com/>)
 - Artículos repetidos.
 - Artículos sin resumen/descripción.

- Artículos asociados a la identificación de biomarcadores distintivos entre la EP y otros síndromes parkinsonianos atípicos.

Se contó inicialmente con una cantidad de 545 estudios durante los últimos 5 años en idioma inglés. Luego de la selección de artículos se dispuso de 40 de estos, los cuales 17 correspondían a revistas de alto impacto. A continuación, se procedió a evaluar su elegibilidad de texto completo y finalmente, se dispuso de un total de 17 artículos para la revisión bibliográfica. (Figura 3)

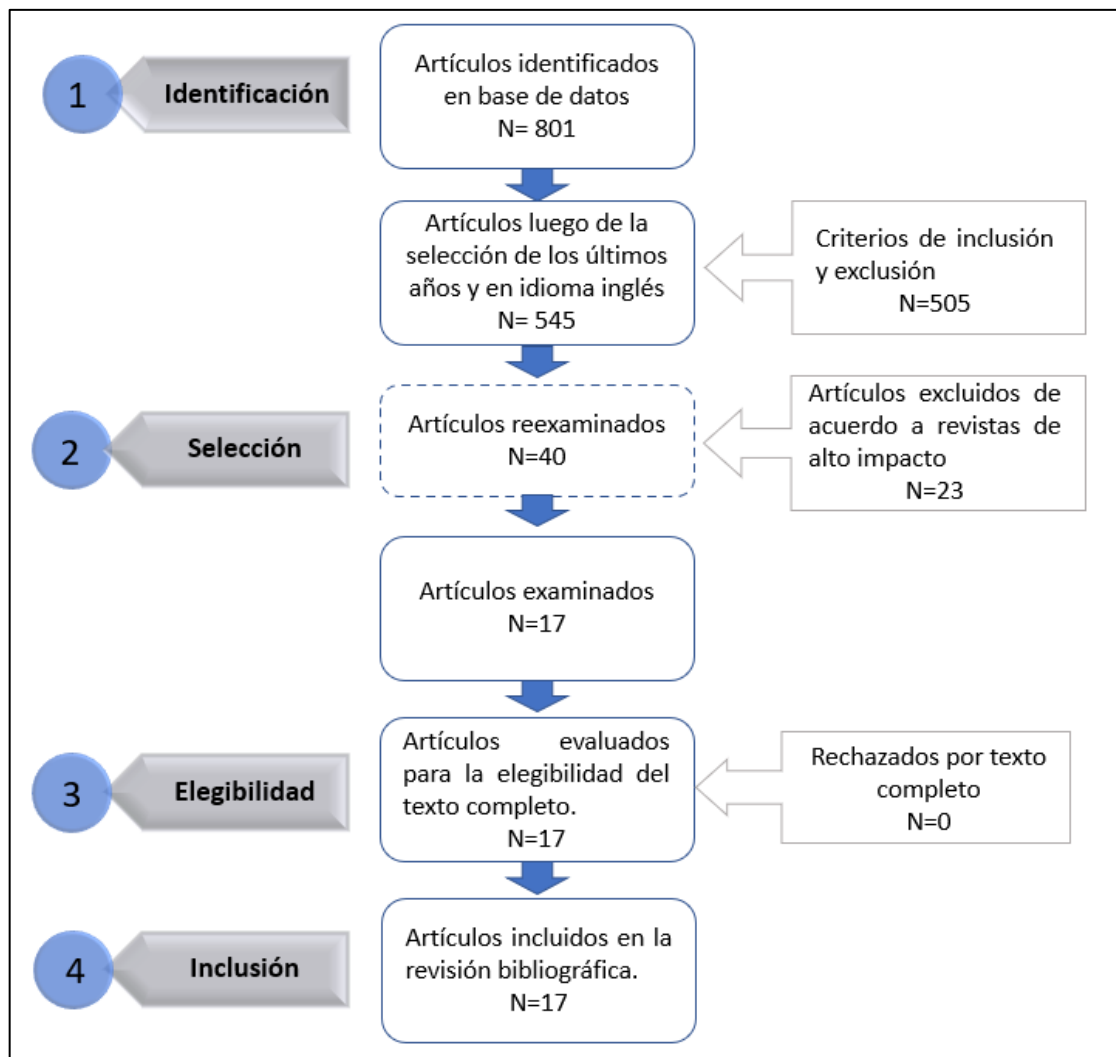


Figura N°3. Flujograma de metodología en revisión bibliográfica. Elaboración propia.

Revisión bibliográfica

En la actualidad, el uso de resonancia magnética convencional, la cual se basa en la apreciación cualitativa de las imágenes según el criterio clínico del radiólogo(a), no ha permitido evidenciar los cambios sutiles que se producen en la EP en etapa temprana. Debido a esto, las investigaciones recientes se han apoyado en el uso de secuencias más especializadas y un análisis cuantitativo de sus imágenes para la búsqueda de marcadores imagenológicos. [15]

Resonancia magnética estructural - VBM

La VBM ha sido recientemente utilizada con el fin de encontrar regiones corticales o subcorticales afectadas al inicio de la enfermedad, obteniendo resultados variados.

La revisión de Ryman *et al.* (2020), sugiere que las diferencias en la VBM son sutiles en la EP en relación con los controles, con diferencias más pronunciadas observadas en la atrofia multisistémica (AMS) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP), permitiendo realizar un mejor diagnóstico diferencial. Hay algunos indicios de que los análisis de la forma pueden ser más sensibles para diferenciar los controles y la progresión de EP, sin embargo, se sugieren más líneas investigativas para arrojar resultados más convincentes en el uso de VBM como marcador imagenológico temprano de la enfermedad. [16]

Por otra parte, la revisión de Sarasso y col. (2020) ha encontrado resultados controvertidos respecto a la VBM en pacientes EP *de novo* y controles, dado que

solo un estudio de cuatro logró evidenciar un adelgazamiento cortical significativo de las cortezas frontales, temporales, parietales y occipital. No obstante, al realizar un seguimiento a lo largo de 2-3 años a los pacientes EP *de novo* y controles, se observó una atrofia generalizada de la sustancia gris y una disminución del grosor cortical principalmente en las áreas fronto-parietal e hipocampal. Por otra parte, el análisis de otros estudios sólo evidenció una atrofia de los ganglios basales a lo largo de 1,5 a 3 años después del diagnóstico de la enfermedad. A su vez, se analizaron los estudios respecto a la afectación clínica, y se asoció que los pacientes EP *de novo* en comparación a los controles presentan una reducción cortical fronto-parietal relacionada a la mayor duración de la enfermedad, ingesta de medicamentos y disfunción ejecutiva, atencional y visoespacial. De la misma forma, el deterioro cognitivo se asoció directamente con el adelgazamiento cortical de las áreas frontal, temporal y occipital, además de la atrofia temporal en la línea base e hipocampo. [17]

Además, los estudios revisados de Sarasso *et al.* (2020), demostraron una atrofia general de estructuras subcorticales a lo largo del tiempo. Principalmente, durante los primeros 4 años se observa una reducción del volumen del caudado, putamen, tálamo y amígdala. Con respecto a la atrofia del tálamo se describe a lo largo de 3 años de seguimiento y se relaciona con la severidad de los síntomas motores de la enfermedad. Se destaca la atrofia del caudado y putamen, especialmente el primero, que se visualiza de menor volumen durante el primer año. Este hallazgo se perfila como un marcador imagenológico de la EP. [17]

Mitchell *et al.* (2021) demostró que tanto la resonancia magnética estructural basada en T1, como el grosor cortical y la VBM eran sensibles a la detección de hallazgos en la fase presintomática de la EP. La VBM reveló que pacientes con EP y trastornos del comportamiento del sueño por movimientos oculares (iRBD), presentan un volumen reducido del hipocampo y disminución cortical en las cortezas frontales, temporales, cingular y occipital, siendo dicha atrofia más pronunciada en pacientes con deterioro cognitivo. Además, se presentan estudios de grosor cortical en pacientes con EP en fase temprana, observándose una mayor atrofia en las regiones frontales en aquellos con EP menor a dos años y sin deterioro cognitivo en comparación con los controles sanos. Sin embargo, se señala que en otro estudio no se presentaron los mismos resultados, por lo que se requieren más investigaciones para catalogar este hallazgo como marcador imagenológico de la EP. [18]

De igual manera se han registrado estudios más alentadores y consistentes en el uso de VBM. Lin *et al.* (2021) evaluó la asociación de marcadores inflamatorios y de proteinopatía con el cambio progresivo en la sustancia gris en pacientes con EP temprana y tardía en comparación a los pacientes sanos. Se midió la concentración de alfa-sinucleína, beta-amiloide y proteína tau plasmática, además de observar los cambios por medio de resonancia magnética volumétrica ponderada en T1 con inversión-recuperación. Los resultados demostraron que existe una mayor disminución de sustancia gris en pacientes con EP inicial y tardía en comparación a los pacientes sanos, además de una atrofia progresiva en el giro precentral bilateral,

postcentral, parahipocampal, temporal superior izquierdo, temporal derecho, el giro cingulado izquierdo en el lóbulo occipital y una pequeña porción del cerebelo a nivel bilateral que se encuentra consistentemente asociada a los aumentos de las proteínas analizadas. Esto concluye que los hallazgos imagenológicos y plasmáticos pueden ser utilizados como biomarcadores tempranos de la EP y constituirían una mejora en la rapidez del diagnóstico. [19]

