



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE NUEVAS  
HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN COGNITIVA Y  
FUNCIONAL DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Autor:

**RAMÓN FERNÁNDEZ DE BOBADILLA MARTÍNEZ**

Director:

**JAIME KULISEVSKY BOJARSKI**

Tutor:

**ANTONIO ESCARTÍN SIQUIER**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**2017**



A Layla

A mis padres, Mari Luz y Miguel



## **AGRADECIMIENTOS**

A Jaime Kulisevsky, por ser el artífice de todo esto. Por cuidarme y compartir conmigo tus valores y el apasionante mundo de la Neurología bien hecha. Ha sido un honor trabajar con alguien como tú y aprender desde la humildad y el trabajo duro que, con esfuerzo, todo se puede conseguir. Has sido mi padre en la sombra en Barcelona y siempre te lo agradeceré.

A Saül, por haberme enseñado qué es esto de la neuropsicología. Por quererme “a tu manera”, pero mucho, estando siempre ahí.

A Javier Pagonabarraga, por compartir tu magia conmigo y tener siempre disponible un gran consejo en los momentos más difíciles. Bueno, y por enseñarme estadística.

A Antonia, mi hermana mayor. A su lado no te puede pasar nada malo. Amor al 100%.

A Chus, mi amigo. Gracias por enseñarme a disfrutar de Barcelona. Todo ha sido más fácil contigo.

A Andrea, mi niña. Gracias por haberme hecho recuperar la ilusión por esto en muchos momentos. Contagiándome tu energía y tu felicidad.

A Juan Marín, por ser la revelación de los últimos años. Por enseñarme a ser metódico y facilitarme la vida con tus brillantes ideas.

A Eva Sanfeliu, por quererme tanto. Por alegrarme los días con tu sonrisa y tus abrazos. Pero sobre todo por tu infinita paciencia y ayuda.

A Carmen García, por acompañarme en el inicio del camino y enseñarme, con todo tu cariño, lo bonito que puede llegar a ser trabajar ayudando a personas.

A Berta Pascual, por ser tan fuerte e inteligente. Gracias por cuidar a toda la unidad de Trastornos del Movimiento para garantizar que todo haya ido tan bien.

A Carolina Villa, por ser mi confidente.

A Mariana, Nuria, Rebeca, Eva Román y el resto de mis chicas del AGDAC, por aguantar mis tonterías y ayudarme y relajarme cuando necesitaba desconectar.

A Belén, Isabel Sala, María Carmona y al resto de compañeros de la Unidad de Memoria.  
Porque siempre que os he necesitado no había “unidades” ni tonterías similares. Siempre me habéis ayudado con mucho cariño.

Al Servicio de Neurología del Hospital de Sant Pau, porque ha sido un orgullo trabajar todos estos años rodeado de gente tan espectacular.

A Alexandra, Jesús y Marisa, por haberme ayudado desde primera hasta última hora del día para que todo pudiera salir bien.

A la gente del CIM, por abrirme sus puertas siempre que lo he necesitado.

A Rebeca, Tania, Viveca, Marta, Loinaz, Rocío, Fernando, Santi, Manu, Jaime, Ainhoa, Itziar, Javi y al resto de amigos del Centro Neurológico de Navarra. Por acogerme en Pamplona con tantísimo cariño y no haber permitido que me arrepienta en ningún momento de haber dado este paso que ha sido una de las decisiones más difíciles de nuestra vida.

Pero, sobre todo, gracias a todos los pacientes y a sus familiares. Esto es por y para vosotros. Sois la razón de este trabajo. En todos estos años nunca he recibido una mala cara y solo guardo buenos recuerdos del tiempo que hemos pasado juntos.

Gracias a todos, de corazón.

## RESUMEN

En los últimos años la investigación sobre la enfermedad de Parkinson (EP) ha dejado de centrarse exclusivamente en los aspectos motores de la misma, ampliando el espectro de acción sobre factores que suelen verse afectados en el transcurso de la enfermedad y que son muy limitantes para el paciente, como son los aspectos cognitivos, conductuales y funcionales. A pesar del notable interés hacia el deterioro cognitivo leve y la demencia en la EP, actualmente existen pocos instrumentos específicamente diseñados para valorar dichas alteraciones.

La Parkinson's Disease–Cognitive Rating Scale (PD-CRS) se presentó en 2008 como un instrumento específico para valorar el deterioro cognitivo y la demencia en la EP. Dada la necesidad de poder realizar estudios longitudinales en intervalos cortos de tiempo o testar el efecto de productos farmacológicos candidatos a actuar sobre el deterioro cognitivo en fases de afectación tempranas de la EP, existe una urgencia por disponer de más datos sobre su habilidad discriminativa. Por ello, estudiar su rendimiento para detectar sutiles afectaciones en el terreno del deterioro cognitivo leve en EP se convierte en fundamental.

Lo mismo ha ocurrido con la valoración funcional vinculada a estos aspectos. El uso de escalas diseñadas para ser empleadas en otras patologías dificulta la valoración de la afectación que en el día a día tiene la EP y no permite controlar en esencia los factores particulares que tienen lugar en ella, dejando muchos aspectos disfuncionales fuera de la valoración.

El primer objetivo de este estudio ha sido proporcionar nueva información acerca de las capacidades psicométricas de la PD-CRS en el entorno del paciente con EP y la frontera entre normalidad cognitiva y deterioro cognitivo leve.

La PD-CRS ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para discriminar entre los niveles cognitivos en EP, lo que sugiere que los clínicos pueden hacer uso con confianza de las puntuaciones de corte propuestas para detectar casos de EP y deterioro cognitivo leve. Además, posee datos clinimétricos que permiten monitorizar los cambios cognitivos en pacientes con EP sin afectación cognitiva previa a lo largo del tiempo.

El segundo objetivo ha sido el diseño y validación de una nueva escala, la Parkinson's Disease–Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS), capaz de medir la afectación funcional que provocan las sutiles alteraciones cognitivas que se desarrollan desde los primeros estadios de la EP, minimizando la interferencia derivada de aspectos meramente motores.



La PD-CFRS se ha establecido como un instrumento recomendable para capturar el espectro de afectación funcional asociada al deterioro cognitivo en la EP y adecuado para usar tanto en la clínica como en investigación.

Ambos estudios desarrollados en el contexto de este proyecto de tesis doctoral han cumplido con los objetivos establecidos, alcanzando una amplia difusión y un reconocimiento a nivel internacional.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AIVD's:** actividades instrumentales de la vida diaria
- **AMS:** Atrofia Multisistémica
- **DCB:** Degeneración córtico-basal
- **DCL:** Deterioro cognitivo leve
- **EP:** Enfermedad de Parkinson
- **GGBB:** Ganglios basales
- **MDRS:** Mattis Dementia Rating Scale
- **MDS:** Movement Disorders Society
- **MMSE:** Mini-Mental Status Examination
- **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment
- **PD-CFRS:** Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale
- **PD-CRS:** Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale
- **PSP:** Parálisis supranuclear progresiva
- **SNc:** Sustancia nigra - pars compacta
- **SPI:** síndrome de piernas inquietas
- **TCI:** trastornos del control de impulsos
- **TCSR:** trastorno de conducta del sueño REM



## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	5
RESUMEN .....	7
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	7
ÍNDICE.....	11
1. INTRODUCCIÓN .....	13
1.1. ANTECEDENTES .....	13
1.2. GANGLIOS BASALES.....	16
1.2.1. Circuitos ganglios basales-talamocorticales.....	16
1.2.2. Funciones de los ganglios basales .....	17
1.3. ACERCAMIENTO A LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA EN TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.....	19
1.3.1. Trastornos hipocinéticos .....	19
1.3.2. Trastornos hiperkinéticos .....	24
1.4. FUNDAMENTOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO.....	29
1.4.1. Selección de la batería neuropsicológica adecuada.....	29
1.4.2. Condiciones de administración .....	30
1.4.3. Factores a tener en cuenta en la evaluación cognitiva .....	30
1.4.4. Evaluación conductual y afectiva .....	34
1.5. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	37
1.5.1. Clínica de la enfermedad de Parkinson.....	37
1.5.2. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson .....	40
1.5.3. Tratamiento en la enfermedad de Parkinson .....	41
1.5.4. Neuropatología en la enfermedad de Parkinson.....	42
1.5.5. Cognición en la enfermedad de Parkinson y su correlato neuropatológico ..	43
1.5.6. Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson .....	46
1.6. DETERIORO COGNITIVO LEVE ASOCIADO A ENFERMEDAD DE PARKINSON ..	47
1.6.1. Importancia del estudio del deterioro cognitivo leve en EP.....	47
1.6.2. Factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo en EP .....	47
1.6.3. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve en EP .....	48
1.6.4. Fenomenología del deterioro cognitivo en EP .....	50
1.6.5. Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve en EP .....	50
1.6.6. Estudios poblacionales realizados en pacientes con EP y DCL.....	51
1.7. VALORACIÓN COGNITIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	53
1.7.1. Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS).....	53
1.7.2. Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS).....	57
2. HIPÓTESIS .....	61

3.	OBJETIVOS .....	63
4.	RESULTADOS .....	65
4.1.	Artículo I .....	65
4.2.	Artículo II .....	75
5.	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	83
6.	CONCLUSIONES.....	87
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	89
8.	ANEXOS .....	97

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ANTECEDENTES

A lo largo de las últimas décadas, se ha hecho evidente la existencia de todo un complejo de alteraciones cognitivas intrínsecas a la enfermedad de Parkinson (EP).<sup>1,2</sup> Más allá de la sintomatología motora que ha venido caracterizando a la enfermedad desde sus primeras descripciones, hoy día sabemos que muchos de los pacientes presentan déficits cognitivos que oscilan entre el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia a lo largo del curso de la enfermedad.<sup>3</sup>

Desde sus fases más tempranas, los pacientes con EP presentan alteraciones de naturaleza eminentemente frontal-disejcutiva. Estas alteraciones, similares a las observadas en pacientes con daño adquirido de la corteza prefrontal, se consideran consecuencia de la concurrente denervación dopaminérgica de los circuitos fronto-subcorticales.<sup>4</sup> Mientras que dichas alteraciones aparecen en la gran mayoría de pacientes, sin que necesariamente involucionen, hasta un 70% de los mismos presentarán déficits en otras áreas cognitivas y desarrollarán demencia.<sup>5</sup>

El estudio detallado de las características neuropsicológicas y de la fisiopatología del DCL en la EP ha puesto de manifiesto que se trata de un fenómeno distinto al que caracteriza al proceso de transición de la normalidad a la demencia en la enfermedad de Alzheimer (EA). A pesar de ello, existe un importante vacío en lo referente a instrumentos de valoración, diagnóstico y seguimiento del deterioro cognitivo en la EP.<sup>6</sup> De este modo, la mayoría de estudios se han realizado mediante instrumentos que en su momento fueron diseñados para la valoración de alteraciones propias de otras enfermedades.

Mientras que el curso involutivo del DCL a la demencia en la EA sigue un modelo lineal, donde las alteraciones inicialmente sutiles progresivamente empeoran, en la EP el proceso que acompaña las fallas iniciales hacia la demencia es diferente.<sup>7</sup> Mientras que en la EA el DCL parece preceder de forma inequívoca la futura demencia en la EP es la aparición relativamente repentina de alteraciones eminentemente corticales-posteriores el factor que precede a la demencia con relativa independencia de los defectos cognitivos anteriores.

En este sentido, el uso de instrumentos de valoración inicialmente diseñados para estudiar el DCL propio de la EA, supone centrar el foco de atención sobre funciones y patrones de deterioro cognitivo que parecen no cumplirse en la EP, suponiendo un importante riesgo a perder o aportar información incorrecta.

No obstante, algunos grupos se han centrado en el desarrollo de instrumentos de valoración específicos para EP en base a las características propias del DCL y demencia en esta enfermedad. Un ejemplo de ello resultó el desarrollo de la escala "Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale" (PD-CRS),<sup>8</sup> actualmente recomendada por la Movement Disorders Society.<sup>9</sup> Dicha escala se diseñó con la finalidad de poder valorar todos aquellos dominios cognitivos que pueden verse afectados en distintos estadios de la EP, permitiendo valorar independientemente aquellas alteraciones comunes en la mayoría de pacientes de aquellas propias del subgrupo de pacientes con riesgo a demencia o demencia instaurada.

La reciente publicación de los nuevos criterios diagnósticos para DCL en la EP definidos por la Task Force de la Movement Disorders Society,<sup>10</sup> ha enfatizado sobre la necesidad de disponer de instrumentos específicos con los que poder clasificar a los sujetos en función del grado de afectación cognitiva, así como poder realizar visitas de seguimiento en intervalos de 6 meses.

Paralelamente, el creciente interés por parte de la industria farmacéutica en desarrollar fármacos potencialmente candidatos a tratar las alteraciones cognitivas propias de la EP, también ha recalcado la necesidad de disponer de instrumentos de valoración específicos.<sup>11</sup>

A pesar de que hoy en día empezamos a disponer de dichos instrumentos, no existen puntuaciones de corte contrastadas para la escala PD-CRS que nos informen de su rendimiento discriminativo para DCL, no existen versiones alternativas con las que se puedan realizar estudios de seguimiento a corto plazo sin que el efecto de aprendizaje contamine los resultados obtenidos y no se conoce cuánto ha de cambiar el resultado de un paciente para que este cambio sea considerado clínicamente significativo. Por ello, tanto para comprensión real del curso del DCL en los pacientes con EP, así como para la valoración de la posible eficacia o fracaso de los fármacos candidatos a su tratamiento, resulta de vital importancia desarrollar de nuevas versiones y obtener nuevos datos de los instrumentos actualmente disponibles.

Ello significa, partir de aquellos instrumentos que han sido desarrollados, validados y aceptados por la comunidad científica tras su demostrada eficacia en el contexto de la EP y realizar un análisis clinimétrico de sus capacidades de medida reales, así como desarrollar versiones alternativas, con las mismas características, capaces de valorar con la misma eficacia y precisión que su versión anterior.

Algo similar ha ocurrido con la valoración funcional. El uso de escalas diseñadas para valorar, en otras patologías, la afectación que en el día a día tiene la enfermedad no permite controlar en esencia los factores particulares que tienen lugar en la EP, dejando muchos aspectos disfuncionales fuera de la evaluación y centrando todos los problemas de los sujetos con EP en

los derivados de la afectación motora. Por ello también es necesario generar escalas específicamente diseñadas para valorar las alteraciones funcionales-cognitivas propias de la EP a lo largo de su evolución.



## 1.2. GANGLIOS BASALES.

Los ganglios basales (GGBB) son estructuras subcorticales implicadas en el control motor, cognitivo y conductual. La disfunción de los GGBB tiene implicación en la mayor parte de los trastornos del movimiento y de enfermedades neuropsiquiátricas.

Su organización y función ha sido estudiada con mayor detalle en las últimas décadas. Gracias a estos estudios hoy sabemos que no sólo están implicados en el control motor, sino que también regulan aspectos conductuales, cognitivos y emocionales<sup>12</sup> a través de diversos circuitos en los que se recibe información desde el córtex, tálamo y estructuras mesencefálicas y se envían señales de respuesta al lóbulo frontal a través del tálamo.

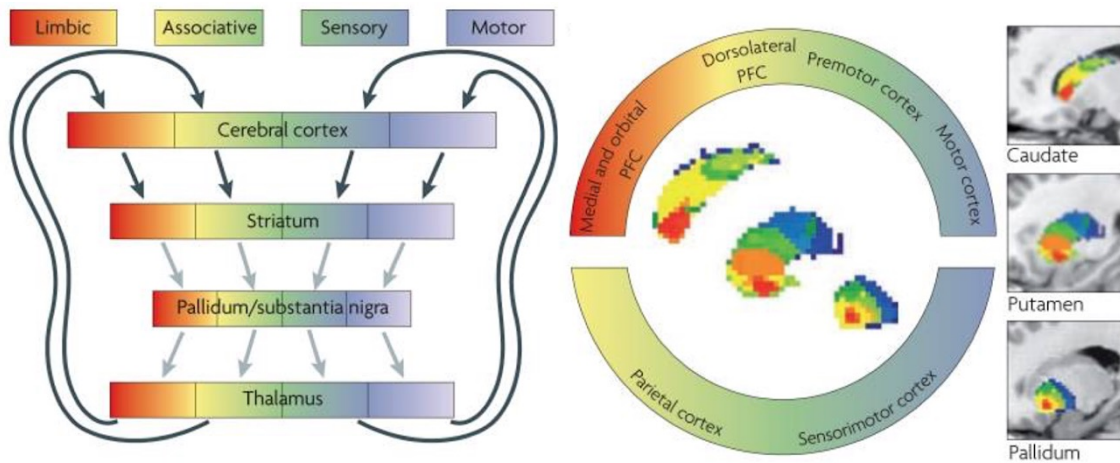


Figura 1: Organización de las conexiones intrínsecas de los ganglios bases.  
Figura adaptada de la fuente: Nat Rev Neurosci. 2010 Nov; 11(11): 760–772.

### 1.2.1. Circuitos ganglios basales-talamocorticales

Actualmente los conocimientos sobre los circuitos segregados se basan en un modelo de GGBB sustentado en datos anatómicos, fisiológicos y de neuroimagen. Estudios en primates han identificado regiones somatotópicas organizadas en el putamen, núcleo subtalámico y globo pálido, cada una de ellas conteniendo neuronas cuya actividad está relacionada con los movimientos en áreas del cuerpo específicas. Es decir, cada área específica de cada una de estas regiones se encargaría del movimiento de una parte del cuerpo. Estas áreas interactúan anatómicamente conformándose un circuito motor que funcionará de forma sincrónica. El hallazgo de una organización somatotópica a través de los nodos del circuito motor es consistente con la evidencia anatómica de las conexiones topográficas entre ellos.

Estos estudios han llevado a la identificación de dos circuitos separados cortico-subcorticales: un circuito motor centrado en el putamen posterior y otro circuito asociativo centrado en el

núcleo caudado y en putamen anterior.

Basándonos en las funciones presupuestas de las distintas áreas corticales implicadas podemos distinguir los circuitos motor, oculomotor, asociativo (prefrontal) y límbico. Cada uno de estos circuitos se divide en subcircuitos que conectan con áreas corticales específicas.<sup>14</sup>

Las alteraciones en los GGBB estarían asociadas con anomalías en uno o varios circuitos. Así los síntomas motores en la EP serían debidos a alteraciones en el circuito motor. Las alteraciones en áreas asociativas y límbicas se asociarían con algunas de las alteraciones no-motoras en la EP. Por ejemplo, la impulsividad, las compulsiones, las alteraciones emocionales y el síndrome de disregulación dopaminérgica son debidas a alteraciones del circuito límbico. Alteraciones en el circuito asociativo serán las causantes del síndrome disejecutivo que observamos en los EP afectando a la memoria de trabajo, secuenciación y flexibilidad al cambio. En cada uno de los circuitos mencionados previamente, el estriado es un punto clave para la llegada de la información procedente de áreas corticales y del tálamo a los GGBB.<sup>15</sup>

## **1.2.2. Funciones de los ganglios basales**

### **1.2.2.1. Selección de acciones**

Los GGBB juegan un rol importante en la selección de acciones determinadas, escogiendo la acción apropiada e inhibiendo la no deseada, que compite por ser seleccionada con la respuesta correcta.<sup>16</sup> Estas decisiones harán priorizar al organismo el alimentarse, evitar a los depredadores, o la procreación.

Desde este punto de vista, los impulsos/estímulos para realizar una determinada acción son proyectados al estriado desde el córtex. La conectividad de los GGBB permitiría la motivación y el refuerzo de determinadas respuestas que darían lugar a una conducta/movimiento apropiado para responder al estímulo recibido. A lo largo de la evolución, con el desarrollo del córtex y las conexiones con los GGBB ha hecho que se hayan podido aumentar las funciones, particularmente en el procesamiento de información compleja, emociones y conductas motoras.

### **1.2.2.2. Aprendizaje y formación de hábitos**

Los GGBB están implicados en los movimientos que llevan a una finalidad concreta, así como en la formación de hábitos. La descarga de dopamina en las sinapsis corticoestriatales (que son altamente plásticas) juega un rol esencial en el aprendizaje procedimental. El patrón de descarga en la sustancia nigra - pars compacta (SNc) que tienen la mayor parte de sus terminales en el

estriado tendrá un papel primordial a la hora de valorar la respuesta esperada y compararla con la respuesta real.

Basándose en estudios en animales y humanos<sup>17</sup> se ha propuesto que las porciones del circuito asociativo (núcleo caudado y putamen rostral) están implicadas en la adquisición de nuevos comportamientos, mientras que la parte más posterior del putamen está más implicada en la ejecución automática de conductas aprendidas previamente. El distinto grado de implicación del caudado y el putamen en el aprendizaje o la ejecución de conductas aprendidas respectivamente puede explicar porque la pérdida temprana de dopamina a nivel estriatal, que se ve en el parkinsonismo y que afecta más al putamen que al caudado da lugar a la pérdida de conductas automáticas y sin embargo se preserva el control voluntario guiado por pistas externas.<sup>13</sup>

### **1.2.2.3. Inhibición de respuestas**

Los GGBB no solo se encargarán de facilitar respuestas, sino también de inhibirlas y parar el movimiento cuando sea necesario, en respuesta a una clave externa. La disfunción de esta red es importante en una gran cantidad de afectaciones, como el TDAH. Estudios de imagen sugieren que la red de respuesta de inhibición no solo incluye los GGBB, sino también en zonas frontales y prefrontales, en particular en la zona inferior derecha del córtex prefrontal y el área suplementaria motora.

### **1.3. ACERCAMIENTO A LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA EN TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

Diversas patologías pueden producir las mismas manifestaciones con movimientos idénticos (Ej. EP y el temblor esencial cursan con temblor en ocasiones indistinguibles) y habitualmente una misma patología puede manifestarse con diversos trastornos del movimiento (Ej. la EP cursa clásicamente con bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural, al margen del temblor).<sup>18-20</sup>

La identificación fenomenológica de los distintos trastornos del movimiento a través de una correcta exploración neurológica nos puede ayudar a hacer un correcto diagnóstico diferencial, sindrómico, topográfico y etiológico para finalmente, proporcionar al paciente el mejor tratamiento posible.

La patología relacionada con los trastornos del movimiento no produce habitualmente una debilidad muscular, sino una alteración del control motor con movimientos involuntarios excesivos como en los **trastornos hipercinéticos** (Ej. corea en la Enfermedad de Huntington); una disminución de los movimientos en los **trastornos hipocinéticos** (Ej. la bradicinesia en la EP); o un tercer grupo de trastornos, como es la ataxia, que no se englobaría dentro de estos grupos, sino que afectarían a la coordinación propiamente dicha.

A nivel neuroanatómico, serán los GGBB y el cerebelo los causantes de las alteraciones. Las alteraciones cognitivas y conductuales que se producen en estas enfermedades nos pueden dar una pista sobre la enfermedad a la que nos enfrentamos, por lo que una correcta anamnesis y exploración debería incluir la evaluación de los dominios cognitivo, conductual y afectivo.<sup>21</sup>

#### **1.3.1. Trastornos hipocinéticos**

El paradigma de trastorno hipocinético es la EP. La asociación de bradicinesia y rigidez se conoce como parkinsonismo, extendiéndose esta terminología a cualquier síndrome rígido-acinético.<sup>19</sup>

##### **1.3.1.1. Enfermedad de Parkinson**

La EP es debida a la degeneración de las neuronas del sistema dopaminérgico nigroestriatal, esta degeneración comienza habitualmente por la SNc, lo que explicará los síntomas motores de la enfermedad. Realizaremos una breve descripción de los puntos más característicos de la evaluación neurológica ya que será analizada en más detalle más adelante.

Las manifestaciones cardinales de la EP son la bradicinesia, la rigidez, el temblor y la inestabilidad postural (que suele aparecer en estadios más avanzados de la enfermedad). Estos cuatro síntomas cardinales son los recogidos en los criterios diagnósticos del banco de cerebros de Londres, siendo necesaria la presencia de dos de estos cuatro criterios para realizar el diagnóstico de EP.

A nivel clínico, los síntomas comienzan de forma asimétrica, habitualmente a partir de los 65 años con una lentitud de movimientos en una mano para progresar al resto del miembro y extenderse a miembro inferior. Los síntomas se trasladan al hemicuerpo contralateral con la evolución de la enfermedad y casi siempre hay un cierto grado de asimetría. El temblor solo está presente en 1/3 de los pacientes, siendo éste de reposo.

### ***Cinesias***

En la EP la disminución y la lentitud de los movimientos es una constante. Hablaremos de acinesia si hay una ausencia de movimiento, la bradicinesia es la lentitud de movimiento y la hipokinnesia la disminución del rango o amplitud de los movimientos.

Una característica remarcable en la EP es la llamada hipercinesia paradójica, en la que los pacientes con EP en situaciones de estrés pueden activarse completamente, presentando una movilidad correcta y efectiva (por ejemplo, para escapar de un incendio), cuando en circunstancias normales no serían apenas capaces de movilizarse.

### ***Rigidez***

La rigidez en la EP se objetiva en la exploración con un aumento de tono que afecta principalmente a la musculatura flexora y a la musculatura axial. Lo observaremos sobre todo al realizar movimientos pasivos de las articulaciones en el que se puede notar una resistencia a la movilización. Para explorarlo, habitualmente se realizan maniobras de flexoextensión de muñeca, codo y hombro en extremidad superior, de rodilla y cadera en extremidad inferior; la rigidez axial se suele explorar con movimientos de flexoextensión de la cabeza.

En ocasiones la rigidez es mínima e imperceptible a la exploración simple, en estos casos se puede utilizar la maniobra de Froment que consiste en realizar maniobras de distracción para provocar una facilitación de la rigidez. Las maniobras de distracción más comunes consisten en solicitar al paciente que realice de forma activa la flexoextensión del miembro contralateral al que va a ser explorado, levantar dicho miembro, abrir y cerrar la mano, o bien contar los meses del año al revés o restar desde 100 de 7 en 7.

### ***Temblor***

En la EP pueden observarse diversos tipos de temblor, a pesar de ser un signo muy característico, solo 1/3 de los pacientes presentarán formas tremóricas de la enfermedad. En ocasiones el temblor puede ser imperceptible a simple vista, el paciente describe una especie de temblor interno, pudiendo en ocasiones ser percibido a la palpación o más específicamente con registros de temblor. El temblor clásico de la EP es el temblor de contar monedas o el “pill-rolling”. Puede afectar las manos, pies, mandíbula, lengua, labios y faringe, pero habitualmente no afecta a toda la cabeza (por contra del temblor esencial que habitualmente sí que se acompañará de temblor cefálico). El temblor parkinsoniano de reposo característicamente disminuye con los movimientos y desaparece cuando el paciente duerme.

A la hora de realizar la exploración del temblor, nos serviremos de diferentes maniobras para poner de relieve la presencia de temblor, además deberemos explorarlo de diversos territorios y determinar su gravedad.

### ***Inestabilidad postural***

Los pacientes con EP tienen una alteración de los reflejos posturales que les producen una dificultad para ponerse de pie (reflejo de enderezamiento) desde una silla, también presentan tendencia a caerse. La deambulación es característica, siendo lenta con los pies imantados, una postura en anteroflexión, ausencia de braceo y realizando los giros en bloque. Los pacientes tienden a caerse hacia delante (en parte porque se quedan imantados al suelo) y presentar un aumento en la frecuencia del paso sin ser capaces de frenarse (festinación).

### ***Otros hallazgos exploratorios***

- Bloqueos de la marcha: Los bloqueos de la marcha o “freezing” se producen al comenzar la marcha, cuando el paciente se aproxima a un obstáculo o cuando se pasa por un sitio estrecho como puertas.
- Oculomotricidad: La afectación de estructuras mesencefálicas pueden producir una alteración de la oculomotricidad que incluye la fijación ocular con inestabilidad en la fijación, movimientos hipométricos, dificultad para la convergencia y para la superversión de la mirada.
- Distonía: La distonía focal o segmentaria puede ser parte de la EP, en ocasiones una distonía unilateral de extremidades inferiores sobre todo en pacientes jóvenes puede ser el inicio de una EP. El patrón típico de la distonía de extremidades inferiores en la EP es la hiperextensión del primer dedo del pie asociada a hiperflexión del resto de los dedos así como la inversión y extensión del pie.

### **1.3.1.2. Atrofia multisistema**

La atrofia multisistémica (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa espontánea causada por el depósito de alfa-sinucleína. El término “multi-sistema” viene a reflejar la importante extensión del depósito anómalo a lo largo de varias estructuras cerebrales, dando lugar a una proporción variable de sintomatología cerebelosa, parkinsoniana, autonómica y piramidal. La presencia de trastornos cognitivos en fases iniciales de la AMS se ha considerado clásicamente con un factor de exclusión. No obstante, a medida que se avanza en la materia, los síntomas cognitivos y neuropsicológicos se han establecido como una realidad a tener en cuenta que, si bien no destaca por su frecuencia, sí es altamente relevante para la calidad de vida del enfermo. No se ha encontrado ningún tratamiento efectivo para la AMS, y los tratamientos sintomáticos para estos pacientes continúan siendo limitados.

La AMS se produce por una neurodegeneración que afecta de forma predominante a los ganglios basales, el cerebelo, la asta anterior medular, córtex y troncoencéfalo. Habitualmente las AMS presentan a la exploración una combinación signos exploratorios que ponen de relieve de los sistemas afectados. Se pueden distinguir varios fenotipos de AMS, una forma con predominancia de los síntomas parkinsonianos AMS-P, otra con síntomas cerebelosos AMS-C y otra en las que la predominará la disautonomía (Síndrome de Shy-Drager).

Muchos de los síntomas son compartidos con la EP y la forma de explorarlos ya se explicó en dicho apartado.

#### ***Parkinsonismo***

La AMS puede presentarse en forma de un síndrome parkinsoniano, los elementos parkinsonianos en la exploración serán la rigidez y la bradicinesia. En el caso de la AMS, como en otros parkinsonismos atípicos la rigidez será de predominio axial. El temblor de reposo es menos frecuente que en la EP.

#### ***Alteraciones cerebelosas***

Las alteraciones cerebelosas en la AMS las podremos observar en forma de una ataxia de la marcha. Así veremos una marcha taloneante, con un aumento del área de sustentación. También observaremos una disimetría apendicular que se puede explorar con las maniobras dedo nariz o con los movimientos balísticos de persecución. A nivel apendicular también observaremos un grado de disdiadococinesia. En la exploración de la oculomotricidad observaremos una inestabilidad en la mirada primaria con movimientos oculares hipermétricos o hipométricos. El habla de estos pacientes será escándida, cuando haya una predominancia de síntomas cerebelosos, asociada a la hipofonía característica de los síndromes parkinsonianos.

### ***Signos piramidales***

Nos podemos encontrar signos piramidales en la exploración como el signo de Babinski o hiperreflexia. No observaremos una debilidad manifiesta, aunque en ocasiones sí que podremos observar amiotrofias.

### ***Disautonomía***

Por anamnesis podremos preguntar por dificultades urinarias con retención de orina, estreñimiento, impotencia. Es muy característico de la hipotensión ortostática, el mareo al ponerse de pie o el signo de la percha en el que el paciente refiere sensación de estar como colgado de una percha por la tensión muscular que se produce a nivel cervical por las alteraciones en la regulación de la tensión arterial.

#### **1.3.1.3. Parálisis supranuclear progresiva**

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una taupatía de complejo espectro clínico con múltiples fenotipos asociados, lo que en ocasiones complica el escenario para el diagnóstico y conlleva clasificaciones erróneas de los pacientes, que pueden ser diagnosticados en fases iniciales como EP u otro parkinsonismo atípico. De hecho, menos de la mitad de los pacientes con PSP son diagnosticados en fases iniciales, y hasta el 20% fallecerán con un diagnóstico erróneo.

### ***Oculomotricidad***

En la parálisis supranuclear progresiva (PSP) el hallazgo más característico y que da el nombre a la enfermedad es la afectación de la oculomotricidad. Inicialmente con una dificultad para la infraversión, posteriormente para la superversión y finalmente una parálisis completa de la mirada. Un hallazgo exploratorio precoz es el llamado “round the house” en el que el paciente a la hora de realizar el seguimiento sacádico en el plano vertical presente una desviación de la línea media para reincorporarse al seguimiento en dicho plano.

### ***Equilibrio***

Las alteraciones del equilibrio se presentan de forma precoz, con dificultad para mantener la bipedestación de forma segura y una tendencia a la retropulsión. Las caídas son frecuentes y muchas veces los pacientes acuden a consulta con secuelas de dichas caídas como fracturas o hematomas. Las maniobras para explorar el equilibrio ya se comentaron en la sección de EP.

### ***Parkinsonismo***

La rigidez en los pacientes con PSP es de predominio axial, de musculatura extensora y más evidente a nivel cervical.



## ***Distonía***

La distonía facial es muy característica y comporta a los pacientes una expresión característica conocida como “facies de sorpresa” o “facies de espanto” por afectación sobre todo de la musculatura supraorbitaria. Los pacientes tienen las cejas levantadas, con una retracción palpebral y disminución del parpadeo.

### **1.3.1.4. Degeneración corticobasal**

La degeneración corticobasal (DCB), junto con la PSP y la AMS, constituyen los llamados “parkinsonismos atípicos”. Estos se caracterizan por una pobre respuesta a la medicación dopaminérgica y por la presencia de síntomas motores característicos. Estas diferencias son explicadas por un sustrato anatomopatológico diferente al de la EP, cuyas características iremos explicando a lo largo de los tres siguientes temas. La delineación clínica de los diferentes parkinsonismos atípicos ha permitido describir un patrón diferencial de patología cognitiva y conductual para cada uno de ellos, que estará en relación, como los síntomas motores, con un sustrato neuropatológico particular.

Los síntomas de la DCB suelen ser característicamente asimétricos desde el inicio, manteniéndose dicha asimetría a lo largo de la enfermedad.

En la exploración inicial encontraremos síntomas parkinsonianos como rigidez y bradicinesia y ocasionalmente temblor. Las mioclonias también pueden estar presentes, y suelen ser mioclonias reflejas ya que tienen un origen cortical. Para elicitarlas podemos realizar estímulos sensitivos tocando o percutiendo en la mano. En ocasiones las podremos elicitar con estímulos sonoros (dando un aplauso, por ejemplo). También podremos encontrar rasgos corticales como apraxia, alteración sensitiva cortical (como agrafostesia o asomatognosia).

