

Programa de doctorado en Medicina Interna

Departamento de Medicina

**Comportamiento de la escala Parkinson´s Disease – Cognitive
Rating Scale (PD – CRS) en patologías diferentes a la
enfermedad de Parkinson**

Tesis doctoral presentada por Eva Ruzafa Valiente para optar al grado de
Doctor

Barcelona, 2015

Trabajo realizado bajo la dirección del Dr. Jaime Kulisevsky Bojarski y de la
Dra. Carmen García – Sánchez y con la tutorización del Dr. Josep M^a Grau
Veciana

Tesis adscrita al departamento de Medicina de la facultad de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Jaime Kulisevsky Bojarski

Director

Dra. Carmen García – Sánchez

Directora

Dr. Josep M^a Grau Veciana

Tutor

Eva Ruzafa Valiente

Doctorando

A mi madre

Por ser un ejemplo de fortaleza, valentía y autosuperación

A mi marido Josep

Por su amor, paciencia y comprensión en este largo camino

A mis hijos, Biel y Claudia

Por ser lo más extraordinario y maravilloso que la vida me ha concedido

AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento es para el Dr. Jaime Kulisevsky por su genialidad, su continua dedicación a la profesión y al avance de la ciencia con sus brillantes e innovadoras ideas. Por su humildad en la transmisión de sus conocimientos. Por su incondicional ayuda a los que como yo intentamos aprender de un gran maestro como es él. Gracias Dr. Kulisevsky por haberme ayudado y apoyado en todo momento en este largo camino.

Mi más profundo agradecimiento es también para la Dra. Carmen García por haber estado siempre a mi lado, durante toda la trayectoria de la especialidad. Por sus interminables buenos y acertados consejos. Por sus conocimientos y la generosidad de compartirlos con aquellos que en un momento de nuestras vidas decidimos dedicarnos a estudiar el cerebro.

Quería agradecerle a M^a Concepción García su incansable colaboración en la recogida de datos, en la elaboración de los artículos, en la búsqueda bibliográfica, etc. Por haber demostrado estar siempre en disposición de hacer todo lo que se requería y haber estado siempre a mi lado desde el inicio de la tesis.

Mi más sincero agradecimiento a Ignasi Gich por su contribución en el análisis de los datos, su amabilidad y disposición en todo momento.

La contribución en la recogida de datos y en el reclutamiento de pacientes de Natalia Vilamajó y Xavier Borrell y de la colaboración del equipo de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de la Santa Creu i Sant

Pau, en especial de Ramón Fernández de Bobadilla que sin ellos este proyecto no hubiese sido posible.

Agradecer al equipo de dirección asistencial y médico del Hospital Socio - sanitario Parc Sanitari Pere Virgili por haberme concedido la posibilidad de compaginar la tesis doctoral con la praxis clínica diaria. También a todos los pacientes que amablemente han participado en el estudio.

Mi más profundo agradecimiento a mi familia y amigos que con su amor, apoyo y ayuda han contribuido a que este largo camino se haya hecho más fácil y llevadero. Y en especial a mi *Madre* por ser un ejemplo a seguir de valentía y fortaleza. Por ser un ser admirable capaz de ir superando día a día las dificultades que conlleva una larga enfermedad con el mejor ánimo y la más tierna sonrisa. Por ser mi fuente de inspiración en toda mi trayectoria profesional, académica y personal.

ÍNDICE

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Características clínicas y neuropsicológicas de deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascul ar y Deterioro Cognitivo Leve.....	13
1.1.1. Demencias. Epidemiología y concepto	13
1.1.2. Enfermedad de Parkinson.....	22
1.1.3. Enfermedad de Alzheimer.....	35
1.1.4. Demencia Vascul ar	47
1.1.5. Deterioro Cognitivo Leve.....	57
1.2. Comparación del perfil cognitivo y funcional en Enfermedad de Parkinson con demencia, Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascul ar.....	67
1.3. La escala Parkinson´s Disease –Cognitive Rating Scale (PD – CRS)	72
1.4. La escala Parkinson´s Disease – Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS).....	76
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
2.1. Hipótesis.....	85
2.2. Objetivos	85
III. PACIENTES Y MÉTODOS	88
3.1. Sujetos	88
3.2. Recolección de datos	90

3.3. Análisis estadístico	106
IV. RESULTADOS	109
V. DISCUSIÓN	126
VI. CONCLUSIONES GENERALES	139
VII. BIBLIOGRAFÍA	144
VIII. APÉNDICES	171
Apéndice 1: Parkinson’s Disease – Cognitive rating Scale (PD-CRS).....	171
Apéndice 2. Escala Parkinson’s Disease – Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS).....	189
Apéndice 3. Primera línea de estudio recogida en el artículo “Validity of Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale (PD – CRS) in pathologies other than Parkinson’s Disease	192
Apéndice 4: Segunda línea de estudio recogida en el artículo “The ‘Parkinson’s Disease - Cognitive Functional Rating Scale’ as a screener for functional impact of cognitive impairment across different conditions and degrees of cognitive impairment	213

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la comunidad neurocientífica, ha realizado un gran esfuerzo por identificar los diferentes tipos de demencias y cuantificar el rendimiento cognitivo, con el principal objetivo de permitir una más rápida filiación e implementación de tratamiento. Sin duda, para este cometido, se requiere de instrumentos altamente sensibles y específicos para la detección de la presencia de características cognitivas y cambios evolutivos.

Algunas de las escalas cognitivas globales que han sido diseñadas específicamente para una condición de deterioro cognitivo, que han demostrado su validez, podrían ser también válidas en la detección de deterioro cognitivo en otras demencias. Además, también podríamos disponer de escalas funcionales capaces de detectar el impacto funcional en las actividades de la vida diaria (AVD's) en diferentes condiciones de deterioro cognitivo. Esto, por un lado ofrecería valor a la escala y, también, nos permitiría agilizar el servicio ofrecido en las Unidades de Neurología y de Diagnóstico de Trastornos Cognitivos, en las que se ven numerosos pacientes que acuden con alteraciones cognitivas de diferentes etiologías, generalmente, en un tiempo más reducido del que se dispone en otros dispensarios.

A raíz de los resultados tan prometedores que se obtuvieron al analizar las características psicométricas de la escala Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD - CRS) y de la escala Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD - CFRS) en los diferentes estadios de la

enfermedad Parkinson, surge la pregunta de si estaremos ante instrumentos de evaluación del déficit novedosos y eficaces que podríamos implementar dentro de las baterías de evaluación neuropsicológica que se utilizan en este tipo de unidades, para valorar cualquier patología asociada al deterioro cognitivo en población adulta.

Para responder a esta pregunta hemos diseñado este estudio, cuyo objetivo principal es analizar las características psicométricas de la escala PD – CRS y de la escala PD - CFRS en las enfermedades neurológicas que cursan con deterioro cognitivo que acuden más frecuentemente a estas unidades de diagnóstico de trastornos cognitivos, en concreto, el deterioro cognitivo leve en enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve amnésico y multidominio y, la enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y la demencia vascular.

A pesar de que podamos validar instrumentos de valoración del déficit cognitivo y funcional es conveniente que se realicen varios estudios confirmatorios. Los resultados que vamos a exponer a lo largo de este estudio nos alientan a continuar implementando el uso de la escala PD-CRS y PD - CFRS en diferentes patologías y a seguir respondiendo nuevas preguntas que, como podremos comprobar, siguen surgiendo del estudio concienzudo de los instrumentos, cuyo motor principal es ofrecer el mejor servicio asistencial a aquellas personas que confían en nosotros.

1.1. Características clínicas y neuropsicológicas de deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular y Deterioro Cognitivo Leve

1.1.1. Demencias. Epidemiología y concepto

Una de las características más importantes del siglo XX, ha sido el envejecimiento de la población, con las profundas consecuencias tanto económicas como sociales y políticas que conlleva. La transición demográfica, no sólo se ha dado en países desarrollados, sino que en los países subdesarrollados, en los últimos tiempos, también se ha visto un crecimiento rápido de la población anciana. El envejecimiento global de la población continúa en el siglo XXI y es más prominente en los países subdesarrollados. La población mundial seguirá aumentando rápidamente y para 2045 se prevé que la población envejecida supere la población infante - juvenil (**Figura 1**).

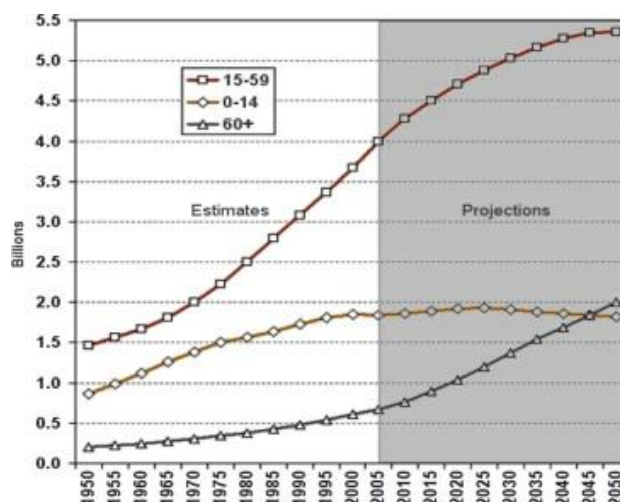


Figura 1. La población mundial por grupos de edad, 1950-2050 (American Psychiatric Association, 2000)

Como consecuencia de un envejecimiento de la población, han aumentado el número de enfermedades asociadas a la edad como son las enfermedades neurodegenerativas y, en concreto, las demencias.