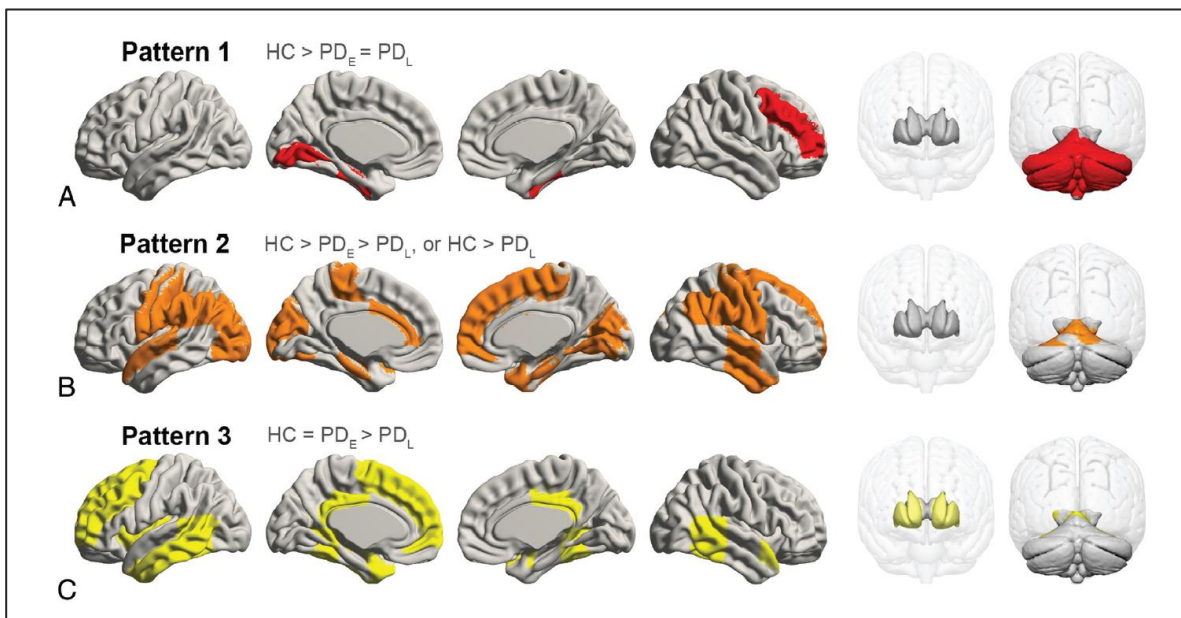


Figura N°4. Regiones espaciales de patrones de volumen de materia gris específicos para cada etapa. A. Patrón 1, regiones de mayor sustancia gris en pacientes sanos (HC) en relación con pacientes con EP temprana (PDe) y EP de larga data (PDI) (rojo). B Patrón 2, regiones de sustancia gris atrofiadas respecto al desarrollo de la EP (naranja). C. Patrón 3, mayores áreas de sustancia gris en HC y PDe respecto con PDI (amarillo). (Lin *et al.*, 2021) [19]

Asimismo, Sun *et al.* (2021) realizó un estudio para evaluar los diferentes niveles de la hemo oxigenasa-1 (HO-1) en pacientes con EP frente a controles sanos y asociarlos a cambios estructurales en MRI por medio de VBM. La HO-1 es una proteína de estrés celular que metaboliza el grupo hemo en la biliverdina, hierro y monóxido de carbono y posee un efecto neuro-protector en la EP, puesto que se encarga de la degradación de proteasomas en donde se favorece la acumulación de la alfa-sinucleína. El estudio concluyó que se observaban niveles plasmáticos significativamente mayores de HO-1 en pacientes con EP en fase temprana en comparación a los controles, indicándolo como un marcador de la enfermedad. Sumado a esto, la VBM demostró que los niveles altos de HO-1 se relacionan, además, con un área reducida del hipocampo derecho. [20]

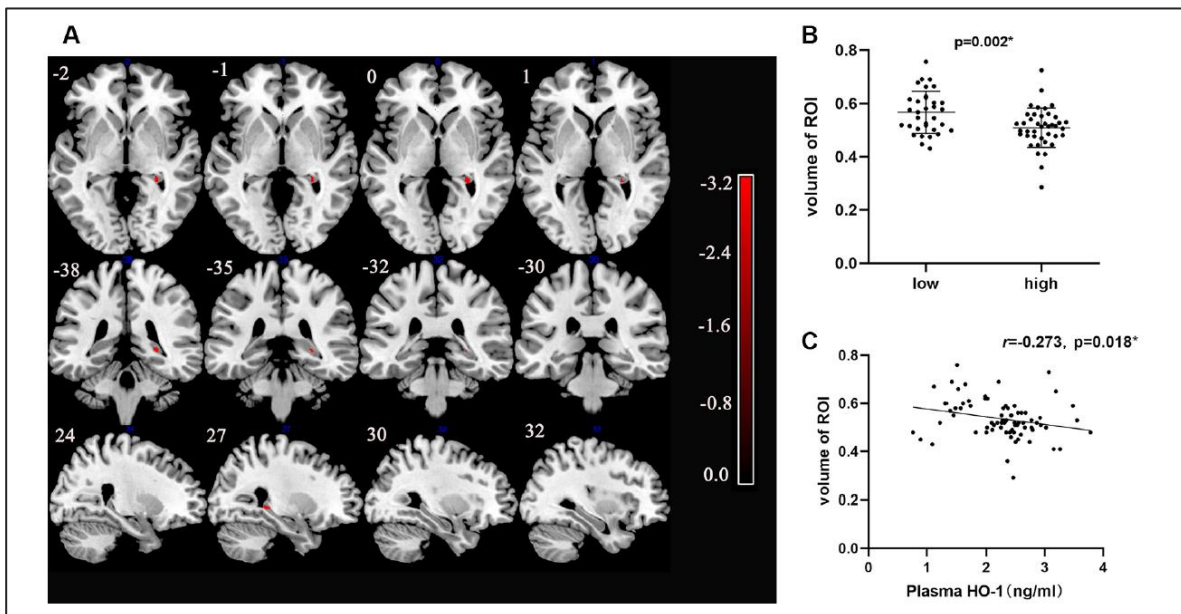


Figura N°5. Análisis VBM de las diferencias en las áreas cerebrales entre los grupos con niveles bajos y altos de HO-1. (A) La figura muestra el análisis VBM basado en imágenes

ponderadas en T1, se observa una reducción estadísticamente significativa en los grupos de concentración del hipocampo derecho en el grupo de EP con altos niveles de HO-1 en comparación con el grupo de EP con bajos niveles de HO-1 (B) Comparación de el volumen de dos grupos con diferentes niveles de HO-1. (C) Correlación entre el nivel de HO-1 y el volumen del hipocampo derecho. HO-1. (Sun *et al.*,2021) [20]

Por otro lado, Zeighami *et al.* (2019) realizó un estudio longitudinal basándose en los datos obtenidos de la “Iniciativa de marcadores de progresión de la Enfermedad de Parkinson”, el cual marcó un patrón de atrofia de referencia en MRI asociada a la gravedad de la enfermedad. El objetivo de la investigación consistía en explorar el patrón de atrofia basal con MRI estructural en pacientes EP en fase temprana sin medicamentos, a lo largo de 4,5 años, como un posible biomarcador para el pronóstico de la enfermedad. Además de comparar este patrón de atrofia con otros potenciales predictores tales como: el examen motor, las medidas posturales, niveles de LCR y SPECT. Por medio de la morfometría basada en deformación (DBM), se concluyó que el patrón de atrofia de referencia se encuentra asociado significativamente con todas las medidas de progresión. Este patrón involucra la atrofia del cerebro medio, ganglios basales, cerebro anterior basal, lóbulo temporal medial y regiones corticales discretas. Sumado a eso, la puntuación obtenida por cada paciente de acuerdo con su nivel de atrofia está relacionada con la progresión del deterioro motor, fenotipo de la gravedad clínica, la cognición y una media global de la gravedad de la EP. Finalmente, se vislumbra este patrón como un biomarcador

para la enfermedad y se insta a la investigación de otras regiones cerebrales fuera de este patrón de referencia. [21]

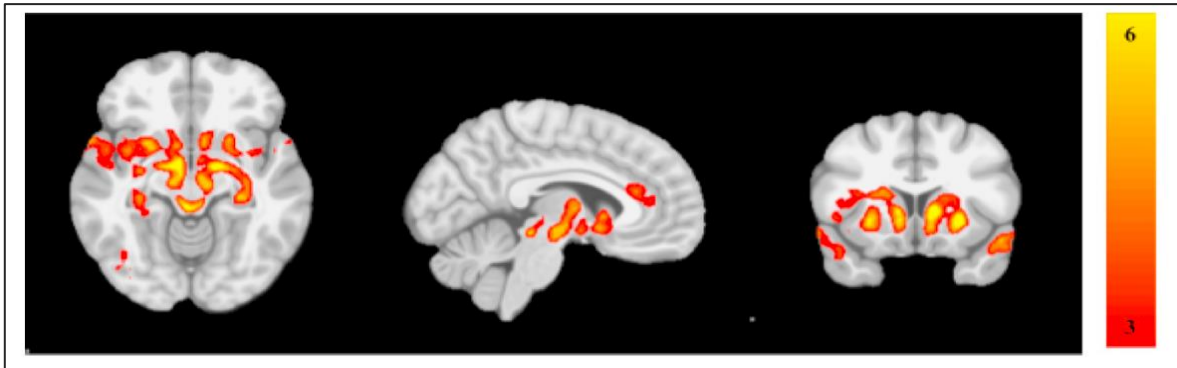


Figura N°6. Mapas DBM de la red específica de la EP que muestran diferencias significativas en la atrofia entre los individuos con EP y los controles sanos. (Zeighami *et al.*,2019) [21]

El estudio de Huang *et al.* (2019) consistió en evaluar a pacientes con EP frente a controles a través de VBM y RS-fMRI con el objetivo de observar cambios estructurales y de las redes funcionales del cerebro basados en la teoría de grafos. Esta teoría es la representación matemática exacta de redes complejas y es aplicable a nivel cerebral. Así, la red cerebral estructural se presenta como gráficos compuestos por nodos que figuran como regiones, vóxeles y aristas que, a la vez, manifiestan conectividad funcional o estructural entre los nodos. El uso de la teoría de grafos en la RS-fMRI permite ser una herramienta importante para describir el cerebro humano y se ha utilizado para evaluar propiedades topológicas de las redes cerebrales estructurales a partir de datos de neuroimagen. [22] En la actualidad, se ha demostrado, que en el estado de reposo, los pacientes con EP presentan una alteración de la integración funcional en la conexión de las redes, una marcada

disminución de la eficiencia nodal y global, una transferencia de información menos efectiva dentro de la vía motora de los ganglios cortico-basales, una menor integración funcional entre las redes neuronales (estriado, la corteza mesolímbica y las regiones sensoriomotoras), y una disminución de la conectividad entre el precúneo y la corteza motora. (Huang *et al.*, 2019) [22]

De acuerdo con los resultados de Huang *et al.* (2019) existe una disminución generalizada en el volumen de materia gris en pacientes con EP, especialmente en regiones tales como: el lóbulo temporal izquierdo, lóbulo temporal medio izquierdo, giro temporal medio, lóbulo parietal, giro post central, giro parietal inferior izquierdo, giro frontal medial y el área motora suplementaria. Con respecto a la evaluación funcional, 32 nodos de 8 redes cerebrales mostraron una métrica característica y al realizar una alternancia métrica de gráficos de 165 nodos, 8 de estos disminuyeron y 20 aumentaron la señal BOLD en pacientes con EP, lo cual conlleva a una potencial búsqueda de marcadores de diagnóstico temprano para la enfermedad. De acuerdo con los resultados, se propone como marcador imagenológico el nodo de la corteza cingulada posterior derecha de la red de estado por defecto para la anticipación temprana de la EP. Sin embargo, se enfatiza que estos resultados requieren de mayor investigación puesto que la muestra de pacientes es muy reducida, y se insta a la investigación de más redes funcionales como de la evaluación estructural de regiones subcorticales. [22]