El fenómeno del miembro alienígena, aunque no es tan común como el resto de los hallazgos exploratorios, es muy característico de la DCB. Consiste en la levitación espontánea de las extremidades afectas en las que el paciente en ocasiones puede no reconocer el miembro afecto como propio. Las posturas distónicas de extremidades incluida la mano y el pie estriatal no son infrecuentes. La apraxia del inicio de la mirada también puede aparecer. El deterioro cognitivo con apraxia ideomotora es una constante a lo largo de la progresión de la enfermedad.

### **1.3.2. Trastornos hiperkinéticos**

Los trastornos hiperkinéticos son aquellos en lo que observaremos un aumento del movimiento, generalmente en este grupo se incluye el temblor, la corea, el balismo, la atetosis y las

mioclonias. Los trastornos del movimiento hiperkinéticos pueden tener su origen en cualquier punto del sistema motor, desde el córtex motor hasta el músculo, o bien en el sistema extrapiramidal, siendo la característica común es la ausencia de control voluntario.

Los trastornos hiperkinéticos pueden ser rítmicos o arrítmicos, ocurrir de forma aislada o en asociación con otros síntomas neurológicos.

A la hora de analizar los trastornos hiperkinéticos habrá que tener en cuenta:

- A) La parte del cuerpo afecta, la localización exacta.
- B) El patrón de extensión del movimiento, si afecta solo a una parte del músculo, al músculo entero, si consigue producir el movimiento de la articulación, si se produce una secuencia compleja de movimientos.
- C) El patrón, ritmicidad, uniformidad, la regularidad y la secuencia de los diferentes movimientos, pudiendo repetirse el mismo patrón en los mismos músculos o presentando un patrón aleatorio e irregular en los distintos grupos musculares.
- D) La velocidad, curso y frecuencia de cada tipo de movimiento
- E) La amplitud y fuerza del movimiento
- F) La relación con la postura, el estado de reposo, la activación con el movimiento voluntario o involuntario, si es desencadenado por estímulos, con la fatiga o tiene un patrón temporal/circadiano.
- G) La respuesta al calor o al frío
- H) La relación con las alteraciones emocionales
- I) El grado de supresibilidad con la atención o con trucos sensitivos.
- J) La presencia o ausencia de movimientos durante el sueño

Los movimientos involuntarios suelen aumentar en situaciones de estrés o nerviosismo y desaparecen con el sueño.

### **Temblor**

Se define con una serie de movimientos involuntarios, rítmicos y oscilatorios. Los temblores pueden ser clasificados de diversas formas, por la localización, frecuencia, amplitud, ritmicidad, la relación con el movimiento, la etiología o la patología subyacente.

### **Corea**

Significa baile en griego y se caracteriza por ser un movimiento involuntario, irregular, sin un propósito concreto que se presentan de forma anárquica y abrupta, sin que se pueda predecir donde va a ser el siguiente movimiento. La *enfermedad de Huntington* es el paradigma de enfermedad coreica, sin embargo; habrá otras causas de corea, tanto genéticas, como la coreoacantocitosis, como secundarias por ejemplo a un síndrome antifosfolípido.

### **Atetosis**

Es muy parecida a la corea, sin embargo los movimientos serán más lentos, más sostenidos y de mayor amplitud que los vistos en la corea. Serán también irregulares, aunque en ocasiones en la exploración pueden llegar a parecer rítmicos. Pueden afectar extremidades, pero también cara, cuello y tronco. A nivel de extremidades afectará a los dedos, las manos y los pies. El movimiento será una combinación de movimientos de flexión, abducción, pronación y supinación, alternándose en diversos grados. Los movimientos se propagarán de un lado al otro del cuerpo como en el caso de la corea, empeorando con la concentración y mejorando con el reposo.

### **Distonía**

Contracción espontánea, involuntaria y mantenida que lleva a los pacientes a presentar posturas forzadas de las partes afectas del cuerpo debido habitualmente a contracciones de agonistas y antagonistas. La distonía habitualmente afecta a extremidades, cuello, tronco, párpados cara o cuerdas vocales. Puede ser constante o intermitente, generalizada, segmentaria, focal o multifocal o presentarse en forma de hemidistonía. Los movimientos distónicos suelen tener un patrón estereotipado tendiendo a ocurrir en la misma localización en contraste con los movimientos coreicos que son anárquicos. La velocidad de la distonía varía, desde lenta, de tipo atetosis, a rápida, de tipo mioclónico.

### **Hemibalismo**

Se define como movimientos bruscos habitualmente proximales que ocurren en una extremidad, suelen deberse a una lesión del núcleo subtalámico contralateral. Los movimientos se parecen a la corea en que no tienen un objetivo, son involuntarios, pero son más abruptos que la corea.

### **Discinesias**

A pesar de que todos los movimientos hipercinéticos son por definición discinesias, en general hablamos de discinesias para referirnos a los movimientos hipercinéticos secundarios al uso de fármacos.

### **Mioclonus**

En general se define como un movimiento simple o repetitivo, abrupto, corto, rápido, irregular, arrítmico, asinérgico. Las contracciones pueden producirse en partes de músculos, el musculo entero o en grupos musculares. Los movimientos son más rápidos que la corea. El mioclonus afecta principalmente a los músculos de extremidades y el tronco, pero la afectación suele ser multifocal, difusa por todo el cuerpo. También puede afectar la musculatura facial, mandíbula, lengua, faringe y laringe. Puede aparecer en movimientos sucesivos o simultáneos de varios grupos musculares. El mioclonus puede aparecer en ambas partes del cuerpo de forma sincrónica.

### **Miorritmia**

El termino miorritmia se refiere a un movimiento lento (de 2 a 3 Hz) de características rítmicas y alternantes que pueden parecer un temblor. La característica diferencial será la lentitud de los movimientos. La miorritmia puede ser intermitente o continua, sincrona o asíncrona y desaparece durante el sueño. Los movimientos pueden afectar uno o varios miembros, la cabeza, los ojos.

### **Tics**

Fenomenológicamente el tic es la respuesta motora a una necesidad del individuo de aliviar una sensación interior de tensión e incomodidad. Estos movimientos son en cierta medida involuntarios pero el paciente puede ejercer cierto control sobre ellos. Los movimientos suelen ser rápidos, irregulares pero repetitivos. El tic se define como un acto coordinado, repetitivo, sin un propósito concreto que envuelve un grupo de músculos produciendo un movimiento concreto. Los tics, como se ha dicho son suprimibles habitualmente por parte del paciente, pero esto lleva a un fenómeno de rebote. Los tics pueden estar agravados en situaciones de estrés y cesan durante el sueño. Los tics son muy típicos del Gilles de la Tourette presentándose en este caso de forma multifocal y asociándose a comportamientos compulsivos, ecopraxia, movimientos estereotipados y numerosas vocalizaciones, que en ocasiones tendrán un contenido obsceno (coprolalia).

### **Acatisia**

Se define como la experiencia interna de inquietud que obliga al paciente a estar en un continuo movimiento. Suele ser secundaria al uso de fármacos sobre todo bloqueadores del receptor de la dopamina.

### **Estereotipias**

Movimiento repetitivo que no tiene un fin concreto pero que en ocasiones al observador le parece tenerlo. Son involuntarias y suelen tener un patrón determinado. Están muy asociadas a trastornos psiquiátricos como la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, autismo o retraso mental. En ocasiones pueden asemejarse a los tics, pero la principal diferencia es la ausencia de supresibilidad con rebotes posterior que presentan los tics. Los manierismos son formas complejas de estereotipias que habitualmente son más lentas, pueden aparecer solo en situaciones de estrés o cuando se realiza una determinada actividad.

### **Fasciculaciones**

Son contracciones de grupos o fibras musculares, habitualmente no tienen la entidad suficiente como para mover articulaciones, excepto los dedos. Son variables en tamaño e intensidad y en ocasiones veremos la transmisión del movimiento a lo largo del músculo por la piel. Son

irregulares, inconstantes y anárquicas. En ocasiones son difíciles de percibir y pueden aparecer cuando el examinador no está mirando.

### **Mioquimias**

Movimientos involuntarios, espontáneos localizados, transitorios o persistentes que afectan a pocos paquetes musculares en un único músculo, pero que habitualmente no tienen la entidad suficiente para desplazar una articulación. Los movimientos suelen ser lentos y ondulantes (como el movimiento de un gusano). Habitualmente son prolongadas y cubren una mayor área que las fasciculaciones. No se afectan por el movimiento o la posición y no ceden durante el sueño. La forma más frecuente son las mioquimias faciales. Se agravan por cansancio, estrés o uso de cafeína.

## **1.4. FUNDAMENTOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

La evaluación neuropsicológica es una aproximación al estado cognitivo, psicológico y conductual de los pacientes. En los pacientes con trastornos del movimiento hay que tener en cuenta las alteraciones propias del movimiento y las repercusiones que éstas pueden tener en los test neuropsicológicos empleados.<sup>21</sup>

El objetivo de una evaluación neuropsicológica es proporcionar un perfil de capacidades cognitivas de los pacientes que sirvan para el diagnóstico diferencial, así como para ayudar en el manejo terapéutico. Específicamente, en los trastornos del movimiento la función de la exploración neuropsicológica será:

- identificar la presencia de alteraciones mínimas en la función cognitiva
- ayudar al diagnóstico diferencial del tipo de trastorno de movimiento (ej. Enfermedad de Parkinson vs. demencia por cuerpos de Lewy)
- ayudar a distinguir entre depresión y otras causas de alteración conductual
- ayudar a distinguir la naturaleza progresiva de una entidad respecto a un proceso estático
- encaminar hacia un tratamiento cognitivo específico
- evaluar la idoneidad de los pacientes para someterse a una intervención de estimulación cerebral profunda, así como los efectos de esta
- determinar la capacidad de un paciente en la toma de decisiones financieras o sobre el autocuidado

### **1.4.1. Selección de la batería neuropsicológica adecuada**

En general, las baterías neuropsicológicas pueden llevar horas en ser administradas en función del grado de deterioro del paciente y los test escogidos. En el caso de los pacientes con TM, dada su capacidad de atención limitada, las alteraciones emocionales, la discapacidad física o los efectos de la medicación (por ej. discinesias, temblor) es necesario escoger correctamente los test a administrar, por lo que las evaluaciones neuropsicológicas habitualmente serán más cortas en duración.

La selección de los test depende de un gran número de factores incluyendo aquellos dominios cognitivos que quieren ser específicamente evaluados, la necesidad de hacer test que se puedan reproducir en estudios pre-post (ej. antes de estimulación cerebral profunda y después), ajustarse a los antecedentes sociodemográficos del individuo, así como a las condiciones físicas de éste (no será lo mismo evaluar a un paciente con un temor invalidante que impide la escritura respecto a alguien que no presente temblor).<sup>6,22,23</sup>

La estrategia que elegimos para escoger qué tests utilizar puede ser fija (una batería de test invariables) o flexible (ajustada a las necesidades del paciente según transcurre la exploración). Las baterías fijas son óptimas para estudios longitudinales en los que se pretende evaluar al paciente de forma consecutiva. Tanto las baterías abiertas como cerradas nos pueden proporcionar un perfil neuropsicológico, siendo lo más recomendable utilizar un modelo central sobre el cual se puedan añadir de forma individual otros test para examinar de forma correcta la cognición, la afectividad y la conducta.<sup>22</sup> En muchas ocasiones los resultados de la batería cognitiva “central” serán suficientes para emitir un juicio, pero en otras ocasiones será necesario ampliar dicha batería y en ocasiones no se podrá emitir un juicio certero a pesar de realizar una evaluación neuropsicológica extensa.

#### **1.4.2. Condiciones de administración**

Elegir un sitio adecuado para realizar las evaluaciones es necesario a la hora de realizar una evaluación óptima. El evaluador debe ser consciente de las necesidades del paciente (ej. pacientes con baja agudeza visual, alteraciones motoras, etc.) y adaptarse a ellas. Si el paciente tiene un trastorno hiperkinético se debería utilizar una silla fija con brazos que ayuda al paciente a controlar los movimientos. También deberían estar alejados de objetos con los que se pudieran hacer daño.

#### **1.4.3. Factores a tener en cuenta en la evaluación cognitiva**

##### **1.4.3.1. Funcionamiento premórbido e inteligencia**

Saber el rendimiento previo de los pacientes es imprescindible a la hora de hacer una correcta valoración neuropsicológica. Así, no será lo mismo valorar a alguien que partía de una mayor habilidad cognitiva, y que puede puntuar valores dentro de la normalidad en una exploración neuropsicológica a pesar de poder estar presentando un deterioro sobre su nivel basal, que valorar a alguien que pueda tener un mal rendimiento en los test debido a una baja escolaridad. Es por este motivo que es recomendable utilizar datos normalizados adaptados a la edad y nivel de estudios de los pacientes.

A pesar que determinar la inteligencia puede ser útil para determinar el nivel de deterioro, no es algo que se haga de manera habitual en los trastornos del movimiento. El test más ampliamente utilizado será la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) que será utilizado solo en casos especiales.

#### **1.4.3.2. Orientación y valoración cognitiva básica**

La orientación es una capacidad cognitiva básica y suele ser lo primero en valorarse en toda exploración neuropsicológica. En respuesta a la necesidad de hacer test de screening cognitivos rápidos se han propuesto diversas escalas breves, que se tardan de 5 a 30 minutos en pasar.

Probablemente la más utilizada sea el Mini-Mental Status Examination (MMSE)<sup>24</sup> y la Montreal Cognitive Assessment (MoCA).<sup>25</sup> La MoCA presenta la ventaja de captar mejor el deterioro subcortical propio de los trastornos del movimiento, dado que los ítems que valoran las funciones ejecutivas están mejor representados que en el MMSE.

Otra de las escalas más frecuentemente utilizadas es la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS-2),<sup>26</sup> con la que se puede hacer una aproximación a las capacidades atencionales, iniciación, perseveración, construcción, conceptualización y memoria y valorar la presencia de deterioro cognitivo leve y demencia.<sup>27</sup> Sin embargo, no sirven para descartar la presencia de un proceso patológico subyacente.

Otra escala recientemente elaborada específicamente para la detección de demencia y deterioro cognitivo leve en Parkinson es la Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS).<sup>8</sup> La validación de esta escala para su uso como screening y para monitorización del deterioro cognitivo leve de la enfermedad de Parkinson es uno de los objetivos de esta tesis doctoral.<sup>28</sup>

#### **1.4.3.3. Funciones atencionales**

Las alteraciones de la atención y la concentración son unas de las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades neurológicas. La atención es importante a la hora de poder valorar el resto de dominios cognitivos ya que un déficit en esta nos puede dar lugar a interpretaciones equívocas de los procesos de aprendizaje, retención, percepción, solución de problemas y productividad.<sup>29</sup>

Los pacientes con trastornos del movimiento tienen en general una alteración en la capacidad atencional, así como una menor velocidad de reacción, además del propio trastorno del movimiento que puede interferir en la capacidad atencional del individuo (ej. temblor, las discinesias).

La atención se puede evaluar de diversas formas: utilizando test enfocados a la atención sostenida, selectiva o dividida; atención verbal o visual o realizando ejercicios de memoria de trabajo, entre otros.



La afectividad también juega un papel importante en el mantenimiento de la atención, así hay pacientes que pueden estar ansiosos en la evaluación o incluso pueden romper a llorar en medio de un test. Si esto ocurre hay que realizar un parón en la exploración para posteriormente retomarla una vez el individuo se haya calmado.

#### **1.4.3.4. Velocidad de procesamiento, psicomotricidad y praxis**

Como se ha mencionado es importante tener en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes con trastornos del movimiento la latencia en las repuestas, no solo por una afectación cognitiva, sino también por la afectación motora (bradicinesia, rigidez, corea).

Una correcta evaluación de la velocidad de procesamiento es necesaria, así como de la capacidad del individuo para entender y reproducir la información que se le administra. Por eso en estos pacientes muchas veces es conveniente prolongar las exploraciones, para dar tiempo a los pacientes a un manejo correcto de la información.

También hay que tener en cuenta el estado motor del paciente, con un simple tapping nos podemos hacer una idea de su estado motor.

Las praxias habitualmente no se alteran en las llamadas demencias subcorticales. Pero, por ejemplo, en caso de sospecha de una degeneración corticobasal la exploración de la apraxia orobucal puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

#### **1.4.3.5. Memoria**

##### *Memoria verbal*

Dada la alta prevalencia de alteraciones del lóbulo frontal en individuos con trastornos del movimiento la valoración de la codificación y recuerdo tanto de las memorias contextual (relato de una historia) como no contextual (aprendizaje de lista de palabras) resulta prioritaria.

Cuando exploramos la memoria con un listado de palabras el examinador ha de escoger entre un listado de palabras relacionadas semánticamente o no relacionadas y a la hora de evaluar el recuerdo diferido utilizar palabras distractoras relacionadas o no semánticamente. También es muy interesante el uso de pruebas que incluyan el uso de pistas, de cara al diagnóstico diferencial.

Estos listados también suelen contener ítems de reconocimiento diferido en el que se ofrece la posibilidad al paciente de reconocer las palabras anteriormente citadas, con ello podremos saber si hay un problema en la memoria a corto plazo debido a errores en la codificación primaria

o en el recuerdo diferido. La mayor parte de estos listados de palabras contienen listas alternativas para utilizar en estudios longitudinales.<sup>21,22</sup>

#### *Memoria visual*

La mayor parte de las medidas para evaluar la memoria visual incluyen un componente motor (ej. dibujar), lo cual puede ser un hándicap en los pacientes con trastornos del movimiento. Otras habilidades, a parte de las motoras, pueden estar afectadas como visuales, constructivas, memoria espacial y es necesario realizar una buena exploración para determinar el origen de la alteración. Por este motivo la evaluación de las capacidades perceptiva, visuales y motoras deberían preceder a la evaluación de la memoria visual.<sup>21,22</sup>

#### **1.4.3.6. Lenguaje**

Aunque las alteraciones del lenguaje son más notables en otras enfermedades neurodegenerativas que afectan predominantemente el córtex, el lenguaje también se ve afectado en los trastornos del movimiento. En este caso el deterioro del lenguaje será debido a patología subcortical de los circuitos responsables de la comunicación.

Dentro del lenguaje hay que distinguir entre la recepción del lenguaje y su comprensión respecto a la expresión del mismo. Los pacientes pueden mostrar a lo largo de la enfermedad distintos déficits de lenguaje como pueden ser disartria, disfonía. A pesar de no ser típicos los déficits de vocabulario, gramática, sintaxis o comprensión, estas habilidades se pueden ver afectadas por dificultades en el mantenimiento de la atención. Uno de los síntomas que más refieren los pacientes es la dificultad para encontrar las palabras siendo el declive de las fluencias fonéticas y semánticas un hecho constante en pacientes con EP o PSP. Estas dificultades en el acceso al léxico son de un origen subcortical, lo que se demuestra cuando facilitamos mediante claves la fluencia semántica.<sup>21,22</sup>

#### **1.4.3.7. Funciones visuoespaciales**

Las funciones visuoespaciales son muy difíciles de valorar debido a la multitud de dominios cognitivos que están implicados en una correcta ejecución y valoración ya que los test más utilizados suelen implicar el dibujo, por lo que las funciones de planificación, organización y secuenciación dependientes del lóbulo frontal deben de estar preservadas, así como también puede haber una repercusión de las habilidades motoras.

En caso de que estas funciones estén alteradas para una correcta valoración habrá que utilizar test que estén mínimamente influenciados por la disfunción ejecutiva como pueden los test que valoran distancia y dirección de líneas, orientación geográfica, reconocimiento facial o

razonamiento visuoespacial.<sup>21</sup>

#### 1.4.3.8. Funciones ejecutivas

El córtex prefrontal dorsolateral se ha asociado con una multitud de tareas ejecutivas incluyéndose la fluencia verbal, inhibición de respuesta, memoria de trabajo, organización de tareas, mantenimiento y cambio de set, planificación, razonamiento, solución de problemas y pensamiento abstracto.<sup>30</sup>

El funcionamiento frontoestriatal que habitualmente se afecta en los pacientes con trastornos del movimiento es fundamental en el desarrollo de tareas más complejas como la adaptación conductual, interacción social, actividad laboral (cambiar de una tarea a otra), seguridad, planificación de las finanzas y conducción. Dado que la afectación frontoestriatal es prominente en los trastornos del movimiento, las funciones ejecutivas serán el principal dominio cognitivo a evaluar.<sup>31</sup>

Tabla 1. Ejemplos de test neuropsicológicos frecuentemente utilizados en trastornos del movimiento.

<b>Dominio cognitivo</b>	<b>Test</b>
<b>Screening Cognitivo</b>	MMSE, MoCA, MDRS-2, PD-CRS
<b>Memoria verbal</b>	FCSRT, RAVLT, WMS-IV
<b>Memoria visual</b>	ROCF, WMS-IV reproducción visual
<b>Lenguaje</b>	Fluencia semántica, BNT denominación, Token test
<b>Atención / Memoria de trabajo</b>	WAIS-IV (Claves, búsqueda de símbolos, dígitos, Letras y Números), SDMT, TMT-A
<b>Visuoespacial</b>	Dibujo del reloj, Juicio de Líneas de Benton, ROCF, VOSP
<b>Motor</b>	Finger tapping, screening de praxis
<b>Función ejecutiva</b>	Fluencia fonética y alternante, TMT-B, FAB, IGT, Go-No go, WCST, FrSBe

#### 1.4.4. Evaluación conductual y afectiva

Los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes en los trastornos del movimiento, pudiendo a llegar ser muy graves, por lo que una correcta evaluación es muy importante. La depresión, la ansiedad, la apatía, el trastorno del control de impulsos y la psicosis serán los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes.<sup>32</sup>

Los trastornos neuropsiquiátricos pueden preceder o desarrollarse a lo largo del trastorno del movimiento. En ocasiones serán reactivos a la incapacidad que produce la enfermedad o

secundarios a la medicación utilizada en el tratamiento. Estos aspectos hay que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes.

#### **1.4.4.1. Depresión**

Es la manifestación conductual-afectiva más frecuente en los trastornos del movimiento, con una prevalencia del 30–50% en la EP, 20% en la PSP, 37% en distonía, 34% en pacientes con temblor esencial, 2–9% en el Tourette.<sup>33</sup>

Los síntomas más frecuentes de la depresión en trastornos del movimiento son la fatiga, las dificultades para trabajar, la anhedonia, las alteraciones del sueño, mientras que la culpabilidad, y los sentimientos de inferioridad no lo son tanto.

En diversos trastornos del movimiento la depresión es un síntoma que precede en años a los síntomas motores,<sup>34</sup> y su tratamiento puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes. La solapación de los síntomas fisiológicos y los de la depresión (ej. inquietud, cambios en el sueño y el apetito, pérdida de energía) son frecuentes y han de ser tenidos en cuenta a la hora de valorar los cuadros (ej. no confundir la fatiga propia de la EP con la pérdida de energía que se produce en la depresión).

#### **1.4.4.2. Ansiedad**

La ansiedad engloba los sentimientos de preocupación, miedo o temor ante situaciones o estímulos específicos o bien puede constituirse como algo más generalizado.<sup>35</sup>

En la EP los ataques de pánico se corresponden al 30% de los trastornos de ansiedad y el 11% son formas de ansiedad generalizada. La ansiedad se ha relacionado con el aumento de la sintomatología motora como las alteraciones del equilibrio, las discinesias, los bloqueos, las fluctuaciones on/off y pueden repercutir de forma grave en la calidad de vida de los pacientes sobre todo si no se tratan.

#### **1.4.4.3. Apatía**

Diversos trastornos del movimiento cursan con apatía. Estos pacientes suelen tener una progresión lineal de los síntomas. La apatía es una entidad independiente de la depresión, pero a su vez los síntomas pueden entremezclarse. Es muy frecuente en la EP y en PSP. Se ha asociado a alteraciones de las funciones ejecutivas y a depresión, así como a un mayor riesgo de demencia.<sup>36</sup>

#### 1.4.4.4. Trastorno del control de impulsos

Los trastornos del control de impulsos (TCI) como la ludopatía, las compras compulsivas, la hipersexualidad o los atracones de comida son complicaciones frecuentes del tratamiento con medicación dopaminérgica. También los son otras alteraciones conductuales como el punding (conductas estereotipadas y/o conductas sin propósito) o el uso compulsivo de la medicación. El TCI tiene una incidencia del 15% aproximadamente.<sup>37,38</sup>

Los pacientes con mayor riesgo de presentar un TCI son los que tienen una edad de debut juvenil, historia previa de dificultades en el control de impulsos o personalidades “novelty seeking”, antecedentes personales o familiares de abuso de alcohol o drogas, así como de ludopatía.<sup>39</sup>

#### 1.4.4.5. Psicosis

Cuando se habla de psicosis en TM nos referimos a la sintomatología positiva clásica en forma de alucinaciones e ideación delirante, que es bastante frecuente en la EP con una prevalencia del 20–40%.<sup>40</sup>

La psicosis está asociada a pacientes mayores, con edades de debut tardías, con el uso de medicación antiparkinsoniana (dopaminérgicos o anticolinérgicos), con demencia, estadios avanzados de las enfermedades, depresión o al trastorno de la conducta del sueño REM.<sup>34</sup>

Tabla 2. Test frecuentemente utilizados en la valoración de las distintas alteraciones psiquiátricas en TM

Dominio	Test
Valoración global	Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)
Depresión	Beck Depression Inventory-II, Hospital anxiety and depresión scale (HADS)
Ansiedad	HADS
Apatía	Escala de apatía de Starkstein
Trastorno control impulsos	Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders (QUIP)
Ideación suicida	Columbia Suicide Severity Scale

## 1.5. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los dos principales hitos relacionados con esta enfermedad han sido la primera descripción de la enfermedad en 1817 por parte de James Parkinson, y la síntesis de la L-dopa, por William Knowles a mediados de los sesenta, la cual continúa siendo el principal tratamiento sintomático del que disponemos en la actualidad.

La EP es el trastorno neurodegenerativo motor más frecuente, con una prevalencia en Europa estimada de 108-207/10<sup>5</sup> habitantes. Aunque existen casos familiares asociados a una causa genética, estos representan una minoría de pacientes. La causa es, por tanto, fundamentalmente desconocida, siendo la edad el factor de riesgo más claro para su desarrollo.<sup>41</sup>

Se produce por la muerte de neuronas dopaminérgicas, y gran parte de su sintomatología está en relación con la disminución de terminales dopaminérgicos. La evolución de la enfermedad es muy lenta, con una fase “premotora” que puede extenderse hasta 15 años. Tras la aparición de síntomas motores, los pacientes presentan una fase inicial con buena respuesta a terapia de reposición dopaminérgica que suele extenderse unos 5 años. A partir de aquí, paulatinamente, se desarrollarán complicaciones motoras y aparecerán nuevos síntomas a medida que la neurodegeneración progresa. El tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología motora hasta la incapacidad es altamente variable entre pacientes, y generalmente oscila entre 10 y 20 años.

### 1.5.1. Clínica de la enfermedad de Parkinson

Los cuatro pilares diagnósticos de la EP son: bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. Los síntomas aparecen típicamente de manera unilateral y, aunque con el tiempo se vuelven bilaterales, generalmente se mantiene la asimetría. Aunque el síntoma más identificativo de la enfermedad de Parkinson a nivel público es el temblor, lo cierto es que no se trata de un síntoma definitorio ni específico. Lo que realmente define la enfermedad de Parkinson es el parkinsonismo, y esto implica necesariamente la presencia de bradicinesia.<sup>19,42</sup>

La **bradicinesia** se define como una escasez y lentitud de movimientos voluntarios, que se pondrá de manifiesto en la exploración por la afectación de movimientos repetitivos. Para diagnosticar un parkinsonismo, a la bradicinesia se le debe añadir o bien rigidez o bien temblor de reposo. La gran mayoría de pacientes con parkinsonismo presentan rigidez al inicio de la enfermedad.

La **rigidez** se define como el aumento del tono muscular, que se pondrá de manifiesto al estirar de forma pasiva la musculatura tanto de extremidades como axial. Este aumento de tono es constante a lo largo de todo el movimiento y es lo que se conoce como “rigidez en tubo de plomo”. Cuando el temblor sobre expresa a la rigidez, se produce un fenómeno conocido como “rueda dentada”.

El temblor parkinsoniano típicamente es un **temblor de reposo** de baja frecuencia que puede afectar tanto a manos, como pies, labios o mandíbula, y generalmente disminuye con la acción y aumenta con maniobras de distracción. Puede asociar temblor postural, que generalmente es menos prominente que el temblor de reposo. El temblor es el síntoma inicial en un 60-70% de pacientes.

Aunque no se encuentra presente en los criterios diagnósticos, los pacientes con EP presentan una **alteración de la marcha** característica, conocida como “marcha parkinsoniana”, y que consiste en una disminución de la altura, amplitud y cadencia del paso.

A medida que la enfermedad evoluciona, puede aparecer un fenómeno de **freezing**, es decir, de “congelación” de la marcha, en la que los pacientes experimentan una detención brusca, especialmente cuando intentan cruzar por sitios estrechos o cuando necesitan caminar más rápido. Podemos observar como los pies “quedan pegados al suelo” y como el paciente intenta iniciar la marcha consiguiendo únicamente pasos muy pequeños y rápidos (como un “tartamudeo” de la marcha). Generalmente mejora al transformar el acto automático que es la marcha en algo voluntario (levantando una pierna o poniendo un obstáculo delante para que lo superen).

Es muy característico que la EP asocie un **trastorno postural**, generalmente en forma de anteflexión del tronco, en ocasiones con flexión de caderas, rodillas y antebrazos. Alternativamente puede haber una desviación lateral del tronco (“síndrome de Pisa”).

La **alteración de reflejos posturales** consiste en una dificultad para corregir la posición del tronco. Se explora con el paciente en pie, el examinador a su espalda, mediante un empujón brusco, y está alterado cuando el paciente precisa de múltiples pasos para corregir la posición, o cae hacia detrás. Este signo generalmente aparece de manera tardía en la EP, de manera que cuando aparece de manera precoz nos debe hacer sospechar en otros procesos.

A pesar de la importancia de los síntomas motores, cada vez se presta más atención a la sintomatología no motora de la EP, no sólo útil desde el punto de vista diagnóstico (ya que se encuentran en todos los estadios de la enfermedad), si no de importancia capital para el seguimiento y cuidado de estos pacientes por su importante repercusión en la calidad de vida.

La sintomatología no motora es altamente compleja en la EP y abarca sintomatología tanto cognitiva y neuropsiquiátrica, como trastornos del sueño, disfunción autonómica, síntomas gastrointestinales o sensoriales. Algunos de estos síntomas pueden estar generados o empeorados por la misma medicación dopaminérgica (síndrome de disregulación dopaminérgica, alucinaciones, psicosis, hipotensión postural, somnolencia diurna).

Tabla 3. Sintomatología motora y no motora de la EP

<b>SÍNTOMAS MOTORES</b>	<b>Bradicinesia</b> - Escasez y lentitud de movimientos voluntarios	<b>Rigidez</b> - Aumento de resistencia al estiramiento pasivo de un músculo	<b>Temblor</b> - Movimiento involuntario de una parte del cuerpo, rítmico	<b>Inestabilidad postural</b> - Pérdida de los reflejos posturales	
<b>SÍNTOMAS NO MOTORES</b>	<b>Síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos</b> - Deterioro cognitivo - Ansiedad - Depresión - Apatía - Ilusiones, alucinaciones	<b>Trastornos del sueño</b> - Trastorno de conducta del sueño REM - Somnolencia diurna - Síndrome de piernas inquietas	<b>Disfunción autonómica</b> - Urgencia urinaria - Nicturia - Hipotensión ortostática - Disfunción eréctil - Hiperhidrosis	<b>Síntomas gastrointestinales</b> - Salivación excesiva - Disfagia - Estreñimiento - Ageusia (cambio en el sentido del gusto)	<b>Otros</b> - Fatiga - Hiposmia - Alteraciones visuales - Alteraciones sensitivas
<small>*Adaptado de Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Chaudhuri, Tolosa, Schapira. Second Edition. Oxford.<sup>42</sup></small>					

La EP conlleva **deterioro cognitivo** de manera casi indefectible en el curso de la enfermedad, y hasta el 80% de los pacientes desarrolla demencia tras 20 años de evolución. En estadios iniciales, aproximadamente un 30% de pacientes presenta deterioro cognitivo leve, siendo éste un factor de riesgo independiente para el posterior desarrollo de demencia. Además del deterioro cognitivo, en la EP resultan muy frecuentes la ansiedad, depresión, apatía, ilusiones y alucinaciones.

En cuanto a los trastornos del sueño, el **trastorno de conducta del sueño REM** (TCSR) consiste en conductas motoras vigorosas asociadas a sueños vívidos de contenido generalmente desagradable durante la fase REM del sueño. Supone la pérdida de la atonía muscular propia de esta fase del sueño, y los pacientes parecen “actuar” en sueños: gritan, agitan brazos y piernas, dan patadas... Éste puede aparecer años antes del inicio de la EP, y se ha establecido el TCSR como un factor de riesgo para el posterior desarrollo de enfermedades neurodegenerativas secundarias al depósito de alfa-sinucleína (EP, demencia por Cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica).



El **síndrome de piernas inquietas** (SPI) consiste en la presencia de una sensación desagradable en las piernas, generalmente vespertina, que aparece en reposo y mejora al mover las piernas. Es bastante prevalente en la EP y, como ésta, responde al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. No obstante, el SPI es muy prevalente en la población general, y no se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EP.

Los síntomas de **disfunción autonómica** más frecuentes son la disfunción genitourinaria (urgencia urinaria, nicturia o disfunción eréctil), la hipotensión ortostática, la disfunción gastrointestinal y sialorrea.

Los **síntomas sensoriales** también son comunes e incluyen una alteración del olfato (hiposmia), la vista (visión borrosa o incluso visión doble) y alteraciones sensitivas (desde leves parestesias a dolor crónico).