La demencia, es un síndrome clínico caracterizado por un déficit adquirido y progresivo en más de un dominio cognitivo, que representa una pérdida respecto al nivel premórbido y que interfiere significativamente sobre la autonomía funcional. Así, además de los déficits cognitivos, existe una reducción funcional de la autonomía, que conlleva una dependencia de terceras personas, y que extiende los déficits sobre un entorno que ha de modificarse para atender los problemas que se presentan. Por tanto, supone un impacto muy importante, no sólo para la persona que lo padece sino también para el familiar y/o cuidadores y la sociedad.

Los criterios diagnósticos de demencia más comúnmente utilizados, han sido los establecidos por la cuarta edición del Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM –IV –TR) (American Psychiatric Association, 2000) y, actualmente según la quinta edición (American Psychiatric Association, 2014), y por los criterios establecidos por la Clasificación Internacional de Enfermedad (CIE) 10ª edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además, en el año 2011 el grupo de McKhann (McKhann et al., 2011), se reunió para revisar los criterios ya establecidos para el diagnóstico de demencia por el NINCDS – ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer´s disease and Related Disorders Association de EEUU) (McKhann G. et al., 1984) (**Tablas 1 y 2**).

Tabla 1. Criterios de demencia según el DSM – V (American Psychiatric Association, 2014)

Trastorno neurocognitivo mayor

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Trastorno neurocognitivo leve

A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de demencia según el NINCDS – ADRDA (McKhann et al., 2011)

- 1.- Interferencia en las actividades de la vida diaria
 - 2.- Representan una pérdida respecto a los niveles previos de funcionamiento
 - 3.- No se pueden explicar por la presencia de *delirium* o enfermedad psiquiátrica
 - 4.- El deterioro cognitivo se diagnostica por:
 - Historia clínica con el paciente y un informador fiable
 - Evaluación cognitiva objetiva (mediante pruebas de cribaje cognitiva o exploración neuropsicológica)
 - 5.- El deterioro cognitivo o conductual afecta como mínimo a dos de los siguientes dominios:
 - Incapacidad para adquirir y recordar nueva información
 - Problemas de razonamiento, manejo de tareas complejas
 - Alteración de las funciones visuoespaciales
 - Alteración del lenguaje
 - Cambios de personalidad o conducta
-

La prevalencia de las demencias a nivel mundial, se estableció por un comité de expertos en el 2005 encargado por Alzheimer's Disease International (ADI), a través de una revisión sistemática de los estudios publicados sobre demencia. Se estimó, que 24.3 millones de personas padecía demencia, con una presentación de 4.6 millones de casos nuevos por año y que además, el número de personas afectadas se duplicaba cada 20 años llegándose a alcanzar la cifra de 81.1 millones en el año 2040. Concluyeron también, que la mayoría de las personas con demencia, vivían en países desarrollados (60% en 2001, llegando a 71% en 2040) (Ferri et al., 2005). No obstante, ellos mismos consideran que estos datos son provisionales debido a las limitaciones de los pocos estudios publicados en América Latina, África, Oriente Medio, Europa del Este y Rusia.

En el 2009, ADI encargó nuevamente un informe sobre la prevalencia de las demencias, donde se revisaron 135 publicaciones que describían 147 estudios. Hallaron que la prevalencia global de demencia en el 2010 era de un 4.7% en personas mayores de 60 años de edad, con una prevalencia intercontinental del 2.6% en África, el 4.0% en Asia, el 6.2% en Europa y un 6.9% en América del Norte. En todas las poblaciones la prevalencia aumentaba con la edad. Además, se estimó que existían 35.6 millones de personas afectadas de demencia y que este número se duplicaría cada 20 años alcanzándose la cifra de 65.7 millones en el 2030 y de 115.4 millones en el 2050 (ADI, 2009).

Con respecto a la incidencia de las demencias a nivel mundial, existe una revisión publicada en el 2012 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se estimaron unas tasas de 7.7 millones de nuevos casos de demencia cada año en todo el mundo, lo que implicaría un caso nuevo cada 4 segundos (World Health Institution, 2012).

Clásicamente se ha establecido una división entre demencias corticales y demencias subcorticales, en función del predominio de afectación de funciones cognitivas dependientes de la corteza cerebral o de estructuras subcorticales. Además, Neary y la Asociación Sueca de Neurología incluyen las demencias cortico subcorticales y las demencias multifocales en esta clasificación (Neary, 1994).

Las demencias subcorticales, agrupan una serie de síndromes clínicos de diversa etiología, que comparten alteraciones neuropsicológicas. Se caracterizan por un enlentecimiento de los procesos cognitivos, alteración de la

atención y memoria de trabajo, alteraciones ejecutivas y de la resolución de problemas, ligera alteración de la memoria declarativa y con beneficio de recuperación de la información mediante ayuda, además de cambios conductuales (apatía, depresión...), en ausencia de afasia, apraxia y agnosia (síntomas corticales) (Cummings, 1986).

Por el contrario, las demencias corticales, cuyo sustrato prototípico es la enfermedad de Alzheimer (EA), se caracterizan por trastorno de la memoria declarativa con escaso beneficio del reconocimiento, manifestaciones afásico – apraxico – agnósicas, en ausencia de deficiencias motoras o sensoriales (Cummings, 1986).

Pero el concepto de cortical frente a subcortical no es taxativo y representa un continuo de grados de patología cortical y subcortical, con diferencias conductuales en los inicios de la enfermedad (Lezak et al., 2004).

A continuación, se muestra de forma detallada en la **Tabla 3**, la clasificación topográfica de demencias desde una perspectiva etiológica.

Tabla 3. Clasificación topográfica de las demencias (Wallin et al., 1994) (modificado de (Pelegri et al., 2003) (Citado en Tirapu et al., 2011)

Frontotemporales	Temporo-parietales	Subcorticales	Corticocorticales	Multifocales
Demencia frontal	Tipo Alzheimer	Demencia asociada a la	Demencia	Enfermedad
Demencia semántica	(inicio temprano)	enfermedad de Parkinson.	vascular	de Creutzfeldt
Afasia motora progresiva	Tipo Alzheimer	Corea de Huntington	corticocortical	– Jakob
Con enfermedad de la motoneurona	(inicio tardío)	Parálisis supra-nuclear progresiva	Demencia por	Sd. de Gerstmann-
Formas familiares con parkinsonismo	(asociado a Sd. de Down)	Enfermedad de Wilson	cuerpos de Lewy	Stäussler
Degeneración corticobasal	Demencia vascular	Demencia vascular: estados lacunares, enfermedad de	Degeneración corticobasal	<i>Kuru</i>
Apraxia progresiva primaria tipo Pick	(multiinfarto cortical)	Binswanger, talámica	Neurosífilis	Insomnio fatal familiar
Gliosis subcortical	Demencia postraumática de	Complejo sida-demencia	Demencia postraumática	Demencias atípicas poco conocidas
progresiva familiar	tipo Alzheimer	Deterioro cognitivo en la depresión		
Demencia tipo Alzheimer variante frontal		Hidrocefalia normotensiva		
Demencia vascular secundario a infartos frontales o lesiones subcorticales		Demencia de sustancia blanca (ej. esclerosis múltiple)		
Otras causas de demencia frontal (ej. Asociada a tumores frontales, etc.)		Demencias reversibles (ej. demencias metabólicas)		
		Otras causas de demencia subcortical (ej. Degeneración espinocerebelosa)		

A pesar de que las funciones mnésicas se hayan alteradas tanto en las demencias corticales como en las demencias subcorticales, se han descrito patrones mnésicos diferenciales característicos. El rendimiento en tareas de evocación libre de la información adquirida es deficiente en ambas, pero en las

demencias subcorticales mejora con pistas de evocación o tareas de reconocimiento, a diferencia de las demencias corticales. Por otro lado, las demencias corticales, muestran una mayor alteración de la memoria remota y de la memoria episódica como consecuencia de un déficit de la consolidación de la información. Además, en las demencias subcorticales, la memoria no declarativa, de tipo procedimental, está más alterada que en las demencias corticales y existe una menor alteración de la memoria episódica.

Así mismo, existen otras alteraciones cognitivas que se han señalado como características de las demencias subcorticales (aunque no exclusivas), como el enlentecimiento cognitivo generalizado (bradifrenia) y la presencia de trastornos neuropsiquiátricos como son la depresión y la apatía. Además, trastornos motores (temblores, coreas, tics, distonía), con posible asociación de disartria, hipofonía y micrografía (Cummings, 1990) (**Tabla 4**).

En el lenguaje y el conocimiento semántico también existen diferencias. En la EA existe anomia, dificultad en encontrar las palabras en el habla espontánea y declive en la estructura y conocimiento semántico, mientras que en las demencias subcorticales, el lenguaje es en muchas ocasiones disártrico, con reducción y enlentecimiento en la producción del habla, pero con un conocimiento semántico relativamente preservado (Junqué and Barroso, 2009).