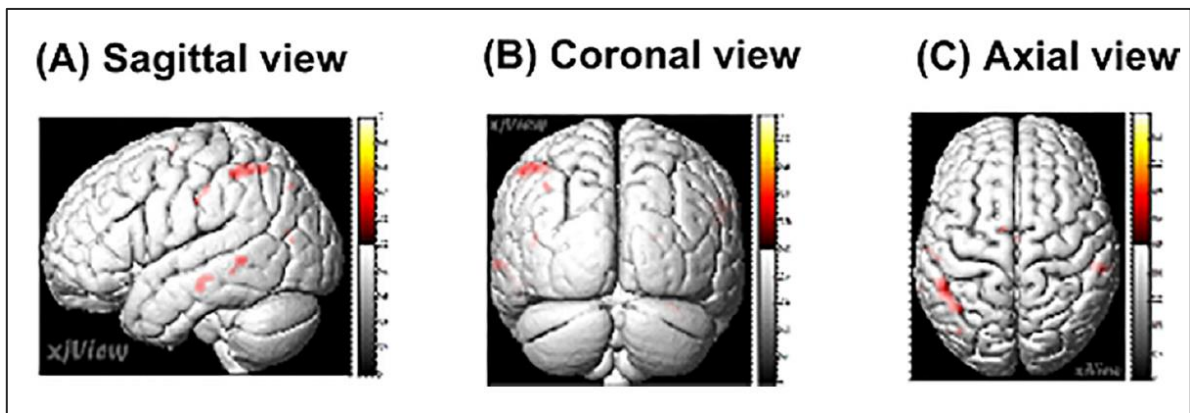


Figura N°7. Los gráficos tridimensionales de la superficie del cerebro muestran la reducción del volumen de materia gris etiquetada con colores en un paciente con EP. La vista de renderización de la estructura muestra que el grupo de HC fue significativamente mayor que la del grupo de EP. (Huang *et al.*,2019) [22]

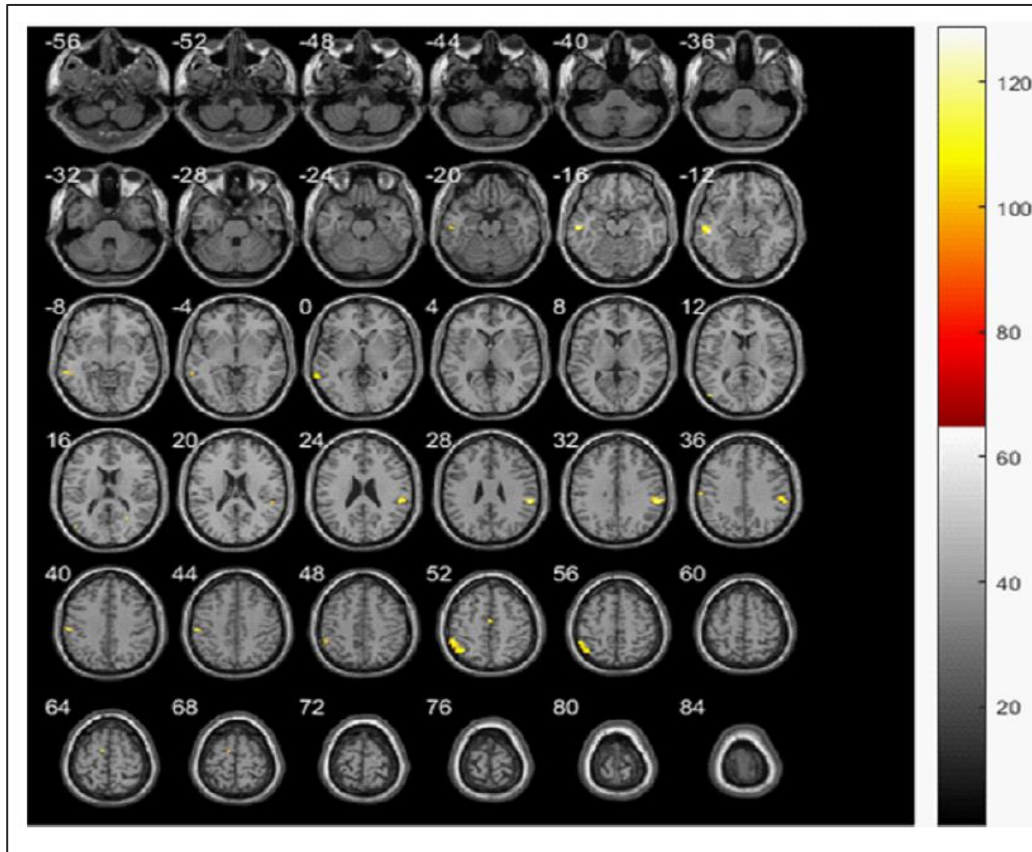


Figura N°9. Diferentes volúmenes de estructura cerebral entre los pacientes de EP y los participantes de HC. Las regiones en color representan áreas de una reducción significativa en los cortes de estructura de la EP en comparación con los controles. (Huang *et al.*,2019) [22]

En el estudio de Khan y col. (2018) se compararon pacientes con EP frente a controles sanos con el fin de encontrar biomarcadores tempranos de esta patología en el cuerpo estriado. Se realizaron 2 resonancias magnéticas a cada uno de los participantes con un intervalo de una semana para evitar errores de medición. Los estudios de resonancia magnética se enfocaron en volumetría estructural en imágenes ponderadas en T1 y difusión (con DTI como modelo de análisis). El cuerpo

estriado se evaluó en volúmenes generales (núcleos caudados, putamen y núcleo accumbens) y se subdividió de acuerdo con la conectividad cortical (subregiones caudales-motoras, límbicas, rostro-motoras, ejecutivas, parietales, occipitales, temporales).

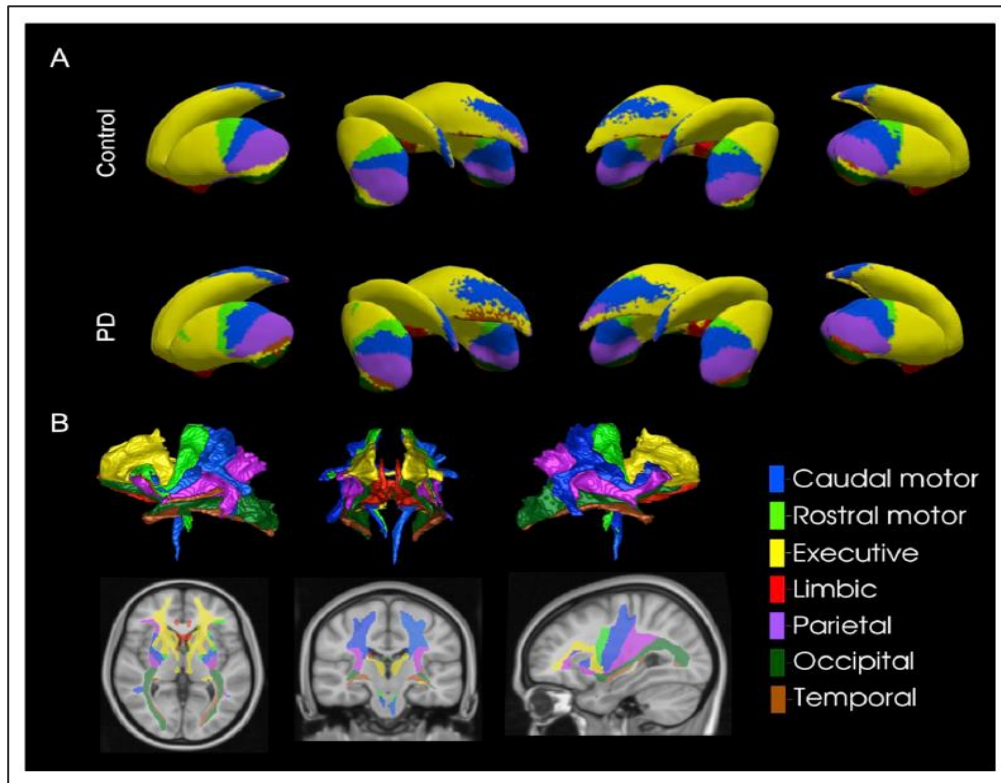


Figura N°8. Visualización de A) la parcelación subregional basada en la conectividad del cuerpo estriado para controles y pacientes con EP, y B) los tractos de materia blanca conectados entre las subregiones y la corteza (sujetos de control). (Khan y col.,2018) [23]

Se demostró que no hubo diferencias significativas al evaluar los volúmenes totales de los controles sanos frente a los pacientes con EP, sin embargo, se distinguía una atrofia significativa tanto en volumen y forma en la subregión caudal-motora, además

de una menor conectividad estructural en los pacientes con EP. Además, la DTI obtuvo una FA que respondía a una reducción de sustancia blanca entre la corteza y la subregión caudal-motora; a esto se le suma un empobrecimiento entre la corteza y regiones ejecutivas y temporales del cuerpo estriado. Estos hallazgos, además de comprometerse como futuros marcadores imagenológicos de la EP, revelaron que los cambios de la sustancia blanca preceden a los ocurridos en la sustancia gris, resaltando la importancia de los estudios en imágenes ponderadas en difusión. [23]

Imágenes de difusión por resonancia magnética (dMRI)

La revisión de Sarasso *et al.* (2020) muestra que en ciertos estudios se observaron cambios en la sustancia blanca en la EP de *novo* en comparación a los controles durante el primer a segundo año, sin embargo, otros estudios demostraron un daño generalizado. Se observaron alteraciones longitudinales de sustancia blanca a lo largo del primer año fueron observadas en las radiaciones ópticas, cuerpo calloso y tracto fronto-occipital de pacientes EP de *novo* en relación con los controles. [17]

Por otro lado, Mitchell *et al.* (2021) evalúa por medio de DTI cambios de la FA en la sustancia negra (especialmente la región posterior), cerebro medio y pontina en pacientes con iRBD en fase presintomática, mientras que en pacientes con EP en fase temprana o EP de *novo*, diversos estudios revelaron una FA aumentada en la sustancia negra posterior y es consistente como un biomarcador prometedor del estado de progresión de la enfermedad. [18]