### **1.5.2. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson**

#### **Paso 1: Diagnóstico de parkinsonismo <sup>43</sup>**

- Bradicinesia
- Al menos uno de los siguientes
  - Rigidez
  - Temblor de reposo a 4-6 Hz

#### **Paso 2: Criterios de soporte**

- Respuesta inicial a levodopa y empeoramiento tras fin de dosis
- Presencia de discinesias inducidas por levodopa
- Temblor de reposo
- Hiposmia o denervación simpática cardíaca (MIBG)

#### **Paso 3: Criterios de exclusión absolutos (descartan una EP)**

- Signos de disfunción cerebelosa (ataxia, nistagmo, sacadas hipermétricas)
- Parálisis supranuclear de la infraversión de la mirada, enlentecimiento selectivo de las sacadas verticales
- Diagnóstico de una probable demencia frontotemporal o una afasia progresiva primaria en los primeros 5 años de evolución
- Parkinsonismo restringido a miembros inferiores durante 3 años
- Tratamiento con bloqueantes de los receptores dopaminérgicos o depletores dopaminérgicos a dosis y tiempo compatibles con un parkinsonismo farmacológico.
- Ausencia de respuesta observable a la levodopa
- Déficit sensitivo cortical, apraxia ideomotora o afasia progresiva

- DatSCAN normal
- Signos y síntomas que apunten, en opinión de expertos, a un diagnóstico alternativo

**Paso 4: Red flags (por cada red flag presente ha de haber un criterio de soporte)**

- Rápido empeoramiento de la marcha, con uso de silla de ruedas en los primeros 5 años
- Ausencia de progresión de los síntomas durante 5 años, al menos que se explique por la medicación
- Disfunción bulbar temprana: disfonía o disartria marcadas, disfagia
- Disfunción respiratoria inspiratoria: suspiros o estridor inspiratorio
- Fallo autonómico severo en los primeros 5 años
- Caídas en los tres primeros años por alteración del equilibrio
- Anterocollis marcado o contracturas de la mano o el pie en los primeros 10 años
- Ausencia de sintomatología no motora: alteración del sueño, disfunción autonómica, hiposmia, sintomatología neuropsiquiátrica
- Signos piramidales
- Parkinsonismo bilateral simétrico

No obstante, no debemos olvidar que el diagnóstico definitivo únicamente podremos obtenerlo mediante el estudio neuropatológico postmortem.

### **1.5.3. Tratamiento en la enfermedad de Parkinson**

A día de hoy no existe ningún tratamiento eficaz para la EP, por lo que todas las terapias de que disponemos están dirigidas al alivio sintomático. El manejo farmacológico de la EP es altamente complejo y su desarrollo excede los objetivos de este tema, por lo que nos limitaremos a resumir las opciones farmacológicas más empleadas.<sup>44</sup>

Dado que los síntomas motores de la EP se producen por una pérdida de terminales dopaminérgicos, los principales tratamientos están dirigidos a una reposición de los niveles de dopamina cerebrales.

El primer fármaco sintetizado para ello fue la **levodopa**, precursor metabólico de la dopamina. La dopamina se absorbe en intestino delgado y llega a sistema nervioso central donde es convertida a dopamina. Para evitar que la levodopa se transforme en dopamina a nivel periférico, se administra siempre con un inhibidor de la descarboxilasa (**carbidopa, benserazida**), para aumentar su disponibilidad a nivel cerebral. Una vez en sistema nervioso central, la levodopa es convertida a dopamina, principalmente en terminales presinápticas de neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado. Tras liberarse a la sinapsis, la dopamina se metaboliza por la Monoaminoxidasa (MAO) o la Catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Para aumentar la disponibilidad de dopamina, se puede administrar inhibidores de la MAO (IMAOs: **rasagilina**, **selegilina**) o de la COMT (**entacapona**).

Alternativamente, podemos administrar agonistas dopaminérgicos, fármacos que se unen a receptores dopaminérgicos en terminales postsinápticas y ejercen un efecto comparable al de la dopamina (**pramipexol**, **ropinirol**, **rotigotina**).

#### **1.5.4. Neuropatología en la enfermedad de Parkinson**

La EP se caracteriza por la muerte progresiva y heterogénea de ciertas poblaciones neuronales, junto con el hallazgo de inclusiones neuronales conocidas como Cuerpos de Lewy en las células supervivientes de dichas localizaciones. Clásicamente, la zona de afectación por excelencia en la EP es la sustancia negra pars compacta (mesencéfalo). Los Cuerpos de Lewy son inclusiones intra-citoplasmáticas formadas por un conjunto de más de 30 proteínas anormales agregadas, entre las que destacan la ubiquitina y la alfa-sinucleína.<sup>19,20</sup>

De manera fisiológica, la alfa-sinucleína se localiza tanto en la sinapsis (región presináptica) como en el núcleo, aunque su papel en la región presináptica parece más relevante, ya que regula el número de vesículas presinápticas, el reciclaje vesicular y la liberación de neurotransmisores.

La relación entre la agregación aberrante de alfa-sinucleína y la destrucción neuronal no se conoce de manera exacta, pero la agregación presináptica de alfa-sinucleína podría ser un paso importante en la consecuente muerte neuronal. No obstante, aún se debate si estos agregados ejercen un efecto neurotóxico directo o más bien son el resultado de un mecanismo de defensa neuronal frente a la toxicidad de la proteína anómala.

En cualquier caso, la presencia de alfa-sinucleína ha permitido que, mediante técnicas de inmunohistoquímica, se pueda establecer el patrón de degeneración propio de la EP. En 2002, Braak y Braak<sup>45</sup> describieron un patrón temporal de neurodegeneración en la EP en la que las estructuras neuronales se ven afectadas en un sentido caudo-craneal. Es decir, parece existir un orden anatómico predecible de muerte neuronal. Basándose en este hallazgo, establecieron diferentes estadios en función del grado de degeneración neuronal que representarían los diferentes grados evolutivos de la EP. Cada estadio implica la afectación de las áreas especificadas en estadios anteriores.

### **Estadios de Braak y Braak**

- Estadio 1: sistema nervioso periférico (neuronas autonómicas), sistema olfatorio (bulbo olfatorio), médula (núcleo dorsal motor del vago y glossofaríngeo).
- Estadio 2: protuberancia (locus ceruleus, formación reticular, núcleos del rafe posterior), sustancia gris de la médula.
- Estadio 3: protuberancia (núcleo pedunculo pontino), mesencéfalo (sustancia negra), diencefalo (núcleo basal de Meynert), sistema límbico (amígdala).
- Estadio 4: sistema límbico (amígdala), tálamo (núcleo intralaminar), córtex temporal (mesocórtex anteriomedial, región CA2 del hipocampo).
- Estadios 5 y 6: Múltiples regiones corticales (ínsula, áreas de asociación cortical, áreas corticales motoras).

Los estadios propuestos por Braak y Braak<sup>45</sup> no han estado exentos de controversia, pero recalcan un mensaje importante: la EP no es sólo una degeneración del sistema nigro-estriatal, si no que existe afectación de numerosos núcleos dentro del sistema nervioso central y periférico. Esto implica, de manera lógica, que son varias las vías neuroquímicas afectadas (dopaminérgica, serotoninérgica, colinérgica, catecolaminérgica). Este concepto es especialmente relevante para la comprensión de la sintomatología no motora de estos pacientes, incluidos los trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos.

#### **1.5.5. Cognición en la enfermedad de Parkinson y su correlato neuropatológico**

Los trastornos cognitivos son reconocidos hoy en día como síntomas altamente prevalentes y de capital importancia en la calidad de vida de los pacientes con EP. Clásicamente, se ha atribuido el déficit cognitivo de la EP a la depleción dopaminérgica secundaria a la neurodegeneración de la sustancia negra, que conllevaba un déficit de este neurotransmisor a nivel estriatal y, como consecuencia, un fallo de los circuitos fronto-subcorticales.<sup>21,42</sup>

No obstante, en los últimos años se está avanzando en esta concepción “subcortical” del deterioro cognitivo en la EP, dada la evidencia creciente de la implicación de estructuras corticales y extra-nigrales. De hecho, son varios los procesos neuropatológicos que conducen al deterioro cognitivo en la EP:

##### **1.5.5.1. Acumulación de cuerpos de Lewy y alfa-sinucleína**

Gracias a estudios neuropatológicos recientes existe evidencia suficiente para asegurar que el proceso patológico que subyace al deterioro cognitivo en la EP está en relación con la severidad del depósito de Cuerpos de Lewy. Por ejemplo, se ha descrito que el depósito de Cuerpos de Lewy neocortical (pero no límbico ni estriatal) se correlaciona con un

deterioro cognitivo más rápido y por tanto un mayor riesgo de demencia, mientras que el depósito de Cuerpos de Lewy en áreas límbicas se correlacionaba con una mayor alteración de las tareas visuoespaciales.

No obstante, aunque diversos estudios neuropatológicos apoyen la asociación entre los Cuerpos de Lewy y la cognición, el depósito extenso cortical en los pacientes con EP no siempre conlleva demencia y, mientras diversos estudios apoyan el modelo de Braak y Braak y su relación con la cognición global, otros estudios sugieren que la acumulación de CL por sí sola no explica el deterioro cognitivo de la EP.

#### 1.5.5.2. Disrupción de sistemas de neurotransmisión

Los cambios cognitivos tempranos en la EP, que consisten principalmente en una disfunción ejecutiva leve que conlleva alteraciones en la atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, ocurren de manera paralela a la pérdida de dopamina en la sustancia negra y, consecuentemente, la disfunción de los sistemas fronto-estriatales. Apoyando esta hipótesis existen trabajos que relacionan la dopamina con el aprendizaje basado en la recompensa, la flexibilidad cognitiva, planificación, memoria de trabajo, set-shifting y otras tareas ejecutivas. Los sistemas fronto-estriatales comprenden a su vez otros 3 circuitos: córtex prefrontal dorsolateral, córtex orbitofrontal y córtex cingulado anterior. Todos ellos se han relacionado con múltiples medidas de disfunción ejecutiva en la EP.

No obstante, a pesar de que los cambios cognitivos iniciales secundarios a la disfunción ejecutiva pueden ser atribuidos al déficit dopaminérgico, existen otros sistemas de neurotransmisión implicados en la alteración cognitiva de la EP:

- La acumulación de alfa-sinucleína en las neuronas **colinérgicas** del troncoencéfalo ocurre de manera temprana en la EP. Las proyecciones ascendentes desde estas neuronas se reparten de manera amplia en el cerebro, y la disrupción de estas vías presenta implicaciones a nivel cognitivo, particularmente en la atención, aprendizaje y memoria. Estos cambios pueden suceder de manera paralela e independiente a la pérdida dopaminérgica. Aunque los déficits colinérgicos se relacionen mayoritariamente con la atención y el aprendizaje, también podrían ser el sustrato para la disrupción visual que ocurre en la EP. Las proyecciones al córtex occipital visual muestran depleción sustancial y temprana de acetilcolina, y podrían ser la explicación para la presencia de alucinaciones menores que suceden en estadios tempranos en la EP. La importancia de este sistema de neurotransmisión es tal que tanto las alteraciones visuoespaciales como la depleción de acetilcolina se han relacionado con mayor riesgo de demencia posterior.

- La pérdida de neuronas **noradrenérgicas** del locus ceruleus también sucede de manera temprana en la EP, y pueden representar otro sustrato implicado en la disfunción ejecutiva de la EP. Es más, diferentes estudios han relacionado la alteración del sistema noradrenérgico con la alteración en la flexibilidad cognitiva.
- Por último, el sistema **serotoninérgico** podría estar implicado en la cognición. No obstante, los efectos del mismo todavía no son bien entendidos. Sí se conoce su implicación a nivel de sintomatología neuropsiquiátrica, incluyendo depresión, ansiedad y alteración del sueño, síntomas con conocida repercusión en las tareas atencionales y ejecutivas.

#### **1.5.5.3. Cambios patológicos “Alzheimer-like”**

Se ha postulado que el deterioro cognitivo de la EP no sólo está en relación con el depósito de alfa-sinucleína, si no que en determinados pacientes el depósito de beta-amiloide (propio de la enfermedad de Alzheimer) juega un papel importante. Esta teoría se apoya en estudios necrópsicos en los que se han encontrado dichos depósitos en el cerebro de pacientes con EP de manera similar a como ocurre en la enfermedad de Alzheimer y en modelos animales en los que se ha demostrado que el depósito conjunto de alfa-sinucleína y beta-amiloide conlleva un mayor grado de deterioro cognitivo. Aunque los cambios iniciales en la cognición de los pacientes con EP se relacionan primariamente con una disfunción frontal, la progresión a demencia conlleva una implicación adicional de los lóbulos temporales.

#### **1.5.5.4. Cambios vasculares cerebrales**

La presencia de lesiones vasculares cerebrales de pequeño vaso es una realidad frecuente en poblaciones mayores, especialmente en aquellas personas con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus). Estas lesiones se localizan fundamentalmente a nivel subcortical periventricular, pero pueden aparecer en otras estructuras subcorticales e incluso a nivel cortical, y se relacionan no sólo con el empeoramiento de la sintomatología motora si no también cognitiva. Dentro de toda la complejidad patológica de la EP, podemos encontrar la presencia concomitante de estas lesiones, tan frecuentes en población general.

En estudios poblacionales en pacientes con EP estas lesiones se han relacionado con un peor rendimiento en los test de cognición global, funciones ejecutivas, atención, aprendizaje y memoria.

Basados en la heterogeneidad patológica en la EP, se han descrito tres grupos con diferentes patrones de afectación:

1. Pacientes con inicio temprano y mayor duración de la enfermedad que presentan cambios patológicos acordes con los estadios de Braak.
2. Pacientes con inicio tardío, menor supervivencia, y una complejidad neuropatológica mayor con patologías concomitantes como la vascular, los cambios Alzheimer-like y mayor carga de CL.
3. Pacientes con un síndrome en el que predomina la demencia temprana y la afectación neuropatológica neocortical (que sería compatible con el diagnóstico de Demencia por Cuerpos de Lewy).

#### **1.5.6. Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson**

El hecho de que cuando se diagnostica a un paciente con EP el daño neuronal ya se haya desarrollado en los 5-15 años anteriores, ha conducido a la búsqueda de biomarcadores que nos permitan identificar de manera precoz a los pacientes con riesgo de desarrollar EP, para poder intervenir desde el inicio “molecular” de la neurodegeneración. El objetivo es tanto el conocimiento del sustrato molecular de la EP como el desarrollo de terapias capaces de enlentecer o detener el daño neuronal.<sup>19,20</sup>

No existe actualmente un marcador diagnóstico validado para la EP. No obstante, se han evaluado gran cantidad de medidas como la susceptibilidad genética, análisis de tejidos y fluidos, neuroimagen funcional e índices funcionales.

## **1.6. DETERIORO COGNITIVO LEVE ASOCIADO A ENFERMEDAD DE PARKINSON**

### **1.6.1. Importancia del estudio del deterioro cognitivo leve en EP**

Hay que tener en cuenta que, como con otras demencias, la alteración cognitiva en la EP presenta un continuum que va desde déficits leves (presentes en hasta el 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico) hasta la demencia avanzada. La velocidad de progresión de un extremo al otro es altamente variable, y es precisamente esta variabilidad lo que explica que muchos de estos pacientes nunca lleguen a desarrollar un deterioro cognitivo clínicamente relevante. En la otra cara de la moneda, existen pacientes que presentan un deterioro cognitivo acelerado que conduce al desarrollo de demencia de manera precoz.

Por tanto, conocer qué sucede en estas “fases iniciales” del deterioro cognitivo es fundamental para poder predecir qué pacientes tendrán más riesgo de desarrollar demencia. Las implicaciones de esto superan con mucho la información pronóstica de cara al paciente (ya relevante por si misma), sino que el estudio en profundidad de este período de la enfermedad nos va a acercar al sustrato neurobiológico del deterioro cognitivo y, por tanto, al futuro desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad.<sup>46,47</sup>

### **1.6.2. Factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo en EP**

El estudio clínico-demográfico y genético de los pacientes con EP que acaban desarrollando demencia ha llevado a establecer los factores de riesgo para el desarrollo de la misma:

- a. Polimorfismos en el gen MAPT (haplotipo H1) que predisponen a una mayor carga de agregados Tau en el neocórtex.
- b. Portadores de mutaciones en el gen de la alfa-sinucleína (SNCA).
- c. Mutaciones heterocigotas en el gen glucocerebrosidasa (GBA).
- d. Edad avanzada (>70 años).
- e. Mayor disfunción motora (UPDRS-III) desde el inicio de la EP.
- f. EP fenotipo rígido-acinético (no tremórico).
- g. Menor nivel educacional.
- h. Presencia de alucinaciones visuales.
- i. Depresión.
- j. Presencia de trastorno del sueño REM.
- k. Somnolencia diurna moderada/severa.
- l. Apatía



### 1.6.3. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve en EP

La necesidad de estudiar las fases iniciales del deterioro cognitivo en la EP ha dado lugar a la creación de un constructo denominado Deterioro Cognitivo Leve (MCI por sus siglas en inglés) que permite identificar a estos pacientes con unos criterios homogéneos para toda la comunidad científica.<sup>9</sup> El concepto de DCL fue propuesto inicialmente para la enfermedad de Alzheimer como un estado transicional entre la normalidad y demencia, que representa per se un factor de riesgo para el desarrollo de demencia acumulativo año tras año. En 2012, la Movement Disorders Society (MDS) estableció los criterios de DCL en la EP.<sup>10</sup>

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el DCL

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de EP según los criterios del Banco de Cerebros de Londres</li> <li>- Deterioro gradual, en el contexto de EP establecida, en la habilidad cognitiva detectada bien por el paciente/informante o por el neurólogo</li> <li>- Déficit cognitivo bien en los tests neuropsicológicos formales o en escalas de valoración cognitiva global</li> <li>- Los déficits cognitivos no son lo suficientemente marcados como para interferir significativamente en la funcionalidad del paciente, aunque puede haber dificultades para las tareas más complejas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de demencia basado en la MDS task force</li> <li>- Explicación alternativa para el deterioro cognitivo (delirium, infarto cerebral, depresión mayor, alteraciones metabólicas, efecto adverso de la medicación, traumatismo craneoencefálico)</li> <li>- Otras condiciones asociadas a la EP (deterioro motor, ansiedad severa, depresión, somnolencia excesiva, psicosis) que, en opinión del especialista, pudieran interferir significativamente en la evaluación cognitiva</li> </ul>
Nivel I – Evaluación abreviada	Nivel II – Evaluación exhaustiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración en una escala de valoración cognitiva global validada para EP o</li> <li>• Alteración en al menos 2 test neuropsicológicos cuando se usa un número reducido de tests (menos de 2 tests por dominio o evaluación de menos de 5 dominios cognitivos)</li> </ul>	<p>La exploración incluye al menos 2 tests por dominio (atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y habilidades visuoespaciales)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración en 2 tests de 1 dominio o</li> <li>• Alteración en 1 test de 2 dominios diferentes</li> </ul> <p>La alteración definida como: puntuación por debajo de 1-2 DE, o caída significativa entre evaluaciones seriadas, o caída significativa desde la funcionalidad premórbida estimada.</p>
<p><b>Clasificación del tipo de DCL (requiere una evaluación nivel II)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Dominio único</u>: alteración en 2 tests en un dominio</li> <li>2. <u>Dominio múltiple</u>: alteración de al menos un test en 2 o más dominios</li> </ol>	

Además de fijar los criterios diagnósticos para el DCL, la MDS estableció dos niveles distintos para evaluación del mismo:

- El **nivel I** de evaluación está basado en instrumentos de “screening” que no permiten un diagnóstico formal, pero facilitan la práctica clínica al permitir evaluar el estado cognitivo global del paciente con tests de rápida administración.
- El **nivel II** está basado en una exploración neuropsicológica completa que permite establecer el diagnóstico. Este nivel de evaluación es el adecuado para la investigación dado que permite no sólo identificar a los pacientes con DCL, sino también subdividirlos según los dominios afectados.

Las escalas de valoración cognitiva global recomendadas para la evaluación del DCL en EP (nivel-I) son:

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Parkinson’s Disease-Cognitive Rating scale (PD-CRS)
- Scales for Outcomes of Parkinson’s disease-Cognition (SCOPA-COG)
- Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

En la evaluación de nivel II requerimos **dos** tests por dominio, y para el diagnóstico de MCI al menos **dos** tests han de estar afectados.<sup>10,23,48</sup>

*Tabla 5. Algunos tests neuropsicológicos recomendados para evaluar los diferentes dominios cognitivos en EP.*

<b>Atención y memoria de trabajo</b>	WAIS-IV letter number Sequencing WAIS-IV Coding Trail Making Test Digit span backward or digit ordering Stroop color-word test
<b>Función ejecutiva</b>	Winconsin Card Sorting Test (WCST) Tower of London, Stockings of Cambridge (CANTAB) Verbal fluency test (letter and category) 10 points Clock Drawing Test
<b>Lenguaje</b>	WAIS-IV similarities Boston Naming Test Graded Naming Test Token Test
<b>Memoria</b>	Rey’s Auditory Verbal Learning Test California Verbal Learning Test Hopkins Verbal Learning Test Free and Cued Selective Reminding Test Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subtest Rivermead Behavioural Memory Test Brief Visuospatial Memory Test
<b>Funciones visuoespaciales</b>	Benton’s Judgment of Line Orientation Hooper Visual Organization Test Clock copying

#### **1.6.4. Fenomenología del deterioro cognitivo en EP**

Los déficits cognitivos iniciales en la EP pueden no ser clínicamente aparentes, y en cambio detectarse con una exploración neuropsicológica reglada. De esta manera, podemos encontrar déficits cognitivos en pacientes aparentemente no afectados, siendo estos déficits de naturaleza disejcutiva en su mayoría. De hecho, el perfil neuropsicológico encontrado en pacientes con EP se parece al visto en pacientes con daño del lóbulo frontal, remarcando la idea de la disfunción estriado-frontal secundaria al déficit dopaminérgico.<sup>21</sup>

No obstante, también podemos encontrar a pacientes que desde etapas iniciales presentan quejas clínicas, como dificultades en el mantenimiento de la atención mientras leen, realizan esfuerzos mentales prolongados o cuando deben realizar operaciones mentales simultáneas. Es característica la dificultad en “encontrar la palabra” (“fenómeno de punta de la lengua”), lo que se relaciona con déficits en la fluencia verbal semántica desde estadios muy precoces. Los problemas en el recuerdo de hechos episódicos recientes también son frecuentes y se relacionan con afectación de los test de memoria verbal de evocación libre y los tests de memoria visuales. Las dificultades en la realización de dual-tasks, planificación de actividades y organización de la vida diaria (correspondencia, finanzas, proyectos de trabajo) pueden ser percibidas desde muy temprano por los pacientes, y se han relacionado con la disfunción ejecutiva. A pesar de la aparición precoz de déficits en la percepción visual, esto normalmente no se traduce en quejas de la percepción del movimiento o el reconocimiento visual por parte de los pacientes.

A medida que el deterioro cognitivo avanza, los síntomas mnésicos y ejecutivos se vuelven más evidentes tanto para el paciente como para sus cuidadores. En la transición a demencia, los problemas del lenguaje surgen, y los pacientes con EP encuentran problemas en la comprensión y producción del lenguaje, y una tendencia a perder el hilo de la conversación. Los problemas de lenguaje en los estadios medios y avanzados se caracterizan por la alteración de la comprensión de frases, producción verbal pobre y una activación semántica disminuida.

#### **1.6.5. Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve en EP**

En estadios iniciales, el deterioro cognitivo está caracterizado por cambios sutiles que pueden no traducirse en una queja del paciente/familiar y pasar desapercibidos por el neurólogo. Sin embargo, es evidente que de forma muy temprana existe déficits cognitivos compatibles con el diagnóstico de DCL en torno a un 25-30% de pacientes (aunque este porcentaje es variable según la edad). Clásicamente, se ha considerado que los síntomas cognitivos en la EP son principalmente producidos por el fallo de inervación dopaminérgica en los circuitos fronto-estriatales y, por ello, caracterizados principalmente por un deterioro frontal-disejcutivo.<sup>48</sup>

No obstante, el estudio completo de todos los dominios en estos pacientes ha revelado que existen otras áreas afectadas en la EP inicial, en concreto, la función visuoespacial, el lenguaje y la memoria.

Por tanto, otros sistemas distintos al dopaminérgico y otros circuitos diferentes a los fronto-estriatales han de estar necesariamente afectados en la EP. Existe una evidencia creciente de que la implicación del sistema colinérgico resulta de importancia capital en el trastorno cognitivo asociado a la EP.<sup>46</sup>

### 1.6.6. Estudios poblacionales realizados en pacientes con EP y DCL

Existen 4 estudios poblacionales realizados en pacientes con EP de reciente diagnóstico que han intentado definir la prevalencia del deterioro cognitivo en estadios iniciales, conocer qué dominios estaban predominantemente afectados y definir factores pronósticos:

- Estudio **CamPaIGN**<sup>49</sup> (Reino Unido): detectó que un 36% de pacientes con EP inicial presentaban algún tipo de deterioro cognitivo. Un tercio de estos pacientes presentaron déficits frontoestriatales (Torre de Londres), un 25% déficits temporales (pattern-recognition), y el resto déficits en ambos dominios. A los 3,5 años el 10% de ellos desarrollaron demencia, siendo factores predictivos los déficits corticales posteriores (fluencia semántica, copia de pentágonos).
- Estudio **PARKWEST**<sup>50</sup> (Noruega): encontró un 19% de DCL, y fueron clasificados como amnésicos (1/3) o no amnésicos (2/3). A los 3 años, el 27% de los MCI habían progresado a demencia (frente al <1% de los que no tenían DCL), sin que hubiera diferencias entre ambos tipos de MCI.
- Estudio **NYPUM-PROJECT**<sup>51</sup> (Suiza): encontró déficits cognitivos en un 30% de pacientes, estando afectadas la memoria episódica (evocación libre), la atención (Trail Making Test A y B) y la fluencia semántica. En el seguimiento a un año, observaron que los pacientes con bradicinesia más marcada (síntoma dependiente del déficit dopaminérgico) tenían una mayor afectación de la memoria de trabajo y la flexibilidad mental, y aquellos pacientes con una afectación predominante de la marcha y el equilibrio (síntomas no dependientes de dopamina) presentaron una mayor afectación de la memoria visuoespacial.
- Estudio **NEDICES**<sup>52</sup> (España): encontró mayor afectación en el MMSE, la fluencia semántica y la memoria por recuerdo diferido.

Otro estudio español en ciernes es el estudio **COPPADIS**,<sup>53</sup> que se desarrolla desde el año 2015 de manera multicéntrica y del que se espera obtener resultados muy prometedores en base a una muy importante cohorte de pacientes evaluados de manera sistemática, con una evaluación neuropsicológica que incluye la PD-CRS.

En términos generales podemos decir que, en estadios iniciales, los déficits atencionales y la disfunción ejecutiva (mediados por sistemas dopaminérgicos) marcan predominantemente la clínica de DCL, mientras que la progresión a demencia parece estar asociada a la aparición de DCL multidominio con alteraciones amnésicas y visoespaciales (mediados por el déficit del sistema colinérgico y noradrenérgico).

Estos trabajos han permitido conceptualizar dos patrones de DCL con diferente riesgo de desarrollo de demencia:

- Pacientes con disfunción ejecutiva que presentan un deterioro cognitivo de progresión lineal y dependiente de la denervación dopaminérgica de los circuitos fronto-estriatales, que presentan una evolución más lenta.
- Pacientes con afectación de los dominios más posteriores (lenguaje y memoria) que presentan un deterioro cognitivo de inicio más brusco y progresión más rápida, y que parece depender de la denervación de estructuras colinérgicas.

## **1.7. VALORACIÓN COGNITIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

El deterioro cognitivo leve está presente en la EP desde las primeras fases,<sup>6</sup> incluso cuando algunos instrumentos de medida tradicionales, que se encargan de medir la función cognitiva global (como el MMSE o la MDRS-2), proporcionan resultados dentro del rango normal.<sup>2,50</sup>

Estos déficits cognitivos en las fases tempranas de la EP son, en ocasiones, difícilmente apreciables a nivel clínico. Por lo tanto, el uso de una evaluación neuropsicológica formal se convierte en fundamental. Esta ha de tener como objetivos el detectar afectación cognitiva temprana y leve, así como los déficits indicativos de progresión a demencia.

Algunos procesos cognitivos son especialmente relevantes a la hora de proporcionar información sobre el establecimiento y evolución de la EP, por lo que una descripción específica de los mismos resulta muy informativa de cara al trabajo tanto clínico como investigador.

El análisis del rendimiento en atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, memoria verbal a corto y largo plazo y beneficios de la facilitación y el reconocimiento, diferencia en el rendimiento en fluencia verbal fonética y semántica, la destreza visuoperceptiva y visuoespacial (tanto espontánea como a la copia) o la denominación por confrontación son elementos que, tras explorarlos con detenimiento, pueden ayudarnos de manera notable en la descripción del estado del sujeto.

Son muchos los estudios que destacan la heterogeneidad del patrón de afectación cognitiva en EP.<sup>2,46,50</sup> Por lo que una exploración mediante una escala específicamente diseñada para incidir en la medición de las tareas más susceptibles de verse afectadas o condicionadas presumiblemente facilitará mucho el trabajo.<sup>8,54</sup>

### **1.7.1. Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS)**

Ante el amplio espectro de funciones que se ven afectadas en procesos como el de la EP las pruebas cognitivas que se empleen con una finalidad de evaluación global deben ser capaces de recoger todos los dominios posibles, tratar de hacer hincapié en aspectos muy específicos y, además, deben ser pruebas de una aplicación adecuada para ser empleadas tanto en el ámbito clínico como investigador.

Es ahí donde aparecen las pruebas cognitivas globales, capaces de proporcionar de manera más o menos rápida una evaluación general de la función cognitiva que suele estar expresada

a través de una puntuación total y unas subpuntuaciones representativas de cada área cognitiva.

Entre este tipo de baterías generales muchas se han utilizado en EP. Algunas de ellas, pocas, han sido específicamente diseñadas para evaluar cognición en EP. Sin bien la mayoría son escalas desarrolladas para otros usos distintos que también se han aplicado a pacientes con EP.

Unas de las baterías más utilizadas son las medidas breves, también conocidas como de *screening*, entre las que destacan por su uso el MMSE<sup>24</sup> y el MoCA.<sup>25</sup> También se han usado las baterías Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R),<sup>55</sup> CAMCOG-R,<sup>56</sup> Dementia Rating Scale (DRS-2)<sup>26</sup> y Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)<sup>57</sup> que requieren de unos 30 minutos de administración aproximadamente. Además, se ha utilizado una escala específica diseñada para pacientes con enfermedad de Alzheimer llamada ADAS-Cog<sup>58</sup> como ensayo clínico para medir la respuesta de la rivastigmina en pacientes con EP y demencia.<sup>59</sup>

Todas estas escalas, a pesar de que han sido diseñadas para enfermedades distintas, se utilizan tanto en clínica como en investigación para medir la función cognitiva global en la EP. Todas demuestran una validez y fiabilidad adecuadas, pero contienen fallos clinimétricos. Por ejemplo, las puntuaciones de las escalas RBANS, CAMCOG-R y MoCA están influenciadas por factores demográficos.<sup>60,61</sup> Las escalas RBANS, ACE(R) y el MMSE no poseen una buena sensibilidad a la hora de diferenciar entre deterioro cognitivo y rendimiento normal en la EP<sup>11,62,63</sup> y la escala RBANS tampoco posee una buena sensibilidad en la detección de los cambios cognitivos evolutivos en la EP.<sup>11</sup>

La crítica general que han recibido estas escalas es que no se han desarrollado para evaluar la alteración cognitiva en EP. Escalas breves diseñadas específicamente para evaluar la función global en la EP son la escala Parkinson's Disease Dementia - Short Screen (PDD-SS)<sup>64</sup> y la escala Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment (PANDA)<sup>65</sup> y como escalas más extensas serían la escala Mini-Mental Parkinson (MMP),<sup>66</sup> la Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog)<sup>67</sup> y la escala objetivo de este proyecto de tesis doctoral, la PD-CRS.<sup>8</sup>

Como fue comentado en el apartado anterior, estas escalas tienen la ventaja con respecto a las escalas genéricas. Son más sensibles en la detección de deterioro cognitivo en la EP, ya que están diseñadas para evaluar los dominios cognitivos que son más relevantes en dicha enfermedad. Sus ítems recogen información más específica sobre las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, las fluencias y las funciones visuoespaciales. A pesar de esta ventaja, la

mayor parte de las medidas cognitivas breves diseñadas concretamente para evaluar la función cognitiva en la EP sufren también la misma limitación en forma de fallos clinimétricos.<sup>6</sup>

Tabla 6a. Comparativa de las características clinimétricas de diferentes escalas empleadas en EP.

SCALE	SCALE OBJECTIVE	INTERNAL CONSISTENCY	TEST-RETEST RELIABILITY	INTRA-RATER RELIABILITY	CONTENT VALIDITY	CONSTRUCT VALIDITY
<b>Mini-Mental Parkinson</b>	Screening of CI in PD	NA	NA	NA	++	+++
<b>SCOPA-COG</b>	Group comparisons in research and assessment of CI change	+++	+++	NA	+	+++
<b>PANDA</b>	Screening of CI in PD	NA	* 6-month interval No ICC or kw used	NA	++	+++
<b>PD-CRS</b>	Research purposes, interventional trials, detection of cognitive patterns, screening of dementia	+++	++++	++++	+++ Inclusion of cortical-type items	+++

Tabla 6b. Comparativa de las características clinimétricas de diferentes escalas empleadas en EP.

SCALE	SCALE OBJECTIVE	INTERNAL CONSISTENCY	TEST-RETEST RELIABILITY	INTRA-RATER RELIABILITY	CONTENT VALIDITY	CONSTRUCT VALIDITY	ACCEPTABILITY	ADMINISTRATION TIME
<b>MoCA</b>	Screening of CI in PD	NA	NA	NA	++	+++	-	7-10 minutes
<b>SCOPA-COG</b>	Group comparisons in research and assessment of CI change	+++	+++	NA	+	+++	+	10-15 minutes No different times provided for PD-ND and PDD
<b>PANDA</b>	Screening of CI in PD	NA	? 6-month interval; No ICC or kw used	NA	++	+++	-	8 -10 minutes No different times provided for PD-ND and PDDPD-ND
<b>PD-CRS</b>	Research purposes, interventional trials, detection of cognitive patterns, screening of dementia	+++	++++	++++	+++ Inclusion of cortical-type-items	+++	+	17 minutes PDD 25 minutes

La PD-CRS<sup>8</sup> es una escala cognitiva que ha sido diseñada para detectar todo el espectro de disfunción cognitiva que se presenta en el curso de la EP. Está constituida por nueve tareas cognitivas que se encuentran distribuidas en dos subpuntuaciones. La suma de estas dos subescalas que nos permite conocer el rendimiento cognitivo global en un total de 134 puntos.