Tabla 4. Características neuropsicológicas de las demencias corticales y subcorticales (Cummings, 1990)

	Demencias subcorticales	Demencias corticales
Lenguaje	Ausencia de afasia (cuando la demencia es severa, dificultades en la comprensión y anomia)	Afasia temprana
Memoria	Alteración del recuerdo. Memoria normal	Alteración del recuerdo y del reconocimiento
Capacidades visuoespaciales	Alteradas	Alteradas
Cálculo	Preservado hasta el final	Alterado desde el principio
Capacidades frontales	Desproporcionadamente afectadas comparado con otras funciones	Alteradas regularmente junto a otras funciones
Velocidad en procesos cognitivos	Disminuida al comienzo	Normal hasta el final
Personalidad	Apática, inerte	Indiferente
Ánimo	Deprimido	Eutímico
Articulación lenguaje	Disártrico	Normal hasta el final
Postura	Encorvada o estirada	Recta
Coordinación	Alterada	Normal hasta el final
Movimientos anormales	Diversas posibilidades (Corea, temblor, Tics, distonía)	Ausentes (a veces mioclonías)
Velocidad motora	Disminuida	Normal

Aunque existen estudios que apoyan la diferenciación entre las demencias corticales y las demencias subcorticales (Moss et al., 1986) (Huber et al., 1986), existen otros estudios que están en contra de esta división, al considerar que las demencias corticales pueden tener lesiones neuroanatómicas subcorticales y a la inversa, y porque en un inicio se priorice la atención de los síntomas motores frente a los cognitivos corticales.

1.1.2. Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una condición neurodegenerativa, que se caracteriza por la presencia de síntomas motores como la bradicinesia, el temblor en reposo, la rigidez e inestabilidad postural y síntomas no motores como la disfunción cognitiva, los trastornos conductuales (depresión, apatía, ansiedad, alucinaciones y psicosis), trastornos del sueño (somnolencia diurna excesiva y trastorno del comportamiento de la fase de sueño REM) y disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión postural, disfunción eréctil y trastornos genitourinarios) (Tolosa et al., 2006) (Jankovic, 2008) (Zesiewicz et al., 2006) (Svenningsson et al., 2012) (Chaudhuri et al., 2006).

Neuropatológicamente, la lesión más característica de la EP y la responsable de los signos motores es una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra acompañada de la presencia de cuerpos de Lewy, que son resultado de la agregación de alfa – sinucleína (Olanow et al., 2004).

Cuando la pérdida dopaminérgica es superior al 60%, aparecen los primeros síntomas motores y éstos van empeorando con la progresiva pérdida neuronal (Hornykiewicz, 2006). Por ello, la progresión de los síntomas motores es insidiosa y el diagnóstico de la enfermedad se realiza mucho después de haberse iniciado la enfermedad (Jankovic, 2008). Actualmente, se sabe que la neurodegeneración no se limita al tronco cerebral, si no que ésta junto al depósito de α - sinucleína, se inicia en el bulbo olfatorio y en el núcleo dorsal del vago y se extiende progresivamente hacia la corteza cerebral. También, fuera del sistema nervioso central hay una afectación multifactorial del sistema

nervioso periférico y autonómico y de otros órganos con afectación generalizada de cuerpos de lewy y de neuritas distróficas (Jellinger, 2009) (McCann et al., 2015).

Con relativa frecuencia la EP se asocia a la demencia. Los primeros estudios de la prevalencia de demencia asociada a la EP (EPD) data de la década de los años 60 y 70, cuando autores como Pollock y Hornabrook (Pollock and Hornabrook, 1966) y Marttila y Rinne (Marttila and Rinne, 1976) establecieron que la prevalencia de EPD se estimaba en un 25% y 29% respectivamente. Sin embargo, los resultados han sido muy variables probablemente por las diferencias existentes entre los estudios (longitudinales versus transversales) y por las variables incluidas como la edad, inicio de enfermedad y escalas de evaluación utilizadas para el diagnóstico. Los estudios indican un rango de 20-30% cuando la edad media de los sujetos es de 70 años y la edad de inicio de la enfermedad es de 60 años.

Los hallazgos de incidencia de EPD, muestran que aproximadamente el 10% de los pacientes con EP desarrollarán demencia cada año. En una revisión llevada a cabo por Aarsland y colaboradores con muestras de pacientes con EP (13 estudios con 1.767 pacientes en total) se encontró una prevalencia de EPD del 31% (Aarsland et al., 2005). Estos datos parecen indicar que los pacientes con EP poseen un riesgo de padecer demencia de 4 a 6 veces mayor que la población general con la misma edad (Aarsland et al., 2010). Y de hecho, los estudios transversales actuales confirman una alta prevalencia de EPD (Biundo et al., 2014) y a medida que avanza la enfermedad aumenta la probabilidad de padecer demencia.

Los datos del estudio multicéntrico de Sydney alertaron de la casi inevitabilidad de padecer demencia después de 20 años de evolución de la EP, con la demencia presente en el 83% de los pacientes sobrevivientes seguidos en este tiempo (Hely et al., 2008).

Además, la mayoría de los estudios indican que la duración media entre que se diagnostica la EP y el paciente desarrolla demencia asociada a la enfermedad es de aproximadamente unos 10 años (Hughes et al., 2000). Sin embargo, un estudio longitudinal reciente mostraba como hasta el 17% de los pacientes pueden desarrollar demencia asociada a la enfermedad 5 años después del diagnóstico de EP (Williams-Gray, C.H. et al., 2009).

Las variables clínicas y demográficas que actúan como factores de riesgo a desarrollar EPD son, la edad avanzada (>60 años), menor nivel educativo, mayor gravedad de los síntomas motores desde etapas tempranas de la enfermedad, presencia de alucinaciones visuales y depresión, parkinsonismo de predominio rígido – acinético, trastornos del sueño REM y moderada – severa somnolencia diurna excesiva (Gjerstad et al., 2002) (Hobson and Meara, 2004) (Levy et al., 2002) (Mahieux et al., 1998) (Litvan et al., 2011).

También, se han relacionado factores de riesgo genético que predisponen a la demencia en la EP, como el fenotipo H1/H1 de la MAPT (Setó-Salvia et al., 2011) y las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) (Setó-Salvia et al., 2012).

En los últimos 30 años, los estudios que se han llevado a cabo evaluando la prevalencia de deterioro cognitivo y EPD han destacado que el

deterioro cognitivo está presente en la gran mayoría de los EP, aunque tanto el tipo de déficits cognitivos como la progresión hacia la demencia varía enormemente en estos enfermos. Parece ser que existe un espectro de disfunción cognitiva, desde aquellos pacientes que presentan DCL hasta aquellos que presentan EPD.

De hecho, se ha observado que aquellos pacientes que presentaban DCL asociado a la enfermedad, presentaban una mayor probabilidad de padecer demencia. Janvin y colaboradores, hallaron que los pacientes diagnosticados de DCL en EP, tenían una mayor probabilidad de padecer demencia que aquellos pacientes con EP sin DCL asociado, después de 4 años de seguimiento (Janvin et al., 2006). Así mismo, en un estudio transversal multicéntrico, hallaron que al menos uno de cada cuatro pacientes con EP sin demencia asociada cumplía criterios de DCL (Aarsland et al., 2010). Parece ser, que el DCL asociado a la enfermedad predice el desarrollo de demencia, que puede ocurrir hasta en el 80% de los pacientes con EP a lo largo de la enfermedad (Hely et al., 2008) (Aarsland et al., 2003).

La entidad clínica de “Deterioro Cognitivo Leve” se introdujo para la EA para identificar los casos preclínicos de dicha enfermedad (Petersen, 2004) (Petersen, 2011), y se ha utilizado también en la EP y otras enfermedades neurodegenerativas para describir aquella condición en la se presenta un rendimiento inferior de las funciones cognoscitivas, y que no son lo suficientemente severas como para interferir en las AVD’s (Litvan et al., 2012).

Un grupo de trabajo de la Movement Disorder Society, realizó una revisión sistemática de la bibliografía para determinar la prevalencia y las

características del DCL asociado a EP, y hallaron que el 26.7% de los pacientes con EP sin demencia presentaban DCL y que las alteraciones neuropsicológicas se hallaban desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad. La frecuencia del DCL aumentaba con la edad, duración y gravedad de los síntomas. Además, determinaron que el perfil clínico del DCL en EP es heterogéneo, con diferentes dominios cognitivos afectados, siendo la entidad clínica más prevalente la de un solo dominio tipo no amnésico (Litvan et al., 2011).

Posteriormente en el año 2012, se publicaron los criterios diagnósticos de DCL en EP (Litvan et al., 2012). Los criterios propuestos se basaron en los criterios generales de DCL y propuestos por Petersen (Hely et al., 2008) (Petersen, 2004), pero con modificaciones específicas para abordar el concepto de DCL en la EP. Los criterios también fueron establecidos para ser compatibles con los criterios propuestos por el grupo de Trastornos del Movimiento en la definición de EPD y para contemplar la transición entre pacientes cognitivamente intactos, DCL y EPD (Emre et al., 2007) (Dubois et al., 2007). Además, propusieron dos niveles de evaluación dependiendo de la amplitud de la valoración neuropsicológica (Dubois et al., 2007) (Litvan et al., 2012) y plantearon la clasificación del DCL con criterios psicométricos específicos (Litvan et al., 2012) (Goldman et al., 2013). Los criterios propuestos recomiendan una mayor precisión a la hora de diferenciar los subtipos de DCL en la EP y no distinguir únicamente el término amnésico del término no amnésico. Para el diagnóstico de EPD se han utilizado los criterios descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM –IV –TR (American Psychiatric Association., 2000), que estaban incluidos en el

subgrupo de “demencia relacionada con otras enfermedades médicas” y, actualmente se han creado nuevos criterios con la versión V de Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association, 2014). Además, se han creado criterios diagnósticos específicos de la EPD (Aarsland et al., 2005) (Emre et al., 2007) que han permitido una mayor definición de la enfermedad (**Tablas 1 y 2**).