Sampedro y col. (2019) realizaron uno de los primeros estudios con el fin de evaluar el cambio de DM intracortical de modo longitudinal y no transversal. La DM se propuso como un indicador altamente sensible de daño cortical microestructural fuertemente implicado en comorbilidades tempranas como el deterioro cognitivo y la demencia en la EP. El estudio constó de un seguimiento de un año en pacientes recientemente diagnosticados con EP y sin uso de medicamentos junto a controles sanos. Se realizaron estudios de MRI ponderados en T1, DTI, pruebas neuropsicológicas basadas en la “Iniciativa de la progresión del Parkinson” (PPMI), la prueba de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) como una medida global del rendimiento cognitivo, pruebas específicas de dominio apuntando a tareas dominantes frontales, fronto-temporales, posterior corticales y la prueba de Aprendizaje Hopkins. La puntuación motora se midió a través de la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson. Los resultados indicaron que en el primer año se incrementó la DM en la corteza frontal y occipital, siendo estos valores correlacionados con el cambio en las medidas cognitivas. Se concluyó que los cambios en la DTI en estas regiones corticales son biomarcadores prometedores de diagnóstico temprano y tratamiento, puesto que incluso, se observan cambios sutiles en la DTI en pacientes sin alteraciones cognitivas, por lo que se sugieren más estudios longitudinales para comprobar estos resultados y observar los cambios sutiles que suelen esconder los estudios transversales. [24]

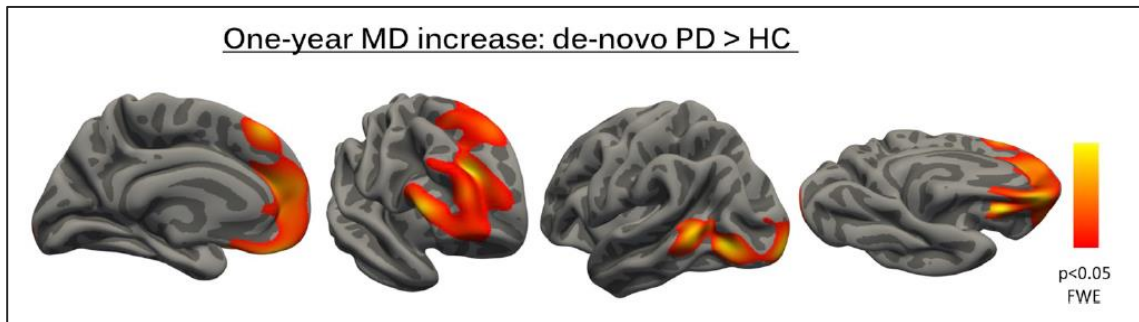


Figura N°10. Regiones corticales en las que los pacientes con EP de-novo mostraron un mayor aumento de DM intracortical al año con respecto a los pacientes sanos. (Sampedro y col.,2019) [24]

El estudio de Isaacs *et al.* (2019) se encargó de evaluar la conectividad del NST con seis áreas corticales (POp, ACC, DLPFC, M1, SMA, pre-SMA) que participan en los procesos límbicos, cognitivos y motores típicos de la EP, como también de relacionar esta conectividad con la progresión de la enfermedad. Se comparó a pacientes con EP frente a controles sanos y se obtuvieron imágenes ponderadas en T1 y DTI. Además, se utilizaron atlas específicos de grupo para identificar el NST con el fin de lograr comparar los casos en los que no se hace uso de resonancia magnética con campo ultra alto. [11]

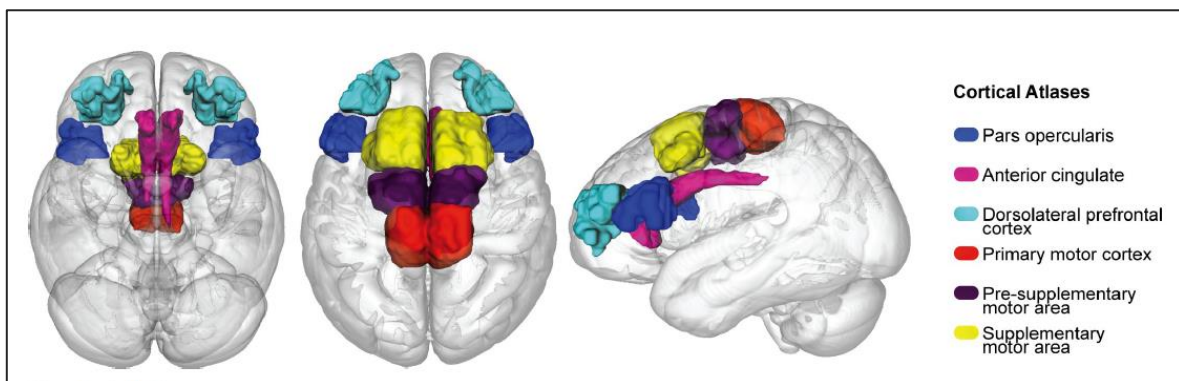


Figura N°11. Atlas de las regiones corticales evaluadas. Pop (azul), ACC (rosada), DLPFC (celeste), M1 (roja), SMA (morada), pre-SMA (amarilla) (Isaacs *et al.*,2019) [11]

Se evaluó la fuerza de los tractos por medio de una función de densidad de probabilidad, obteniendo que la intensidad de todos los tractos es más baja en pacientes con EP en comparación a los controles, sin embargo, la evidencia estadística no fue significativa. Asimismo, se demostró que no existe correlación entre la fuerza de los tractos con la progresión de la enfermedad y la medicación, por lo que no sustentan que el uso de este parámetro sea un marcador temprano de la EP. Se obtuvo una FA menor en todos los tractos en estudio logrando diferencias significativas en los tractos NST-POp, NST-ACC, NST-DLPFC y NST-pre-SMA. La región de Pop se encuentra relacionada con la respuesta inhibitoria de los movimientos. La ACC se encarga de controlar tareas de conflicto como el cambio de tarea y decisiones. La DLPFC se relaciona al deterioro del control motor, deterioro cognitivo y los problemas afectivos. Por último, la pre-SMA se encuentra implicada en la inhibición de la respuesta motora, elección de acciones, cambio de tareas y los movimientos internos del cuerpo. Se sugiere que estos tractos pueden ser utilizados como biomarcadores tempranos de la enfermedad, puesto que la evidencia acompaña la sintomatología temprana asociada a la EP. [11]

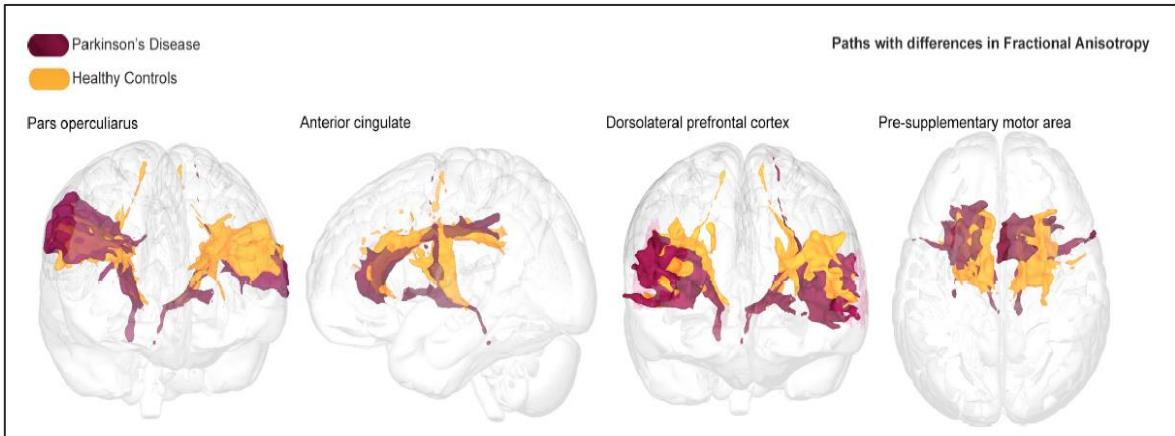


Figura N°12. Diferencias de la FA en los tractos estudiados entre pacientes con EP (morado) y controles sanos (amarillo). (Isaacs *et al.*,2019) [11]

Amandola y col. (2022) realizó un estudio longitudinal a lo largo de 2 años para evaluar la degradación microestructural del cerebro, con énfasis en el cuerpo caloso, por medio de DTI en pacientes recientemente diagnosticados con EP. Se analizó el cuerpo caloso de forma general y en subdivisiones anatómicas (*rostrum*, *genu*, cuerpo y *splenium*) como en subdivisiones funcionales (prefrontal, premotora, motora, somatosensorial y temporal-parietal-occipital).

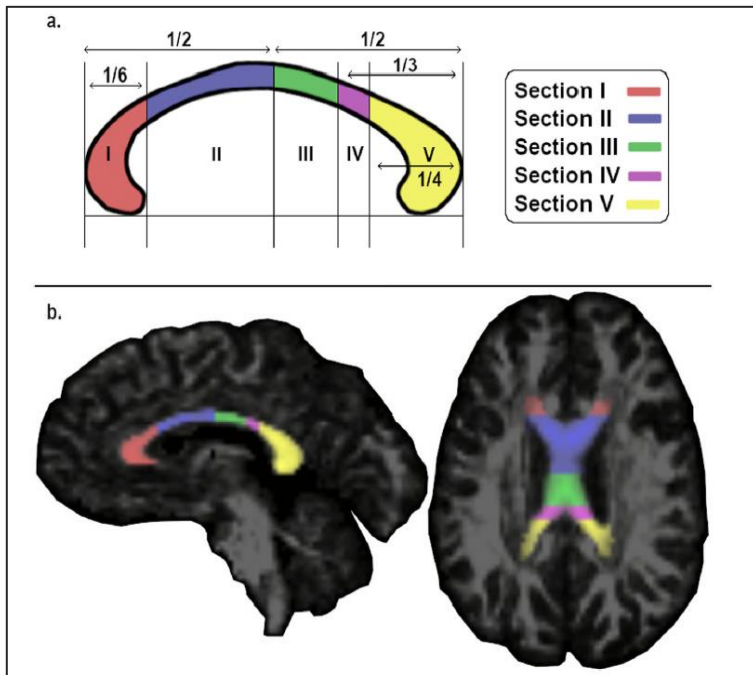


Figura N°13. A. Subdivisión funcional del cuerpo calloso: segmento I- prefrontal (rojo), segmento II- premotora (morado), segmento III- motora (verde), segmento IV- somatosensorial (rosado) y segmento V- temporal-parietal-occipital (amarillo) (Amandola y col.,2022) [25]