- Fronto-Subcortical:
  - Memoria verbal de fijación (12 puntos)
  - Atención mantenida (10 puntos)
  - Working memory (10 puntos)
  - Dibujo de un reloj (10 puntos)
  - Memoria verbal diferida (12 puntos)
  - Fluencia verbal alternante (20 puntos)
  - Fluencia verbal de acción (30 puntos)
- Cortical-Posterior:
  - Denominación (20 puntos)
  - Copia de un reloj (10 puntos)

La PD-CRS ha demostrado ser un excelente instrumento en la detección de la alteración cognitiva que en la EP se presenta a lo largo del curso de la enfermedad. Al tener una configuración específica para EP y disponer de ítems con una gran carga de medida en dominios específicos es sensible tanto a la disfunción fronto-subcortical como cortical-posterior.

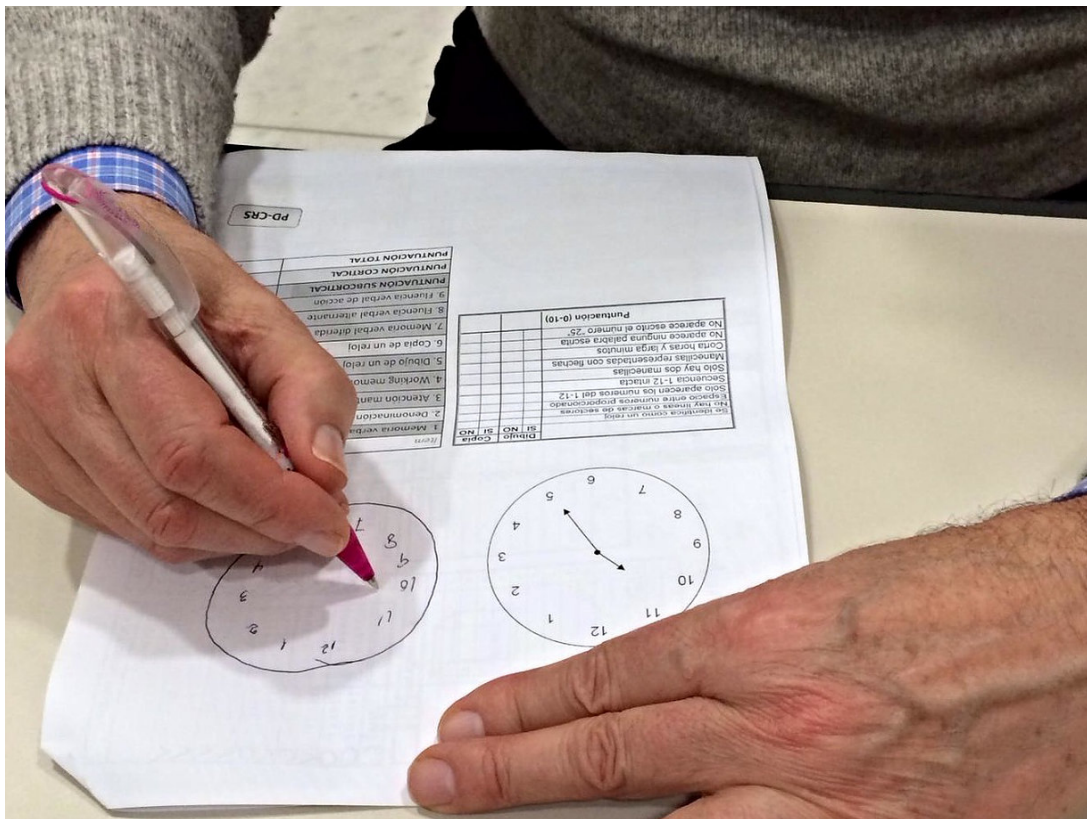
Ha sido capaz de detectar la transición de deterioro cognitivo asociado a la EP que pasan a convertir en EP con demencia, caracterizada por la adición de alteración cortical posterior a la ya normalmente establecida disfunción fronto-subcortical característica de la EP.<sup>8</sup>

Es objetivo del actual estudio ampliar el conocimiento sobre sus habilidades clinimétricas aportando la información sobre su capacidad de detectar los cambios cognitivos en EP con pacientes cognitivamente intactos y la transición de EP sin demencia a EP con DCL y EP con demencia. Valorando así si se trata de un buen instrumento para la detección de los cambios cognitivos que se producen en la EP en pacientes intactos cognitivamente y la utilidad de la escala para diferenciar entre aquellos pacientes con EP intactos cognitivamente de aquellos que presentan DCL en EP.<sup>68</sup>

Recientemente, la escala ha sido recomendada por la Movement Disorders Society y en una revisión del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ha sido considerada como una escala sensible y específica para la detección sistemática del deterioro cognitivo en la EP.<sup>10,23,54</sup>

Desde su publicación en 2008, son muchos los grupos que han apostado por el uso de la PD-CRS, potenciando su difusión a nivel internacional, traduciéndola a múltiples idiomas, incorporando datos a través de proyectos de contrastada calidad y favoreciendo su uso tanto a nivel clínico como investigador.<sup>69-71</sup>

Figura 2. Paciente completando un apartado de la escala PD-CRS.



### 1.7.2. Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS)

La aparición de dificultades en la capacidad funcional de los sujetos para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD's) es una característica común presente en varias enfermedades. Esta capacidad funcional está ampliamente relacionada con el nivel de actividad cognitiva, convirtiéndose en un predictor de rendimiento cognitivo global y de todas las medidas de dominios específicos.<sup>72</sup>

El deterioro en las AIVD's es un criterio diagnóstico principal en la definición de la demencia y se ha utilizado para diferenciar demencia de DCL. Pero se ha observado que los pacientes diagnosticados de DCL pueden también presentar dificultades funcionales. En un estudio llevado a cabo San Diego (USA)<sup>73</sup> fueron reclutados 41 pacientes con DCL en EP, 56 pacientes con EP cognitivamente intactos y 47 sujetos controles sanos a los que se les administró pruebas funcionales para evaluar el rendimiento en las AIVD's. La conclusión fue que no existían diferencias entre los grupos de controles sanos y EP cognitivamente intactos, pero había un peor rendimiento en las medidas de funcionamiento en la AIVD's en el grupo de pacientes con DCL en EP respecto a los controles sanos. La conclusión de este estudio fue que las medidas de rendimiento en las AIVD's son sensibles a disminuciones funcionales leves en DCL en EP.

De cara a establecer una medida que determine qué habilidades cognitivas son disfuncionales en el manejo de la AIVD's se recomienda no limitar la evaluación solo a medidas cognitivas. En un trabajo reciente de Connie Marras et al.<sup>23</sup> se expone que para evaluar el patrón y la gravedad de la disfunción cognitiva se necesitan:

- medidas válidas para evaluar los principales dominios cognitivos.
- métodos para determinar si el funcionamiento del individuo ha disminuido en comparación al funcionamiento previo.
- una evaluación de cómo las capacidades cognitivas del individuo le permiten funcionar o no en las AIVD's.

Sin bien las pruebas neuropsicológicas no están diseñadas para proporcionar medidas concretas de competencia funcional, si son pruebas útiles a la hora de valorar de manera indirecta los perfiles de disfunción cognitiva que se asocian con más probabilidad a la disminución de la independencia funcional de las personas.

Existen múltiples ejemplos que relacionan el aspecto cognitivo y funcional, con una fuerte vinculación. Se han elaborado estudios que han comprobado la relación entre la disfunción ejecutiva y una afectación en las AIVD's, derivando en una repercusión negativa que impide que el individuo que la presenta tenga importantes problemas para vivir de forma independiente en la comunidad.<sup>74</sup> Así mismo, se ha estudiado la relación entre la disfunción ejecutiva y la capacidad de dar el consentimiento a un tratamiento o para participar en una investigación.<sup>75,76</sup> Por último, cada vez son más los estudios que demuestran la enorme repercusión del DCL en la capacidad de toma de decisiones en aspectos financieros.<sup>77</sup>

Hasta el momento, lo habitual para conocer la capacidad de los pacientes con EP para adaptarse a las demandas del entorno y llevar a cabo las AIVD's era recurrir a métodos indirectos, como entrevistas no estructuradas con familiares o cuidadores,<sup>78,79</sup> la utilización de escalas funcionales diseñadas para otro tipo de demencias<sup>80</sup> o emplear las propias evaluaciones cognitivas.<sup>6,54</sup> Todos estos enfoques tienen importantes inconvenientes. Por ejemplo, las evaluaciones cognitivas y las entrevistas no estructuradas pueden infravalorar la disfunción y la discapacidad del paciente, y los métodos de evaluación funcional diseñados para otras enfermedades pueden sobrevalorar la incidencia de la disfunción cognitiva en la ejecución de las AIVD's sin tener en cuenta el impacto motor que puede tener los síntomas de la EP en dicha ejecución.<sup>81</sup>

Por todo lo anterior, se hace patente la necesidad de disponer de un instrumento recomendable capaz de medir el impacto de la disfunción cognitiva en la EP y que sea capaz de reducir la influencia de los síntomas motores. Ello ha dificultado el establecimiento de un estándar de lo que se entiende por una disfunción funcional significativa.<sup>10</sup>

Además, si como parte de los nuevos criterios diagnósticos para DCL en EP de la MDS-Task Force<sup>9</sup> se establece que para cumplir con ellos los déficits cognitivos del paciente no deben ser lo suficientemente manifiestos como para interferir significativamente en la funcionalidad del paciente (aunque puede haber dificultades para las tareas más complejas), disponer de una escala funcional específicamente diseñada para este fin sería de gran utilidad.

Es por ello, que como segundo objetivo de este proyecto se ha propuesto diseñar y validar una escala para este fin a la que hemos dado el nombre de Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS).<sup>82</sup>



## 2. HIPÓTESIS

- Habiendo mostrado la PD-CRS un buen comportamiento para valorar la cognición general de pacientes con EP también será capaz, por si misma, de agruparlos en diferentes perfiles de afectación en aquellos que presentan un estado cognitivo normal, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con demencia.
- Un empeoramiento concreto en el rendimiento en la escala PD-CRS a lo largo de un periodo de tiempo sirve de marcador para vaticinar una involución cognitiva clínicamente significativa en el sujeto que sirva de alerta.
- Disponer de herramientas específicas como la PD-CFRS, diseñada para valorar los aspectos funcionales derivados del estado cognitivo característico de la EP, es fundamental para conseguir definiciones más completas que nos permitan clasificar con mayor precisión a los pacientes según su estadio cognitivo, así como posibilitar una actuación más precisa sobre la progresión de la enfermedad.



### 3. OBJETIVOS

- Validar la PD-CRS como una batería cognitiva global capaz de realizar el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en EP, estableciendo puntuaciones de corte indicativas del paso de un estadio cognitivo a otro.
- Estudiar el comportamiento de la escala a lo largo del tiempo de forma que nos permita conocer cuánto ha de variar el rendimiento cognitivo de un sujeto para considerarlo como un cambio clínicamente significativo.
- Desarrollar y validar una escala que mida la afectación que las diferentes alteraciones cognitivas propias de la EP provocan en los sujetos a nivel funcional, tratando de excluir la disfuncionalidad consecuente de la alteración motora.
- Desarrollar y validar una versión alternativa de la PD-CRS que nos permita aplicarla en un mismo sujeto en intervalos cortos de tiempo, sin que se produzca un efecto de aprendizaje que interfiera en el resultado, y así poder utilizarla en estudios experimentales que quieran comprobar el efecto que diferentes tratamientos provocan en la cognición de los sujetos.





## 4. RESULTADOS

### 4.1. Artículo I

*Fernández de Bobadilla, Ramón; Pagonabarraga, Javier; Martínez-Horta, Saül; Pascual-Sedano, Berta; Campolongo, Antonia; Kulisevsky, Jaime. **Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale: Psychometrics for mild cognitive impairment.** Movement Disorders Journal (07/2013. Movement Disorders, 28: 1376–1383.) Factor de Impacto: **5.634.***  
DOI: <http://10.1002/mds.25568>



## Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: Psychometrics for Mild Cognitive Impairment

Ramón Fernández de Bobadilla, MS,<sup>1,2,3</sup> Javier Pagonabarraga, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> Saül Martínez-Horta, MS,<sup>1,2</sup> Berta Pascual-Sedano, MD, PhD,<sup>1,2,4</sup> Antonia Campolongo, BS,<sup>1,2</sup> and Jaime Kulisevsky, MD, PhD<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Movement Disorders Section, Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Center for Networker Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Madrid, Spain

**ABSTRACT:** Lack of validated data on cutoff scores for mild cognitive impairment (MCI) and sensitivity to change in prodementia stages of Parkinson's disease (PD) limit the utility of instruments measuring global cognition as screening and outcome measures in therapeutic trials. Investigators who were blinded to PD-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) scores classified a cohort of prospectively recruited, nondemented patients into a PD with normal cognition (PD-NC) group and a PD with MCI (PD-MCI) group using Clinical Dementia Rating (CDR) and the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2). The discriminative power of the PD-CRS for PD-MCI was examined in a representative sample of 234 patients (145 in the PD-NC group; 89 in the PD-MCI group) and in a control group of 98 healthy individuals. Sensitivity to change in the PD-CRS score (the minimal clinically important difference) was examined with the Clinical Global Impression of Change scale and was calculated with a combination of distribution-based and anchor-based approaches) was explored in a 6-month observational multicenter trial involving a subset

of 120 patients (PD-NC, 63; PD-MCI, 57). Regression analysis demonstrated that PD-CRS total scores ( $P < 0.001$ ) and age ( $P = 0.01$ ) independently differentiated PD-NC from PD-MCI. Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) analysis (AUC, 0.85; 95% confidence interval, 0.80–0.90) indicated that a score  $\leq 81$  of 134 was the optimal cutoff point on the total score for the PD-CRS (sensitivity, 79%; specificity, 80%; positive predictive value, 59%; negative predictive value, 91%). A range of change from 10 to 13 points on the PD-CRS total score was indicative of clinically significant change. These findings suggest that the PD-CRS is a useful tool to identify PD-MCI and to track cognitive changes in nondemented patients with PD. © 2013 Movement Disorder Society

**Key Words:** Parkinson's disease; mild cognitive impairment; Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale; cutoff; responsiveness

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

\*Correspondence to: Dr. Jaime Kulisevsky, Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital, Mas Casanovas 90–08041 Barcelona, Spain; jkulisevsky@santpau.cat

**Funding agencies:** This study was partially supported by public funding from Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII (FIS PI10/01498 and PI12/03005), CIBERNED, and unrestricted research grants from Merck-Serono and Boehringer, Spain.

**Relevant conflicts of interest/financial disclosures:** Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

**Received:** 22 January 2013; **Revised:** 7 May 2013; **Accepted:** 16 May 2013

**Published online** in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.25568

Cognitive impairment is pervasive at all stages of Parkinson's disease (PD), and 80% of long-term surviving patients develop dementia (PDD).<sup>1–5</sup> Cognitive deficits identified in nondemented patients with PD (ND-PD) support the construct of mild cognitive impairment (MCI) of PD (PD-MCI), a transitional state conferring a high risk of evolving to dementia<sup>6–8</sup> that is identified in 1 every 4 patients with prevalent ND-PD.<sup>7,9,10</sup>

Recent proposed criteria for PD-MCI utilize a 2-level operational schema that depends on the comprehensiveness of neuropsychological testing.<sup>11</sup> Abbreviated assessment (level I: impairment on a scale of global cognitive abilities or on a limited battery of

neuropsychological tests) and comprehensive assessment (level II: neuropsychological testing including, at least 2 tests for each of 5 cognitive domains) categories both represent PD-MCI but differ regarding the method of assessment, the level of diagnostic certainty, and extent of clinical characterization. Tools that are recommended for abbreviated assessment of PD-MCI (the Montreal Cognitive Assessment [MoCA],<sup>12,13</sup> the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition [SCOPA-COG],<sup>14</sup> the Mattis Dementia Rating Scale-2 [MDRS-2],<sup>15</sup> and the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale [PD-CRS]<sup>16,17</sup>) offer well defined cutoff scores for PDD, many also aim at examining significant nondementia decline in cognition,<sup>12-14,18,19</sup> but none examine sensitivity to change over time. Lack of assessment of intra-individual cognitive stability and change across serial neuropsychological evaluations compromise the design and interpretation of interventional trials in patients with ND-PD.<sup>20</sup>

The PD-CRS<sup>16</sup> is a PD-specific, 9-task cognitive scale that was explicitly designed for a brief and separate scoring of frontal-subcortical executive tasks (sustained attention, working memory, alternating and action verbal fluency, clock drawing, immediate and delayed free recall verbal memory) and posterior cortical tasks (confrontation naming and clock copying) that are reportedly altered in the transition to dementia.<sup>20,21</sup> The PD-CRS<sup>16,17</sup> was validated as a reliable and valid instrument with high sensitivity (94%) and specificity (94%) for diagnosing PDD (optimal diagnostic accuracy,  $\leq 64$  total score).<sup>14,22</sup> Therefore, the goals of the current study were to examine the sensitivity to longitudinal change of the PD-CRS in patients with ND-PD, and to provide a cutoff value of the scale for differentiating cognitively intact patients and PD-MCI patients.

## Patients and Methods

### Patients

A cohort of 234 PD patients (145 with PD-NC and 89 with PD-MCI) was recruited prospectively from regularly attending outpatients at 47 primary and secondary care centers around Spain ( $n = 120$ ) and at the Movement Disorders Unit of Sant Pau Hospital ( $n = 114$ ). Patients from both samples were recruited and studied at baseline following the same methodology and served to explore the MCI cutoff score on the PD-CRS. The 120 patients who formed the multicenter cohort were invited to participate in a responsiveness study, which was designed as a 6-month observational cognitive trial. A group of age-matched and education-matched healthy individuals ( $n = 98$ ) without cognitive complaints or neurological or psychiatric antecedents served as control group (CG).

Participants were assessed using a battery of cognitive and neurological tests in addition to a semi-

structured interview. Raters were treating clinicians and psychologists experienced in the progression of motor and cognitive impairment in PD. All patients fulfilled established criteria for PD.<sup>23</sup> Excluded were patients who met Movement Disorders Society (MDS) PDD criteria,<sup>24</sup> had undergone deep brain stimulation surgery, had brain computed tomography or magnetic resonance imaging abnormalities, had major depression, were receiving anticholinergics, and had other known causes of cognitive impairment. The institutional review board at each participating institution approved the study. Written informed consent was obtained from all participants before formal screening.

### Procedure

The collection of data at screening included disease onset, educational level, current medications (with dopaminergic drugs converted to levodopa equivalent dose [LED]),<sup>25</sup> the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III) (motor subscale),<sup>26</sup> Hoehn and Yahr (H&Y) staging,<sup>27</sup> the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),<sup>28</sup> and categorization of global cognitive status using the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2),<sup>29</sup> the Clinical Dementia Rating scale (CDR),<sup>10</sup> and the Cognitive Impairment item in part I of the MDS-UPDRS (MDS-UPDRS cog-I).<sup>11,21</sup> Using previous methodology,<sup>9,30</sup> patients with PD who had MDRS-2 scores  $>123$  were classified with either PD-NC (CDR score, 0; MDS-UPDRS cog-I score,  $\leq 1$ ; MDRS-2 subscores, no impairment [according to the expanded normative reference values suggested by Pedraza et al.<sup>31</sup>]), or PD-MCI (CDR score, 0.5; MDS-UPDRS cog-I score, 1-2; MDRS-2 score, impaired in at least 1 subscore<sup>31</sup>). Whenever these scores were discrepant, the final decision for patient categorization was taken by consensus between researchers. Within 2 weeks after the screening visit, participants completed the PD-CRS in a quiet, private room administered by a qualified member of the research team who was blinded to the categorization of patient's cognitive status. Patients were given as much time as needed to complete the scale.

### Assessment of Change

Each center participating in the responsiveness study was scheduled to competitively enroll up to 6 consecutive patients between October 2010 and July 2011. Except for the eligibility of newly diagnosed PD patients, recruitment of the responsiveness cohort used methodology similar to that detailed for the cutoff cohort. No specific recommendation was made regarding antiparkinsonian treatment to be initiated after the screening visit, and standard diagnostic criteria for response to dopaminergic drugs<sup>32</sup> were retrospectively applied. Follow-up visits were scheduled for all 120 patients at week 16 (assessment of motor status,

concomitant medications, and dose changes) and at week 24 (motor and cognitive reassessment). In addition, a neurologist who was not a member of the research staff that assessed the motor and cognitive ratings used the 7-point categorical Clinical Global Impression (CGI) scale to rate cognitive severity (CGI-S) at each study visit and cognitive change/improvement from baseline (CGI-I) at week 24 (improvement: 1, marked; 2, moderate; 3, minimal; 4, no change; worsening: 5, minimal; 6, moderate; 7, marked).<sup>33</sup> Before study initiation, investigators received training on outcome measures to ensure consistent administration of the instruments across centers. Raters for the CGI scale were instructed to discount potential behavioral and functional changes caused by motor symptoms of PD. Cognitive changes were predefined as minimal (clinically detectable changes, no effect on patient's clinical status), moderate (definite, detectable changes with a corresponding effect on clinical status), and marked (dramatic effect on clinical status).<sup>33</sup> Study monitors performed quality assessment in a random subset of 20% of all assessments. Excluding de novo patients, all baseline ratings were obtained with patients receiving stable doses of their regular PD medications for the 4 weeks before assessment. Whenever a patient was considered to have motor fluctuations, cognitive and motor scores were obtained in the ON state.

### Statistical Analysis

Data are expressed as means  $\pm$  standard deviations (SDs) for continuous variables and as percentage for the categorical variables. Group differences at baseline were analyzed with independent *t* tests and analyses of variance (ANOVAs) for continuous variables, The Mann-Whitney test was used for ordinal data, and the  $\chi^2$  test was used for categorical variables. If appropriate, significance values were Bonferroni corrected for multiple comparisons. Cohen's *d* (the standardized difference between 2 means) was used to measure the strength of significant differences observed between cognitive groups (*d* values: 0–0.3, small effect size; 0.3–0.6, moderate effect size; >0.6, large effect size; >1, differences >1 SD).<sup>34</sup> Binary logistic regression (forward, conditional) analysis was performed to test the classification ability of the cognitive measures. Receiver operator characteristic (ROC) curves and associated statistics were generated to identify the discriminative power of the PD-CRS with total, frontal-subcortical, and posterior-cortical scores as the predictor variables and with the PD-MCI group as the state variable. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR–, respectively) were calculated for the various cutoff points. Scores reflecting the maximum accuracy cutoff

(maximum combined sensitivity and specificity) were chosen.

A recommended combination of anchor-based and distribution-based approaches<sup>35,36</sup> was used to provide a more descriptive picture of the minimal clinically important difference.<sup>37–39</sup> Rather than trying to obtain a single measure or a precise threshold for the minimal clinically important difference, a range was explored,<sup>37,40</sup> setting cutoff points to classify PD patients with different levels of change. For the anchor-based approach, the CGI-I served as a clinician-reported outcome through 2 methods: (1) a *between-patients score change* measured the minimum difference in the change score between patients from 2 adjacent levels of CGI-I (minimal vs moderate change); and (2) a *sensitivity-based and specificity-based approach* was used to select the score with the greatest sensitivity/specificity ratio that allowed for the best discrimination between patients with different levels of change (using ROC curves). In the distribution-based approach, the *Reliable Change Index* (RCI) served to estimate the extent to which the observed change exceeded the random fluctuations of an imprecise measuring instrument. The RCI is obtained by dividing the individual patient change score by the square root of the standard error of measurement difference. If the RCI is greater than 1.96, then the change in the patient is considered a true change with 95% confidence intervals.<sup>20,41</sup> All statistical procedures were performed using the SPSS statistical software package (version 16.0; SPSS, Chicago, IL) for Windows.

## Results

Mean demographics and cognitive measures are presented in Table 1. Significant differences between the PD group and the CG were observed only for PD-CRS total scores ( $P < 0.001$ ) and HADS scores ( $P < 0.001$ ).

### Discriminative Validity at Baseline

According to MDRS-2 and CDR definitions, 145 patients with PD were classified as PD-NC (age,  $65.4 \pm 9$  years; education,  $10.4 \pm 5$  years; disease duration,  $5.1 \pm 0.4$  years) and 89 patients with PD-MCI (age  $71.2 \pm 7$  years, education  $8.6 \pm 5$  years, disease duration,  $5.1 \pm 0.5$  years). ANOVA indicated significant differences between cognitive groups on every cognitive measure (Table 2).

In the binary logistic regression (forward; conditional) analysis of factors that had a significant correlation as covariates, the PD-CRS total score ( $P < 0.001$ ; odds ratio, 0.92; 95% confidence interval, 0.89–0.94) and age ( $P = 0.010$ ; odds ratio, 1.06; 95% confidence interval, 1.01–1.11) were identified as the best variables to independently differentiate PD-MCI

**TABLE 1.** Demographic and clinical characteristics of patients with Parkinson's disease and the control group

Characteristic (mean ± SD)	PD (n = 234)	CG (n = 98)	P <sup>a</sup>	PD-NC (n = 145)	PD-MCI (n = 89)	P <sup>b</sup>
Age, y	67.60 ± 9.1	67.92 ± 10.1	0.769	65.43 ± 9.7	71.24 ± 6.9	<0.001
Education, y	9.69 ± 5.1	9.78 ± 4.7	0.873	10.38 ± 5.1	8.57 ± 5.1	0.009
Men: No. (%)	134 (57.3)	59 (60.2)	0.621 <sup>c</sup>	88 (60.7)	46 (51.7)	0.176 <sup>c</sup>
PD duration, y	5.25 ± 4.6	—	—	5.12 ± 0.4	5.07 ± 0.5	0.384
UPDRS-III score	19.90 ± 9.7	—	—	18.36 ± 9.8	22.54 ± 9.2	0.003
HADS-Depression score	5.35 ± 3.6	3.03 ± 2.6	<0.001	4.85 ± 3.4	6.04 ± 3.8	0.025
Hoehn & Yahr stage: No. (%)	—	—	—	—	—	0.010 <sup>c</sup>
I	59 (25.2)	—	—	48 (33.1)	11 (12.3)	
II	150 (64.1)	—	—	84 (57.9.1)	66 (74.1)	
III	23 (9.8)	—	—	13 (9.0)	10 (11.2)	
IV	2 (0.9)	—	—	—	2 (2.2)	
De novo: No. (%)	19 (8.1)	—	—	17 (11.7)	2 (2.2)	0.010 <sup>c</sup>
Levodopa dose, mg/d	417.91 ± 398.5	—	—	398.79 ± 412.6	458.24 ± 373.7	0.309
DA-LED dose, mg/d	175.45 ± 160.7	—	—	177.25 ± 172.4	171.87 ± 141.8	0.829
Total LED dose, mg/d	596.91 ± 473.3	—	—	581.82 ± 493.4	630.11 ± 436.8	0.486
MDRS-2 score [maximum, 144]	134.96 ± 7.7	—	—	138.03 ± 4.8	128.82 ± 4.9	<0.001
PD-CRS total score [maximum, 134]	83.26 ± 14.7	100.18 ± 10.9	<0.001	88.62 ± 14.1	74.55 ± 11.2	<0.001

<sup>a</sup>P values were determined with *t* tests for independent samples between the Parkinson's disease (PD) group versus the control group (CG).  
<sup>b</sup>P values were determined with *t* tests for independent samples between the PD group with normal cognition (PD-NC) versus the PD group with mild cognitive impairment (PD-MCI).  
<sup>c</sup>This *P* value was determined with the  $\chi^2$  test.  
SD, standard deviation; UPDRS-III, Unified Parkinson's disease rating scale, motor subscale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale (scores > 11 meet criteria); DA: dopamine agonists; LED, levodopa equivalent dose; MDRS-2, Mattis Dementia Rating Scale-2; PD-CRS, Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale.

from PD-NC. The other factors (education, PD evolution, H&Y staging, UPDRS-III, and HADS depression score) were not predictive of PD-MCI. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test revealed departure from fit (*P* = 0.78).

ROC curve analysis indicated that ≤81 of 134 points on the PD-CRS total score was the maximum accuracy cutoff for detecting PD-MCI (sensitivity, 79%; specificity, 80%; PPV, 60%. NPV, 91%; area under the ROC curve, 0.854; 95% confidence interval,

0.808–0.900) (Table 3, Fig. 1). A post-hoc analysis using a recently published PD-MCI cutoff for the MDRS-2<sup>19</sup> was performed to explore the agreement with the categorization of PD-MCI used in this study. At the proposed cutoff score of 138 of 144 points,<sup>19</sup> all patients previously classified as PD-MCI were correctly assigned to an MDRS-2 PD-MCI category, and only 6 patients who were previously categorized as PD-NC were reassigned to PD-MCI (coefficient of contingency, 0.669; kappa = 0.894).

**TABLE 2.** Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale scores by cognitive status

	CG (n = 98)	PD-NC (n = 145)	Mean score ± SD		ANOVA <sup>a</sup>	Tukey's HSD	Cohen's d
			PD-NC (n = 145)	PD-MCI (n = 89)			
PD-CRS (maximum score)							
Total (134)	100.18 ± 10.9	88.62 ± 14.1	74.54 ± 11.2	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	1.11	
Frontal-subcortical (104)	71.52 ± 10.1	61.19 ± 12.8	48.25 ± 10.5	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	1.11	
Immediate verbal memory (12)	9.02 ± 1.5	8.36 ± 1.5	7.10 ± 1.4	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>	0.86	
Sustained attention (10)	9.28 ± 0.8	8.43 ± 1.8	7.02 ± 2.4	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	0.67	
Working memory (10)	6.65 ± 1.9	5.68 ± 2.1	4.42 ± 1.8	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	0.64	
Clock drawing (10)	8.77 ± 1.2	8.50 ± 1.5	7.94 ± 1.9	0.001	0.42 <sup>b</sup> /0.02 <sup>c</sup>	0.32	
Delayed verbal memory (12)	6.63 ± 2.1	6.19 ± 2.1	4.74 ± 2.2	<0.001	0.26 <sup>b</sup> / $<0.001^c$	0.67	
Alternating fluency (20)	12.64 ± 4.2	10.39 ± 4.4	7.26 ± 3.3	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	0.81	
Action fluency (30)	18.53 ± 4.8	13.64 ± 5.4	9.76 ± 4.0	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	0.82	
Posterior-cortical (30)	28.66 ± 1.5	27.43 ± 2.4	26.29 ± 2.7	<0.001	<0.01 <sup>b</sup>	0.44	
Naming (20)	19.12 ± 1.1	18.21 ± 2.1	17.53 ± 2.2	<0.001	0.03 <sup>b</sup> / $<0.001^c$	0.31	
Clock copy (10)	9.54 ± 0.7	9.23 ± 0.9	8.76 ± 1.4	<0.001	0.07 <sup>b</sup> / $<0.001^c$	0.40	

<sup>a</sup>Analysis of variance (ANOVA) was used for comparisons between cognitive groups, and effect-size analysis was used for comparisons between the Parkinson's disease (PD) group with normal cognition (PD-NC) and the PD group with mild cognitive impairment (PD-MCI).  
<sup>b</sup>Control group (CG) versus PD-NC.  
<sup>c</sup>PD-NC versus PD-MCI.  
SD, standard deviation; PD-CRS, Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale.

**TABLE 3.** Accuracy measures for screening for Parkinson's disease with mild cognitive impairment using different Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale cutoff scores

PC-CRS total cutoff score for PD-MCI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
78/79	0.72	0.85	0.63	0.89	4.60	0.33
79/80	0.75	0.83	0.62	0.90	4.46	0.30
80/81	0.76	0.83	0.62	0.91	4.42	0.29
81/82 <sup>a</sup>	0.79	0.80	0.60	0.91	3.90	0.27
82/83	0.81	0.77	0.56	0.92	3.51	0.25
83/84	0.84	0.75	0.55	0.93	3.30	0.21
84/85	0.89	0.73	0.54	0.95	3.27	0.15

<sup>a</sup>Area under the receiver operating characteristic curve analysis indicate that this was the optimum cutoff score to distinguish between PD-MCI and PD with normal cognition.

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; PD-CRS, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale; PD-MCI, PD with mild cognitive impairment.

### Measuring Change Over Time

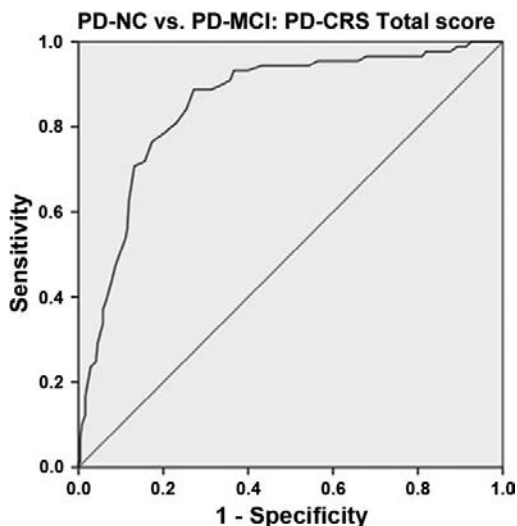
Among the 120 patients in the *responsiveness cohort* (age, 67.78 ± 8.6 years; education, 9.83 ± 5.5 years; 54.1% men; disease duration, 3.93 ± 3.8 years; UPDRS-III score, 21.27 ± 11.5; total LED, 535.16 ± 410.5 mg daily), 63 were classified with PD-NC, and 57 were classified with PD-MCI. The groups were similar in sex, PD duration, and medication dosages and differed significantly in age, education, UPDRS-III motor scores, and HADS scores (all  $P < 0.001$ ). Pearson correlations revealed that the

change in the PD-CRS Total score had large correlations with the CGI-I ( $r = -0.855$ ;  $P < 0.001$ ) between evaluations. This result allowed us to use the CGI-I as an anchor in the minimal clinically important difference method.