Tabla 1. Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a EP según el DSM – V (American Psychiatric Association, 2014)

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** El trastorno aparece en el transcurso de la enfermedad de Parkinson establecida.
- C.** El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión rápida.
- D.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve probablemente debido la enfermedad de Parkinson, si se cumplen los criterios 1 y 2. Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve posiblemente debido la enfermedad de Parkinson, si solo se cumple el criterio 1 o 2:

1. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

2. La enfermedad de Parkinson precede claramente al inicio del trastorno neurocognitivo.

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** El trastorno aparece en el transcurso de la enfermedad de Parkinson establecida.
- C.** El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión rápida.
- D.** El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve probablemente debido la enfermedad de Parkinson, si se cumplen los criterios 1 y 2. Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve posiblemente debido la enfermedad de Parkinson, si solo se cumple el criterio 1 o 2:

1. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

2. La enfermedad de Parkinson precede claramente al inicio del trastorno neurocognitivo.

Tabla 2. Criterios de EPD propuestos por la Movement Disorders Society (Emre M. et al., 2007)

I. Características centrales

1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson según los criterios del Banco de Cerebros de Queen Square

2. Demencia de inicio insidioso y lenta progresión, que se desarrolla en el contexto de una enfermedad de Parkinson establecida, y diagnosticada según anamnesis, clínica y exploración neuropsicológica, presentando las siguientes características:

- Deterioro en más de 1 dominio cognitivo.
- Deterioro por debajo del nivel premórbido.
- Los déficits son lo suficientemente intensos como para afectar al rendimiento en las actividades del día a día (social, laboral, cuidado personal), independientemente de las limitaciones atribuibles a los déficits motores o autonómicos.

II. Características clínicas asociadas

1. Características cognitivas centrales:

- Atención: Deterioro en atención espontánea y atención focalizada. Bajo rendimiento en tareas atencionales; la atención puede fluctuar durante el día o entre diferentes días.
- Funciones ejecutivas: deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, búsqueda de reglas, cambio de set o mantenimiento del set, lentitud de velocidad de procesamiento central (bradifrenia).
- Habilidades visuoespaciales: deterioro en tareas de orientación visuoespacial, percepción o construcción.
- Memoria: deterioro en tareas de evocación libre de acontecimientos recientes, durante el aprendizaje de nueva información; la memoria mejora al aportar pistas externas, y la memoria de reconocimiento es mejor que la de evocación libre.

- Lenguaje: Preservada en gran manera; se pueden observar dificultades para encontrar la palabra adecuada y dificultad para la comprensión de frases complejas.

2. Características conductuales:

- Apatía: deterioro de la espontaneidad, pérdida de motivación e intereses.
- Cambios de personalidad y del humor incluyendo características depresivas y ansiedad.
- Alucinaciones: fundamentalmente visuales, generalmente complejas, en forma de visión de personas, animales u objetos.
- Delirios: habitualmente paranoides, de celotipia, o delirios presenciales (sensación de presencia de alguien en su domicilio).
- Hipersomnolencia diurna.

III. Características que no excluyen el diagnóstico, pero lo hacen incierto.

- Coexistencia de cualquier otra alteración que pudiera por sí sola causar deterioro cognitivo, pero que no se considera la causa de la demencia.
- Intervalo desconocido de tiempo entre inicio de la clínica motora e inicio del deterioro cognitivo

IV. Características que sugieren otros diagnósticos como causa del deterioro cognitivo que ponen en duda el diagnóstico de EP con demencia.

- Síntomas cognitivos o conductuales que solo aparecen en el contexto de otras entidades nosológicas como:
 - a. Enfermedades sistémicas.
 - b. Intoxicación por drogas o fármacos.
- Características compatibles con “Demencia vascular probable”, según criterios NINDS-AIREN (demencia en el contexto de enfermedad cerebrovascular que asocia signos focales en la exploración neurológica, como hemiparesia o déficits sensitivos, más enfermedad cerebrovascular relevante en pruebas de neuroimagen Y relación temporal entre clínica e imagen según uno o más de los siguientes: inicio de la demencia dentro de los 3 primeros meses después de un ictus, deterioro brusco de las funciones cognitivas, y progresión escalonada de los déficits cognitivos).

Enfermedad de Parkinson con Demencia (EP-D) Probable

A. Características centrales: todas presentes.

B. Características clínicas:

- Perfil cognitivo típico, incluyendo al menos dos de las características cognitivas centrales (deterioro de la atención, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria de evocación libre que mejora con pistas externas).

- Presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, depresión, ansiedad, alucinaciones, delirios, hipersomnolencia diurna). Su presencia apoya el diagnóstico de EP-D probable; su ausencia, sin embargo, no excluye el diagnóstico.

C. Ninguna de las características del apartado III ni IV.

EP-D posible

A. Características centrales: todas presentes.

B. Características clínicas:

- Perfil cognitivo atípico en uno o más dominios cognitivos, como la presencia de afasia predominantemente perceptiva, déficits mnésicos de predominio de almacenamiento (no mejora con pistas externas), o atención preservada.
- Síntomas conductuales pueden o no estar presentes

o

C. Una o más de las características del apartado III presentes.

D. Ninguna de las características del apartado IV

A partir de los criterios establecidos para el diagnóstico de EPD (Emre et al., 2007), el grupo de Trastornos del Movimiento llevaron a cabo una guía práctica en la que se proponen niveles de evaluación dependiendo por una parte de las características clínicas del paciente y por otra parte de la experiencia del evaluador (Dubois et al., 2007). El Nivel I está dirigido a clínicos que no poseen una formación específica en evaluación neuropsicológica o que no se disponga de mucho tiempo para la evaluación, y el Nivel II se puede utilizar a continuación del Nivel I y se recomienda cuando existe la necesidad de especificar el patrón y la gravedad de demencia en la EP por motivos clínicos y/o de investigación. En un estudio reciente llevado a cabo por Goldman y colaboradores, hallaron que cuando se utiliza el análisis del Nivel I el diagnóstico de probable EPD es muy sensible siempre y cuando todos los

ítems sean afirmativos. De todas formas, también señalan la importancia de llevar a cabo una evaluación neuropsicológica completa (Nivel II) para diferenciar un DCL de una demencia asociada a la enfermedad (Goldman et al., 2013).

En un estudio transversal llevado a cabo por Caviness y colaboradores, donde reclutaron 86 pacientes diagnosticados de EP divididos en tres grupos (el 62% eran pacientes con EP sin deterioro cognitivo, el 18% pacientes con DCL en la EP y el 17% eran pacientes diagnosticados de EPD), hallaron que el grupo de DCL en la EP el subtipo de DCL de único dominio es el más común y que el dominio cognitivo más afectado en la mayoría de los casos, era la función frontal/ejecutiva, y que dentro del grupo DCL multidominios el más comúnmente afectado era el dominio frontal/ejecutivo. Además, sugieren que el perfil de alteración en el DCL en la EP sigue un patrón heterogéneo diferente al DCL en la EA (Caviness et al., 2007).

Aarsland y colaboradores llevaron a cabo un estudio similar en el que establecieron que el 25.8% de 1.346 pacientes diagnosticados de EP presentaban DCL y era las funciones mnésicas el área cognitiva más frecuentemente afectada seguida de las funciones visuoespaciales y alteración de la atención y función ejecutiva. Además, hallaron que el 11.30% de los DCL se clasificaron como DCL único dominio no amnésico, el 8.9% DCL único dominio amnésico, el 4.8% DCL amnésico multidominios y el 1.3% DCL multidominios no amnésico (Aarsland et al., 2010). Resultados similares fueron hallados por Goldman y colaboradores cuando seleccionaron 128 pacientes que cumplían criterios de DCL en la EP de una muestra más amplia de 350 pacientes diagnosticados de EP y hallaron que el perfil de subtipo de DCL más

prominente era el no amnésico de único dominio y las alteraciones cognitivas no amnésicas más afectadas fueron las funciones atencionales y ejecutivas y las habilidades visuoespaciales (Goldman et al., 2012).

Un porcentaje mayor de pacientes de DCL fue hallado por Marras y colaboradores. Concretamente, estos autores encontraron que el 79% de una muestra de 139 pacientes con EP presentaban DCL y el 93% de éstos fueron clasificados como DCL multidominios (Marras et al., 2013).

Por tanto, podemos concluir por los estudios actuales existentes, que cuando el DCL en la EP es de único dominio no amnésico, en la mayoría de los casos son las funciones ejecutivas las que se hallan alteradas y cuando el DCL es de tipo multidominio, además de las funciones ejecutivas se encuentran alterados otros dominios cognitivos como la atención, las habilidades visuoespaciales y la velocidad de procesamiento. Además, el subtipo DCL amnésico es menos frecuente en la EP que en la EA. La mayoría de los pacientes con DCL en la EP muestran un perfil no amnésico caracterizado por alteración en las funciones frontales (funciones ejecutivas, procesos atencionales y velocidad del procesamiento).

El perfil de alteración neuropsicológica en la EP se caracteriza por presentar un patrón de características predominantemente fronto – subcorticales y cuando se adhieren alteraciones corticales posteriores se ha observado que son predictores de desarrollar una demencia asociada a la enfermedad. Los pacientes con DCL presentan un patrón neuropsicológico predominantemente frontal, pero a medida que la alteración cognitiva avanza hacia la demencia se adhieren alteraciones cognitivas dependientes de

regiones corticales posteriores que se expresan en una reducción de la fluencia semántica, dificultades en la evocación de palabras, alteraciones visuoespaciales y alteraciones mnésicas caracterizadas por una incapacidad para beneficiarse de las pistas y ayudas en la recuperación de la información.