Se concluyó que tras 24 meses existía una menor FA y mayor DM a nivel general del cuerpo calloso, corona radiada, cerebelo y radiación talámica. Se encontró que el 59% de la muestra presentaba una disminución de la FA en el cuerpo calloso mientras que el resto, presentaba poco o ningún cambio. A nivel anatómico, se demostró una diferencia significativa en el *genu* y *splenium* a lo largo de los dos primeros años y a nivel funcional, se demostraron resultados significativos en 4 de las 5 subdivisiones, siendo la región somatosensorial la única no alterada. La región prefrontal y premotora destacaron significativamente, denotando que la degradación microestructural comienza desde la región anterior del cuerpo calloso en los estadios tempranos de la EP. A su vez, al examinar la lateralidad de la degradación microestructural se obtuvo una FA menor en el lado derecho respecto al izquierdo, sin embargo, el patrón de degradación no difiere de acuerdo con el lado del inicio de

los síntomas. Además, al examinar de forma general y funcional el cerebro considerando el daño producido en el cuerpo calloso, se demuestran también cambios de la FA y DM en el cerebelo, tálamo e hipocampo. [25]

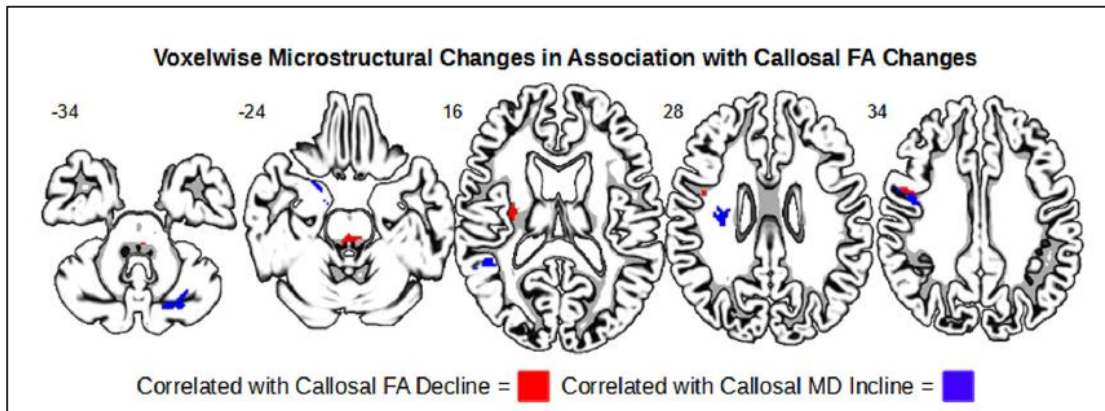


Figura N°14. Mapas de regresión de todo el cerebro que muestran los cambios en la FA callosa en asociación con el declive microestructural generalizado. El rojo indica áreas en las que la disminución de la FA callosa se asoció con la disminución de la FA. El azul indica las áreas en las que la disminución de la FA callosa se asoció con el aumento de la DM. (Amandola y col.,2022) [25]

La revisión de Andica *et al.* (2019) y Kamagata *et al.* (2021) examinan el aporte de la DTI en los biomarcadores tempranos de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas, la EP. En ambas se menciona que se ha evidenciado una FA reducida y/o una DM mayor en la SN, cuerpo calloso, lóbulo frontal, cortezas cinguladas y temporales. En ambas se menciona que las métricas de DTI presentan limitaciones y, por lo tanto, se han desarrollado técnicas más especializadas que permitan la

búsqueda más auspiciosa de biomarcadores tempranos en tiempos clínicamente factibles y resonadores magnéticos estándar. [26,27]

La imagen de curtosis de difusión (DKI) corresponde a una extensión de la DTI que permite cuantificar las propiedades no gaussianas de la difusión del agua en microestructuras complejas y se cuantifica a través de la curtosis media (MK), que representa el grado de restricción o complejidad del tejido cerebral.[27] La DKI es más sensible que la DTI en determinar los cambios en la sustancia blanca y se ha demostrado una MK reducida mucho más extensa en todo el cerebro (a nivel frontal, parietal, occipital y cuerpo calloso), en comparación con el descenso en la FA en pacientes con EP. Además, se ha observado una disminución de MK en fibras cruzadas como la corona radiada y el fascículo longitudinal superior, mientras que en la FA no se han evidenciado cambios. [26,27] Andica y col. (2019) destaca la realización de dos estudios en donde se observó una diferencia significativa en el valor de la MK en la SN en pacientes con EP. [26]

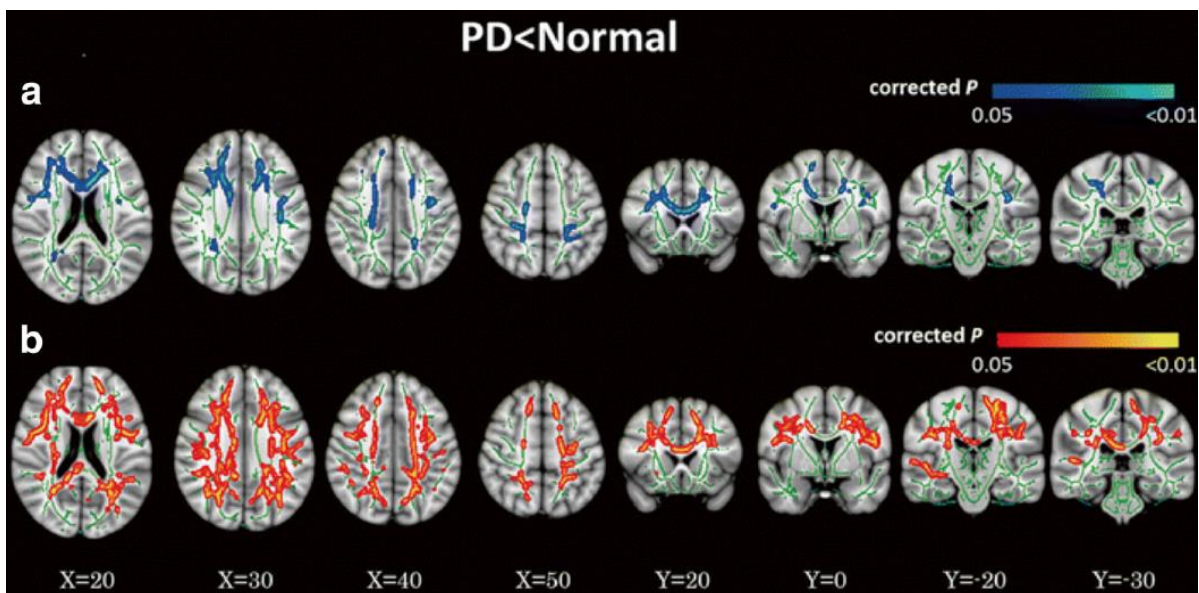


Figura N°15. Comparación de las métricas DTI y DKI entre pacientes con EP y controles sanos. Basado en el tracto de la FA (a) y de la MK (b) en pacientes con EP, comparados con sujetos sanos de la misma edad. (Andica y col., 2019) [26]

Por otro lado, Kamagata *et al.* (2021) evidenciaron una MK reducida en la SN de modo bilateral en estadios tempranos de la EP. [27] A su vez, ambas investigaciones han demostrado cambios significativos de MK y FA en el tracto del cíngulo anterior, considerando este hallazgo como un marcador temprano de la EP. [26,27]

La imagen bi-tensora de difusión (bi-DTI) se desarrolló para estimar los componentes del agua libre extracelular, eliminando la contaminación que aporta la señal del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el índice de DTI, y se cuantifica a través de la fracción de volumen de agua libre (FW). [27] Andica y col. (2019) evidencia que en diversos estudios se presentan niveles altos de FW en la SN posterior en pacientes con EP frente a los pacientes sanos, además de evidenciar este valor desde el primer y cuarto año del curso de la enfermedad. [26] Adicionalmente, Kamagata *et al.* (2021) mencionan que al analizar indicadores de neuroinflamación (como la FW) junto con métricas que indican neurodegeneración en la DTI como la FA, DM, la magnitud de la difusión isotrópica a lo largo del eje principal (DA) y la magnitud de la difusión isotrópica a lo largo de la dirección transversal (DR); siendo estas corregidas por agua libre. Se infiere que la neuroinflamación precede a la neurodegeneración y que el proceso se origina en las zonas anteriores y posteriores de la sustancia blanca. [27] Sumado a esto, ambas investigaciones concluyen que el FW dentro de la SN es

considerado como un biomarcador prometedor de la EP y se encuentra asociado a la progresión de la enfermedad. [26,27]

Por último, las imágenes de dispersión y densidad de la orientación de las neuritas y densidad de neuritas (NODDI), es un modelo tricompartmental que permite evidenciar los cambios microestructurales del cerebro como la densidad de las neuritas, el agua libre isotrópica y la dispersión de neuritas (axones, dendritas, entre otros).[27] Sus parámetros son el índice de densidad de neuritas (NDI) que se encuentra basado en la difusión intracelular; la fracción de volumen isotrópico (ISO), el índice de dispersión de orientación (ODI) basado en el compartimento intracelular; entre otros.[27] Andica *et al.* (2019) indica que la NDI presenta un mejor rendimiento diagnóstico que las medidas de DTI, mostrando en pacientes con EP un nivel reducido de NDI en la SN *pars compacta* contralateral y en el putamen, en comparación a los controles. Además, una menor NDI y una mayor ISO implica cambios corticales más sensibles y circunscritos en las regiones: frontal, temporales, límbicas y paralímbicas; en relación con los pacientes sanos. [26] Por otro lado, Kamagata *et al.* (2021) también destaca que una reducción de NDI y ODI en la SN *pars compacta* contralateral se relaciona con la gravedad de los síntomas motores de la EP. Sumando a esto, se demuestra una NDI y ODI disminuidas en las vías nigro-estriadas en pacientes con EP frente a pacientes sanos, presentando a su vez, una menor NDI solo en la porción distal contralateral de la vía nigro-estriatal. Finalmente, se informa de un ODI reducido junto con un aumento de la FA en el

tracto contralateral de la amígdala-accumbens-pálido, lo que sugiere un comportamiento patológico de hiperconectividad. [27]

MRI multimodal SPECT/PET

La búsqueda de biomarcadores tempranos de la EP ha permitido el desarrollo de investigaciones que combinan los beneficios de la MRI con el SPECT/PET.