The *between-patients score change approach*, which was based on a paired  $t$  test between the baseline and 6-month re-assessment PD-CRS total score, revealed a mean of change of 0.91 ( $P = 0.25$ ) for the whole responsiveness cohort. The mean of change in the PD-CRS total score for the CGI-I unchanged group ( $n = 74$ ) was 1.45 ( $P = 0.007$ ); for patients who had CGI-I scores indicating minimal ( $n = 9$ ), moderate ( $n = 7$ ), and marked worsening ( $n = 5$ ), the mean change was  $-5.88$  ( $P = 0.01$ ),  $-13.14$  ( $P < 0.001$ ), and  $-21.20$  ( $P = 0.001$ ), respectively; and, for patients who had CGI-I scores indicating minimal ( $n = 12$ ) and moderate ( $n = 13$ ) improvement, the mean change was 7.08 ( $P < 0.001$ ) and 13.00 ( $P < 0.001$ ), respectively. No patient had a rating of marked improvement. Therefore, for changes with a corresponding effect on clinical status (moderate improvement or worsening), a minimal change of 13 points was needed. For the PD-MCI subgroup, a decrease of 14 points indicated clinical worsening, and an increase of 11 points was the minimum change for a relevant improvement in a patient's clinical status. Table 4 provides the changes in scores within different cognitive status and clinical impression of change.

For the *sensitivity-based and specificity-based approach*, ROC curves indicated that a change of 10 to 11 points in the PD-CRS total score was necessary for the clinician to consider the entire *responsiveness cohort* clinically significant (based on CGI-I moderate-marked changes). The PD-MCI subgroup required a lower decrease (7 points) for a clinically significant worsening.

*RCI analysis* (distribution-based approach) indicated that a change of 13 points in the PD-CRS total score could be considered significant (resulting from 4.2% of 120 participants demonstrating a significant improvement [ $n = 5$ ] and 6.6% demonstrating significant worsening [ $n = 8$ ]). A change of 12 points was required for the PD-MCI subgroup (8.8% of patients demonstrating significant worsening [ $n = 5$ ] and 1.8% demonstrating relevant improvement [ $n = 1$ ]).



**FIG. 1.** Receiver operating characteristic curves illustrate the discriminant properties of the total score on the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) for the screening of patients who have Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI). PD-NC indicates Parkinson's disease with normal cognition.

## Discussion

This study expands the applicability and usefulness of the PD-CRS for contributing responsiveness data to track cognitive changes in patients with ND-PD and demonstrates that the instrument is an adequate first step to discriminate between categorical levels of patients who have PD with preserved cognition and those with MCI. The ability of an outcome measure



**TABLE 4.** Variability in Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale total score (n = 120)

Baseline to 6 mo	No.	Mean ± SD change	95% CI		P vs baseline
			Lower	Upper	
PD CRS total					
Total sample	120	0.91 ± 8.68	-0.65	2.48	0.250
PD-NC	63	1.30 ± 8.78	-0.91	3.51	0.244
PD-MCI	57	0.49 ± 8.62	-1.79	2.78	0.669
CG-I (score) <sup>a</sup>					
Moderate improvement (2)	13	13.00 ± 4.26	10.42	15.57	<0.001
PD-NC	9	13.77 ± 2.99	11.47	16.07	<0.001
PD-MCI	4	11.25 ± 6.55	0.82	21.67	0.041
Minimal improvement (3)	12	7.08 ± 4.18	4.42	9.74	<0.001
PD-NC	3	10.33 ± 0.57	8.89	11.76	0.001
PD-MCI	9	6.00 ± 4.33	2.67	9.32	0.003
Unchanged (4)	74	1.45 ± 4.47	0.41	2.48	0.007
PD-NC	43	0.93 ± 4.72	-0.52	2.38	0.204
PD-MCI	31	2.16 ± 4.06	0.67	3.65	0.006
Minimal worsening (5)	9	-5.88 ± 5.23	-9.91	-1.86	0.010
PD-NC	3	-11.33 ± 2.08	-16.50	-6.16	0.011
PD-MCI	6	-3.16 ± 3.92	-7.28	0.94	0.105
Moderate worsening (6)	7	-13.14 ± 4.98	-17.74	-8.53	<0.001
PD-NC	3	-11.00 ± 1.00	-13.48	-8.51	0.003
PD-MCI	4	-14.75 ± 6.39	-24.92	-4.57	0.019
Marked worsening (7)	5	-21.20 ± 5.26	-27.73	-14.66	0.001
PD-NC	2	-23.00 ± 1.41	-35.70	-10.29	0.028
PD-MCI	3	-20.00 ± 7.00	-37.38	-2.61	0.038

<sup>a</sup>No patients had marked improvement.

SD, standard deviation; CI, confidence interval; PD-CRS, Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale; CGI-I, Clinical Global Impression-Improvement; PD-NC, PD with normal cognition; PD-MCI, PD with mild cognitive impairment.

to detect true change over time (eg sensitivity of change or responsiveness) is an important property.<sup>42</sup> To our best knowledge, no previous study on the responsiveness of a PD-validated scale has been conducted in ND-PD patients. Strengths of this study include a large overall representation of the main levels of care for patients with PD in Spain and a consecutive recruitment approach using broad inclusion criteria to capture the representative cognitive heterogeneity of the ND-PD population. Another important strength is the recommended use<sup>36,39,43-45</sup> of several approaches for quantifying responsiveness: an anchor-based (external responsiveness) approach that relied on use of the clinician-rated CGI-I as the gold standard for true change, and a distribution-based (internal responsiveness) approach that quantified the percentage of patients who had clinically significant differences, taking into account PD-CRS practice effects.<sup>20</sup>

Limitations of the study are the inclusion of a population from only 1 country and the lack of comprehensive neuropsychological assessment to classify the whole sample according to recently proposed PD-MCI criteria.<sup>11</sup> Based on the state of the art before the publication of expert consensus,<sup>9-13,30</sup> we used the MDRS-2 and a functional assessment with the MDS-UPDRS cog-I and the CDR scale to obtain a combined *clinician gold-standard* categorization. The CDR has been used extensively in previous studies to assign a

clinical diagnosis of cognitive impairment and dementia in patients with PD,<sup>46-48</sup> and its utility recently was observed in a longitudinal follow-up of cognitive deterioration in PD.<sup>49</sup> In addition, a post-hoc analysis exploring whether recently proposed PD-MCI cutoff scores for the MDRS-2<sup>19</sup> corresponded with the categorization of PD-MCI used in this study demonstrated strong agreement between both methods.

Other potential limitations are that not all patients who were recruited for the cutoff study participated in the longitudinal study and that this was not a treatment trial but an observational study that allowed for treatment modification according to clinical need. However, we based the responsiveness data on a subset of patients who were recruited in centers other than the main enroller hospital for the cutoff study, in order to examine the applicability of the PD-CRS by reproducing the characteristics of a multicenter cognitive trial. The observational design served to demonstrate that, in patients with ND-PD, irrespective of cause, the PD-CRS captures overall deterioration and improvements over time, which correspond to clinician-rated changes in disease severity and should help in the design of interventional trials. Although the responsiveness of the PD-CRS to specific cognitive interventions needs to be addressed separately, it is unlikely that a "placebo effect" would have made the scale more responsive to changes over time. Screening

scales for MCI have to demonstrate good sensitivity and negative predictive value.<sup>50</sup>

The present psychometric results for detecting PD-MCI indicate that the PD-CRS could be favorably compared with other instruments that have been validated in PD.<sup>12,13</sup> The diagnostic accuracy achieved by the PD-CRS is similar to that obtained with the MoCA in the study by Dalrymple-Alford et al.<sup>12</sup> and is superior to the accuracy of the MoCA reported by Hoops et al.<sup>13</sup> The MDRS-2 recently was investigated for its ability to identify PD-MCI.<sup>18,19</sup> Although, in this study, we explored the agreement of our data with the optimal cutoff proposed by Villeneuve et al.,<sup>19</sup> who reported a sensitivity of only 72% and overall accuracy of 80% compared with a neuropsychological test battery-based gold standard, Matteau et al.<sup>18</sup> proposed a higher cutoff for the PD-MCI, which raised concern about ceiling effects. Nevertheless, the results from both of those studies should be considered preliminary, because small sample sizes limited the generalization of their findings.

Further research should confirm the PD-CRS cutoff score for PD-MCI using the comprehensive neuropsychological assessment proposed by the MDS Task Force.<sup>11</sup> The main contribution of the present study is in providing data on the sensitivity to change of a brief cognitive instrument for ND-PD patients. In the research setting, the responsiveness data presented here could promote the combined use of the MoCA and the PD-CRS in the design of clinical interventions, in which a separation of screening and outcome instruments is mandatory.

In summary, the PD-CRS appears to be a valid and reliable instrument for discriminating between categorical levels of cognitively preserved and impaired ND-PD patients, suggesting that clinicians can be reasonably confident in using the proposed cutoff values as case finders for PD-MCI. Its ability to detect true change over time suggests that the PD-CRS may be a useful outcome measure for tracking changes in cognitive trials. ■

**Acknowledgements:** We thank all of the patients and healthy volunteers for their participation in this study and the journal reviewers for their thoughtful comments. The following are partnership centers (site investigators) that participated in the current study: Luis Carlos Alvaro González (Hospital Basurto, Bilbao); Jaume Campdelacreu i Fumadó (Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona); Amparo Santa Cruz Torres (Centro Especialidades Juan Llorens, Valencia); Sonsoles Aranceta Arilla (Centre d'Atenció Primària [CAP] Cerdanyola); Yaroslau Compta Hirnyj (CAP Magòria/Hospital Clínic, Barcelona); Ana Jaén Peraire (CAP Numància, Barcelona); Francisco Javier López González (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago [CHUS], Santiago Compostela); Francisco Javier Mataix Climent (Clínica Vistahermosa, Alicante); Diego Santos García (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol); Caridad Valero Merino (Hospital Universitari de Arnau Vilanova, Valencia); Dulce M. Solar Sánchez (Hospital Cabueñes, Gijón); María Jesús Corrales Arroyo (Hospital Ciudad Real); Asunción Ávila Rivera (Hospital Creu Roja, L'Hospitalet); Oscar Vega López (Hospital Cruz Roja, Córdoba); Paloma Alonso Béjar (Hospital del Tajo, Aranjuez); Javier Ruiz Martínez (Hospital Donostia); Fernando Iglesias Díez (Hospital General Yagüe, Burgos); Antonio Yusta Izquierdo (Hospital Guadalupe); Pilar Sanz Cartagena (Hospital Mataró); Miriam Eimil Ortiz (Hospital Móstoles); Itziar Gastón Zubimendi (Hospital de Navarra, Pamplona); Tania Delgado Ballesterro (Hospital Parc Taulí, Sabadell);

María Pilar Sánchez Alonso (Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda); Hassan Ossama Morsi (Hospital Universitari Virgen de la Arrixaca, Murcia); Jorge Martín Polo (Hospital Río Carrión, Palencia); Samira Fanjul Arbós (Hospital Severo Ochoa, Leganés); Arantza Gorospe Osinalde/Inés Legarda Ramírez (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); Fernando Vázquez Gutiérrez/Teresa García López (Hospital Torrecárdenas, Almería); José Salinas Zuñiga (Hospital Torreveja); José Zaragoza Brunet (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa); Elena Erro Aguirre (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); Antonio Luengo Dos Santos/Fernando Pérez Parra (Hospital del Henares, Coslada); Juan Carlos Portilla Cuenca (Hospital San Pedro de Alcántara); Ramiro Alvarez Ramo/M. Pilar Latorre Murillo (Hospital Universitari de Germans Trias i Pujol, Badalona); Lydia López Manzanares (Hospital Universitari de La Princesa, Madrid); Juan José Asencio Marchante (Hospital Universitari de Puerto Real); Eduardo Agüera Morales (Hospital Universitari de Reina Sofía, Córdoba); M. Carmen Riveira Rodríguez (Hospital Universitari de Salamanca); Javier Gutiérrez García (Hospital Universitari de San Cecilio, Granada); Víctor Campos Arillo (Hospital Xanit Internacional, Benalmádena); Salvador Piles Galdón (Hospital Mollet del Vallès); Raquel Alarcía Alejos (Hospital Universitari de Miguel Servet, Zaragoza); Manuel A. Mazabel Flores (Hospital N<sup>o</sup> 5<sup>o</sup> de Regla, León); Esteban Peña Llamas (Sanitas la Moraleja, Madrid); Oriol De Fabregues-Boixar Nebot (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); and Francisco Pérez Errazquin (Hospital Universitari de Virgen de la Victoria, Málaga).

## References

- Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1112-1118.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Dis* 2008;23:837-844.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121-1126.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127(pt 3):550-560.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239-1245.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007;22:1272-1277.
- Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2011;26:629-636.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Dis* 2006;21:1343-1349.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-1069.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Dis* 2011;26:1814-1824.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Dis* 2012;27:349-356.
- Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1717-1725.
- Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1738-1745.
- Verbaan D, Jeukens-Visser M, Van Laar T, et al. SCOPA-cognition cutoff value for detection of Parkinson's disease dementia. *Mov Dis* 2011;26:1881-1886.
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008;23:1546-1550.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008;23:998-1005.

17. Martinez-Martin P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. *Revista Neurologia* 2009;49:393-398.
18. Matteau E, Dupre N, Langlois M, Provencher P, Simard M. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:100-106.
19. Villeneuve S, Rodrigues-Brazete J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon JF. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2011;31:210-217.
20. Troster AI, Woods SP, Morgan EE. Assessing cognitive change in Parkinson's disease: development of practice effect-corrected reliable change indices. *Arch Clin Neurol* 2007;22:711-718.
21. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132(pt 11):2958-2969.
22. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Dis* 2009;24:1103-1110.
23. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
24. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Dis* 2007;22:2314-2324.
25. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010;25:2649-2653.
26. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Dis* 2007;22:41-47.
27. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
28. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
29. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* 1994;44:964-966.
30. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilbert Y, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease [serial online]. *PLoS One* 2013;8:e54980.
31. Pedraza O, Lucas JA, Smith GE, Petersen RC, Graff-Radford NR, Ivnik RJ. Robust and expanded norms for the Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol* 2010;25:347-358.
32. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
33. Guy W. The Clinician Global Severity and Impression scales. In: Guy W, ed. *ECDEU Impression and for Psychopharmacology*. Washington, DC: Superintendent of Documents, US Government Printing Office, US Department of Health, Education, and Welfare Publication; 1976:218-222.
34. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Orlando, FL: Academic Press Inc.; 1977.
35. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Arch Neurol* 2010;67:64-70.
36. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:395-407.
37. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999;15:141-155.
38. Norman GR. The relation between the minimally important difference and patient benefit. *COPD* 2005;2:69-73.
39. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW Jr, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* 2007;7:541-546.
40. Troster AI. A precis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;8:1-14.
41. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-19.
42. Guyatt G, Walter S, Norman G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. *J Chronic Dis* 1987;40:171-178.
43. Lauridsen HH, Hartvigsen J, Manniche C, Korsholm L, Grunnet-Nilsson N. Responsiveness and minimal clinically important difference for pain and disability instruments in low back pain patients [serial online]. *BMC Musculoskel Dis* 2006;7:82.
44. Jordan K, Dunn KM, Lewis M, Croft P. A minimal clinically important difference was derived for the Roland-Morris disability questionnaire for low back pain. *J Clin Epidemiol* 2006;59:45-52.
45. Shulman LM. Levodopa toxicity in Parkinson disease: reality or myth? Reality—practice patterns should change. *Arch Neurol* 2000;57:406-407; discussion 410.
46. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology* 2012;78:1434-1440.
47. Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, et al. Corticolimbic gray matter loss in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol* 2010;17:1090-1097.
48. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006;67:1605-1611.
49. Johnson DK, Galvin JE. Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2011;31:98-108.
50. Hebben N, Millberg W, eds. *Essentials of Neuropsychological Assessment*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2009.

## 4.2. Artículo II

*Kulisevsky, Jaime; Fernández de Bobadilla, Ramón; Pagonabarraga, Javier; Martínez-Horta Saül; Campolongo, Antonia; García-Sánchez, Carmen; Pascual-Sedano, Berta; Ribosa-Nogué, Roser; Villa-Bonomo, Carolina.* **Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's Disease – Cognitive Functional Rating Scale.** *Parkinsonism & Related Disorders.* (06/2013. *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 19, Issue 9, 812 – 817). Factor de Impacto: **4.126.**

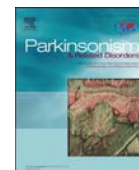
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>





Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/parkreldis](http://www.elsevier.com/locate/parkreldis)

## Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale

Jaime Kulisevsky<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Ramón Fernández de Bobadilla<sup>a,b,c</sup>, Javier Pagonabarraga<sup>a,b,d</sup>, Saül Martínez-Horta<sup>a,b</sup>, Antonia Campolongo<sup>a,b</sup>, Carmen García-Sánchez<sup>a,b</sup>, Berta Pascual-Sedano<sup>a,b,d</sup>, Roser Ribosa-Nogué<sup>a,b,c</sup>, Carolina Villa-Bonomo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 February 2013

Received in revised form

7 April 2013

Accepted 10 May 2013

#### Keywords:

Parkinson's disease mild cognitive

impairment

PD-CFRS

PD-CFRS

### ABSTRACT

**Background:** Little is known on the impact of cognitive impairment on instrumental activities of daily living (IADL) in pre-dementia stages of Parkinson's disease (PD).

**Objective:** To investigate the clinimetric properties, applicability and responsiveness of a brief questionnaire (twelve-item; maximum score = 24) for rating functional abnormalities associated to cognitive impairment in non-demented PD patients (ND-PD).

**Methods:** Two studies were carried-out: (1) a clinimetric study validated the Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) against the Older Americans Resource Survey (OARS-IADL) in 53 ND-PD patients and 53 matched controls; (2) A prospective multicenter 6-month responsiveness study involving 120 ND-PD patients explored sensitivity to change.

**Results:** In the clinimetric study the PD-CFRS showed intermediate concurrent validity (ICC = 0.50), high test–retest (ICC = 0.82), inter-rater reliability (ICC = 0.80) and internal consistency (Cronbach's  $\alpha = 0.79$ ), and higher coefficient of variation to detect dysfunction in ND-PD patients (PD-CFRS 86.6% vs. OARS-IADL 8.1%). There was a strong relationship between the PD-CFRS and the global cognitive status determined with the PD-Cognitive Rating Scale ( $r = -0.72, p < 0.0001$ ). The responsiveness study recruited 63 patients with normal cognition and 57 with mild cognitive impairment (MCI); an increase of 2 points in the PD-CFRS after 6 months was associated with a clinically significant worsening of the cognitive functional status. According to a discriminant analysis a PD-CFRS cut-off score of  $\geq 3$  was found to be optimal for detecting functional impairment in PD-MCI patients.

**Conclusions:** Cognitive impairment exerts measurable impact on IADL in ND-PD patients that can be reliable measured with the PD-CFRS, a PD-validated instrument that can be useful in clinical and research settings.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Dementia is highly frequent in Parkinson's disease (PD) and has a major impact on different markers of quality of life [1]. Heterogeneous cognitive dysfunction of a lesser severity is also common in newly diagnosed [2] and prevalent PD patients without dementia [3,4]. This mild cognitive impairment of PD (PD-MCI) is considered to confer a high risk to evolve to dementia [5]. Major formal

differentiation of MCI from dementia has typically required cognitive deficits not to interfere significantly with the patient's ability to implement instrumental activities of daily living (IADL) [6]. While certain degree of functional impairment can be identified in subjects diagnosed with MCI when accurately measured [7], little is known on the impact of cognitive impairment on IADL in the pre-dementia stages of PD. Judgments as to the PD patient's ability to execute IADL however, are often derived from neuropsychological examination [7,8] or descriptions by caregivers [9] both risking underestimate dysfunction and disability, or from standardized scales intended for other dementias that do not discriminate for the motor impact of the disease [10].

The lack of a valid and reliable instrument to screen and monitor functional changes related to cognitive impairment (CI) negatively

\* Corresponding author. Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital, Mas Casanovas 90, 08041 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 5565986; fax: +34 93 5565748.

E-mail address: [jkulisevsky@santpau.cat](mailto:jkulisevsky@santpau.cat) (J. Kulisevsky).



influence clinical management and the design of up-coming cognitive trials in non-demented PD (ND-PD) patients. The PD-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) [11] is a 5-min questionnaire addressed to explore a wide range of functional aspects suspected to be sensible to CI in PD, minimizing the motor impact of the disease. The scale is administered to a knowledgeable informant in interview form by 12 items selected to cover the spectrum of instrumental cognitive changes seen in PD over the last two weeks before the evaluation (Appendix A). All 12 questions explore with some examples, whether or not the patient has had trouble in performing an activity (0 = none; 1 = some of the time; 2 = most of the time; 8 = the subject has never done the activity in the past) such as handling money, domestic economy, arranging holidays or meetings, handling personal mail, controlling drug treatment schedule, organizing daily activities, handling home electrical appliances, understanding how to use public transport, solving unforeseen events, explaining things he/she want to say, understanding the things he/she read, and handling the cell phone. The maximum score, obtained by the sum of the ratings, is 24. Whenever there are "eights" in the record sheet indicating an activity never done in the past, the mean of all the items answered 0–2 is calculated, and this mean value (either 0, 1 or 2) is scored in those items answered with an eight.

We carried out: (1) a clinimetric study examining the validity of the PD-CFRS to discriminate functional performance of cognitively-preserved and PD-MCI patients, and (2) a responsiveness study examining 6-month PD-CFRS sensitivity to change in ND-PD patients.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Using similar methodology, we prospectively recruited a convenient 'clinimetric-cohort' (53 ND-PD and 53 matched healthy controls studied at Sant Pau Hospital) (Table 1) and a separate representative 'responsiveness-cohort' [120 ND-PD = 63 normal cognition (PD-NC), 57 PD-MCI] for a 6-month naturalistic study carried out in 47 outpatient clinics around Spain. All patients fulfilled standard criteria for idiopathic PD [12]. Excluded were patients with Movement Disorders Society (MDS) PDD criteria [6], deep-brain stimulation surgery, CT or MRI abnormalities, major depressive disorder, psychosis and other known causes potentially interfering with cognitive status assessed by a brief semi-structured interview. The Institutional Review Board at each participating institution approved the study. Written informed consent was obtained from all participants prior to formal screening (Fig. 1).

### 2.2. Procedure

Collection of data at screening included disease onset, educational level, current medications and levodopa equivalent doses (LED) [13], the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III and Hoehn & Yahr Staging, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [14], the Mattis Dementia Rating Scale-2 (MDRS-2) [15], the Clinical Dementia Rating Scale (CDR) [16] and the Cognitive Impairment Item 1 of the MDS-UPDRS (MDS-UPDRS cog-1) [9]. Using previous methodology [17], PD patients with an MDRS-2 >123 were classified as PD-NC (CDR = 0; MDS-UPDRS cog-1 ≤ 1, no impaired MDRS-2 subscores), or PD-MCI (CDR = 0.5; MDS-UPDRS cog-1 = 1–2, MDRS-2 subscores impaired in at least one cognitive domain). Whenever these scores were discrepant, final decision for patient categorization was taken by consensus between researchers. All baseline assessments were obtained within two weeks after screening by qualified members of the research team blinded to the categorization of cognitive status. The PD-CFRS was completed by a knowledgeable informant for each participant during the research visits. The questionnaire was also separately addressed to all ND-PD patients of the clinimetric sample to explore possible influence on the results. To explore the association of functional impairment with continuous measures of cognitive impairment [7,8] all subjects received the PD-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) [18] after the functional questionnaire. Visits were conducted in a private, quiet room with subjects given as much time as needed to complete the scales.

Additionally, to examine concurrent validity, clinimetric patients received the Older Americans Resource Survey (OARS-IADL) scale [19], a validated and widely used instrument to assess the loss of specific functional activities in community-dwelling elderly persons, previously employed in PD [20]. For test–retest and inter-rater reliability, the PD-CFRS was re-assessed by the same (RF) and by another neuropsychologist (SM) at two-week intervals.

**Table 1**

Demographic and clinical characteristics of the clinimetric cohort and clinimetric results.

	PD (n = 53)	CG (n = 53)	p
Age (yr)	69.30 ± 6.7	66.13 ± 11.3	0.088
Education (yr)	9.75 ± 4.9	9.77 ± 4.8	0.976
Men (%)	35 (66.0)	28 (52.8)	0.166 <sup>a</sup>
PD duration (yr)	6.54 ± 4.7	–	–
UPDRS-III	18.44 ± 7.2	–	–
HADS anxiety	5.78 ± 3.4	–	–
HADS depression	4.54 ± 3.0	–	–
Hoehn & Yahr (%)	I = 9(16.9); II = 42(79.3); III = 2(3.8)	–	–
Levodopa (mg/day)	463.96 ± 349.8	–	–
DA-LED (mg/day)	145.94 ± 131.3	–	–
Total LED (mg/day)	590.10 ± 401.1	–	–
CDR (%)	0.0 = 19(35.8); 0.5 = 34(64.2)	0.0 = 53(100.0)	–
CDR sum of boxes	1.05 ± 0.9	–	–
PD-CRS Total (max. 134)	85.09 ± 13.3	95.40 ± 14.9	<0.001
PD-CRS FS (max. 104)	57.23 ± 12.6	66.83 ± 14.05	<0.001
PD-CRS PC (max. 30)	27.87 ± 1.9	28.57 ± 1.6	0.045
MDRS-2 (max. 144)	135.89 ± 5.1	–	–
PD-CFRS (max. 24)	3.81 ± 3.3	1.77 ± 2.7	0.001
OARS-IADL (max. 14)	13.49 ± 1.1	13.81 ± 0.6	0.069

Clinimetric results: PD-CFRS: internal consistency (Cronbach's- $\alpha$  = 0.797); test–retest (ICC = 0.828); inter-rater reliability (ICC = 0.805); concurrent validity: PD-CFRS vs. OARS-IADL (ICC = 0.506); PD-CFRS CV = 86.6%; OARS-IADL CV = 8.1%. Values are expressed as mean ± SD, or percentage of subjects (%). T-tests for independent samples.

<sup>a</sup>  $\chi^2$ ; PD: Parkinson's disease; CG: control group; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (score ≥ 11: meet criteria); DA: Dopamine agonists; LED: levodopa equivalent dose; CDR: Clinical Dementia Rating; PD-CRS: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale; FS: Frontal-Subcortical score; PC: Posterior-Cortical score; MDRS-2: Mattis Dementia Rating Scale-2; PD-CFRS: Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale; OARS-IADL: Older Americans Resource Survey-Instrumental Activities Of Daily Living; ICC = Intraclass Correlation Coefficients; CV: coefficients of variation.

Centers participating in the responsiveness study were scheduled to competitively enroll up to 6 consecutive (including newly diagnosed) patients between October 2010 and July 2011. Patients returned for follow-up visits at week-16 (assessment of motor status, concomitant medications and dose changes) and -24 (motor, functional and cognitive reassessment). Cognitive, functional and motor scores were obtained at the same time points with investigators blinded to previous ratings. To provide single global ratings of cognitive severity and response, a neurologist different from the research staff obtaining motor and cognitive ratings, obtained the seven-point categorical components of Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) from the Clinical Global Impression (CGI) scale [21]. Raters were given special instructions to discount potential behavioral and functional changes due to motor symptoms of PD; cognitive changes were predefined as minimal (clinically detectable although not impacting patient's clinical status); moderate (definite, detectable changes with a corresponding effect on clinical status); and marked (intense effect on clinical status) [21]. According to the naturalistic design, no specific recommendations were made regarding treatments along the follow-up. Changes on drug treatment were registered at the three study visits. Study monitors performed quality assessment in a random subset of 20% of all assessments. All ratings were obtained while patients were receiving their regular schedule of PD medications; patients with motor fluctuations were examined during the "on" state. Before the study was initiated, investigators of the responsiveness study received training on outcome measures. Quality assurance was checked by study monitors in a random subset of 20% of all assessments. Data quality was checked in the coordinator study center for completeness and consistency before entry.

### 2.3. Statistics

Descriptive statistics, including means, percentages and standard deviations, were calculated for demographic and clinical variables. Internal consistency was assessed with Cronbach's- $\alpha$  coefficient. Intraclass Correlation Coefficients (ICC) were used to calculate concurrent validity and reliability. Acceptability was considered appropriate for each PD-CFRS item if there was <5% of missing values and <15% of the respondents with the lowest and highest possible scores (floor and ceiling effect). Coefficient of variation was calculated for PD-CFRS and OARS-IADL and a discriminative validity study (T-test) was used to determine their ability to differentiate between PD cognitive groups. The impact of cognitive impairment on IADL

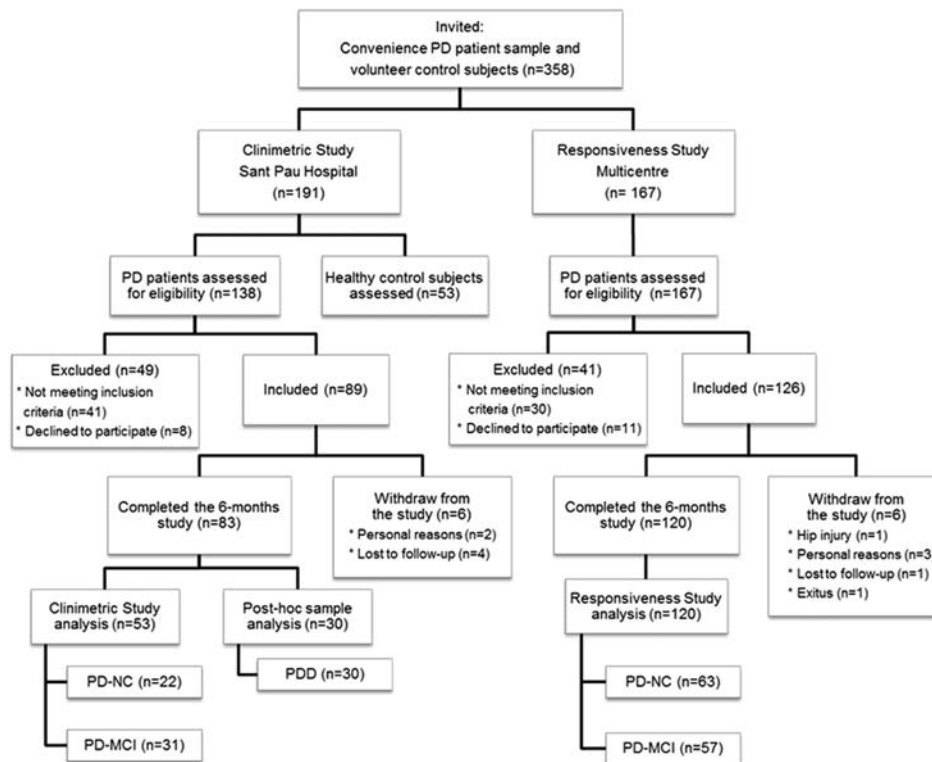


Fig. 1. Study flow diagram.

was examined by calculating partial correlation coefficients for the association between the OARS-IADL and the PD-CFRS with the cognitive rating scale (PD-CRS). All items of the PD-CFRS, were examined for concurrent validity, reliability, acceptability and discriminative ability.

Association between PD-CFRS and the different PD-CRS scores (maximum Total score, 134; Frontal-Subcortical, 104; and Posterior-Cortical, 30) [18] were investigated using partial correlation coefficients.

Paired samples *t*-test between different evaluations, bivariate and partial correlations, and two-ways ANOVAs explored the PD-CFRS ability to measure functional and cognitive status of PD patients over time, and the caregiver agreement with the questionnaire. If appropriate, significance values were Bonferroni corrected for multiple comparisons. Binary logistic regression (forward; conditional) analysis was performed and ROC curves were generated to establish cut-off scores distinguishing different cognitive stages.

A recommended combination of anchor- and distribution-based approaches [22] was used in the responsiveness study to provide a more descriptive picture of the minimal clinically important difference [23]. Anchor-based approach with paired *T*-test and effect sizes (Cohen's *d*) [24] analysis and distribution-based approach, using ROC curves, were applied to determine the minimal PD-CFRS score change necessary to be considered as clinically significant by the clinician impression. Both methods used the CGI-I as a clinician-reported outcome.

To explore the ability of the PD-CFRS to capture a broader range of functional impairment, a post-hoc pooled analysis was performed adding data from 30 patients accomplishing MDS-PDD [6] criteria recruited at Sant Pau Hospital.

SPSS version 16.0 was used for these analyses;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Clinimetric study

Demographic details for the 106 participants are shown in Table 1. Fifty-three PD patients (66.0% males; mean  $\pm$  SD, age  $69.30 \pm 6.7$  years, education  $9.75 \pm 4.9$  years) and 53 matched healthy controls participated in the study (Table 1).

Patients and control group (CG) differed significantly in cognitive (PD-CRS Total:  $85.09 \pm 13.3$  vs.  $95.40 \pm 14.9$ ;  $p < 0.001$ ) and PD-CFRS ( $3.81 \pm 3.3$  vs.  $1.77 \pm 2.7$ ;  $p = 0.001$ ) scores. No differences were found for the OARS-IADL.

Mean time needed for completion of the PD-CFRS questionnaire was  $4 \pm 1$  min.

The PD-CFRS showed high internal consistency (Cronbach's- $\alpha = 0.797$ ; no item improving Cronbach's- $\alpha$  if removed) and high test-retest (ICC = 0.828) and inter-rater reliability (ICC = 0.805) for individual items. Concurrent validity with the OARS-IADL was intermediate (ICC = 0.506). Histograms comparing score ranges of ND-PD patients showed a prominent 'floor effect' for both scales while large differences in the coefficients of variation (CV) (OARS-IADL, CV = 8.1%; PD-CFRS, CV = 86.6%) indicated that the PD-CFRS gathered a broader range of data.

#### 3.2. Responsiveness study

A total of 120 participants (54.2% males, age  $67.78 \pm 8.6$  years, education  $9.38 \pm 5.4$  years) completed all study assessments (Table 2). Patients categorized at screening as PD-NC ( $n = 63$ ) and PD-MCI ( $n = 57$ ) were similar in gender, PD duration and medication dosages and differed significantly in age, education, UPDRS-III motor state, anxiety and depression level (HADS), functional (PD-CFRS), and cognitive status (PD-CRS) (for all  $p < 0.0001$ ).