En un estudio llevado a cabo por Pagonabarraga y colaboradores en el que utilizaron la escala Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD - CRS) en una muestra de 92 pacientes con EP (30 cognitivamente intactos, 30 con DCL y 32 con EPD) demostraron que los pacientes con EPD mostraban además de alteraciones fronto - subcorticales alteraciones corticales posteriores (Pagonabarraga et al., 2008).

El estudio CAMPAIGN, en un seguimiento a 5 años (Williams-Gray et al., 2009) y 10 años (Williams-Gray et al., 2013) de una cohorte de pacientes con EP, demostró que los primeros déficits en tareas que evalúan áreas frontoestriatales, no están relacionados con el riesgo de desarrollar en un futuro demencia. Hallaron que existe una disociación entre la fluidez semántica y la fluidez fonética a la hora de predecir la demencia, ya que en este aspecto es la fluidez semántica la que adquiere relevancia como predictor. Por tanto, concluyen que en la transición hacia la demencia existe una alteración cortical posterior que tiene una etiología no dopaminérgica y que los déficits cognitivos frontales/ejecutivos y corticales posteriores en la EP son disociables tanto en términos de la base genética como en relación a la predicción de desarrollar demencia (Williams-Gray et al., 2013).

Otro estudio similar realizado por Biundo y colaboradores con una muestra de 105 pacientes, donde el 35% eran pacientes diagnosticados de EP

sin deterioro cognitivo, el 47% presentaban DCL asociado a la EP y el 18% EPD, hallaron que las funciones visuoespaciales, la atención, la memoria semántica y el lenguaje eran las mejores funciones cognitivas para discriminar DCL en la EP de aquellos pacientes diagnosticados de EP intactos cognitivamente. Por otra parte, las habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas, junto con el lenguaje y las funciones ejecutivas, mostraron una mayor sensibilidad para detectar EPD. Además, hallaron una afectación adicional en las funciones cognitivas posteriores en pacientes con EPD comparados con el perfil de DCL en la EP, similar a las afectaciones observadas en pacientes con EA. El análisis ROC concluyó que las funciones posteriores, tales como la memoria semántica y las tareas perceptivas son buenos predictores de DCL en la EP. Finalmente, observaron que las tareas de similitudes y de memoria inmediata son buenos predictores de DCL en la EP, pero no lo son para EPD. Las habilidades involucradas principalmente en mecanismos de recuperación semántica son útiles para discriminar EP intactos cognitivamente de aquellos con DCL y también DCL en la EP de EPD. Los déficits en las habilidades ejecutivas y visuoperceptivas solamente se vieron afectados en EPD (Biundo et al., 2014).

Por tanto, el perfil de alteración neuropsicológica en pacientes con EPD se caracteriza por un patrón fronto – subcortical, consistente en alteraciones atencionales y en las funciones ejecutivas, acompañado de alteraciones en la memoria, habilidades visuoespaciales, visuoperceptuales y de fluidez semántica, lo que sugiere una localización a áreas corticales posteriores.

1.1.3. Enfermedad de Alzheimer

La EA es un proceso neurodegenerativo de elevada prevalencia, asociado al envejecimiento y constituye la primera causa de incapacidad en personas mayores, impidiendo la consecución de un envejecimiento satisfactorio (Kawas and Brookmeyer, 2001). De hecho, es el tipo de demencia más frecuente en la población de mayores de 60 años y se estima que afecte a 8.000.000 de europeos y entre 400.000 - 600.000 personas en nuestro país (Pedro Cuesta et al., 2009).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, existen 30.000.000 de personas en todo el mundo que padecen la EA y en los próximos 20 años se prevé que se triplique (Wimo et al., 2006). Por tanto, representa entre un 60% y un 80% de los casos de demencia (Mayeux and Stern, 2012) (Nowrangi et al., 2011) (Reitz et al., 2011). Sin embargo, estudios post - mortem concluyen que las formas mixtas son las más frecuentes, sobre todo, en EA y Demencia Vascular (DV) (Cognitive and CFAS , 2001). Los estudios de incidencia han estimado un aumento del 5% a los 70 años y del 50% a los 90 años (Hebert et al., 1995). La EA es una enfermedad heterogénea, compleja y multifactorial y además de la edad, existen otros factores de riesgo como son los antecedentes familiares de demencia, los traumatismos craneoencefálicos, los factores genéticos, el bajo nivel de educación, el sexo femenino (1.6:1), la enfermedad vascular y los factores ambientales. El papel de protector del nivel educativo como reserva cognitiva ha sido debatido como mecanismo de compensación de cambios neuropatológicos, y retrasa la presentación clínica de la enfermedad (Stern, 2012).

A nivel neuropatológico, la EA se caracteriza por alteraciones cerebrales que se localizan en la corteza cerebral, sobre todo, en las áreas temporo-parietales, donde se observan depósitos de β -amiloide, ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y atrofia cerebral (Delacourte et al., 1999) (Haroutunian et al., 1999) (Braak and Braak, 1990). La producción de β -amiloide, es el producto de la división de un péptido más grande denominado proteína precursora amiloide (APP), que se encuentra sobre expresada en la EA, y se considera crucial en su patogénesis (Sue and Griffin, 2006). Los ovillos neurofibrilares están formados por proteína TAU que se encuentra anormalmente hiperfosforilada y forman fibrillas insolubles en la EA (Braak and Braak, 1996) (Hyman et al., 1984) (Sue and Griffin, 2006).

Las lesiones cerebrales siguen un curso lentamente progresivo, pero en zonas de vulnerabilidad como el hipocampo, existe una degeneración diez veces mayor que la experimentada por sujetos con un envejecimiento normal **(Figura 1)** (Fox et al., 1996) (Andrews et al., 2013).

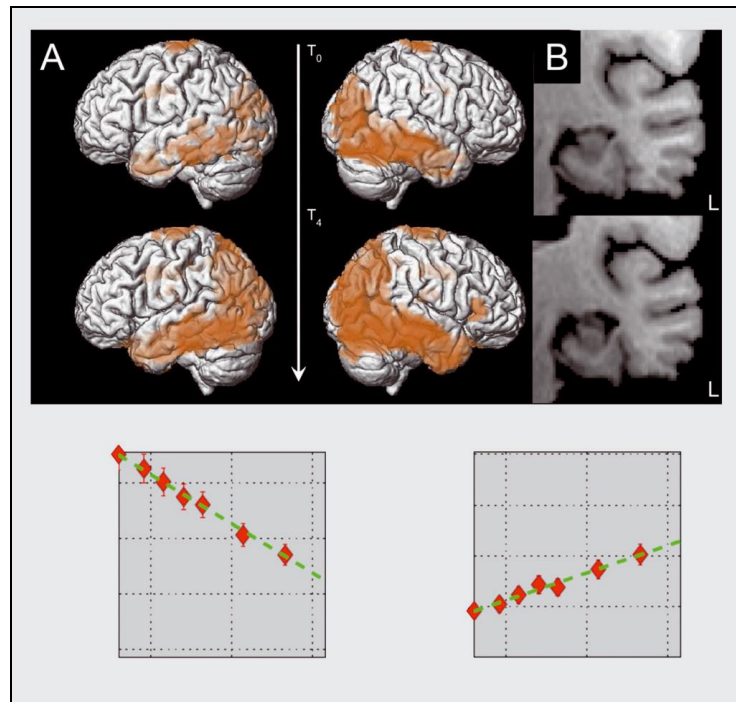


Figura 1. Atrofia de un caso de EA en un seguimiento de 4 años. (A) Reducción de la materia gris marcada en color marrón (vista lateral; corregido por la edad; $P < 0,05$), (B) Vista coronal del hipocampo izquierdo al inicio del estudio y después de 4 años

Se han descrito más mecanismos patogénicos además de la aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares, como son: la inflamación (Galimberti et al., 2008), el daño oxidativo (Reddy et al., 2008), la desregulación del hierro (Adlard and Bush, 2006), la disfunción mitocondrial (Santos et al., 2010) y la hipótesis “independiente” del amiloide (Pimplikar et al., 2010).

Aproximadamente, en el 95% de los casos se considera que la enfermedad tiene una presentación esporádica causada por la interacción de factores genéticos y ambientales. El 5% de los casos restantes se explicarían por una mutación autosómica dominante de APP, presenilin 1 (PSEN1) y presenilin 2 (PSEN2). Estos casos a menudo se caracterizan por una manifestación de la enfermedad en una edad más temprana (antes de los 65 años).

Clínicamente, la EA se caracteriza por un inicio insidioso y lentamente progresivo, un deterioro cognitivo con repercusión funcional y alteraciones conductuales, que interfieren significativamente en el desarrollo de las AVD's hasta eliminar totalmente toda la autonomía personal. Los familiares, en muchas ocasiones, no son conscientes de los déficits que presenta el paciente hasta que éste muestra una incapacidad en el afrontamiento de situaciones novedosas de la vida diaria. Así mismo, los cambios comportamentales son prácticamente inapreciables en el inicio de la enfermedad y las habilidades más básicas se hallan en la mayoría de los casos preservados. Por el contrario, los cambios cognitivos son los más obvios y precoces en la enfermedad y las investigaciones se han centrado principalmente en ellos. Los patrones de alteración neuropsicológica son heterogéneos, no existen dos pacientes con el mismo perfil de alteración cognitiva ya que cada paciente evoluciona de forma diferente a lo largo de la enfermedad. A pesar de ello, en fases avanzadas prácticamente todas las funciones se hallan afectadas en todos los pacientes (Junqué and Barroso, 2009).