Primeramente, Lorio y col. (2019) realizó un estudio longitudinal con una gran cohorte de pacientes con EP de *novo* sin medicación en comparación a pacientes sanos, a través del uso de SPECT del transportador de dopamina (DAT-SPECT), MRI estructural y DTI. El objetivo del estudio consistió en evaluar la capacidad relativa y combinada de estas modalidades de imagen para predecir la gravedad de los síntomas y la progresión de la EP de *novo*. Además, se usaron datos clínicos de pacientes con EP con y sin medicación para predecir la severidad y desarrollo de la enfermedad. El DAT-SPECT es una medida semicuantitativa de la depleción dopaminérgica a nivel estriatal. Es considerado como un biomarcador bien establecido para el diagnóstico temprano de la EP, debido a su correlación entre la cantidad de transportadores de dopamina en el cuerpo estriado y el número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Por otra parte, la resonancia magnética estructural y la DTI permiten evaluar la atrofia y desintegración microestructural del tejido cerebral. Esta investigación realizó una medición basal y después de un año iniciado el estudio, correlacionando las imágenes obtenidas con la versión modificada de la escala de calificación de la enfermedad de Parkinson

(MDS-UPDRS). [13] Esta constituye una clasificación de gravedad clínica basada en informes médicos y pacientes, ampliamente utilizada en EP en etapa temprana y avalada por la sociedad de trastornos del movimiento [28]. Sus resultados sostienen una depleción significativa de los DAT en la SN y una FA mayor en el tegmento pontino del mesencéfalo, lo que explicaría las alteraciones de sueño en la fase presintomática. Además, se demostró una correlación significativa entre los DAT ubicados en el cuerpo estriado y una menor DM en los núcleos de la protuberancia, siendo lo inverso a lo observado en los pacientes sanos; esto denota un daño existente entre las fibras de proyección del tronco cerebral hacia el cuerpo estriado. [13]

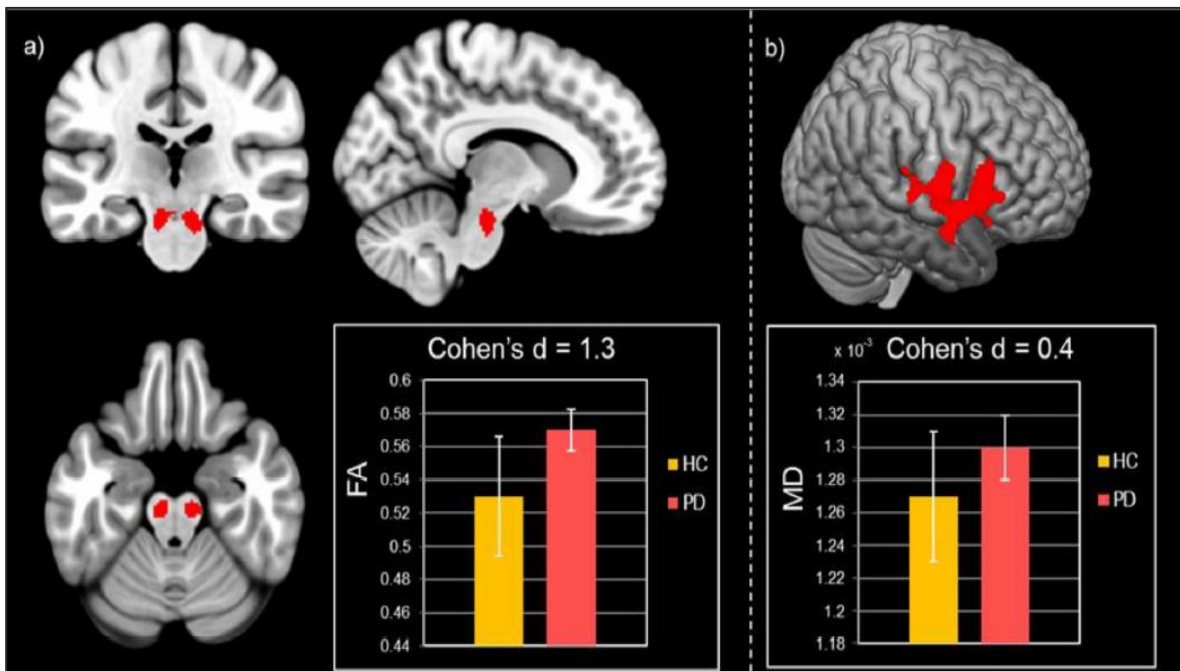


Figura N°16. Resultados de las comparaciones de grupos para las medidas de difusión por RMN. (a) Valores de FA aumentados en los pacientes con enfermedad de Parkinson en

comparación con los controles sanos; b) Mayores valores de DM en los pacientes con enfermedad de Parkinson respecto a los controles sanos. (Lorio y col.,2019) [13]

A su vez, se observó que la alteración de DAT en el putamen se encuentra asociado significativamente a una atrofia progresiva de la sustancia gris en la corteza prefrontal y premotora en pacientes con EP en relación con los pacientes sanos.

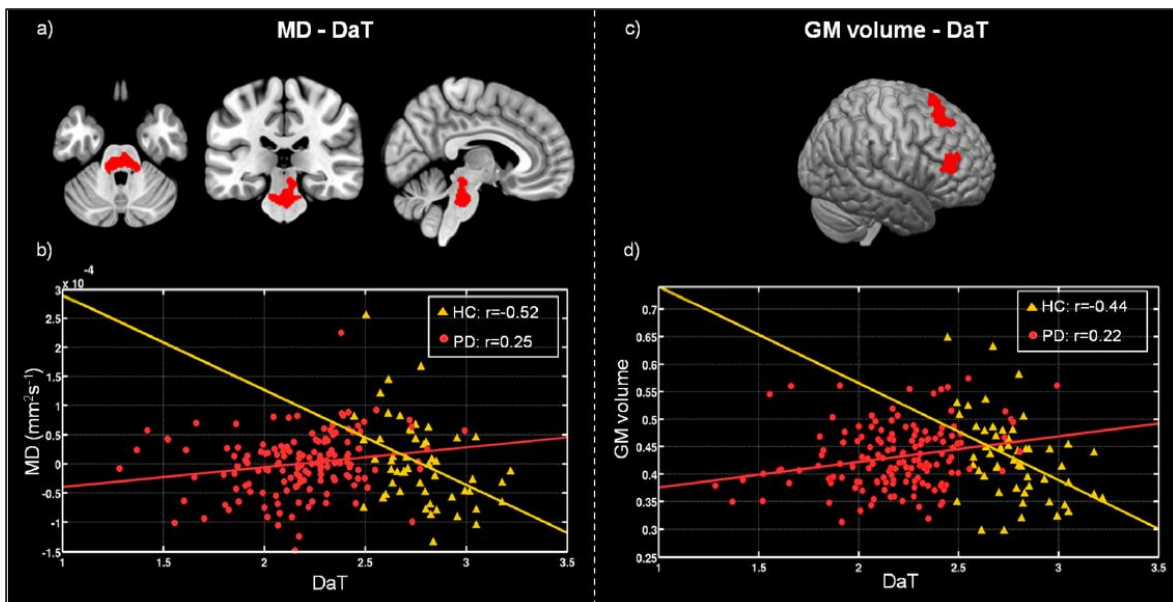


Figura N°17. Diferencias entre los controles sanos (HC) y los pacientes con EP en la correlación de los mapas de DM con la DAT-SPECT medida en putamen (a), y el volumen de materia gris (GM) con la media de DAT-SPECT en el putamen (c). (b) Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre el DAT-SPECT medido en el putamen y los valores medios de DM calculados dentro de la región resaltada en rojo en el panel (a), para HC (triángulos amarillos) y EP (círculos rojos). (d) Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre el DAT-SPECT medido en el putamen y el volumen medio del GM estimado

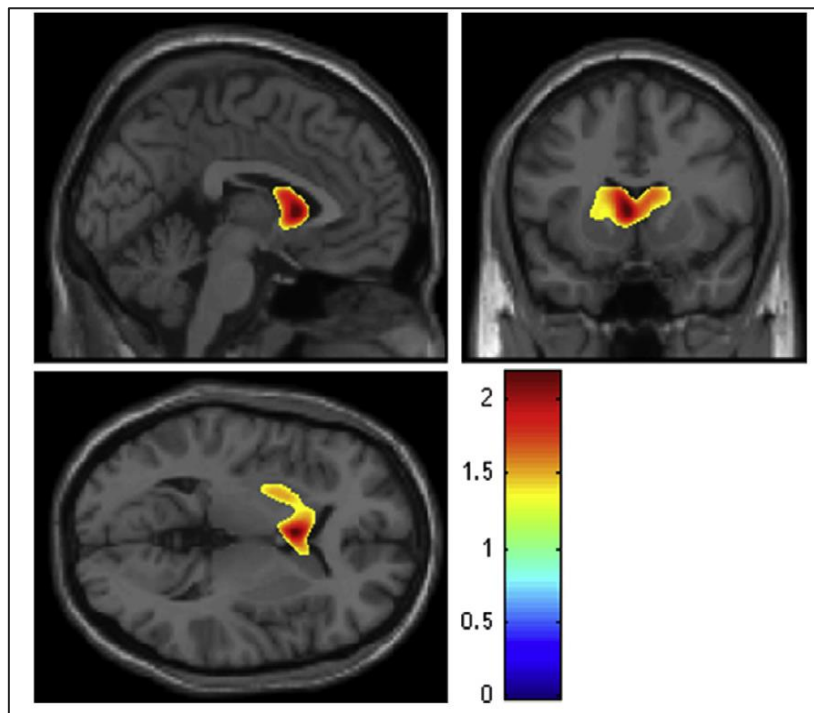
dentro de la región resaltada en rojo en el panel (c), para HC (triángulos amarillos) y EP (círculos rojos). Lorio y col.,2019) [13]

El análisis de la relación de las imágenes con el progreso de la enfermedad demostró que se predice la MDS-UPDRS mediante una correlación conjunta, y no por sí solas, de la alteración en la DM en el opérculo, los valores DAT-SPECT en el putamen y la interacción entre DAT-SPECT del putamen con la atrofia cortical premotora, prefrontal y de la ínsula. Finalmente se concluye que, a diferencia del análisis unimodal de imágenes, existe una correlación entre la modalidad combinada (DAT-SPECT, MRI estructural, DTI) y la MDS-UPDRS, por lo que la búsqueda de biomarcadores de la EP es prometedora y se insiste en nuevas investigaciones longitudinales y transversales que aborden de forma multimodal el problema con el objetivo de investigar, agregar o corroborar los resultados de este estudio. [13]