In univariate analysis age (Pearson's  $r = 0.273$ ,  $p = 0.003$ ), education ( $r = -0.303$ ,  $p = 0.001$ ), UPDRS-III ( $r = 0.367$ ,  $p < 0.001$ ), HADS-A ( $r = 0.349$ ,  $p < 0.001$ ) and HADS-D ( $r = 0.559$ ,  $p < 0.001$ ) were associated with PD-CFRS scores, and were included as covariates in subsequent multivariate models. Fig. 2 shows the



**Table 2**  
Demographic and clinical characteristics of the responsiveness cohort.

	PD total (n = 120)	PD-NC (n = 63)	PD-MCI (n = 57)	<i>p</i> <sup>a</sup>	PDD (n = 30)	ANOVA <sup>b</sup>
Age (yr)	67.78 ± 8.6	65.38 ± 9.3	70.44 ± 7.1	0.001	74.50 ± 5.9	<0.001
Education (yr)	9.83 ± 5.4	10.86 ± 5.3	8.70 ± 5.5	0.031	6.39 ± 4.7	0.001
Men (%)	65 (54.2)	39 (61.9)	26 (45.6)	0.074 <sup>c</sup>	19 (63.3)	0.133 <sup>c</sup>
PD duration (yr)	3.93 ± 3.8	3.79 ± 4.2	4.09 ± 3.5	0.681	5.07 ± 5.3	0.405
UPDRS-III	21.27 ± 11.5	17.83 ± 11.4	25.07 ± 10.5	<0.001	33.96 ± 11.3	<0.001
HADS anxiety	6.30 ± 3.8	5.24 ± 3.6	7.47 ± 3.6	0.001	8.82 ± 4.4	<0.001
HADS depression	5.62 ± 3.9	4.43 ± 3.2	6.93 ± 4.3	0.001	9.61 ± 4.0	<0.001
Hoehn & Yahr	I = 41(34.2) II = 62(51.6); III = 16(13.4); IV = 1(0.8)	I = 30(47.6) II = 25(39.7); III = 8(12.7)	I = 11(19.3) II = 37(64.9); III = 8(14.0); IV = 1(1.8)	0.014 <sup>c</sup>	I = 3(10.0) II = 13(43.3); III = 9(30.0); IV = 5(16.7)	<0.001 <sup>c</sup>
Levodopa (mg/day)	356.02 ± 362.4	324.78 ± 364.2	390.54 ± 360.4	0.323	502.18 ± 368.0	0.101
DA-LED (mg/day)	180.81 ± 131.1	185.33 ± 152.4	175.81 ± 103.8	0.693	175.57 ± 138.4	0.910
Total LED (mg/day)	535.16 ± 410.5	506.94 ± 422.2	566.35 ± 398.5	0.431	674.54 ± 433.4	0.209
CDR Sum of Boxes	0.75 ± 0.9	0.16 ± 0.3	1.41 ± 0.9	<0.001	3.18 ± 2.6	<0.001
PD-CRS Total (max. 134)	79.80 ± 16.9	87.71 ± 14.3	71.05 ± 15.1	<0.001	48.50 ± 11.9	<0.001
PD-CRS FS (max. 104)	53.99 ± 14.9	60.87 ± 12.8	46.39 ± 13.2	<0.001	27.63 ± 9.1	<0.001
PD-CRS PC (max. 30)	25.81 ± 3.4	26.84 ± 2.9	24.67 ± 3.6	<0.001	20.87 ± 4.8	<0.001
PD-CFRS (max. 24)	3.63 ± 3.4	1.94 ± 2.1	5.51 ± 3.6	<0.001	13.43 ± 6.4	<0.001

Values are expressed as mean ± SD, or percentage of subjects (%).

<sup>a</sup> T-tests for independent samples (PD-NC vs. PD-MCI).

<sup>b</sup> ANOVA (PD-NC vs. PD-MCI vs. PDD).

<sup>c</sup> Pearson Chi-Square; PD: Parkinson's disease; PD-NC (PD-normal cognition); PD-MCI (PD-mild cognitive impairment); PDD (PD-Dementia); UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (score > 11: meet criteria); DA: Dopamine agonists; LED: levodopa equivalent dose; CDR: Clinical Dementia Rating; PD-CRS: Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale; FS: Frontal-Subcortical score; PC: Posterior-Cortical score; PD-CFRS: Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale.

correlation analysis between PD-CRS Total score and PD-CFRS in 150 patients (including 30 PDD patients). A strong relationship was found between PD-CFRS and PD-CRS scores (Total score,  $r = -0.729$ ,  $p < 0.0001$ ; Frontal-Subcortical,  $r = -0.720$ ,  $p < 0.0001$ ). Adjusting the analysis by covariates, partial correlation coefficients also showed an important correlation ( $r = -0.557$ ,  $p < 0.0001$ ).

In subsequent co-variated logistic regression models, only the PD-CRS Total score ( $p < 0.001$ ; OR = 0.89, 95% CI 0.86–0.92) and higher PD-CFRS scores ( $p = 0.010$ ; OR = 1.71, 95% CI 1.30–2.25) independently differentiated PD-MCI from PD-NC patients. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test did not reveal departure from fit ( $p = 0.270$ ).

Discriminant ROC analysis [area under the curve (AUC) = 0.865; 95% CI: 0.80–0.93] showed that the PD-CFRS cut-offs that best balanced sensitivity and specificity for detecting functional impairment in PD-MCI were >2 [(SEN = 0.84; SPE = 0.69; Positive Predictive Value (PPV) = 0.71; Negative Predictive Value (NPV) = 0.83)] and >3 (SEN = 0.70; SPE = 0.91; PPV = 0.87; NPV = 0.77). A cut-off of

>6 (AUC = 0.930; 95% CI: 0.89–0.97) was at the maximum accuracy for detecting PDD (SEN = 0.83; SPE = 0.83; PPV = 0.54; NPV = 0.95) (Table 3).

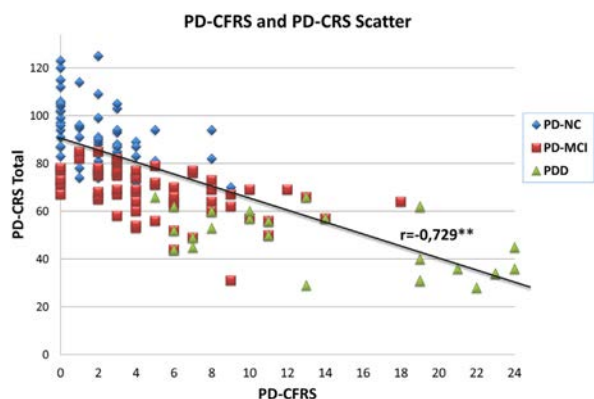
The PD-NC and PD-MCI groups showed a significantly different evolution of the PD-CFRS scores between evaluations with significant decline for PD-MCI group (Two-way ANOVA, Greenhouse–Geisser:  $p = 0.007$ ).

The PD-CFRS changes moderately correlated with changes in the CGI-I ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.001$ ) and the PD-CRS Total score ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.001$ ) and both were used as anchor measures to calculate MCID. Anchor-based analysis showed that an increase of a minimum of 2 points in the PD-CFRS score (lower 95% CI = 1.56) was considered indicative of a change with a significant effect on clinical status (CGI-I ≥ 6) (Appendix B). A similar 2 points increase was required for the distribution-based approach with the ROC curves analysis.

**4. Discussion**

We found that PD-CFRS is a valid and reliable instrument able to capture and track dysfunction on instrumental activities likely to be vulnerable to the prodromal stages of PD.

The results of the clinimetric study showed that the instrument has adequate psychometric properties evidenced by a high Cronbach's coefficient, high internal consistency, high test–retest



**Fig. 2.** Scatter plot of Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) and Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) Total scores for PD patients with normal cognition (PD-NC), mild cognitive impairment (PD-MCI) and dementia (PDD).

**Table 3**  
Accuracy measures for detecting functional impairment in PD with MCI and functional impairment associated to PDD.

Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR–
PD-CFRS score cut-off for PD-MCI AUC = 0.865(95% CI: 0.800–0.930)						
2/3	0.84	0.69	0.71	0.83	2.65	0.23
3/4	0.70	0.91	0.87	0.77	7.37	0.33
PD-CFRS score cut-off for PDD AUC = 0.930(95% CI: 0.891–0.970)						
6/7	0.83	0.83	0.54	0.95	4.76	0.20

PD-CFRS: Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale; MCI: mild cognitive impairment; PDD: PD Dementia; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value; LR: Likelihood Ratio; AUC: Area Under the Curve.

Please cite this article in press as: Kulisevsky J, et al., Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale, Parkinsonism and Related Disorders (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>

reliability and good ability to correctly classify PD-MCI subjects based on their functional impairment. Likewise, construct validity showed reasonable correlation with the functional scale used as a gold-standard suggesting that both behave similarly in ND-PD patients. As anticipated for mildly impaired subjects [25], a noticeable 'floor effect' was observed in both the PD-CFRS and the OARS-IADLs with many ND-PD subjects scoring at the low dysfunction end of the distribution. Nevertheless, a superiority of the PD-CFRS was observed in its greater ability for gathering data and capturing dysfunction in ND-PD patients. Additionally, data derived from the post-hoc analysis with 30 PDD patients showed that the PD-CFRS has an excellent accuracy on identifying functional impairment associated to PDD, supporting a satisfactory detection of the wide spectrum of functional decline associated to cognitive impairment in PD. Other attributes of the PD-CFRS also support its adequacy in the clinical and research setting. For the clinical purposes of identifying at risk individuals with functional impairment, screening scales have to demonstrate good sensitivity and negative predictive value. At the optimal screening cut-off score of  $>2$ , the PD-CFRS showed a high sensitivity (0.84) and also a high NPV (0.83) implying that only 17% of PD-MCI patients showing functional impairment might go unrecognized. For the aim of selecting functionally-affected subjects for trial purposes, which require higher specificity and PPV, the PD-CFRS cut-off score of  $>3$  provide both high specificity (0.91) and high PPV (0.87) implying that only 13% of the subjects above this cut-off might be false positives.

The present results with the PD-CFRS confirm that there is a strong association between cognitive impairment and IADL difficulties in ND-PD, and show that this association persists even after adjustment for well-known factors influencing cognitive performance such as age, education, anxiety, depression, and motor status [26]. Therefore, although confirmatory research with larger samples of patients is needed, the recommended cut-offs values might be used in heterogeneous PD samples without adjusting for age and education.

Besides its ability as a case finder for decline in IADL performance, a useful test should also demonstrate its ability to detect meaningful changes over time. The results of the responsiveness study clearly indicate that a clinically meaningful worsening of the functional status is detected with increases of 2 points in the PD-CFRS. Though providing a PD-CFRS score for a meaningful improvement was limited by the naturalistic design and the expected absence of marked functional improvements in the follow-up, these figures depicting the 'natural history' of functional impairment along a six-month period can substantially facilitate the design of future interventional studies. As hypothesized however, the PD-CFRS was able to capture measurable functional impairment that adequately correlated with the cognitive status of the non-demented patients. Consistently, the number of patients showing mild to moderate cognitive improvement was comparable to the likely number of individuals (10% or fewer) showing significant cognitive improvements (range 0–12%) in studies reassessing non-demented patients over similar periods [8].

Brevity and self-assessment are other important advantages of screening instruments. Time needed to complete the PD-CFRS in the present large sample of ND-PD patients did not exceed 5 min. Although the presence of a knowledgeable informant is recommendable, contrasting patients and informants PD-CFRS responses, served to confirm that self-report of functional abilities in MCI may be, on the whole, as accurate as in cognitively intact older adults [27].

There are however some limitations to our study. An extensive neuropsychological test battery would have been more suitable in order to define both PD patients with normal cognition and MCI patients. However, for the purposes of studying the applicability and the responsiveness of the scale in settings other than

specialized referral units, the use of non-standardized comprehensive neuropsychological assessment was considered limitative. Instead, based on state-of-the art previous to publication of the expert consensus [3,4] we used abbreviated assessment with a PD-validated scale of global cognitive abilities such as the MDRS-2 [5] and a functional assessment with the MDS-UPDRS cog-I and the CDR scale to obtain a combined 'clinician gold-standard' categorization. Future research should explore whether similar results are obtained when classifying patients according to recently proposed PD-MCI criteria.

Other limitations may derive from using pooled data to calculate some clinimetric aspects of the PD-CFRS, and an observational design to obtain responsiveness data. A specialized research center was mandatory for the comprehensive validation procedure (e.g., test–retest, construct validity). Using comparable criteria to recruit a large and representative sample of non-demented patients, permitted us to pool both data (plus that from PDD patients) and enhance the power of the discriminant analysis of the PD-CFRS. However, the lower educational level of the PD-MCI group in the responsiveness study compared to the group of PD-NC patients can be considered as a further limitation of the study. Nevertheless, this difference was not completely unexpected taken into account that we aimed at recruiting a representative ND-PD population, and that among other correlates, lower educational level is a recognized risk-factor for PD-MCI [4].

In turn, the naturalistic design demonstrated that irrespective of the cause, the PD-CFRS captures functional deterioration and improvement over time that correspond to clinician-rated changes in cognitive severity. Reproducing the characteristics of a multi-center cognitive trial served to display the applicability of the PD-CFRS. Although further experience in clinical settings and active clinical trials are necessary to permit an accurate assessment of the change that constitutes a clinically important improvement, the effect size observed in the observational study should facilitate the design of active trials.

## 5. Conclusions

In summary, our results show that the PD-CFRS is a valid and reliable descriptive instrument. It can sensitively capture and measure relevant functional changes related to early and mild cognitive impairment in PD and can be useful both in clinical and research settings.

## Funding

This study was partially supported by public funding from Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII (FIS PI10/01498 and PI12/03005), CIBERNED and unrestricted research grants from pharmaceutical companies (Merck-Serono and Boehringer-Ingelheim, Spain).

## Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients and healthy volunteers for their participation in this study.

**Partnership Centers:** Luis Carlos Álvaro González (H. Basurto, Bilbao); Jaume Campdelacreu i Fumadó (H.U. Bellvitge, Barcelona); Amparo Santa Cruz Torres (C. Esp. Juan Llorens, Valencia); Sonsoles Aranceta Arilla (CAP Cerdanyola); Yaroslau Compta Hirnyj (CAP Magòria/H. Clínic, Barcelona); Ana Jaén Peraire (CAP Numància, Barcelona); Francisco Javier López González (CHUS Santiago Compostela); Francisco Javier Mataix Climent (Clínica Vistahermosa, Alicante); Diego Santos García (H. A. Marcide, Ferrol); Caridad Valero Merino (H.U. Arnau Vilanova, Valencia); Dulce M. Solar Sánchez (H.

Cabueñas, Gijón); María Jesús Corrales Arroyo (H. Ciudad Real); Asunción Ávila Rivera (H. Creu Roja, L'Hospitalet); Óscar Vega López (H. Cruz Roja, Córdoba); Paloma Alonso Béjar (H. del Tajo, Aranjuez); Javier Ruiz Martínez (H. Donostia); Fernando Iglesias Díez (H. General Yagüe, Burgos); Antonio Yusta Izquierdo (H. Guadalajara); Pilar Sanz Cartagena (H. Mataró); Miriam Eimil Ortiz (H. Móstoles); Itziar Gastón Zubimendi (H. de Navarra, Pamplona); Tania Delgado Ballesteró (H. Parc Taulí, Sabadell); María Pilar Sánchez Alonso (H. Puerta de Hierro, Majadahonda); Hassan Ossama Morsi (H. U. Virgen de la Arrixaca, Murcia); Jorge Martín Polo (H. Río Carrión, Palencia); Samira Fanjul Arbós (H. Severo Ochoa, Leganés); Arantza Gorospe Osinalde/ Inés Legarda Ramírez (H. Son Dureta, Palma de Mallorca); Fernando Vázquez Gutiérrez/Teresa García López (H. Torrecárdenas, Almería); José Salinas Zuñiga (H. Torreveja); José Zaragoza Brunet (H. Verge de la Cinta, Tortosa); Elena Erro Aguirre (H. Virgen del Camino, Pamplona); Antonio Luengo Dos Santos/Fernando Pérez Parra (H. del Henares, Coslada); Juan Carlos Portilla Cuenca (H. San Pedro de Alcántara); Ramiro Álvarez Ramo/M. Pilar Latorre Murillo (H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona); Lydia López Manzanera (H.U. La Princesa, Madrid); Juan José Asencio Marchante (H.U. Puerto Real); Eduardo Agüera Morales (H.U. Reina Sofía, Córdoba); M. Carmen Riveira Rodríguez (H.U. Salamanca); Javier Gutiérrez García (H.U. San Cecilio, Granada); Víctor Campos Arillo (H. Int. Xanit, Benalmádena); Salvador Piles Galdón (H. Mollet del Vallès); Raquel Alarcía Alejos (H.U. Miguel Servet, Zaragoza); Manuel A. Mazabel Flores (H. N<sup>o</sup> S<sup>a</sup> de Regla, León); Esteban Peña Llamas (Sanitas La Moraleja, Madrid); Oriol De Fabregues-Boixar Nebot (H. Vall d'Hebron, Barcelona); Francisco Pérez Errazquin (H.U. Virgen de la Victoria, Málaga).

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>.

#### References

- Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2012;69:601–7.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121–6.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062–9.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2011;26:1814–24.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society task force guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:349–56.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1689–707. quiz 837.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2009;24:1103–10.
- Troster AI. A precis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 2011;1–14.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:2129–70.
- Feldman H, Sauter A, Donald A, Gelinas I, Gauthier S, Torfs K, et al. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2001;15:89–95.
- Kulisevsky J, Fernandez de Bobadilla R, Pagonabarraga J. The Parkinson Disease Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS): a brief and specific instrument to rate the impact of pd cognitive symptoms on daily function 64th AAN annual meeting. New Orleans; 2012.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142–6.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:2649–53.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361–70.
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:1546–50.
- Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics/ IPA* 1997;9(Suppl. 1):173–6. discussion 7–8.
- Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, Rotger R, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, et al. Spectroscopic changes associated with mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2012;34:312–8.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:998–1005.
- Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *Journal of Gerontology* 1981;36:428–34.
- Josiah AF, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Weiner WJ, Reich SG, et al. The effects of gait impairment with and without freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012;18:239–42.
- Guy W. The clinician global severity and impression scales. In: Guy W, editor. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: Superintendent of Documents, US Government Printing Office, US Department of Health, Education, and Welfare Publication; 1976. p. 218–22.
- Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Archives of Neurology* 2010;67:64–70.
- Norman GR. The relation between the minimally important difference and patient benefit. *COPD* 2005;2:69–73.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J., Hove: Erlbaum Associates; 1988.
- Pernecky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* 2006;35:240–5.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2007;78:1182–7.
- Okonkwo OC, Griffith HR, Vance DE, Marson DC, Ball KK, Wadley VG. Awareness of functional difficulties in mild cognitive impairment: a multi-domain assessment approach. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57:978–84.

## 5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Artículo 1

#### 5.1.1. Síntesis de los resultados

La escala PD-CRS había demostrado su capacidad discriminativa a la hora de distinguir entre pacientes con EP sin demencia y con demencia. Pero se hacía necesario valorar su capacidad para discriminar entre pacientes diagnosticados con EP cognitivamente intactos y pacientes con EP y DCL en base a los nuevos criterios de la MDS Task Force.

Para ello se realizó un estudio multicéntrico, con la participación de clínicos especialistas en Trastornos del Movimiento de numerosos centros de España consiguiendo una muestra de 234 pacientes con EP y 98 individuos sanos. De entre los que habían sido diagnosticados con EP 145 se catalogaron con cognitivamente intactos y 89 cumplían con los nuevos criterios de DCL en EP.

El análisis de regresión demostró que las puntuaciones totales de PD-CRS y la edad eran los factores que mejor diferenciaban entre pacientes cognitivamente intactos y aquellos con EP-DCL. Se realizó un análisis de la capacidad discriminativa de la escala, obteniéndose un área bajo la curva de 0.85 indicando que una puntuación  $\leq 81$  de 134 era el punto de corte óptimo para la puntuación total de la PD-CRS. Todo ello con un valor de sensibilidad del 79% y de especificidad del 80%, así como un valor predictivo positivo del 59% y un valor predictivo negativo del 91%.

Además, la sensibilidad al cambio de la puntuación de la PD-CRS fue explorado en un estudio multicéntrico observacional de 6 meses que incluyó a un subgrupo de 120 pacientes (63 EP cognitivamente intactos 63 y 57 EP-DCL. Para medir la mínima diferencia clínicamente significativa se utilizó la escala de la Impresión Clínica Global de Cambio y el valor de cambio se calculó con una combinación de técnicas estadísticas específicas para este asunto. Un rango de cambio de 10 a 13 puntos en la puntuación total de la PD-CRS fue indicativa de un cambio clínicamente significativo.

### 5.1.2. Conclusiones

Estos hallazgos sugieren que la PD-CRS es una herramienta útil para identificar DCL en EP y para realizar un seguimiento de los cambios cognitivos en pacientes no dementes con EP.

Este estudio amplía la aplicabilidad y utilidad de la PD-CRS al aportar datos clinimétricos que permiten monitorizar los cambios cognitivos en pacientes con EP sin afectación cognitiva previa. Además, demuestra que este instrumento es una buena opción de cara a discriminar entre los diferentes niveles diagnósticos a nivel cognitivo de los pacientes con EP, pasado desde cognitivamente intactos hasta DCL.

La disponibilidad de una medida para detectar cambios significativos en el tiempo es una propiedad muy destacada de la escala. La PD-CRS parece ser un instrumento válido y fiable para discriminar entre los niveles cognitivos en EP, lo que sugiere que los clínicos pueden hacer uso con confianza de las puntuaciones de corte propuestas para detectar casos de EP-DCL. Así mismo, su capacidad para detectar cambios significativos a lo largo del tiempo sugiere que la PD-CRS puede ser una herramienta útil para el seguimiento de los cambios de pacientes que participen en ensayos clínicos.

## 5.2. Artículo 2

### 5.2.1. Síntesis de los resultados

Se ha desarrollado y validado un nuevo instrumento específico para EP, la escala Parkinson's Disease – Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS), que puede ayudar a llenar la carencia de instrumentos de evaluación de las AIVD's sensibles a la disfunción cognitiva en la EP minimizando el impacto de los síntomas motores de la enfermedad.

La PD-CFRS se ha creado para capturar el espectro completo de deterioro funcional asociado al deterioro cognitivo en la EP con el fin de discriminar la funcionalidad en pacientes intactos cognitivamente, con DCL y con demencia. Su propósito es el de discriminar la funcionalidad asociada al deterioro cognitivo minimizando el sesgo que puedan producir los aspectos motores intrínsecos a la enfermedad.

El tiempo de administración es de cinco minutos aproximadamente. Está constituido por doce ítems en formato de entrevista que se le administra a un informador fiable del paciente. Los ítems seleccionados cubren el espectro completo de deterioro funcional asociado a los cambios cognitivos en el enfermo de Parkinson en las últimas dos semanas. Las doce preguntas exploran si el paciente ha tenido problemas en la realización de una actividad (0 = ninguno, 1 = algunas veces; 2 = la mayor parte del tiempo; 8 = el sujeto nunca ha hecho la actividad en el pasado).

Las actividades son el manejo del dinero, las cuentas de casa, planificar vacaciones, controlar las visitas médicas, las horas de administración del tratamiento farmacológico, organización de actividades diarias, manejo de los electrodomésticos, la utilización del transporte público, solucionar problemas imprevistos, explicar lo que uno quiere decir, entender lo que lee o entender el funcionamiento de un móvil.

Para su validación se han realizado dos estudios:

- Uno comparativo con una escala considerada gold-standard no específica de EP, la Older Americans Resource Survey – IADL (OARS – IADL), para estudiar sus propiedades clinimétricas. En este estudio participaron 53 pacientes con diagnóstico de EP y 53 controles sanos apareados.
- Otro estudio prospectivo multicéntrico de 6 meses de seguimiento en el que participaron 120 sujetos diagnosticados de EP y en el que se estudió la sensibilidad al cambio.

Una puntuación en la escala PD-CFRS  $\geq 3$  resultó ser óptima en la detección de deterioro funcional en EP-DCL y un aumento de dos puntos en la escala después de 6 meses se asoció con un empeoramiento clínicamente significativo de la situación funcional y cognitiva.

### **5.2.2. Conclusiones**

La escala PD-CFRS ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para capturar los cambios funcionales relevantes relacionados con el deterioro cognitivo en la EP. Además, ha demostrado una buena validez discriminativa para todas las etapas de alteración cognitiva en la EP y mostrando una alta correlación con el rendimiento cognitivo global.

## 6. CONCLUSIONES

- La escala PD-CRS es una herramienta útil para discriminar entre los diferentes niveles diagnósticos a nivel cognitivo de los pacientes con EP, pasado desde cognitivamente intactos hasta DCL.
- La PD-CRS es un instrumento válido y fiable para discriminar entre los niveles cognitivos en EP, lo que sugiere que los clínicos pueden hacer uso con confianza de las puntuaciones de corte propuestas para detectar casos de EP-DCL.
- La PD-CRS posee datos clinimétricos que permiten monitorizar los cambios cognitivos en pacientes con EP sin afectación cognitiva previa a lo largo del tiempo, permitiéndonos detectar cuando una variación en los resultados de la prueba ha de ser considerada como significativa o no. Esto convierte a la escala, entre otras cosas, en una herramienta útil para el seguimiento de los cambios de pacientes que participen en ensayos clínicos.
- Se ha desarrollado y validado la PD-CFRS, demostrando ser una herramienta fiable y válida para su uso en pacientes con EP superando las características de otro instrumento de valoración funcional no específico (OARS – IADL).
- La PD-CFRS es un instrumento recomendable para capturar el espectro del deterioro funcional asociado al deterioro cognitivo en la EP y adecuado para usar en ensayos clínicos.





## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan E V. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* [Internet]. 1991 Oct [cited 2017 Jun 11];2095–122.
2. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2005 Oct 25 [cited 2017 Jun 11];65(8):1239–45.
3. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Jun 11];20(10):1255–63.
4. Dubois B, Malapani C, Verin M, Rogelet P, Deweer B, Pillon B. [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 1994 Nov [cited 2017 Jun 11];150(11):763–70.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2017 Jun 11];60(3):387–92.
6. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2017 Jun 11];24(8):1103–10.
7. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(2):334–7.
8. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2017 Jun 11];23(7):998–1005.
9. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* [Internet]. 2011;26(10):1814–24.
10. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* [Internet]. 2012/01/26. 2012;27(3):349–56.
11. Schneider JS, Elm JJ, Parashos SA, Ravina BM, Galpern WR, NET-PD Investigators. Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson disease patients: The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2010 Sep [cited 2017 Jun 11];16(8):507–12.
12. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 1986 Mar [cited 2017 Jun 11];9(1):357–81.
13. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2010 Nov 14 [cited 2017 Jun 11];11(11):760–72.

14. Turner RS, Grafton ST, Votaw JR, DeLong MR, Hoffman JM. Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study. *J Neurophysiol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2017 Jun 11];80(4):2162–76.
15. Voorn P, Vanderschuren LJM., Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal/ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Jun 11];27(8):468–74.
16. Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* [Internet]. 1999 [cited 2017 Jun 11];89(4):1009–23.
17. Miyachi S, Hikosaka O, Lu X. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp brain Res* [Internet]. 2002 Sep 26 [cited 2017 Jun 11];146(1):122–6.
18. Adler CH, Ahlskog JE. *Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician* [Internet]. Humana Press; 2000 [cited 2017 Jun 11]. 474 p.
19. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and practice of movement disorders*. Elsevier Saunders; 2011. 548 p.
20. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007 [cited 2017 Jun 11]. 720 p.
21. Tröster AI. *Clinical neuropsychology and cognitive neurology of Parkinson's disease and other movement disorders* [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. 546 p.
22. Lezak MD. *Neuropsychological assessment* [Internet]. Oxford University Press; 2012 [cited 2017 Jun 11]. 1161 p.
23. Marras C, Tröster AI, Kulisevsky J, Stebbins GT. The tools of the trade: A state of the art? How to Assess Cognition? in the patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2017 Jun 11];29(5):584–96.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov [cited 2017 Jun 11];12(3):189–98.
25. Nasreddine ZS, Phillips N, Chertkow H, Rossetti H, Lacritz L, Cullum M, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* [Internet]. 2012 Mar 6 [cited 2017 Jun 11]; 78(10): 765–6.
26. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* [Internet]. 1994 May [cited 2017 Jun 11];44(5):964–6.
27. Matteau E, Dupre N, Langlois M, Jean L, Thivierge S, Provencher P, et al. Mattis Dementia Rating Scale 2: Screening for MCI and Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2017 Jun 11];26(5):389–98.
28. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Jun 11];28(10):1376–83.
29. Stuss DT. Frontal lobes and attention: Processes and networks, fractionation and integration. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2006 Mar 22 [cited 2017 Jun 11];12(2):261–71.

30. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Jun 11];7(2):193–224.
31. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2007 [cited 2017 Jun 11];9(2):141–51. Available from:
32. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):36–42.
33. Kulisevsky J, Litvan I, Berthier ML, Pascual-Sedano B, Paulsen JS, Cummings JL. Neuropsychiatric assessment of Gilles de la Tourette patients: comparative study with other hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2001 Nov [cited 2017 Jun 11];16(6):1098–104.
34. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Jun 11];25(6):468–72.
35. Broen MPG, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Jun 11];31(8):1125–33.
36. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Jun 11];14(5):518–31.
37. Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Jun 11];7(1):63–75.
38. Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Jun 11];77:129–47.
39. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 11];11(2):63–71.
40. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Jun 11];164(10):1491–8.
41. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2007 [cited 2017 Jun 11]. 720 p.
42. Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira AHV (Anthony HV, Poewe W. Non-motor symptoms of Parkinson's disease [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. 494 p.
43. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Jun 11];30(12):1591–601.
44. Poewe W. Parkinson disease: Treatment of the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2017 Jun 11];6(8):417–8.
45. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. [cited 2017 Jun 11];24(2):197–211.
46. Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. 2016 [cited 2017 Jun 11].

47. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2017 Jun 11];13(4):217–31.
48. Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, Schmand BA, Tröster AI, Burn DJ, et al. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 11];4(2):131–7.
49. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Jun 11];84(11):1258–64.
50. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2017 Jun 11];72(13):1121–6.
51. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Domellöf ME, Elgh E, Lundquist A, et al. Longitudinal changes in task-evoked brain responses in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 11];8:207.
52. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA, et al. [The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings]. *Rev Neurol* [Internet]. [cited 2017 Jun 11];46(7):416–23.
53. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, et al. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's Disease in Spain, 2015), a global--clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging--prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progressio. *BMC Neurol* [Internet]. 2016 Feb 25 [cited 2017 Jun 11];16:26.
54. Tröster AI. A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2011 May 8 [cited 2017 Jun 11];17(3):393–406.
55. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2017 Jun 11];21(11):1078–85.
56. Athey RJ, Walker RW. Demonstration of cognitive decline in Parkinson's disease using the Cambridge Cognitive Assessment (Revised) (CAMCOG-R). *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct [cited 2017 Jun 11];21(10):977–82.
57. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A)* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2017 Jun 11];20(3):310–9.
58. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1984 Nov [cited 2017 Jun 11];141(11):1356–64.
59. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2004 Dec 9 [cited 2017 Jun 11];351(24):2509–18.
60. Duff K, Humphreys Clark JD, O'Bryant SE, Mold JW, Schiffer RB, Sutker PB. Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Jun 11];23(5):603–12.
  61. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Ten Have T, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Jun 11];57(2):304–8.
  62. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2010 Nov 9 [cited 2017 Jun 11];75(19):1717–25.
  63. Sampaio C, Goetz CG, Schrag A. Rating scales in Parkinson's disease: clinical practice and research [Internet]. Oxford University Press; 2012 [cited 2017 Jun 11]. 323 p.
  64. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Martinez-Corral M, et al. PDD-Short Screen: A brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2017 Jun 11];25(4):440–6.
  65. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen H-U, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Jun 11];14(2):93–101.
  66. Mahieux F, Michelet D, Manificier MJ, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol* [Internet]. 1995 [cited 2017 Jun 11];8(1):15–22.
  67. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2003 Nov 11 [cited 2017 Jun 11];61(9):1222–8.
  68. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2013;28(10):1376–83.
  69. Santangelo G, Lagravinese G, Battini V, Chiorri C, Siciliano M, Abbruzzese G, et al. The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS): normative values from 268 healthy Italian individuals. *Neurol Sci* [Internet]. 2017 May 21 [cited 2017 Jun 11];38(5):845–53.
  70. Martínez-Martín P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. *Rev Neurol* [Internet]. [cited 2017 Jun 11];49(8):393–8.
  71. Serrano-Dueñas M, Serrano M, Villena D, Granda D. Validation of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale Applying the Movement Disorder Society Task Force Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Jun 12];4(1):51–7.
  72. Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, Bennett DA. Influence of late-life cognitive

- activity on cognitive health. *Neurology* [Internet]. 2012 Apr 10 [cited 2017 Jun 12];78(15):1123–9.
73. Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, Song DD, et al. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Jun 12];28(2):229–37.
  74. Cahn DA, Sullivan E V, Shear PK, Pfefferbaum A, Heit G, Silverberg G. Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2017 Jun 12];13(7):575–83.
  75. Dymek MP, Atchison P, Harrell L, Marson DC. Competency to consent to medical treatment in cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2001 Jan 9 [cited 2017 Jun 12];56(1):17–24.
  76. Karlawish J, Cary M, Moelter ST, Siderowf A, Sullo E, Xie S, et al. Cognitive impairment and PD patients' capacity to consent to research. *Neurology* [Internet]. 2013 Aug 27 [cited 2017 Jun 12];81(9):801–7.
  77. Martin RC, Triebel KL, Kennedy RE, Nicholas AP, Watts RL, Stover NP, et al. Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Jun 12];19(11):986–90.
  78. Gallagher DA, Goetz CG, Stebbins G, Lees AJ, Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Jun 12];27(1):79–83.
  79. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2017 Jun 12];23(15):2129–70.
  80. Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 1983 [cited 2017 Jun 12];19(3):448–50.
  81. Feldman H, Sauter A, Donald A, Gélinas I, Gauthier S, Torfs K, et al. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. [cited 2017 Jun 12];15(2):89–95.
  82. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2013;19(9):812–7.
  83. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837–44.
  84. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2012;46(3):590–6.
  85. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Mar

- 15];12(1):35–41.
86. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2017 Mar 15];24(11):1641–9.
  87. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21(9):1343–9.
  88. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* [Internet]. 2009/10/09. 2009;132(Pt 11):2958–69.
  89. Broeders M, De Bie RMA, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;81(4).
  90. de la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2014 Sep 16 [cited 2017 Mar 15];83(12):1096–103.
  91. Hall H, Reyes S, Landeck N, Bye C, Leanza G, Double K, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2017 Mar 15];137(9):2493–508.
  92. Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, et al. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Arch Neurol*. 2011;68(3):359–64.
  93. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062–9.
  94. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 15];30(7):919–27.
  95. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study. *Neurology*. 2009;72(13):1121–6.
  96. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2017 Mar 15];70(5):580.
  97. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2016 Jan 18];85(15):1276–82.
  98. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, et al. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 15];27:47–53.
  99. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in



- Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2017 Mar 15];86(2):135–43.
100. Eberling J, Vincent L, Goldman JG, Weintraub D, Kulisevsky J, Marras C, et al. Therapeutic Development Paths for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Report of a Regulatory Roundtable. *J Park Dis* [Internet]. 2014;
  101. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 15];30(7):912–8.
  102. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(7):998–1005.
  103. Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Dec 21];28(10):1376–83.
  104. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Mar 15];20(1):16–34.
  105. Marras C, Troster AI, Kulisevsky J, Stebbins GT. The tools of the trade: a state of the art “How to Assess Cognition” in the patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2014;29(5):584–96.
  106. Benedict RHB, Zgaljardic DJ. Practice Effects During Repeated Administrations of Memory Tests With and Without Alternate Forms. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A)* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2017 Mar 15];20(3):339–52.
  107. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689–1707; quiz 1837.
  108. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Moccia M, Cuoco S, Longo K, et al. Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2015 Sep 10];21(10):1219–26.
  109. Costa AS, Fimm B, Friesen P, Soundjock H, Rottschy C, Gross T, et al. Alternate-Form Reliability of the Montreal Cognitive Assessment Screening Test in a Clinical Setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2012 [cited 2017 Feb 26];33(6):379–84.
  110. Schmidt KS, Mattis PJ, Adams J, Nestor P. Alternate-form reliability of the Dementia Rating Scale-2. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(4):435–41.