Una de las características principales para el diagnóstico de la EA, es el deterioro cognitivo progresivo en dos o más dominios cognitivos con ausencia de alteración de la consciencia u otra patología médica, psiquiátrica o neurológica, que puedan estar causando el deterioro cognitivo (McKhann et al., 1984). Como veremos a continuación, en la descripción de los criterios de diagnóstico, uno de los dominios cognitivos más afectados son las funciones mnésicas y especialmente la capacidad para aprender nueva información y para recuperar aquella información ya aprendida.

Los diagnósticos en la EA son clínicos y la confirmación diagnóstica se establece “post mortem”. Por este motivo se manejan los términos de “posible” o “probable” EA previamente a la confirmación por biopsia cerebral.

Los criterios diagnósticos de EA fueron establecidos en 1984 por la NINCDS – ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer’s disease and Related Disorders Association de EEUU) (McKhann et al., 1984) y en el 2011 fueron revisados por el mismo grupo (McKhann et al., 2011). Otros criterios ampliamente utilizados son los criterios establecidos por el Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM –IV –TR) (American Psychiatric Association, 2000) que actualmente han sido actualizados en una quinta edición (American Psychiatric Association, 2014) (**Tablas 1 y 2**). Además, recientemente el International Working Group, exige para el diagnóstico el uso de biomarcadores cuando se haga un enfoque centrado en la investigación (Dubois et al., 2007) (Dubois et al., 2014).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EA según el NINCDS – ADRDA (McKhann GM et al., 2011)

Probable se diagnostica cuando el paciente:

Cumple con los criterios establecidos para el diagnóstico de demencia

Comienzo insidioso

Empeoramiento cognitivo

Los déficits cognitivos son evidentes en el examen y en la historia clínica en una de las siguientes categorías:

a) Presentación amnésica: es la presentación más común de la EA. Los déficits deben incluir deterioro tanto en el recuerdo como en el aprendizaje de información anteriormente adquirida. También debe existir disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo.

b) Presentaciones no amnésicas:

c) Presentación del lenguaje: déficits importantes a la hora de encontrar las palabras, pero los otros dominios cognitivos deben estar presentes.

d) Presentación visuoespacial: los déficits más importantes se hayan en las funciones visuoespaciales, incluyendo la agnosia de objetos, alteración en el reconocimiento de caras, simultagnosia y alexia. Los déficits en otros dominios cognitivos deben estar presentes.

e) Disfunción ejecutiva: los déficits más importantes se hayan en el razonamiento, juicio y resolución de problemas. Los déficits en otros dominios cognitivos deben estar presentes

El diagnóstico de EA probable no debe ser aplicada cuando existe evidencia de

a) enfermedad cerebrovascular concomitante definida como accidente cerebrovascular temporal relacionado con la aparición o el empeoramiento cognitivo, o la presencia de múltiples o extensos infartos con lesión severa en la sustancia blanca, o **b)** características principales de demencia por Cuerpos de Lewy, o **c)** características principales de la variante conductual de demencia Frontotemporal, o **d)** características principales de Afasia Progresiva primaria, o **e)** evidencia de otra enfermedad neurológica concurrente, o una enfermedad médica no neurológica o el uso de medicaciones que puedan alterar la cognición.

EA probable con mayor nivel de certeza

EA probable con un declive documentado: existe evidencia del deterioro cognitivo progresivo a través de información del cuidador o familiar del paciente y del rendimiento cognitivo con pruebas neuropsicológicas o de evaluación estandarizadas del estado mental

EA probable en un portador de una mutación genética causante de la EA: en las personas que cumplan los criterios básicos para la EA probable, la evidencia de una mutación genética causante (APP, PSEN1 o PSEN2) aumenta la certeza de que la condición es causada por la patología de la EA.

EA posible: criterios clínicos básicos

Curso atípico: cumple los criterios clínicos principales en términos de la naturaleza de los déficits cognitivos de la EA, pero no existe documentación objetiva sobre el deterioro cognitivo progresivo.

Presentación etiológica mixta: se reúnen los criterios básicos para la EA pero existe evidencia de

a) enfermedad cerebrovascular concomitante definida como accidente cerebrovascular temporal relacionado con la aparición o el empeoramiento cognitivo, o la presencia de múltiples o extensos infartos con lesión severa en la sustancia blanca, o **b)** características principales de demencia por Cuerpos de Lewy, o **c)** características principales de la variante conductual de demencia Frontotemporal, o **d)** características principales de Afasia Progresiva primaria, o **e)** evidencia de otra enfermedad neurológica concurrente, o una enfermedad médica no neurológica o el uso de medicaciones que puedan alterar la cognición.

EA probable con la evidencia del proceso fisiopatológico de la EA

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide (β A), que son: niveles bajos de proteína β A42 en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).

Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (τ) elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína τ total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex temporo-parietal en la PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de resonancia magnética (RNM) en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína τ total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia no-EA, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de demencia con cuerpos de Lewy o de un subtipo de degeneración lobar fronto-temporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

Demencia improbablemente debida a EA

No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA

Cumple determinados criterios, pero:

1. A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.
 2. A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de β A como de lesión neuronal.
-
-

Tabla 2. Criterios establecidos por el DSM – V (American Psychiatric Association, 2014)

Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer

- A.** Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B.** Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).
- C.** Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
2. Aparecen los tres siguientes:
 - a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
 - b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares

1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

Los criterios de DCL debido a la EA fueron revisados por el grupo de Albert en el 2011 describiéndolos como una condición neurológica caracterizada por cambios en la cognición respecto al nivel premórbido, evidencia objetiva de un rendimiento disminuido en uno o más dominios cognitivos (afectación típica de la memoria episódica), preservación de las AVD's y no cumplir criterios diagnósticos de demencia (Albert et al., 2011).

La clínica y hallazgos neuropsicológicos se corresponden con la afectación neuropatológica (Braak and Braak, 1991). La enfermedad se origina en el lóbulo temporal medial (hipocampo, giro parahipocampal y córtex entorrinal) (Van Hoesen et al., 1991), lo que explica que en un inicio exista una grave alteración de la memoria declarativa, más específicamente de la

memoria episódica (Grady et al., 1988) (Greene et al., 1996). La alteración en la memoria episódica se caracteriza por la dificultad en codificar y almacenar información reciente (amnesia anterógrada) y una progresiva amnesia retrógrada con un gradiente temporal, mientras que se haya relativamente preservada la memoria autobiográfica más remota. Numerosos estudios han corroborado mediante la administración de amplias baterías de memoria verbal y visual que los pacientes con EA muestran alteración en las pruebas de memoria episódica desde el inicio de la enfermedad (Salmon, 2000) (Reed et al., 2007) (Verma and Howard, 2012). Incluso, muchos años antes de que aparezca el síndrome demencial, es decir, antes del diagnóstico clínico de la enfermedad, puede objetivarse una alteración de la memoria episódica (Backman et al., 2001).

Además de una disminución del rendimiento de la memoria episódica en etapas presintomáticas de la enfermedad, existen otras alteraciones cognitivas como son las alteraciones del lenguaje, de la atención, de las funciones visuoconstructivas – visuoespaciales – visuoperceptivas, y de las funciones ejecutivas (Pelegri et al., 2003). También en las fases iniciales es frecuente hallar desorientación temporal, y una disminución del conocimiento de los acontecimientos actuales (Huff et al., 1987), aunque en ocasiones se mantienen preservados a pesar de que otros dominios se encuentren alterados (O'Donnell et al., 1988). Los déficits atencionales en esta primera etapa se caracterizan por un déficit de la atención selectiva, es decir, por una dificultad de dirigir la atención a un estímulo concreto e inhibir otros irrelevantes, así como de atención alternante (selección y cambio de foco atencional). Los pacientes con EA en fase leve, muestran déficits en tareas de atención

complejas que dependen de la asignación efectiva de recursos atencionales o que requieren una atención alternante o un cambio de foco atencional (Parasuraman and Haxby, 1993) (Perry and Hodges, 1999). También se hallan en estas fases iniciales, alteración en las praxias caracterizadas por una afectación en las capacidades más complejas como las funciones visuoespaciales y del vestir, y una alteración en las funciones visuoconstructivas y del vestir, y una alteración en las funciones visuoconstructivas con dificultades para gestionar aspectos espaciales y de orientación espacial que pueden llevar al enfermo a perderse en lugares poco frecuentados. Como consecuencia de las dificultades visuoperceptivas, los enfermos pueden presentar dificultades en el reconocimiento de caras u objetos (agnosias visuoperceptivas). Diversos estudios demuestran, que los pacientes con EA presentan déficits en las capacidades visuoconstructivas en algún momento de la evolución de la enfermedad (Cronin-Golomb and Amick, 2001), e incluso, que podrían ocurrir en fases preclínicas de la enfermedad (Johnson et al., 2009).

A medida que avanza la enfermedad, los pacientes presentan cada vez más dificultad en el aprendizaje de nueva información y evocación de la información recientemente adquirida (sin beneficio de ayudas por reconocimiento o categoría semántica) hasta perder totalmente la capacidad de aprendizaje (Hodges, 2000) (Castel et al., 2009). Por tanto, coexisten por un lado la pérdida de memoria similar a la amnesia, producida por lesión bitemporal y del cerebro basal anterior y por otro lado, la pérdida de antiguas memorias de tipo semántico que estaría relacionado con la afectación en áreas neocorticales. Los déficits atencionales se agravan y se caracterizan por la dificultad en realizar más de una tarea al mismo tiempo (atención dividida) y la

capacidad de concentración, y alteraciones frontales caracterizadas por enlentecimiento cognitivo, reducción de la fluencia y rigidez cognitiva con el fenómeno “closing-in” (ocupación, uso o aproximación de la copia al modelo) (Serra et al., 2010) y apraxias ideomotoras e ideacionales (Crutch et al., 2007). Además, se añaden alteraciones en las funciones gnósicas, el enfermo puede no reconocer incluso su propio esquema corporal (somatoagnosia) o puede mostrar dificultades en reconocer rostros de personas conocidas (prosopagnosia).