Además, Oh y col. (2018) realizaron un estudio entre pacientes con EP, de los cuales 50 presentaban hiposmia y 37 normosmia. La finalidad de la investigación consistió en observar la captación de DAT en el cuerpo estriado y tálamo por medio de PET con 18F-N-(3-fluoropropil)-2beta-carbono etoxi-3beta-(4-yodofenil) nortropano (18F-FP-CIT) y la normalización de las neuroimágenes con MRI ponderada en T1; adicionalmente, se correlacionó la captación de DAT con la disfunción olfativa. Cabe destacar que la pérdida del olfato es un síntoma premotor representativo de la EP y se encuentra asociado al 90% de los pacientes sintomáticos. Se ha relacionado que

la disminución de los DAT contribuye al trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos, disfunción olfativa y la disfunción autonómica en la EP. Se evidenció una captación menor en el núcleo caudado a nivel bilateral y en el putamen izquierdo (región anterior y posterior), siendo esta diferencia significativa en el primero. Se concluye que el deterioro dopaminérgico en el núcleo caudado bilateral se asocia a la disfunción olfativa en la EP, independiente de la lateralidad inicial de los síntomas, y que nuevas investigaciones pueden comprobar este hallazgo como un biomarcador imagenológico temprano. [29]

Figura N°18. Comparación de VBM de la captación del DAT controlando edad y las puntuaciones de la Clasificación de Demencia Clínica entre los pacientes normósmicos y los pacientes hiposmicos con EP. Los valores de la relación de valores de captación estandarizados



(SUV) de los pacientes hipósmicos estaban más disminuidos en los núcleos caudados

bilaterales el putamen anterior y posterior izquierdo que los de los pacientes normósicos. (Oh y col.,2018) [29]

El estudio de cohorte Ruppert *et al.* (2021) analiza por primera vez la red multimodal en estado de reposo con el objetivo de clarificar la asociación entre las anormalidades intrínsecas del metabolismo y la conectividad funcional de la red de modo por defecto (DMN) y su importancia en los síntomas cognitivos. Diferentes estudios han reportado la implicación de la DMN en los síntomas cognitivos por medio de rs-fMRI, sin embargo, hasta ahora no ha sido estudiada con 18-FDG-PET. El deterioro cognitivo corresponde a un síntoma no visible en los estadios tempranos de la EP y se estima que el 50% de los pacientes desarrollan un deterioro cognitivo leve (DCL) que durante el transcurso de la enfermedad se desencadena en demencia. Se ha observado que la DMN en estado de reposo se encuentra sin alteraciones en las etapas tempranas de la EP, sin embargo, se presentan alteraciones metabólicas en estadios más avanzados. La DMN está constituida por el precúneo, corteza cingulada posterior, corteza prefrontal medial, corteza parahipocampal y partes del lóbulo parietal inferior. [30] La investigación de Ruppert *et al.* constó de la evaluación de pacientes con EP con y sin DCL frente a pacientes sanos por medio de rs-fMRI y 18-FDG-PET. Se reveló que existe una asociación espacial entre los patrones de conectividad funcional y metabólica alterada en la DMN en pacientes con EP-DCL frente a los controles. Además, se observa una menor captación de 18-FDG en pacientes con EP-DLC, menor metabolismo en todos

los de nodos de la DMN y una mayor conectividad metabólica/funcional a nivel interregional a lo largo de las conexiones fronto-parietales. Por lo tanto, la evidencia sugiere una relación entre el hipometabolismo y la reorganización de la DMN asociada con el deterioro cognitivo. Como conclusión se propone realizar más investigaciones que aborden el tema con un enfoque multimodal y así, lograr encontrar biomarcadores prospectivos de la EP. [30]

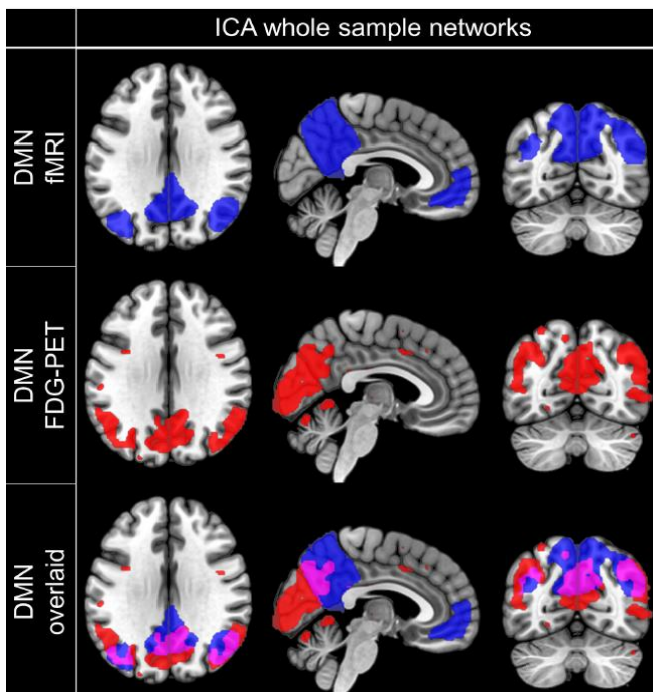


Figura N°19. Coincidencia espacial de la DMN metabólica y funcional derivada del análisis de componentes independientes (ICA). Distribución espacial de los componentes que representan la DMN obtenidos por fMRI (primera fila) o FDG-PET (segunda fila) y su correspondencia espacial (tercera fila). (Ruppert *et al.*, 2021) [30]

Finalmente, en la investigación de Wurster *et al.* (2022) se realizó un estudio multimodal de PET-MRI a un paciente con una triple mutación en el gen de la alfa-sinucleína (SNCA). Este gen se encarga de la expresión normal de esta proteína que, en casos como la EP, se ve alterada y produce una acumulación a nivel cerebral formando los cuerpos de Lewy. El paciente de 24 años indicó que su madre y abuelo materno padecieron Parkinson desde temprana edad, por lo que, al realizar pruebas

genéticas se evidencia que se trata de una triple mutación autosómica dominante del SNCA de carácter hereditario. El paciente a los 24 años presentaba síntomas no motores prominentes de desarrollo temprano de demencia, depresión, trastornos del comportamiento del sueño REM, hiposmia y disautonomía. Al momento del estudio, a sus 26 años, presentaba fluctuaciones motoras y no motoras con discinesia inducida por levodopa en el estado ON y bradicinesia severa, apatía y depresión en estado de desgaste OFF. Se procedió entonces a evaluar la capacidad de siembra de la alfa-sinucleína y los niveles de ésta en el LCR por medio de la técnica de ensayo de conversión inducida por temblores en tiempo real (RT-Quic); además de cuantificar marcadores degenerativos ($A\beta$ 1-42, total-*Tau*, phospho-*Tau* y cadena ligera de neurofilamentos (NFL)) en el LCR. Estos datos fueron comparados con perfiles de LCR en pacientes con EP esporádica y EP con mutación GBA, esta última también desarrolla una patología sobresaliente de la alfa-sinucleína. Sumado a esto, se realizó una biopsia de piel con tinción para fosfo-alfa-sinucleína en la pierna a nivel proximal y distal; y, por último, una 18FDG-PET-MRI con el fin de evaluar metabolismo y atrofia cerebral. Los resultados indicaron una notable actividad de siembra y una sobreexpresión de la alfa sinucleína en el paciente con triple mutación SNCA en comparación a los otros grupos. A su vez, se observó la total-*Tau* y NFL sobre los límites normales y significativamente en mayor nivel en comparación a los otros grupos. Del mismo modo, estos resultados se relacionan con un marcado hipometabolismo y atrofia bilateral de la corteza frontal, temporoparietal y occipital, además de un hipermetabolismo en los ganglios basales. La biopsia resultó positiva

en los 3 haces nerviosos dérmicos (fibras vasomotoras, vasomotoras autónomas y fibras pilomotoras), mientras que los resultados fueron parciales en los pacientes con PD-GBA. Se concluye que si bien, esta mutación triple del gen SNCA es extraña, permite considerar la influencia de la sobreexpresión de la alfa sinucleína en la progresión de la EP, su afectación a nivel periférico y relacionar en futuras investigaciones el patrón observado en las neuroimágenes con las pruebas de siembra en LCR como futuros biomarcadores del daño neurodegenerativo temprano en la EP. [31]

Conclusiones

El aporte de nuevas secuencias y metodologías de la MRI han permitido identificar y cuantificar los cambios sutiles que se producen en el cerebro en diversas patologías neurodegenerativas. A diferencia de los estudios de MRI convencionales que asocian los cambios constitutivos a nivel cerebral con escalas clínicas de gravedad, el desarrollo de la imagenología cuantitativa permite evidenciar con mayor precisión las alteraciones estructurales mediante el uso de parámetros métricos, logrando aportar mejores resultados científicos y comprender el avance de estas patologías. Los estudios recientes de la EP durante sus primeros estadios se han enfocado en las modificaciones producidas en la sustancia gris y fibras blancas mediante técnicas más avanzadas de MRI, con el objetivo de prevenir y/o desarrollar medicamentos terapéuticos en base a la identificación de posibles marcadores imagenológicos de la enfermedad.

Los diversos estudios revisados en esta investigación se centran en la búsqueda de marcadores imagenológicos originados en la fase temprana de la EP, es decir, aquellas alteraciones cerebrales que preceden a la sintomatología motora característica de esta patología. La evidencia ha logrado perfilar ciertos marcadores imagenológicos tempranos a nivel cortical y subcortical, afectando tanto sustancia gris como fibras blancas, tomando mayor importancia los estudios que combinan distintas técnicas de MRI entre sí, PET/SPECT, estudios plasmáticos, genéticos y pruebas cualitativas como las neurocognitivas/psicomotoras junto a las escalas de gravedad clínica motora. El metaanálisis sistemático de Albrecht *et al.* (2019) buscaba identificar marcadores específicos de la EP en 74 estudios que hacían uso individual de MRI estructural, DTI y FDG-PET, logrando concluir que si bien, aún no se logran encontrar marcadores imagenológicos específicos para la EP, los estudios basados en FDG-PET presentaban resultados más consistentes en comparación a las otras técnicas imagenológicas. [32] En base a esto, se pueden sugerir más estudios que aborden esta problemática por medio de la combinación de la MRI con PET, ya que, en la actualidad, no se encuentra mucha evidencia de estudios planteados con ambas modalidades. Además, la revisión de Porter y col. (2020) se discute el uso de protocolos multimodales de DAT/SPECT-PET con la MRI estructural por VBM, dMRI, imágenes de hierro nigrosomal y secuencias de MRI sensibles a la neuromelanina (Nm-MRI). Se concluye que el uso multimodal de MRI estructural como de dMRI son importantes en el contexto investigativo de las fases tempranas, centradas en el estudio de la progresión de la EP, la conectividad

disfuncional y la predicción de varios resultados clínicos (como las características no motoras y el deterioro cognitivo). Mientras que las de imágenes sensibles a la neuromelanina y de hierro nigrosomal con DAT/SPECT-PET parecen prometedoras para futuros estudios de imágenes que ayuden en la fase de diagnóstico clínico y diferencial entre los trastornos parkinsonianos atípicos. Se destaca principalmente a las imágenes de hierro nigrosomal, ya que permiten la visualización hiperintensa del nigrosoma-1 (N1) que en otras secuencias sensibles de melanina se observa como una región hipointensa. El N1 comprende a uno de los cinco grupos dopaminérgicos de calbindina negativa con altas concentraciones de Nm y bajas concentraciones de hierro ubicados en la SN *pars compacta*, y se ha comprobado su degeneración en las etapas tempranas de la EP. Por esto, se ha incentivado a la investigación de esta posible relación con la gravedad de la enfermedad y la identificación de la EP en etapas tempranas y en etapas poco claras. [34]

Por otro lado, las investigaciones a futuro se deberían explorar en base a estudios longitudinales, puesto que proporcionan la oportunidad de demostrar de mejor manera los cambios estructurales del cerebro, que muchas veces llegan a ser sutiles, a través del seguimiento continuo en pacientes con EP *de novo* o en etapa temprana. En contraste, los estudios transversales pueden ocultar o pasar por desapercibidas las mínimas alteraciones en intervalos de tiempos largos.