## 8. ANEXOS

- **ANEXO 1.**

Artículo aceptado 06/2017 (pendiente de publicación en Parkinsonism & Related Disorders Journal).

Título: ***Development and validation of an alternative version of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)***

- **ANEXO 2.**

PARKINSON DISEASE – COGNITIVE RATING SCALE

- **ANEXO 3.**

PARKINSON DISEASE – COGNITIVE FUNCTIONAL RATING SCALE

- **ANEXO 4.**

PARKINSON DISEASE – COGNITIVE RATING SCALE (VERSIÓN ALTERNATIVA)

- **ANEXO 5.**

Distribución geográfica de los centros colaboradores en ambos estudios.

- **ANEXO 6.**

Portada de la página web empleada para la difusión y validación de las escalas: **[www.movementscales.com](http://www.movementscales.com)**



## **ANEXO 1.**

Artículo aceptado 06/2017 (pendiente de publicación en Parkinsonism & Related Disorders Journal).

Título: ***Development and validation of an alternative version of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)***



## **Development and validation of an alternative version of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)**

Ramón Fernández-Bobadilla<sup>1-5</sup>, Saül Martínez-Horta<sup>1-3</sup>, Juan Marín-Lahoz<sup>1-3,5</sup>, Andrea Horta-Barba<sup>1-3</sup>, Javier Pagonabarraga<sup>1-3</sup> and Jaime Kulisevsky<sup>1-3,5\*</sup>

1. Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain
2. Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain
3. Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain
4. Centro Neurológico de Navarra, Imarcoain (Navarra), Spain
5. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

**\*Corresponding Author:** Jaime Kulisevsky, MD, PhD

Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital

Mas Casanovas 90 - 08041 Barcelona, Spain.

Phone: +34 93 5565986 / Fax: +34 93 5565748

E-mail: [jkulisevsky@santpau.cat](mailto:jkulisevsky@santpau.cat)

**Title:** 142 characters

**Word Count – Abstract:** 223 words

**Word Count –** 2356 words

**Running title:** PD-CRS alternative version

Selected words: PD-MCI, PD-CRS, PD-CRS/AF, Cognition, Psychometrics

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) is a valid and reliable instrument to screen for and diagnose mild cognitive impairment in PD (PD-MCI) and to monitor potential outcomes in clinical trials. Although this scale shows adequate sensitivity to change in non-demented PD patients, an alternative form (AF) with proven reliability could minimize practice effects associated with repeated testing.

**Methods:** We selected PD-CRS/AF items following the criteria proposed in the original PD-CRS. We assessed a prospective sample of 75 non-demented PD patients (normal cognition, n = 50; PD-MCI, n = 25) using both tools, administered on two consecutive days, in a randomized order.

**Results:** The PD-CRS/AF showed a high internal consistency (Cronbach's  $\alpha = 0.80$ ). Differences between total mean scores were not significant. Floor/ceiling effects were acceptable. The discriminative power for MCI was high for both tools (area under the curve 0.91; 95% CI, 0.84-0.98 for PD-CRS; 0.88, 95% CI, 0.80-0.96 for PD-CRS/AF). Receiver operating curve analysis showed the optimal cut-off point of the two versions to discriminate PD-MCI from PD-normal cognition was  $\leq 81$  (PD-CRS = sensitivity 94%, specificity 73%; PD-CRS/AF = sensitivity 92%, specificity 73%).

**Conclusions:** Our results suggest that the PD-CRS/AF is a valid and reliable instrument to complement the original PD-CRS as an analogous tool for serial cognitive testing for PD patients in clinical practice and cognitive trials.

Key Words: Parkinson's disease – Mild cognitive impairment – PD-CRS – Alternate form – Reliability

## INTRODUCTION

Cognitive impairment eventually leading to dementia is an integral part of Parkinson's disease (PD) <sup>83,84</sup> and has a major impact on quality of life, caregiver distress and mortality <sup>85,86</sup>.

The initial cognitive profiles and the progression of cognitive deterioration are not uniform <sup>87-90</sup> and may vary depending on the underlying pathology <sup>91</sup> and the genetic <sup>92</sup> and epidemiological risk factors <sup>84</sup>. Mild cognitive impairment in PD (PD-MCI) <sup>10,93,94</sup> may be present as early as at PD diagnosis <sup>95</sup> and is a major risk factor for future dementia <sup>10,96,97</sup>. Furthermore, it has a significant impact on functionality <sup>82</sup> and quality of life <sup>98</sup>.

While there is some evidence that treatment with cholinesterase inhibitors may slightly improve cognition in PD dementia (PDD), clear strategies to manage cognitive impairment in non-demented patients are lacking <sup>99</sup>. Successful clinical trials depend on choosing and justifying primary outcome measures that can accurately reflect change in cognition due to therapeutic interventions <sup>10,100</sup>. Besides lack of efficacy, failure to demonstrate consistent improvement may be partially attributed to limitations in design <sup>94,101</sup>.

The emergence of specific criteria to define PD-MCI and the increased interest in testing pharmacological and non-pharmacological interventions prompted the validation of existing cognitive tools to capture the particularities of cognitive impairment in PD patients <sup>10</sup>. The Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale (PD-CRS), specifically designed to capture the whole range of subtle to major cognitive changes occurring along PD, is a valid, reliable <sup>102,103</sup> and widely recommended instrument for the screening and diagnosis of PD-MCI <sup>10,100,104,105</sup>. Besides its excellent psychometric properties, the PD-CRS has shown adequate sensitivity to change in non-demented patients with PD <sup>103</sup>, highlighting its suitability to monitor potential outcomes in the context of clinical follow-up and research trials. As clarity about intervention is so important, existence of parallel versions of validated instruments could reduce the potential practice effects of repeated testing <sup>106</sup> and improve the design of research trials. To contribute to this issue, we developed the PD-CRS alternative form (PD-CRS/AF) with the objective of providing a reliable and fully equivalent method of reassessment on consecutive visits (PD-CRS/AF available on [www.movementscales.com](http://www.movementscales.com)).



## **METHODS**

### **Test development**

The PD-CRS is a PD-specific, nine-task cognitive scale that was explicitly designed for a brief and separate scoring of frontal-subcortical executive tasks (sustained attention, working memory, alternating and action verbal fluency, clock drawing, immediate and delayed free recall verbal memory) and posterior cortical tasks (confrontation naming and clock copying) that are reportedly altered in the transition to dementia. The sum of all tests gives the total score, which is divided into a frontal-subcortical score and a posterior-cortical score.

Following the same rules used to develop the PD-CRS, we selected specific elements to compose each sub-test of the PD-CRS/AF. For the verbal memory task, we explored words with equivalent frequency of use in Spanish and English as those previously used in the original form. We followed the same rule for the selection of the line-drawing pictures composing the confrontation naming task. The same approach was used to select the letters and numbers for the sustained attention and working memory tasks and the letter and semantic category for the alternative verbal fluency. The hour of the clock was replaced by another comparable in terms of complexity. Based on the nature of the action fluency task it is impossible to replace action by similar elements. Accordingly, we maintained this task as in the original form.

### **Patient selection and consents**

To explore the properties of the PD-CRS/AF in a representative sample of non-demented patients fulfilling UK PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, we prospectively recruited a sample of non-demented subjects from outpatients regularly attending the Movement Disorders Clinic at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Each patient was interviewed regarding disease onset, education level, medication history, and current medications and dosage. All PD patients were on stable doses of medication in the 4 weeks before inclusion and during the study.

At the screening visit, motor status and disease severity were assessed by a neurologist using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and the Hoehn and Yahr scale (H&Y). Global cognitive status was assessed by a neuropsychologist using a comprehensive

neuropsychological examination that fulfilled the standards proposed by the MDS Task Force for the diagnosis of PD-MCI<sup>10</sup>. Five cognitive domains (attention and working memory, language, memory, visuospatial skills and executive functions) were examined by a trained neuropsychologist using standardized and recommended neuropsychological measures (the Trail Making Test Forms A and B, the backward digit span task, phonetic and semantic verbal fluency, the Free and Cued Selective Reminding Test, the Rey–Osterrieth complex figure test, the Boston Naming Test, the Judgment of Line Orientation, and the number location subtest of the Visual Object and Space Perception Battery)<sup>10</sup>. Possible or probable dementia associated with PD (PDD) was diagnosed by consensus reached by two of the authors (J.P. and J.K.) in accordance with published criteria<sup>107</sup>. Symptoms of depression and/ or anxiety were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). We excluded patients with focal abnormalities in neuroimaging studies, alterations in blood tests, or non-compensated systemic disease (i.e., diabetes, hypertension), and patients taking psychopharmacological medications.

The study was approved by the Committee for Medical and Health Research Ethics at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. All participants gave signed, written informed consent to participate in the study.

### **Test administration**

Participants were asked to complete both the original form and the alternative form of the scale, randomly assigned on two consecutive days within two weeks of the screening visit. Accordingly, half of the sample performed the PD-CRS at visit two and the PD-CRS/AF at visit three, whereas the other half followed the opposite order. The tests were administered by a qualified member of the research team who was blinded to the categorization of the patient's cognitive status. Patients completed the scales in a quiet, private room and were given as much time as needed to complete the task.

### **Statistical analysis**

Data are expressed as means  $\pm$  standard deviations (SDs) for continuous variables and as percentages for the categorical variables. The unpaired T-test was used to assess group

differences. The Mann-Whitney test was used for ordinal data and the  $\chi^2$  test was used for categorical variables. If appropriate, significance values were Bonferroni corrected for multiple comparisons. ANCOVA analysis was conducted to correct the effect of the clinical and socio-demographic differences in PD-CRS scores (i.e., age, education) over cognitive performance. In order to assess the retest reliability of the PD-CRS/AF, we calculated the intraclass correlation coefficient (ICC) -two-way random/absolute agreement- between the original and the alternative version for all the obtained scores. Internal consistency was assessed with Cronbach's  $\alpha$ . The equivalent difficulty of the instruments was tested using consecutive paired t-test.

Acceptability was considered appropriate for each PD-CRS/AF item if missing values accounted for <5% and if <15% of respondents had the lowest and highest possible scores (floor and ceiling effect).

We assessed the discriminative validity of the PD-CRS/AF using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis to determine the optimal cutoff of the PD-CRS/AF, with the total score as the predictor variable and the PD-MCI group as the state variable. We calculated sensitivity and specificity for the various cutoff points. Based on this analysis, we selected the cut-off score showing the best sensitivity and specificity ratio differentiating PD-MCI from cognitively intact participants. Then, we explored whether the score found using this parallel instrument in this new sample was the same than the previously established.

## RESULTS

### Demographics

Seventy-five PD patients (mean age =  $68.2 \pm 10$ ) were included in the analysis. According to the MDS-task force diagnostic criteria for PD-MCI, 50 participants were classified as cognitively preserved and 25 as PD-MCI. Table 1 summarizes the main clinical and socio-demographic data.

<b>Table 1: Clinical and socio-demographic characteristics</b>			
	<b>Cognitively preserved (n = 50)</b>	<b>PD-MCI (n = 25)</b>	
	<b>M (S.D.)</b>	<b>M (S.D.)</b>	<b>P</b>
Age	66.4 (10.7)	72.7 (5.5)	0.001
Gender: n(M/F)	28/22	13/12	0.743
Education (years)	13.1 (1.6)	9.0 (4.1)	<0.001
UPDRS-III motor score	16.3 (11.0)	24.7 (8.0)	0.055
Hoehn & Yahr	1.9 (0.4)	2.1 (0.4)	0.114
HADS-Anxiety	5.3 (4.0)	4.3 (4.0)	0.389
HADS-Depression	2.8 (2.5)	4.0 (4.0)	0.249

*Gender:  $\chi$  analysis; HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale.*

### Internal consistency, retest reliability and predictive validity

The PD-CRS/AF ICC for each equivalent score of the PD-CRS are presented at Table 2. The PD-CRS/AF showed a high internal consistency (Cronbach's  $\alpha = 0.80$ ). Consecutive paired t-tests showed no significant differences between the mean raw scores of the two versions.

**Table 2:** Comparison between PD-CRS and PD-CRS/AF results

	<b>PD-CRS</b>	<b>PD-CRS/AF</b>	<i>PD-CRS/AF reliability (ICC)</i>	<i>p<sup>a</sup></i>
<b>Score</b> <sub>[max.]</sub>	<i>M (S.D.)</i>	<i>M (S.D.)</i>		
<b>Total</b> [134]	<b>88.61 (15.83)</b>	<b>88.41 (16.43)</b>	<b>.967</b>	<b>0.766</b>
<b>Frontal-Subcortical</b> [104]	<b>60.76 (14.36)</b>	<b>60.73 (15.23)</b>	<b>.959</b>	<b>0.969</b>
Immediate Verbal Memory [12]	8.20 (1.76)	7.81 (2.06)	.533	0.071
Sustained Attention [10]	8.48 (1.69)	8.32 (2.03)	.679	0.455
Working Memory [10]	5.09 (1.97)	5.41 (2.09)	.694	0.163
Clock Drawing [10]	8.21 (1.68)	8.41 (1.48)	.811	0.174
Delayed Free Recall [12]	5.45 (2.49)	5.11 (2.71)	.851	0.114
Alternating Verbal Fluency [20]	10.77 (4.09)	10.52 (3.77)	.863	0.425
Action Fluency [30]	14.55 (5.70)	15.15 (5.94)	.932	0.081
<b>Posterior-Cortical</b> [30]	<b>27.85 (2.53)</b>	<b>27.68 (2.62)</b>	<b>.781</b>	<b>0.406</b>
Naming [20]	18.75 (2.17)	18.48 (2.31)	.739	0.175
Clock Copy [10]	9.11 (0.99)	9.20 (0.94)	.757	0.349
<i>N=75. PD-CRS= Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. AF= Alternate Form. All data are raw scores. <sup>a</sup>paired t test</i>				

Additionally, we computed paired t-tests to assess potential differences based on the order of administration during the study. No differences in scoring were found (table available as supplemental material).

### Acceptability

The percentage of missing values was <5% for all items. No floor effect or outliers were observed for any cognitive item. Analysis of the overall sample showed a ceiling effect (>15% of the respondents with the highest possible score) in two frontal-subcortical tasks (sustained attention and clock drawing) and in two posterior cortical tasks (naming and clock copy). This effect was significantly reduced in the PD-MCI group when cognitive groups were analyzed separately.

### Discriminative validity

The unpaired T-test showed significant differences between cognitively preserved participants and PD-MCI participants in all the PD-CRS/AF items (all P values < 0.005). Because

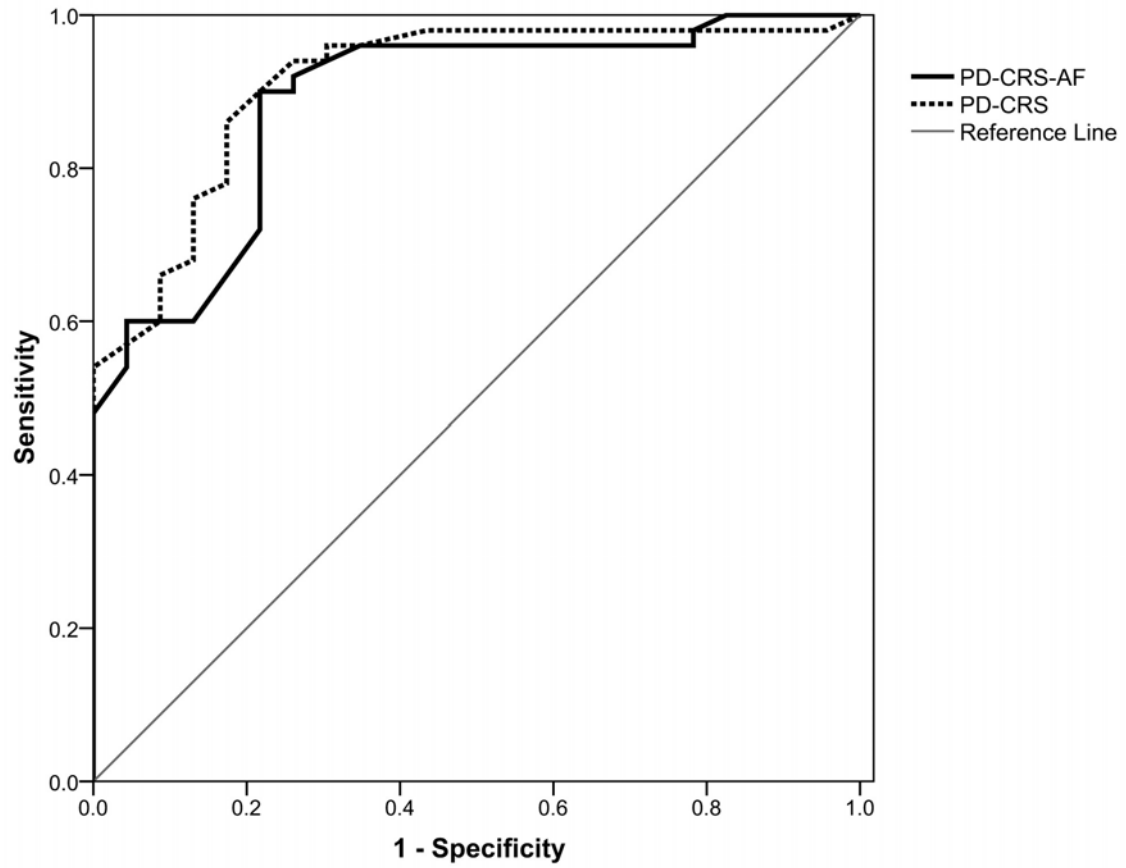
age, education and UPDRS-III total motor score were significantly different between groups, we conducted an ANCOVA analysis using these variables as covariates. Between-group differences for each PD-CRS/AF score maintained a strong significance after controlling for these covariates [PD-CRS/AF Total score  $F(1,69) = 29.2$ ,  $p=0.000$ ; PD-CRS/AF Frontal subcortical score  $F(1,69) = 24.1$ ,  $p=0.000$ ; PD-CRS-AV Posterior-cortical score  $F(1,69) = 34.3$ ,  $p=0.003$ ].

ROC curve analysis indicated that a PD-CRS/AF Total score  $\leq 81$  of 134 raised the maximum cutoff accuracy for detecting PD-MCI [sensitivity 92%; specificity 73%; AUC of 0.887 (95% CI, 0.807-0.967)]. The ROC curve analysis for the PD-CRS showed similar results (sensitivity 94%; specificity 73%) with an AUC of 0.91 (95% CI, 0.840-0.982).

<b>Table 3:</b> Accuracy measures of original Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) and alternative form (PD-CRS/AF) including area under the curve (AUC), cut-off scores, associated sensitivity (SEN), specificity (SPE), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and percent of patients correctly diagnosed.						
<i>Scale Version</i>	<i>Cut-Off</i>	<i>SEN</i>	<i>SPE</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Correctly diagnoses</i>
<b>PD-CRS</b> AUC=0.91	80/81	0.94	0.69	0.87	0.84	0.86
	<b>81/82<sup>1</sup></b>	<b>0.94</b>	<b>0.73</b>	<b>0.88</b>	<b>0.85</b>	<b>0.88</b>
	82/83	0.90	0.77	0.90	0.78	0.86
<b>PD-CRS/AF</b> AUC=0.88	80/81	0.96	0.65	0.86	0.88	0.86
	<b>81/82<sup>1</sup></b>	<b>0.92</b>	<b>0.73</b>	<b>0.88</b>	<b>0.81</b>	<b>0.87</b>
	82/83	0.90	0.73	0.88	0.77	0.85

<sup>1</sup>Best cut-off

Figure 1: Receiver operating curves (ROC) for the PD-CRS and the PD-CRS/AF showing the discriminative properties of each version.



## DISCUSSION

Our results show that the PD-CRS/AF is a valid and reliable instrument that tested well for internal consistency and showed excellent parallelism with the original PD-CRS. The PD-CRS was developed and validated as a specific instrument for PD, showing excellent psychometric properties for the diagnosis of PD-MCI <sup>103</sup> and PDD <sup>102</sup>. The MDS Task Force for PD-MCI recommends the scale, <sup>10</sup> but no alternative form has been available until now.

We found a strong correlation between the two scales for the total score and separate sub-scores. We did not find any effect in relation to the order participants completed the two tests, suggesting that the two versions can be used in either order. Moreover, we did not find any practice effects as a result of administering two similar instruments over a short period of time.

Regarding acceptability, as expected, both scales were well-tolerated by the subgroup of patients with PD-MCI and all participants completed each test. Nevertheless, the new version remained challenging even for the cognitively normal group, as indicated by the appropriate floor and ceiling effects for the total score. It should also be noted that although the study was conducted at a university hospital, the patients were prospectively recruited from community referrals as the hospital acts both as the primary neurological referral center for general practitioners in the area and as a specialized movement disorders unit. We can therefore assume that the non-demented subjects included in the study are representative of everyday clinical practice, with good generalizability of the results to the general population of PD patients. Correspondingly, one third of the prospectively recruited non-demented patients were diagnosed with PD-MCI (most of the multidomain subtype; data not shown), a figure comparable to those obtained in similar populations <sup>10,93,95,96,98,108</sup>.

The power of both forms of the scale to discriminate between cognitively normal patients and PD-MCI patients overlapped nicely. ROC analysis provided the same cutoff score for PD-MCI, with comparable positive and negative predictive values and comparable high sensitivity and specificity, as previously established for the original PD-CRS <sup>103</sup>.

Longitudinal studies show that PD evolves from relatively subtle cognitive changes -- present even in very early phases <sup>89,94,96</sup> -- to severe cognitive impairment <sup>83,97</sup>. It has also been



found that before dementia emerges, a clinically heterogeneous phase of MCI prevails for a varying length of time <sup>10,87,88,90,93</sup>. This heterogeneity stresses the relevance of identifying and preventing further cognitive decline in non-demented and PD-MCI rather than improving cognition in PDD <sup>84,100,105</sup>. In both these situations, however, follow-up assessments are crucial to determine critical aspects associated with disease progression or therapeutic effects. While several instruments have been recommended for use in the diagnosis of PD-MCI <sup>10,100,104,105</sup>, the risk of carryover effects due to repeated assessments has not been fully addressed. The only MDS-recommended instruments <sup>10</sup> with an alternative form are the MoCA <sup>109</sup> and the Dementia Rating Scale-2 <sup>110</sup> and neither version was validated in PD populations. The alternative form of the DRS-2 was validated in a community sample of elderly subjects, in whom a history of PD was specifically excluded. The alternative form of the MoCA was developed in the context of a clinical unit of memory complaints. Moreover, in a recent 6-month follow-up longitudinal study using the MoCA, one third of patients initially classified as cognitively impaired at baseline were found to be cognitively normal at 24-month follow-up. The authors attributed this notable improvement to learning effects. These data highlight the need to use different instruments for sample selection, screening and follow-up. The existence of alternative forms of PD-specific cognitive scales <sup>10,100,105</sup> could thus strengthen the design and clarity of results in upcoming clinical trials specifically addressed to treating MCI in PD.

The study has some limitations. The first one is the relatively small sample size of the study. Another limitation is that we tested the alternative version of the PD-CRS in a sample of non-demented PD subjects. Therefore, we do not have data regarding its performance in PDD and if there is an increase of the ceiling effect. Nor can we give a reliable PD-CRS/AF cut-off for the screening or diagnosis of dementia. These data await further study. It is highly improbable, nevertheless, that PDD patients would be more prone to learning effects or have a larger ceiling effect than non-demented patients. Whether the two forms of the PD-CRS exhibit comparable sensitivity to change in non-demented patients also merits further study.

In summary, our results indicate that this novel, alternative form of the PD-CRS is a reliable and robust instrument, parallel and suitable both for serial assessments in interventional studies and for tracking cognitive progression in PD.

## FUNDING

This work was supported by a FIS grant (PI15/00962) and partially supported by funding from Fundació la Marató de TV3 (2014-2410 and 2014-2910), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (SGR 2014-1203), CIBERNED, CERCA Program of the Catalanian Government, and FEDER.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would particularly like to thank all the participants in this study.

## REFERENCES

- [1] M.A. Hely, W.G.J. Reid, M.A. Adena, G.M. Halliday, J.G.L. Morris, The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years, *Mov. Disord.* 23 (2008) 837–844. doi:10.1002/mds.21956.
- [2] J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease, *Neurobiol Dis.* 46 (2012) 590–596. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.029.
- [3] A. Schrag, A. Hovris, D. Morley, N. Quinn, M. Jahanshahi, Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability, *Parkinsonism Relat. Disord.* 12 (2006) 35–41. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.06.011.
- [4] P. Barone, A. Antonini, C. Colosimo, R. Marconi, L. Morgante, T.P. Avarello, E. Bottacchi, A. Cannas, G. Ceravolo, R. Ceravolo, G. Cicarelli, R.M. Gaglio, R.M. Giglia, F. Iemolo, M. Manfredi, G. Meco, A. Nicoletti, M. Pederzoli, A. Petrone, A. Pisani, F.E. Pontieri, R. Quatrone, S. Ramat, R. Scala, G. Volpe, S. Zappulla, A.R. Bentivoglio, F. Stocchi, G. Trianni, P. Del Dotto, PRIAMO study group, The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 24 (2009) 1641–1649. doi:10.1002/mds.22643.
- [5] C.C. Janvin, J.P. Larsen, D. Aarsland, K. Hugdahl, Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia, *Mov. Disord.* 21 (2006) 1343–1349. doi:10.1002/mds.20974.
- [6] C.H. Williams-Gray, J.R. Evans, A. Goris, T. Foltynie, M. Ban, T.W. Robbins, C. Brayne, B.S. Kolachana, D.R. Weinberger, S.J. Sawcer, R.A. Barker, The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort, *Brain.* 132 (2009) 2958–2969. doi:10.1093/brain/awp245.
- [7] M. Broeders, R.M.A. De Bie, D.C. Velseboer, J.D. Speelman, D. Muslimovic, B. Schmand, Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease, *Neurology.* 81 (2013). doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86.

- [8] P. de la Riva, K. Smith, S.X. Xie, D. Weintraub, Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease, *Neurology*. 83 (2014) 1096–1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801.
- [9] H. Hall, S. Reyes, N. Landeck, C. Bye, G. Leanza, K. Double, L. Thompson, G. Halliday, D. Kirik, Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease, *Brain*. 137 (2014) 2493–2508. doi:10.1093/brain/awu193.
- [10] N. Setó-Salvia, J. Clarimón, J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, O. Combarros, J.I. Mateo, D. Regaña, M. Martínez-Corral, M. Marquié, D. Alcolea, M. Suárez-Calvet, L. Molina-Porcel, O. Dols, T. Gómez-Isla, R. Blesa, A. Lleó, J. Kulisevsky, Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes., *Arch. Neurol.* 68 (2011) 359–364. doi:10.1001/archneurol.2011.17.
- [11] D. Aarsland, K. Bronnick, C. Williams-Gray, D. Weintraub, K. Marder, J. Kulisevsky, D. Burn, P. Barone, J. Pagonabarraga, L. Allcock, G. Santangelo, T. Foltynie, C. Janvin, J.P. Larsen, R.A. Barker, M. Emre, Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis, *Neurology*. 75 (2010) 1062–1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
- [12] I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Troster, B.A. Schmand, D. Weintraub, R.C. Petersen, B. Mollenhauer, C.H. Adler, K. Marder, C.H. Williams-Gray, D. Aarsland, J. Kulisevsky, M.C. Rodriguez-Oroz, D.J. Burn, R.A. Barker, M. Emre, Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines, *Mov Disord.* 27 (2012) 349–356. doi:10.1002/mds.24893.
- [13] D. Weintraub, T. Simuni, C. Caspell-Garcia, C. Coffey, S. Lasch, A. Siderowf, D. Aarsland, P. Barone, D. Burn, L.M. Chahine, J. Eberling, A.J. Espay, E.D. Foster, J.B. Leverenz, I. Litvan, I. Richard, M.D. Troyer, K.A. Hawkins, Parkinson's Progression Markers Initiative, Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 919–927. doi:10.1002/mds.26170.
- [14] D. Aarsland, K. Brønnick, J.P. Larsen, O.B. Tysnes, G. Alves, Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study, *Neurology*. 72 (2009) 1121–1126. doi:10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb.
- [15] K.F. Pedersen, J.P. Larsen, O.-B. Tysnes, G. Alves, Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 580. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110.
- [16] K. Pigott, J. Rick, S.X. Xie, H. Hurtig, A. Chen-Plotkin, J.E. Duda, J.F. Morley, L.M. Chahine, N. Dahodwala, R.S. Akhtar, A. Siderowf, J.Q. Trojanowski, D. Weintraub, Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease., *Neurology*. 85 (2015) 1276–82. doi:10.1212/WNL.0000000000002001.
- [17] J. Kulisevsky, R. Fernández de Bobadilla, J. Pagonabarraga, S. Martínez-Horta, A. Campolongo, C. García-Sánchez, B. Pascual-Sedano, R. Ribosa-Nogué, C. Villa-Bonomo, Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale., *Parkinsonism Relat. Disord.* 19 (2013) 812–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773412>.

- [18] R.A. Lawson, A.J. Yarnall, G.W. Duncan, D.P. Breen, T.K. Khoo, C.H. Williams-Gray, R.A. Barker, D. Collerton, J.-P. Taylor, D.J. Burn, ICICLE-PD study group, Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention, *Parkinsonism Relat. Disord.* 27 (2016) 47–53. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.04.009.
- [19] H.-F. Wang, J.-T. Yu, S.-W. Tang, T. Jiang, C.-C. Tan, X.-F. Meng, C. Wang, M.-S. Tan, L. Tan, Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 86 (2015) 135–143. doi:10.1136/jnnp-2014-307659.
- [20] J. Eberling, L. Vincent, J.G. Goldman, D. Weintraub, J. Kulisevsky, C. Marras, G. Stebbins, K. Kiebertz, Therapeutic Development Paths for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Report of a Regulatory Roundtable, *J Park. Dis.* (2014). doi:10.3233/JPD-140385.
- [21] E. Mamikonyan, S.X. Xie, E. Melvin, D. Weintraub, Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study, *Mov. Disord.* 30 (2015) 912–918. doi:10.1002/mds.26236.
- [22] J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, G. Llebaria, C. García-Sánchez, B. Pascual-Sedano, A. Gironell, Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 23 (2008) 998–1005. doi:10.1002/mds.22007.
- [23] R. Fernández de Bobadilla, J. Pagonabarraga, S. Martínez-Horta, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, J. Kulisevsky, Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment., *Mov. Disord.* 28 (2013) 1376–83. doi:10.1002/mds.25568.
- [24] A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini, D. Berg, B.R. Bloem, V. Bonifati, D. Brooks, D.J. Burn, C. Colosimo, A. Fanciulli, J. Ferreira, T. Gasser, F. Grandas, P. Kanovsky, V. Kostic, J. Kulisevsky, W. Oertel, W. Poewe, J.-P. Reese, M. Relja, E. Ruzicka, A. Schrag, K. Seppi, P. Taba, M. Vidailhet, EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.* 20 (2013) 16–34. doi:10.1111/ene.12022.
- [25] C. Marras, A.I. Troster, J. Kulisevsky, G.T. Stebbins, The tools of the trade: a state of the art "How to Assess Cognition" in the patient with Parkinson's disease, *Mov Disord.* 29 (2014) 584–596. doi:10.1002/mds.25874.
- [26] R.H.B. Benedict, D.J. Zgaljardic, Practice Effects During Repeated Administrations of Memory Tests With and Without Alternate Forms, *J. Clin. Exp. Neuropsychol. (Neuropsychology, Dev. Cogn. Sect. A).* 20 (1998) 339–352. doi:10.1076/jcen.20.3.339.822.
- [27] M. Emre, D. Aarsland, R. Brown, D.J. Burn, C. Duyckaerts, Y. Mizuno, G.A. Broe, J. Cummings, D.W. Dickson, S. Gauthier, J. Goldman, C. Goetz, A. Korczyn, A. Lees, R. Levy, I. Litvan, I. McKeith, W. Olanow, W. Poewe, N. Quinn, C. Sampaio, E. Tolosa, B. Dubois, Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease., *Mov. Disord.* 22 (2007) 1689–1707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507.
- [28] G. Santangelo, C. Vitale, M. Picillo, M. Moccia, S. Cuoco, K. Longo, D. Pezzella, A. di Grazia, R. Erro, M.T. Pellecchia, M. Amboni, L. Trojano, P. Barone, Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (2015) 1219–26. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.024.