El trastorno del lenguaje más frecuente en la EA es la anomia, es decir, la dificultad en encontrar nombres, lo que da lugar a un lenguaje cada vez más empobrecido. Además, los pacientes afectados de EA van perdiendo la capacidad de iniciar su lenguaje espontáneo, hasta el extremo de requerir que sea otra persona la que inicie la conversación, y se limite a responder con un lenguaje cada vez más reducido. El deterioro del lenguaje se asemeja a una afasia nominal o afasia transcortical sensorial. Se puede observar también un trastorno de la comprensión de órdenes complejas. La lectura en voz alta, la pronunciación y la articulación suelen estar preservadas. El lenguaje escrito generalmente se encuentra más alterado que el oral y el cálculo se va perdiendo prácticamente en todas sus modalidades (Junqué and Barroso, 2009).

A modo de conclusión, podríamos decir que el perfil neuropsicológico característico de un paciente con EA es (Backman et al., 2005) (Stokholm et al., 2006) (Powell et al., 2006) (Salmon and Bondi, 2009):

- Trastorno de la memoria episódica verbal y visual

- Reducción en la capacidad intelectual, sobre todo, en tareas manipulativas
- Alteración en las capacidades visuoconstructivas
- Alteración en las funciones lingüísticas, en especial, en la denominación y en las fluencias verbales
- Deterioro en las funciones ejecutivas como en la formación de conceptos o abstracción, planificación, secuenciación, autorregulación de la conducta
- Alteración en la atención y velocidad psicomotora

A pesar de que la presentación típica de la EA se caracteriza por las disfunciones cognitivas anteriormente descritas, reflejando la alteración anatomopatológica de la enfermedad que se inicia en la formación entorrinal e hipocampo y después progresa al córtex, existen presentaciones atípicas o poco frecuentes de la EA, donde la alteración de la memoria no es una característica principal. Los déficits cognitivos iniciales son focales como la afasia (Josephs et al., 2008) o los síntomas iniciales son alteraciones visuoespaciales – visuoperceptivas (Cogan, 1985) (Freedman et al., 1991) (Benson et al., 1998) (Galton et al., 2000) (Karner et al., 2006).

1.1.4. Demencia Vascular

La demencia vascular (DV) se define como una condición neurológica caracterizada por un deterioro cognitivo global causado por la existencia de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico o hemorrágico. La DV es una condición sindrómica con una etiopatogenia multifactorial, y se caracteriza por presentar una gran heterogeneidad clínica que se encuentra determinada tanto

por la localización como por el volumen, la lateralización y el número de lesiones cerebrales.

En los países desarrollados se estima que la prevalencia de DV se sitúa entre un 0.6% a un 2.1% en personas mayores de 65 años, existiendo una ligera mayor prevalencia en países de América Latina y de Asia, (Li et al., 1991) (Ikeda et al., 2001) (Yamada et al., 2008), y constituye el segundo tipo de demencia más común entre los países occidentales seguida de la EA (Kalaria et al., 2008) (Forette and Boller, 1991). Los datos sobre la epidemiología de la DV varían dependiendo de los métodos utilizados y, en particular, por los criterios diagnósticos (Chui et al., 2000). En general, se cree que los estudios epidemiológicos subestiman el número de casos de DV por los criterios diagnósticos restrictivos en los que se basan (Knopman et al., 2003) (Gold et al., 1997).

El riesgo y prevalencia de DV aumenta considerablemente con la edad como sucede en todas las demencias en general (Leys et al., 1998) (Middleton et al., 2011) (de Leeuw et al., 2001). De hecho, el 75% de todos los accidentes cerebrovasculares ocurren en personas mayores de 65 años (Pinkston et al., 2009).

Existe una fuerte relación entre la edad, el bajo nivel de educación, los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo) (Pinkston et al., 2009) y la demencia post ictus (Chui and Nielsen-Brown, 2007), y parece haber una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (Leys et al., 2005).

Entre los diferentes subtipos de DV, aquella que es causada por una enfermedad de pequeño vaso (frecuentemente asociada con la hipertensión), constituye el 73% de las DV (Alladi et al., 2006).

El deterioro cognitivo vascular, ya sea aislado o asociado a una enfermedad neurodegenerativa como la EA, es más común de lo que se ha pensado a lo largo de los años (Grinberg and Heinsen, 2010) (Korczyn and Vakhapova, 2007) y actualmente no son excluyentes. Los cambios vasculares son frecuentes en personas de edad avanzada, cuyos cerebros pueden sufrir cambios degenerativos asociados a la edad y enfermedades adicionales. Por tanto, la patogénesis de la demencia es complejo ya que lesiones vasculares pueden interactuar con procesos neurodegenerativos primarios (Korczyn, 2002a) (Korczyn, 2002b) (Langa et al., 2004).

Por tanto, el comprender que la EA y la DV pueden compartir factores de riesgo, es uno de los grandes descubrimientos en las últimas décadas en relación a las demencias (Beerli et al., 2009) (Mielke et al., 2007). Esta superposición, puede indicar, que la isquemia cerebral es un factor importante en la patogénesis de la EA y fuertemente asociado a la edad (Korczyn, 2002a) (Strozyk et al., 2010) (Schneider et al., 2007).

Se estima, que entre 6% y el 10% de las personas mayores de 65 años padecen algún tipo de demencia y de ese porcentaje entre el 20% y el 40% estaría constituido por DV (Fratiglioni and Rocca, 2001). Además, hasta el 60% de los pacientes con EA probablemente exista una superposición con DV. Por tanto, en las demencias en general el factor vascular está ocupando un papel relevante, en la EA (Craf S, 2009) por ejemplo, o en aquellas enfermedades

que pueden ocasionar demencia como la EP (Rodríguez et al., 2008). Por este motivo, es prioritario el controlar los factores de riesgo vascular como prevención primaria de la demencia (Hort et al., 2010).

La DV se clasifica en función de los factores etiológicos implevados, el perfil de alteración neuropsicológica y los vasos arteriales implicados de la siguiente manera (O'Brien et al., 2002):

- Demencia Multiinfarto: se hallan afectados los vasos cerebrales gruesos que irrigan la corteza cerebral. Se asocian muchos casos a alteraciones subcorticales producidas por lesiones de pequeño vaso (Erkinjuntti, 1987). Da lugar a un patrón de alteración neuropsicológica de tipo cortical y signos neurológicos focales.
- Demencia por infartos estratégicos. Síndromes de demencia causados por pequeños infartos ubicados en un lugar “estratégico” que afectan a diferentes dominios cognitivos.
- Demencias subcorticales secundarias a lesiones de pequeño vaso conocidas como demencia vascular subcortical: dan lugar a dos entidades anatomopatológicas: estados lacunares, trastorno producido por pequeños infartos subcorticales en el núcleo lenticular, el tálamo, núcleo caudado, etc. que dan lugar a cavidades irregulares en la mayoría de los casos producidos por la obstrucción arterioesclerótica de los vasos penetrantes basales y medulares largos; y enfermedad de Binswanger o encefalopatía subcortical arteriosclerótica, que cursa en demencia y se caracteriza por presentar un patrón neuropsicológico subcortical, trastornos de la marcha, incontinencia urinaria, etc.

secundario a desmielinización de la sustancia blanca producido por la arterioesclerosis de los vasos penetrantes medulares largos.

- Demencias por hipoperfusión cerebrales: se producen por trastornos generales que dan lugar a anoxia isquémica aguda o enfermedades que produzcan hipoxia cerebral crónica. Presentan un patrón neuropsicológica de tipo subcortical.
- Demencias hemorrágicas: secundarias a hematoma subdural crónico, hemorragia subaracnoidea y hematomas cerebrales.
- Demencia mixta: EA con lesiones cerebrovasculares.
- Demencia vascular hereditaria: Sd. CADASIL (microangiopatía autosómica dominante sistémica) y angiopatía amiloidea hemorrágica difusa con leucoencefalopatía.

En la **Figura 2** se muestran las lesiones vasculares más comúnmente asociadas con el deterioro cognitivo.

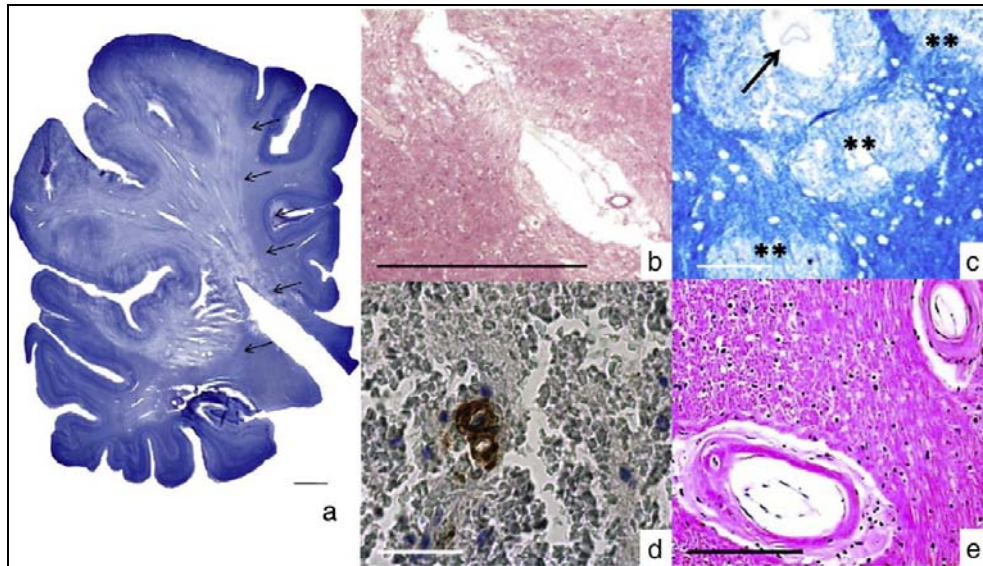


Fig. 2. Algunos de los principales cambios patológicos subyacentes en la DV.