Sumado a esto, se evidenciaron diferentes estudios de dMRI que vislumbran cambios tempranos en las fibras blancas de proyección (por ej. corona radiada,

radiaciones ópticas), de asociación largas (fascículo longitudinal superior) y comisurales (cuerpo calloso). Sin embargo, no se ha cubierto la investigación de alteraciones en las fibras de asociación cortas subcorticales, por lo que se sugieren estudios que planteen esta problemática haciendo uso de metodologías más sensibles de dMRI como DKI, bi-DTI y NODDI. A su vez, durante la revisión no se encontraron muchos estudios exhaustivos del uso individual o combinado de la fMRI en la búsqueda de marcadores imagenológicos tempranos de la EP, siendo un campo incipiente y que es necesario explorar en todas sus dimensiones como también, considerar más el uso de la fMRI basada en tareas o *task based* en la detección temprana de los síntomas no motores como el deterioro cognitivo, la progresión de la enfermedad e incluso, combinarlo con DAT/SPECT-PET. A su vez, el desarrollo reciente de las técnicas computacionales como la radiómica podría contribuir en los futuros estudios multimodales de investigación. La radiómica es una técnica de reconocimiento de patrones que implica la extracción y el análisis de datos cuantitativos de alta dimensión de una imagen médica basada en la textura, la forma, la densidad o el tamaño. (Porter *et al.*, 2020). [34] La radiómica, presenta un gran potencial para descubrir marcadores de imagen que caractericen convenientemente la EP temprana y proporcionen mejor discriminación de los controles.

En la actualidad se encuentra el consorcio “ENIGMA- Parkinson’s Disease”, el cual reúne a investigadores de la genómica de la imagen, la neurología y la psiquiatría, con el fin de comprender la estructura y la función del cerebro, basándose en la MRI, la DTI, la fMRI, los datos genéticos y muchas poblaciones de pacientes. Actualmente,

esta iniciativa se encuentra compuesta por 26 cohortes en Europa, Asia, África, Oceanía, América del Norte y del Sur, y se rodea a partir de 3 estudios principales:

- Un metaanálisis de los cambios volumétricos en los cerebros parkinsonianos frente a los sanos, utilizando protocolos FreeSurfer previamente desarrollados: Protocolos FreeSurfer de ENIGMA-PD.
- Un metaanálisis de la forma de las estructuras de la materia gris profunda ENIGMA-Shape.
- Un metaanálisis de las diferencias de la materia blanca, basado en el protocolo ENIGMA-DTI. [34]

Finalmente, cabe destacar la importancia del rol de el/la tecnólogo/a médico/a en imagenología para aportar en esta área de investigación. El desarrollo creciente de la neurociencia durante los últimos años requiere de profesionales que comprendan el funcionamiento de las técnicas imagenológicas y, asimismo, del entendimiento biofísico, biomédico y neurocientífico de las patologías neurodegenerativas. En la actualidad, la EP constituye a la segunda patología neurodegenerativa más común del mundo, padeciéndola alrededor de 6.1 millones de personas a nivel mundial y se espera que en los próximos años esta cifra se incremente aún más como en las últimas dos décadas. [1] La formación de el/la tecnólogo/a médico/a es transversal en el ámbito clínico, académico e investigativo; sin embargo, el desarrollo de este último campo aún se encuentra limitado. Es por esto, que es de suma importancia que el/la tecnólogo/a médico/a se encuentre profesionalmente capacitado y que

vislumbre la posibilidad cierta de formarse a través del postgrado, con el fin de sobrellevar su quehacer competentemente y así, contribuir no tan solo en el ámbito clínico, sino que también en el desarrollo incipiente de áreas de investigación.

Referencias Bibliográficas

1. Bloem B, Okun M, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021;397(10291):2284-2303.
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz S, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2021;20(5):385-397.
3. Opara J, Małecki A, Małecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2017;24(3):411-415.
4. Chaves MKP, Padilla EDS, Vargas FR. Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Sinergia*. 2022;7(02).
5. Purves D, Mooney R, Platt M. *Neurociencia*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
6. Parra R. R., García B. C. Resonancia magnética en pediatría. *Rev. chil. pediatr.* 2002 Jul; 73(4): 341-347.
7. Saeed U, Lang A, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
8. Claassen D, McDonnell K, Donahue M, Rawal S, Wylie S, Neimat J et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain and Behavior*. 2016;6(12).
9. Tessitore A, Cirillo M, De Micco R. Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2019;9(4):637-652.

10. Wolters A, van de Weijer S, Leentjens A, Duits A, Jacobs H, Kuijf M. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019; 62:16-27.
11. Isaacs B, Trutti A, Pelzer E, Tittgemeyer M, Temel Y, Forstmann B et al. Cortico-basal white matter alterations occurring in Parkinson's disease. *PLOS ONE*. 2019;14(8): e0214343.
12. Strafella AP, Bohnen NI, Pavese N, Vaillancourt DE, Eimeren T, Politis M, et al. Imaging Markers of Progression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2018 Oct 9;5(6):586–96.
13. Lorio S, Sambataro F, Bertolino A, Draganski B, Dukart J. The Combination of DAT-SPECT, Structural and Diffusion MRI Predicts Clinical Progression in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019 Mar 15;11.
14. Ruppert MC, Greuel A, Freigang J, Tahmasian M, Maier F, Hammes J, et al. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Human Brain Mapping* 2021 Jun 1;42(8):2623–41.
15. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration*. 2017 Mar 28;6(1)
16. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020 Apr; 73:85–93

17. Sarasso E, Agosta F, Piramide N, Filippi M. Progression of grey and white matter brain damage in Parkinson's disease: a critical review of structural MRI literature. *Journal of Neurology*. 2020 May 6; 268:3144–3179
18. Mitchell T, Lehericy S, Chiu SY, Strafella AP, Stoessl AJ, Vaillancourt DE. Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2021 Oct 1;78(10):1262.
19. Lin W-C., Lee P-L., Lu C-H., Lin C-P., Chou K-H. Linking Stage-Specific Plasma Biomarkers to Gray Matter Atrophy in Parkinson Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2021 May 27;42(8):1444–51.
20. Sun W, Zheng J, Ma J, Wang Z, Shi X, Li M, et al. Increased Plasma Heme Oxygenase-1 Levels in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021 Feb 12;13.
21. Zeighami Y, Fereshtehnejad S-M, Dadar M, Collins DL, Postuma RB, Dagher A. Assessment of a prognostic MRI biomarker in early de novo Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2019; 24:101986.
22. Huang L-C, Wu P-A, Lin S-Z, Pang C-Y, Chen S-Y. Graph theory and network topological metrics may be the potential biomarker in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019 Oct; 68:235–42.

23. Khan AR, Hiebert NM, Vo A, Wang BT, Owen AM, Seergobin KN, et al. Biomarkers of Parkinson's disease: Striatal sub-regional structural morphometry and diffusion MRI. *NeuroImage: Clinical*. 2018 Nov 16;21.
24. Sampedro F, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Longitudinal intracortical diffusivity changes in de-novo Parkinson's disease: A promising imaging biomarker. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019 Nov; 68:22–5.
25. Amandola M, Sinha A, Amandola MJ, Leung H-C. Longitudinal corpus callosum microstructural decline in early-stage Parkinson's disease in association with akinetic-rigid symptom severity. *npj Parkinson's Disease*. 2022 Aug 29;8(1).
26. Andica C, Kamagata K, Hatano T, Saito Y, Ogaki K, Hattori N, et al. MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived from Diffusion Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019 Dec 13;52(6):1620–36.
27. Kamagata K, Andica C, Kato A, Saito Y, Uchida W, Hatano T, et al. Diffusion Magnetic Resonance Imaging-Based Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 14;22(10):5216.
28. Regnault A, Boroojerdi B, Meunier J, Bani M, Morel T, Cano S. Does the MDS-UPDRS provide the precision to assess progression in early Parkinson's disease? Learnings from the Parkinson's progression marker initiative cohort. *Journal of Neurology*. 2019 May 9;266(8):1927–36.

29. Oh Y-S, Kim J-S, Hwang E-J, Lyoo CH. Striatal dopamine uptake and olfactory dysfunction in patients with early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018 Nov; 56:47–51.
30. Ruppert MC, Greuel A, Freigang J, Tahmasian M, Maier F, Hammes J, et al. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Human Brain Mapping*. 2021 Jun 1;42(8):2623–41.
31. Wurster I, Quadalti C, Rossi M, Hauser A-K, Deuschle C, Schulte C, et al. Linking the phenotype of SNCA Triplication with PET-MRI imaging pattern and alpha-synuclein CSF seeding. *npj Parkinson's Disease*. 2022 Sep 15;8(1).
32. Albrecht F, Ballarini T, Neumann J, Schroeter ML. FDG-PET hypometabolism is more sensitive than MRI atrophy in Parkinson's disease: A whole-brain multimodal imaging meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*. 2019; 21:101594.
33. Porter E, Roussakis A-A, Lao-Kaim NP, Piccini P. Multimodal dopamine transporter (DAT) imaging and magnetic resonance imaging (MRI) to characterise early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020 Oct; 79:26–33.
34. ENIGMA-Parkinson's «ENIGMA [Internet]. Available from: <https://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-parkinsons/>