[29] A.S. Costa, B. Fimm, P. Friesen, H. Soundjock, C. Rottschy, T. Gross, F. Eitner, A. Reich, J.B. Schulz, Z.S. Nasreddine, K. Reetz, Alternate-Form Reliability of the Montreal Cognitive Assessment Screening Test in a Clinical Setting, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 33 (2012) 379–384. doi:10.1159/000340006.

[30] K.S. Schmidt, P.J. Mattis, J. Adams, P. Nestor, Alternate-form reliability of the Dementia Rating Scale-2, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 20 (2005) 435–441. doi:10.1016/j.acn.2004.09.011.

**ANEXO 2.**

PARKINSON DISEASE – COGNITIVE RATING SCALE



## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

### 1. MEMORIA VERBAL DE FIJACIÓN

**Instrucciones:** Se pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en las tarjetas que se le irán mostrando. Se le explica que al terminar deberá nombrar todas las palabras que recuerde y que esta operación se realizará tres veces.

No está permitido dar ningún tipo de pista que facilite el recuerdo de las palabras ni *feedback* alguno cuando se vayan diciendo las palabras.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra recordada en el 3er ensayo. Si el número máximo de palabras se ha obtenido en el 1º o 2º ensayo, se puntuará el intento en que se haya producido un mayor recuerdo. (0-12)

Ensayo 1	Recuerdo	Ensayo 2	Recuerdo	Ensayo 3	Recuerdo
SEMÁFORO		ESTRELLA		LEÓN	
SEDA		CORBATA		ESTRELLA	
ARENA		PERFUME		BICICLETA	
PESTAÑA		SEMÁFORO		ARROZ	
ARROZ		ANILLO		PIZARRA	
CORBATA		ARROZ		SEMÁFORO	
PIZARRA		PESTAÑA		ARENA	
BICICLETA		SEDA		CORBATA	
ESTRELLA		PIZARRA		ANILLO	
LEÓN		ARENA		PERFUME	
ANILLO		BICICLETA		PESTAÑA	
PERFUME		LEÓN		SEDA	
<b>TOTAL</b>		<b>TOTAL</b>		<b>TOTAL</b>	

### 2. DENOMINACIÓN POR CONFRONTACIÓN.

**Instrucciones:** Se le pide al sujeto que nombre los dibujos que se muestran en 20 tarjetas consecutivas. No se limita el tiempo de respuesta, y las tarjetas se administran una sola vez. No se administran al sujeto pistas semánticas ni fonéticas. Sin embargo, cuando los dibujos están integrados en su contexto (biberón, hebilla, crin, anzuelo, cascabel, pezuña), el explorador debe indicar la parte del dibujo a denominar.

**Puntuación:** Un punto por cada dibujo correctamente designado. (0-20)

	Sí	No		Sí	No
BABERO	1	0	HEBILLA	1	0
VELA	1	0	ANZUELO	1	0
CEREZA	1	0	CRIN	1	0
TABURETE	1	0	DESTORNILLADOR	1	0
ANCLA	1	0	BIOMBO	1	0
TORTUGA	1	0	IMPERDIBLE	1	0
COMETA	1	0	CASCABEL	1	0
PECERA	1	0	PEZUÑA	1	0
BOMBILLA	1	0	EXTINTOR	1	0
GUIARRA	1	0	PESTILLO	1	0
<b>TOTAL</b>					



### 3. ATENCIÓN MANTENIDA

**Instrucciones:** Mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio se realiza completo.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las series de ejemplos no puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
2 LT (EJEMPLO)	2 letras	
8 A 9 (EJEMPLO)	1 letra	
2 P 6 5 4	1 letra	
3 A 6 K L	3 letras	
B 9 0 4 LT	3 letras	
3 C P 5 7 3	2 letras	
3 9 5 L 4 Z A	3 letras	
i 1 A S Q 4 1	4 letras	
7 5 D A 4 T B 2	4 letras	
9 6 8 4 3 7 L C	2 letras	
Z 4 9 A T D 3 8 4	4 letras	
9 5 M D 4 S C 3 E	5 letras	
<b>TOTAL</b>		

### 4. WORKING MEMORY

**Instrucciones:** El examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetir las pero cambiando el orden, diciendo en primer lugar los números y después las letras. No es necesario ordenar los números de forma ascendente ni las letras en orden alfabético.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio finaliza cuando se fallan las dos series de un mismo bloque.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las series de ejemplos no puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
L 2 T (EJEMPLO)	2 LT / 2 TL	
8 A 9 (EJEMPLO)	8 9 A / 9 8 A	
M 3	3 M	
7 P	7 P	
G 8 M	8 G M	
9 i 6	6 9 i	
T 0 4 A	0 4 A T	
7 V 6 J	6 7 J V	
M 6 4 N i	4 6 i M N	
3 5 S G C	3 5 C G S	
1 R 9 V B 3	1 3 9 B R V	
M 2 7 4 Z 9	2 4 7 9 M Z	
<b>TOTAL</b>		

**5. DIBUJO DE UN RELOJ**

**Instrucciones:** el paciente debe dibujar un reloj marcando las 10:25 en el reverso de la hoja.

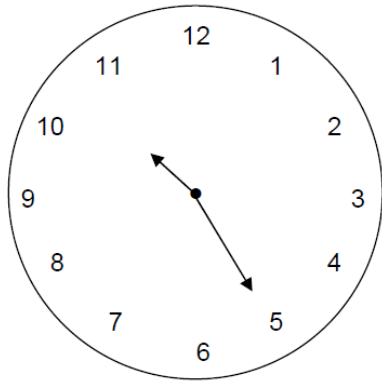
**Puntuación:** un punto por cada ítem realizado correctamente. (0-10)

---

## 6. COPIA DE UN RELOJ

**Instrucciones:** Se muestra al paciente el dibujo de un reloj y se le pide que lo copie.

**Puntuación:** Un punto por cada ítem realizado correctamente. (0-10)



	Dibujo		Copia	
	Sí	No	Sí	No
El dibujo parece un reloj.				
El reloj no está dividido por líneas y sectores.				
Disposición simétrica de los números.				
Sólo están escritos los números del 1 al 12.				
Las secuencia de las horas es correcta.				
Sólo hay dos manecillas dibujadas.				
Manecillas representadas como flechas.				
La manecilla de las horas es más corta. Hora correcta.				
No hay palabras escritas.				
El número "25" no está escrito dentro del reloj.				
<b>Total</b>				

## 7. MEMORIA VERBAL DIFERIDA

**Instrucciones:** Se pide al paciente que nombre todas aquellas palabras que recuerde del primer ejercicio.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra recordada. (0-12)

Palabras recordadas	SI	NO
SEMÁFORO	1	0
SEDA	1	0
ARENA	1	0
PESTAÑA	1	0
ARROZ	1	0
CORBATA	1	0
PIZARRA	1	0
BICICLETA	1	0
ESTRELLA	1	0
LEÓN	1	0
ANILLO	1	0
PERFUME	1	0
<b>TOTAL</b>		

## 8. FLUENCIA VERBAL ALTERNANTE

**Instrucciones:** durante 60 segundos el paciente debe decir palabras que empiecen por la letra “S” y “prendas de vestir” de forma alternante. Los nombres propios no se aceptan.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra nombrada correctamente siguiendo la alternancia correcta hasta un máximo de 20 puntos. Si se alcanzan los 20 puntos antes del tiempo establecido se dará la prueba por terminada. (0-20)

**Ejemplos para el examinador:**

- Sofá / Camiseta / Sello (3 puntos)
- Sofá / Camiseta / Pantalón / Sello (3 puntos)
- Sofá / Camiseta / Pantalón / Sello / Jersey (4 puntos)
- Sofá / Camiseta / Sello/ Sueño / Pantalón (4 puntos)

1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	19.
10.	20.
<b>TOTAL</b>	

## 9. FLUENCIA ACCIÓN

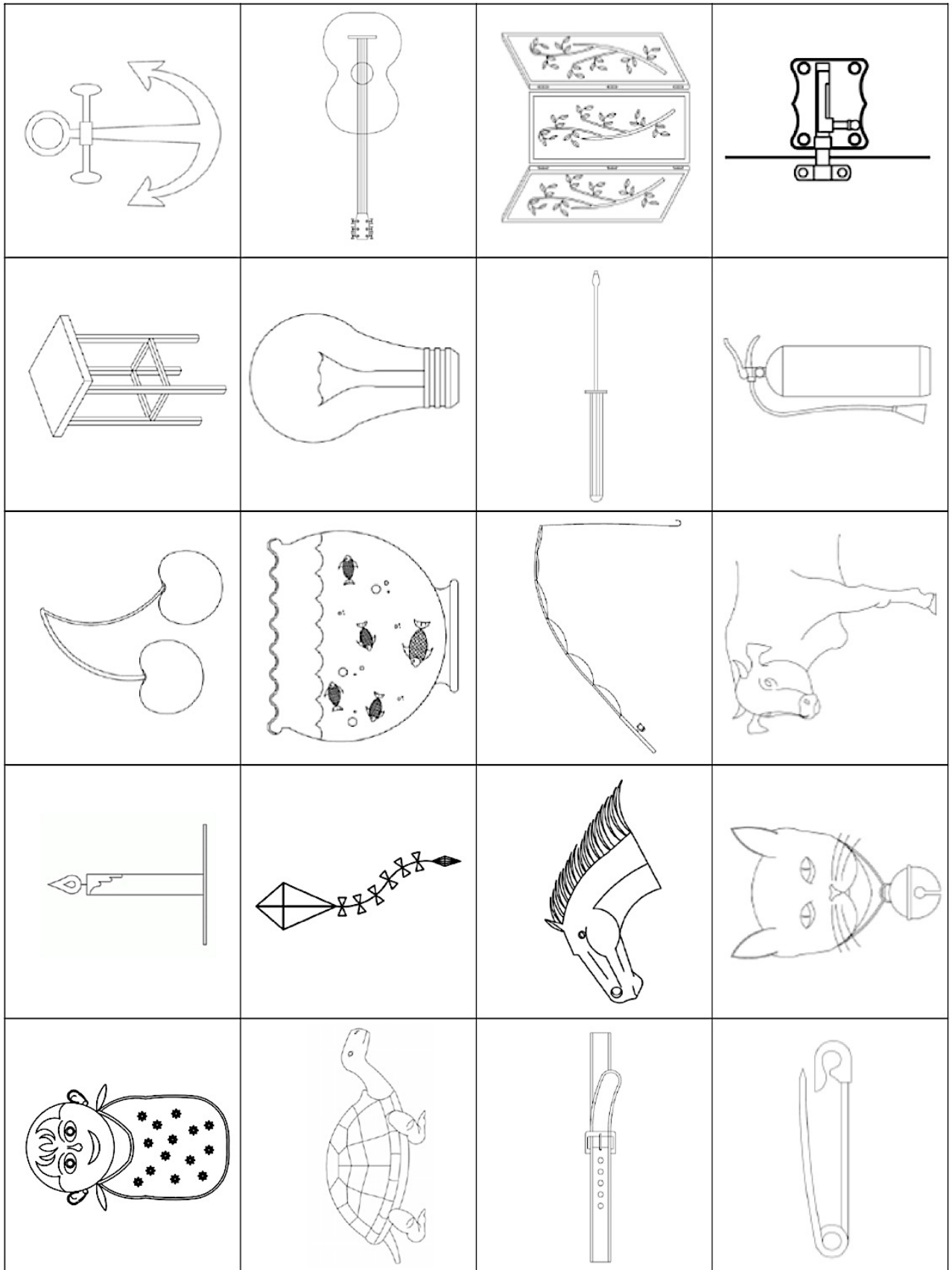
**Instrucciones:** Durante 60 segundos el paciente debe decir cosas que la gente puede hacer (acciones, verbos). Las acciones deben nombrarse como una sola palabra, en todo caso no son válidas diferentes acciones constituidas por un mismo verbo (ej. jugar a fútbol, jugar a tenis...)

**Puntuación:** Un punto por cada palabra nombrada correctamente hasta un máximo de 30 puntos. Si se alcanzan los 30 puntos antes del tiempo establecido se dará la prueba por terminada. (0-30)

1.	11.	21.
2.	12.	22.
3.	13.	23.
4.	14.	24.
5.	15.	25.
6.	16.	26.
7.	17.	27.
8.	18.	28.
9.	19.	29.
10.	20.	30.
<b>TOTAL</b>		

**PUNTUACIONES**

ITEM	Puntuación
1. MEMORIA VERBAL DE FIJACIÓN	/12
2. DENOMINACIÓN	/20
3. ATENCIÓN MANTENIDA	/10
4. WORKING MEMORY	/10
5. DIBUJO ESPONTÁNEO DE UN RELOJ	/10
6. COPIA DE UN RELOJ	/10
7. MEMORIA VERBAL DIFERIDA	/12
8. FLUENCIA VERBAL ALTERNANTE	/20
9. FLUENCIA VERBAL DE ACCIÓN	/30
<b>FRONTO-SUBCORTICAL</b>	<b>/114</b>
<b>POSTERIOR-CORTICAL</b>	<b>/30</b>
<b>TOTAL</b>	<b>/144</b>



**ANEXO 3.**

**PARKINSON DISEASE – COGNITIVE FUNCTIONAL RATING SCALE**





## ESCALA FUNCIONAL COGNITIVA PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (PD-CFRS)

Al iniciar la administración del cuestionario el evaluador debe introducir el sentido en el que van dirigidas las preguntas mediante la siguiente frase:

**“Para contestar a las siguientes preguntas hemos de evitar pensar en la afectación motora y centrarnos en cómo las dificultades cognitivas (falta de atención, de memoria, enlentecimiento mental,...) han afectado a nuestro día a día durante las últimas dos semanas”.**

Contestado por:  Paciente  
 Acompañante \_\_\_\_\_ (parentesco)

Ítems	Puntuación*			
1. ¿Tiene dificultades para manejar el dinero? P.ej: comprobar el cambio, calcular el dinero que necesita para comprar, etc,...	0	1	2	8
2. ¿Tiene dificultades para llevar las cuentas de la casa? P.ej: controlar sus finanzas, cuentas corrientes, la libreta del banco, etc,...	0	1	2	8
3. ¿Tiene dificultades para planificar u organizar sus vacaciones, o los encuentros con sus familiares o amigos?	0	1	2	8
4. ¿Tiene dificultades para controlar su correspondencia, visitas médicas, facturas/recibos?	0	1	2	8
5. ¿Tiene dificultades para controlar a qué horas y qué dosis de medicamentos tiene que tomar?	0	1	2	8
6. ¿Tiene dificultades para organizar sus actividades diarias?	0	1	2	8
7. ¿Tiene dificultades para entender el manejo de los electrodomésticos o los aparatos electrónicos de su casa?	0	1	2	8
8. ¿Tiene dificultades para saber la combinación que ha de coger para viajar en transporte público?	0	1	2	8
9. ¿Tiene dificultades para solucionar problemas imprevistos o inesperados?	0	1	2	8
10. ¿Tiene dificultades para explicar lo que quiere decir?	0	1	2	8
11. ¿Tiene dificultades para entender lo que lee: libros, revistas, el periódico?	0	1	2	8
12. ¿Tiene dificultades para entender el funcionamiento del teléfono móvil?	0	1	2	8
0: No. 1: Algunas veces. 2: Muchas veces. 8: Nunca se ha realizado esa actividad en el pasado.	Total: _____ (0-24)			

\* Para obtener la puntuación total se ha de calcular la media de todos los ítems puntuados de 0 a 2 y transformarla al valor entero (0-1-2) más cercano (ej. 1.52=2). El valor obtenido ha de sustituir a todos aquellos ítems contestados con 8. La puntuación total será igual al valor de la suma de los 12 ítems una vez corregidos los 8.



**ANEXO 4.**

PARKINSON DISEASE – COGNITIVE RATING SCALE (VERSIÓN ALTERNATIVA)



**PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE – ALTERNATIVE (PD-CRS-AV)**

**1. MEMORIA VERBAL DE FIJACIÓN**

**Instrucciones:** Se pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en las tarjetas que se le irán mostrando. Se le explica que al terminar deberá nombrar todas las palabras que recuerde y que esta operación se realizará tres veces.  
No está permitido dar ningún tipo de pista que facilite el recuerdo de las palabras ni *feedback* alguno cuando se vayan diciendo las palabras.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra recordada en el 3er ensayo. Si el número máximo de palabras se ha obtenido en el 1º o 2º ensayo, se puntuará el intento en que se haya producido un mayor recuerdo. (0-12)

Ensayo 1	Recuerdo	Ensayo 2	Recuerdo	Ensayo 3	Recuerdo
LINTERNA		PLANETA		LOBO	
TERCIOPELO		CHALECO		ARMARIO	
PLANETA		CREMA		PATINES	
CEJA		LINTERNA		MAÍZ	
MAÍZ		PULSERA		CUEVA	
CHALECO		CUEVA		LINTERNA	
ARMARIO		CEJA		PLANETA	
PATINES		TERCIOPELO		CHALECO	
CUEVA		MAÍZ		PULSERA	
LOBO		ARMARIO		CREMA	
PULSERA		PATINES		CEJA	
CREMA		LOBO		TERCIOPELO	
<b>TOTAL</b>		<b>TOTAL</b>		<b>TOTAL</b>	

**2. DENOMINACIÓN POR CONFRONTACIÓN.**

**Instrucciones:** Se le pide al sujeto que nombre los dibujos que se muestran en 20 tarjetas consecutivas. No se limita el tiempo de respuesta, y las tarjetas se administran una sola vez. No se administran al sujeto pistas semánticas ni fonéticas. Sin embargo, cuando los dibujos están integrados en su contexto (garras, herradura, polea, bisagra,...) el explorador debe indicar la parte del dibujo a denominar.

**Puntuación:** Un punto por cada dibujo correctamente designado. (0-20)

	Sí	No		Sí	No
CEPILLO	1	0	POLEA	1	0
LAMPARA	1	0	COLMILLOS	1	0
FRESAS	1	0	NIDO	1	0
PINZA	1	0	SACACORCHOS	1	0
CREMALLERA	1	0	HERRADURA	1	0
TIBURÓN	1	0	CHINCHETA	1	0
TRICICLO	1	0	PANDERETA	1	0
JARRA	1	0	GARRAS	1	0
TROMPETA	1	0	SACAPUNTAS	1	0
CALCULADORA	1	0	BISAGRA	1	0
<b>TOTAL</b>					

### 3. ATENCIÓN MANTENIDA

**Instrucciones:** Mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio se realiza completo.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
2 L T (EJEMPLO)	2 letras	
8 A 9 (EJEMPLO)	1 letra	
4 A 5 2 6	1 letra	
9 B 7 P T	3 letras	
L 6 4 5 P X	3 letras	
3 A F 6 9 2	2 letras	
4 8 3 M 7 S D	3 letras	
A 2 B T N 3 8	4 letras	
7 B D 9 2 L T 4	4 letras	
3 5 7 8 1 9 C P	2 letras	
N 3 7 P F J 2 9 6	4 letras	
4 7 K N 3 P B 2 S	5 letras	
<b>TOTAL</b>		

### 4. WORKING MEMORY

**Instrucciones:** El examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetirlos pero cambiando el orden, diciendo en primer lugar los números y después las letras. No es necesario ordenar los números de forma ascendente ni las letras en orden alfabético.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio finaliza cuando se fallan las dos series de un mismo bloque.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
T 4 A (EJEMPLO)	4 A T / 4 T A	
9 D 6 (EJEMPLO)	9 6 D / 6 9 D	
P 3	3 P	
5 B	5 B	
M 7 D	7 M D	
3 Z 5	3 5 Z	
D 7 9 A	7 9 D A	
6 F 9 J	6 9 F J	
N 7 5 D P	7 5 N D P	
9 7 G E A	9 7 G E A	
2 T 9 B N 4	2 9 4 T B N	
S 3 9 2 B 6	3 9 2 6 S B	
<b>TOTAL</b>		

### 3. ATENCIÓN MANTENIDA

**Instrucciones:** Mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio se realiza completo.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
2 L T (EJEMPLO)	2 letras	
8 A 9 (EJEMPLO)	1 letra	
4 A 5 2 6	1 letra	
9 B 7 P T	3 letras	
L 6 4 5 P X	3 letras	
3 A F 6 9 2	2 letras	
4 8 3 M 7 S D	3 letras	
A 2 B T N 3 8	4 letras	
7 B D 9 2 L T 4	4 letras	
3 5 7 8 1 9 C P	2 letras	
N 3 7 P F J 2 9 6	4 letras	
4 7 K N 3 P B 2 S	5 letras	
<b>TOTAL</b>		

### 4. WORKING MEMORY

**Instrucciones:** El examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetir las pero cambiando el orden, diciendo en primer lugar los números y después las letras. No es necesario ordenar los números de forma ascendente ni las letras en orden alfabético.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio finaliza cuando se fallan las dos series de un mismo bloque.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
T 4 A (EJEMPLO)	4 A T / 4 T A	
9 D 6 (EJEMPLO)	9 6 D / 6 9 D	
P 3	3 P	
5 B	5 B	
M 7 D	7 M D	
3 Z 5	3 5 Z	
D 7 9 A	7 9 D A	
6 F 9 J	6 9 F J	
N 7 5 D P	7 5 N D P	
9 7 G E A	9 7 G E A	
2 T 9 B N 4	2 9 4 T B N	
S 3 9 2 B 6	3 9 2 6 S B	
<b>TOTAL</b>		



### 3. ATENCIÓN MANTENIDA

**Instrucciones:** Mientras el examinador lee una serie de números y letras, el sujeto debe ir contando el número de letras nombradas.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio se realiza completo.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
2 L T (EJEMPLO)	2 letras	
8 A 9 (EJEMPLO)	1 letra	
4 A 5 2 6	1 letra	
9 B 7 P T	3 letras	
L 6 4 5 P X	3 letras	
3 A F 6 9 2	2 letras	
4 8 3 M 7 S D	3 letras	
A 2 B T N 3 8	4 letras	
7 B D 9 2 L T 4	4 letras	
3 5 7 8 1 9 C P	2 letras	
N 3 7 P F J 2 9 6	4 letras	
4 7 K N 3 P B 2 S	5 letras	
<b>TOTAL</b>		

### 4. WORKING MEMORY

**Instrucciones:** El examinador lee 10 series de números y letras. El sujeto debe repetirlos pero cambiando el orden, diciendo en primer lugar los números y después las letras. No es necesario ordenar los números de forma ascendente ni las letras en orden alfabético.

**Fin del ejercicio:** El ejercicio finaliza cuando se fallan las dos series de un mismo bloque.

**Puntuación:** Un punto por cada serie realizada correctamente. Las dos primeras series son ejemplos y no se puntúan. (0-10)

	Respuestas correctas	
T 4 A (EJEMPLO)	4 A T / 4 T A	
9 D 6 (EJEMPLO)	9 6 D / 6 9 D	
P 3	3 P	
5 B	5 B	
M 7 D	7 M D	
3 Z 5	3 5 Z	
D 7 9 A	7 9 D A	
6 F 9 J	6 9 F J	
N 7 5 D P	7 5 N D P	
9 7 G E A	9 7 G E A	
2 T 9 B N 4	2 9 4 T B N	
S 3 9 2 B 6	3 9 2 6 S B	
<b>TOTAL</b>		

**5. DIBUJO DE UN RELOJ**

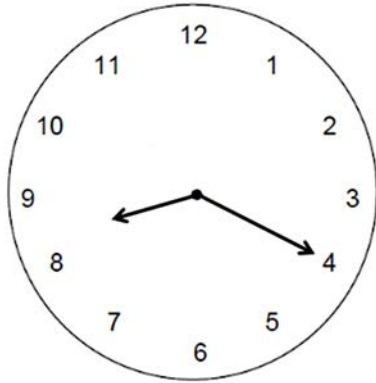
**Instrucciones:** el paciente debe dibujar un reloj marcando las 8:20 en el reverso de la hoja.

**Puntuación:** un punto por cada ítem realizado correctamente. (0-10)

**6. COPIA DE UN RELOJ**

**Instrucciones:** Se muestra al paciente el dibujo de un reloj y se le pide que lo copie.

**Puntuación:** Un punto por cada ítem realizado correctamente. (0-10)



	Dibujo		Copia	
	Sí	No	Sí	No
El dibujo parece un reloj.				
El reloj no está dividido por líneas y sectores.				
Disposición simétrica de los números.				
Sólo están escritos los números del 1 al 12.				
Las secuencia de las horas es correcta.				
Sólo hay dos manecillas dibujadas.				
Manecillas representadas como flechas.				
La manecilla de las horas es más corta. Hora correcta.				
No hay palabras escritas.				
El número "20" no está escrito dentro del reloj.				
<b>Total</b>				

## 7. MEMORIA VERBAL DIFERIDA

**Instrucciones:** Se pide al paciente que nombre todas aquellas palabras que recuerde del primer ejercicio.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra recordada. (0-12)

Palabras recordadas	SI	NO
LINTERNA	1	0
TERCIOPELO	1	0
PLANETA	1	0
CEJA	1	0
MAIZ	1	0
CHALECO	1	0
ARMARIO	1	0
PATINES	1	0
CUEVA	1	0
LOBO	1	0
PULSERA	1	0
CREMA	1	0
<b>TOTAL</b>		

## 8. FLUENCIA VERBAL ALTERNANTE

**Instrucciones:** durante 60 segundos el paciente debe decir palabras que empiecen por la letra “F” y “muebles” de forma alternante. Los nombres propios no se aceptan.

**Puntuación:** Un punto por cada palabra nombrada correctamente siguiendo la alternancia correcta hasta un máximo de 20 puntos. Si se alcanzan los 20 puntos antes del tiempo establecido se dará la prueba por terminada. (0-20)

**Ejemplos para el examinador:**

- Flauta / Mesa / Fuerte (3 puntos)
- Flauta / Mesa / Silla / Fuente (3 puntos)
- Flauta / Mesa / Silla / Fuente / Armario (4 puntos)
- Flauta / Mesa / Fuente / Fiesta / Silla (4 puntos)

1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	19.
10.	20.
<b>TOTAL</b>	

## 9. FLUENCIA ACCIÓN

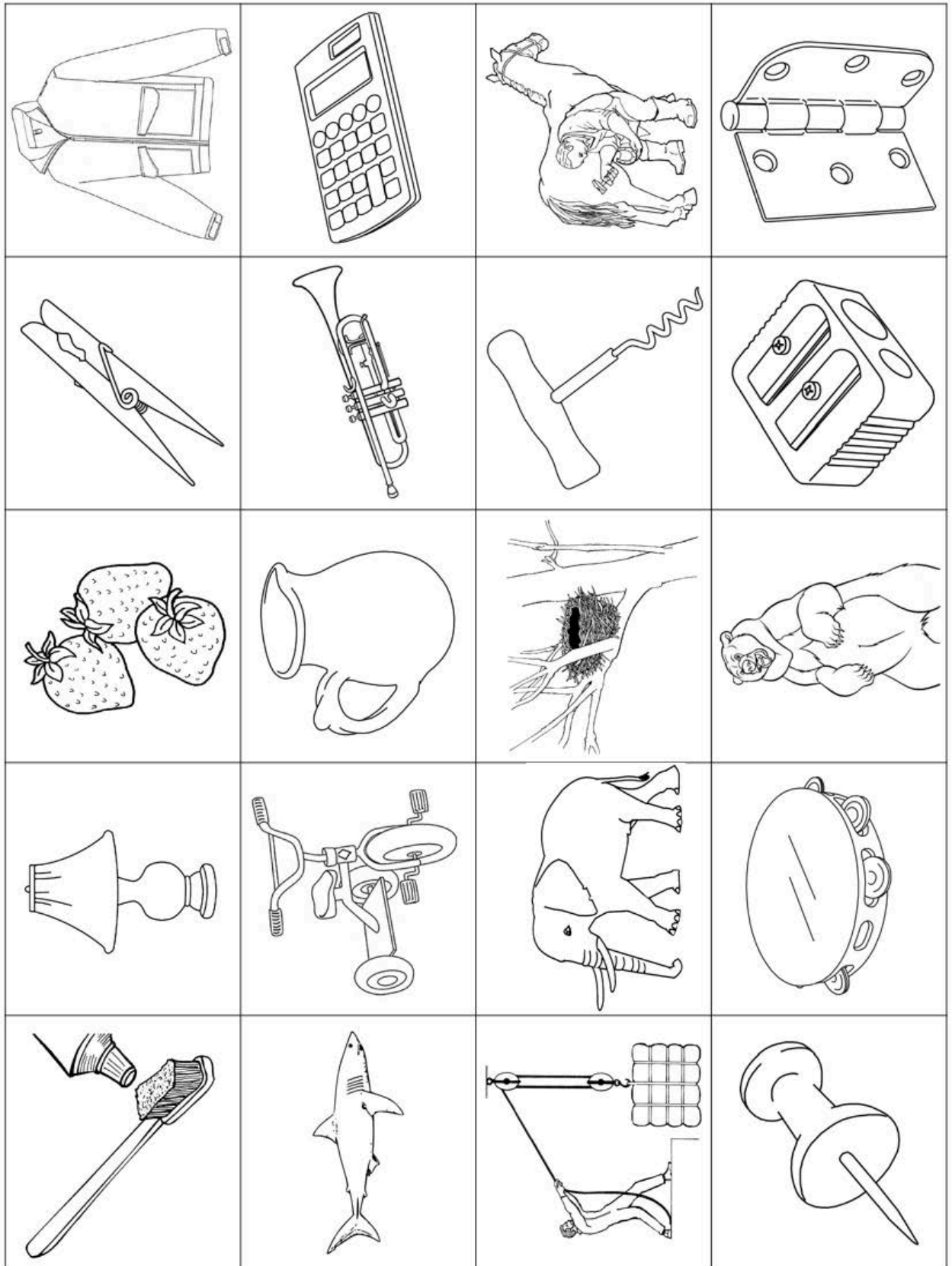
**Instrucciones:** Durante 60 segundos el paciente debe decir cosas que la gente puede hacer (acciones, verbos). Las acciones deben nombrarse como una sola palabra, en todo caso no son válidas diferentes acciones constituidas por un mismo verbo (ej. jugar a fútbol, jugar a tenis...)

**Puntuación:** Un punto por cada palabra nombrada correctamente hasta un máximo de 30 puntos. Si se alcanzan los 30 puntos antes del tiempo establecido se dará la prueba por terminada. (0-30)

1.	11.	21.
2.	12.	22.
3.	13.	23.
4.	14.	24.
5.	15.	25.
6.	16.	26.
7.	17.	27.
8.	18.	28.
9.	19.	29.
10.	20.	30.
<b>TOTAL</b>		

**PUNTUACIONES**

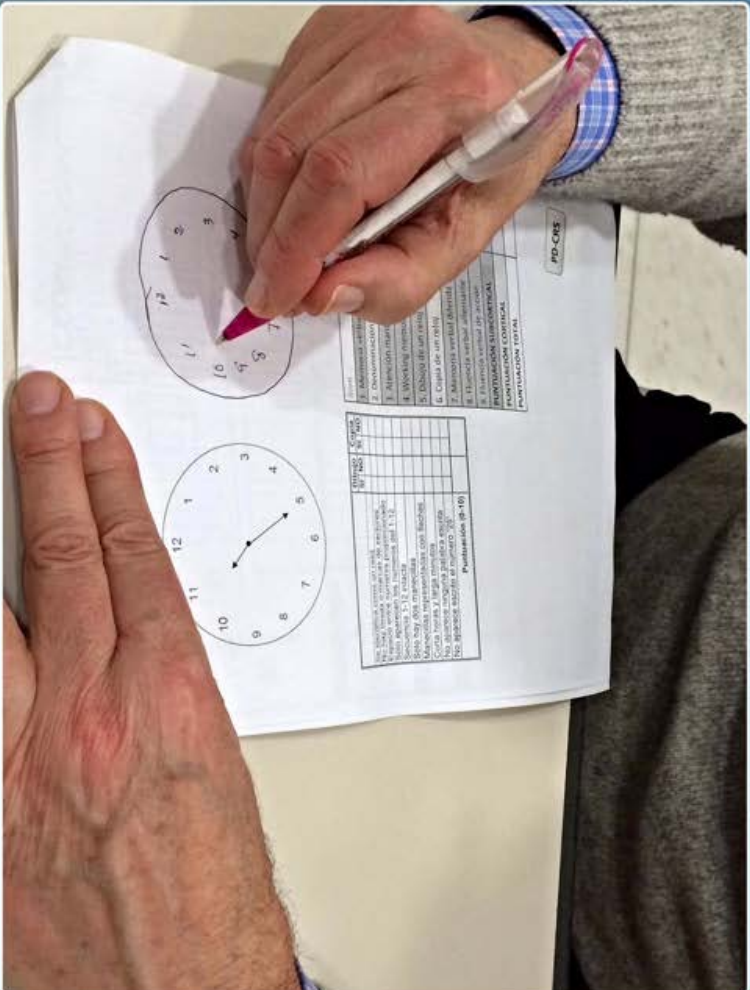
ITEM	Puntuación
1. MEMORIA VERBAL DE FIJACIÓN	/12
2. DENOMINACIÓN	/20
3. ATENCIÓN MANTENIDA	/10
4. WORKING MEMORY	/10
5. DIBUJO ESPONTÁNEO DE UN RELOJ	/10
6. COPIA DE UN RELOJ	/10
7. MEMORIA VERBAL DIFERIDA	/12
8. FLUENCIA VERBAL ALTERNANTE	/20
9. FLUENCIA VERBAL DE ACCIÓN	/30
<b>FRONTO-SUBCORTICAL</b>	<b>/114</b>
<b>POSTERIOR-CORTICAL</b>	<b>/30</b>
<b>TOTAL</b>	<b>/144</b>











Movement Scales is the platform where you can obtain the materials, trainings and other services on neuropsychological scales specifically designed to assess the performance of subjects with movement disorders.

[CONTACT](#)

[PD-CFRS](#)

[PD-CRS](#)