- a) infarto isquémico. Nota de la frontera en forma de cuña del infarto (flechas). Tanto la materia blanca y gris están involucrados. b) infarto lacunar caracterizado por una cavidad irregular y un vaso sanguíneo central rodeado por un borde de gliótica, el tejido cerebral enrarecido (flecha). c) contraparte histopatológico de una lesión de la sustancia blanca detectado por resonancia magnética en un paciente 62 años de edad, de sexo masculino. Nota las regiones de palidez de la mielina (**), y un espacio perivascular ampliada (flecha). d) la angiopatía amiloide cerebral (CAA). El A β -deposición en la pared de una arteria cortical se colorea en marrón (flecha). e) la enfermedad de vasos pequeños. Dos arterias sustancia blanca presentan fibrosis y hialinización de pared (flechas). Estas lesiones también se les conocen como arteriosclerosis, arteriohialinosis o lipohialinosis (flecha).

En función de la causa principal de la DV, la presentación y evolución de los síntomas será como consecuencia de la aparición de embolias vasculares, trombosis o hemorragias, o por un único infarto cerebral masivo, y el deterioro predominantemente será escalonado.

La heterogeneidad clínica de la DV hace que el diagnóstico sea complejo. Un grupo de expertos del National Institute Neurological Disorders and Stroke y la Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuroscience establecieron un consenso sobre los criterios de DV con una estructura muy similar a la establecida por la NINDCS – ADRDA

para los criterios diagnósticos de EA (Roman et al., 1993). Se basan en que para diagnosticar DV se requiere la presencia de una alteración de la memoria además de otros dos dominios cognitivos. También exigen la existencia de enfermedad cerebrovascular evidenciada por neuroimagen y exploración neurológica, así como, una relación temporal entre el accidente cerebrovascular y la aparición de demencia. Por el contrario, el concepto de diagnóstico de DV establecido por los State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC), difiere de los criterios expuestos anteriormente, al postular que la presencia de un solo dominio cognitivo alterado ya es suficiente para su diagnóstico y aumenta así su sensibilidad (Chui et al., 1992). Otros criterios ampliamente utilizados son los recientemente revisados por el DSM – V (**Tabla 1, 2 y 3**).

Tabla 1. Criterios diagnósticos según la NINDS – AIREN

I. Probable

1. Demencia definida por

- a)** Deterioro cognitivo con afectación de memoria y dos o más de los siguientes: orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis
- b)** Capaz de interferir con las actividades de la vida diaria, no exclusivamente en función de las secuelas de un accidente cerebrovascular
- c)** Exclusión de delirio, alteración del nivel de conciencia, psicosis, afasia severa o déficit sensitivo-motor que interfieran con el examen neuropsicológico

2. Enfermedad vascular cerebral definida por

- a)** Presencia de signos locales en el examen neurológico
- b)** Evidencia de lesiones isquémicas, infartos múltiples de grandes vasos, o infarto único en situación estratégica, infartos lacunares múltiples de ganglios basales y sustancia blanca, o lesiones extensas de sustancia blanca periventricular, o combinaciones de ambas

3. Relación entre 1 y 2 en función de

- a) Comienzo de la demencia dentro de los tres meses siguientes al accidente cerebrovascular
- b) Comienzo brusco del deterioro o fluctuación y/o progresión en escalones del deterioro

II. Posible

- 1. Presencia de demencia de acuerdo con los criterios anteriores
- 2. Presencia de signos locales
- 3. Los estudios de neuroimagen no confirman de forma enfermedad cerebrovascular o no existe una clara relación temporal entre demencia y accidentes cerebrovascular o en pacientes sin un curso característico

III. Definitiva

- 1. Criterios de probable demencia vascular
- 2. Evidencia morfológica mediante biopsia o necropsia de enfermedad vascular cerebral
- 3. Placas seniles y degeneración neurofibrilar ausentes o en proporción adecuada a la edad
- 4. Ausencia de otras alteraciones clinicopatológicas que puedan cursar demencia

Tabla 2. Criterios diagnósticos de DV según los ADDTC

I. Probable**A. Todo lo siguiente:**

- a.1. Demencia
- a.2. Evidencia de 2 o más AVC isquémicos evidenciados por historia, signos neurológicos o estudios de neuroimagen u ocurrencia de 1 único episodio cerebrovascular con clara documentación temporal relacionada con el inicio de la demencia.
- a.3. Evidencia de al menos 1 infarto fuera del cerebelo, documentado por neuroimagen

B. El diagnóstico probable estaría corroborado por:

- b.1. Evidencia de múltiples infartos en regiones cerebrales que afectan de forma bien conocida la cognición.
- b.2. Historia de infartos isquémicos transitorios múltiples.
- b.3. Historia de factores de riesgo vascular (hipertensión, cardiopatía, diabetes,...).
- b.4. Escala de Hachinski elevada.

C. Características clínicas asociadas, en espera de futuras investigaciones confirmatorias:

- c.1. Relativa precocidad de los trastornos de la marcha o esfínteres.
 - c.2. Cambios periventriculares en sustancia blanca (Neuroimagen) excesivas para la edad.
 - c.3. Cambios focales electrofisiológicos (EEG, potenciales) o de neuroimagen funcional (PET, SPECT, Rmespectroscopia).
- D. Otros rasgos sin fuerte evidencia a favor o en contra:
- d.1. Períodos de síntomas lentamente progresivos.
 - d.2. Ilusiones, psicosis, alucinaciones,...
 - d.3. Convulsiones.
- E. Características clínicas que ponen en duda el diagnóstico de probable:
- e.1. Afasia sensorial transcortical en ausencia de lesiones focales según neuroimagen.
 - e.2. Ausencia de otros signos o síntomas neurológicos centrales distintos a los cognitivos.

II. Posible

1. Demencia
2. Uno o más de los siguientes:
 - 2.1. Historia o evidencia de 1 único AVC (pero no múltiples AVC) sin documentación temporal que relacione el inicio de demencia.
 - 2.2. Síndrome de Binswanger (sin múltiples AVC), que incluye todo lo siguiente:
 - 2.2. a. Incontinencia urinaria precoz no explicable por otra causa.
 - 2.2. b. Factores de riesgo vascular.
 - 2.2. c. Cambios extensos en sustancia blanca (neuroimagen)

III. Demencia

1. Examen histológico.
2. Evidencia clínica de demencia.
3. Confirmación patológica fuera del cerebelo.

Tabla 3. Criterios diagnósticos según el DSM – V (American Psychiatric Association, 2014)

Trastorno neurocognitivo vascular mayor o leve

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. La sintomatología clínica es compatible con una etiología vascular como lo sugiere cualquiera de los siguientes criterios:

1. El inicio de los déficits cognitivos presenta una relación temporal con uno o más episodios de tipo cerebrovascular.

2. Las evidencias del declive son notables en la atención compleja (incluida la velocidad de procesamiento) y en la función frontal ejecutiva.

C. Existen evidencias de la presencia de una enfermedad cerebrovascular en la anamnesis, en la exploración física o en el diagnóstico por la imagen neurológica, consideradas suficientes para explicar los déficits neurocognitivos.

D. Los síntomas no se explican mejor con otra enfermedad cerebral o trastorno sistémico.

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular probable si aparece alguno de los siguientes criterios, pero en caso contrario se diagnosticará un trastorno neurocognitivo vascular posible:

1. Los criterios clínicos se respaldan con evidencias de diagnóstico por la imagen neurológica en que aparece una lesión parenquimatosa significativa atribuida a una enfermedad cerebrovascular (respaldo de imagen neurológica).

2. El síndrome neurocognitivo presenta una relación temporal con uno o más episodios cerebrovasculares documentados.

3. Existen evidencias de enfermedad cerebrovascular, tanto clínicas como genéticas (p. ej., arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía).

Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular posible si se cumplen los criterios clínicos pero no existe diagnóstico por la imagen neurológica y no se ha establecido una relación temporal entre el síndrome neurocognitivo y uno o más episodios cerebrovasculares.

Así como su clínica, el perfil neuropsicológico de la DV es también heterogéneo, describiéndose alteraciones cognitivas típicas como la disfunción ejecutiva, trastorno en los procesos atencionales y en el procesamiento de la información (Sachdev et al., 2004) (Nordlund et al., 2007). La depresión que se halla presente hasta en un 60% de los pacientes afectados de DV (Apostolova and Cummings, 2010) (Levy and Chelune, 2007) se ha explicado por las propias lesiones, así como por la preservación de los déficits cognitivos que presentan estos pacientes (DeBettignies et al., 1990).

1.1.5. Deterioro Cognitivo Leve

Numerosos estudios sobre el proceso de envejecimiento normal que siguen las capacidades cognitivas, concluyen que algunas de ellas como las habilidades visuoespaciales, el cálculo y el aprendizaje disminuyen, mientras que otras capacidades como las funciones verbales y los conocimientos generales se mantienen estables a lo largo de los años (Solange and Andrés, 2006).

El conocimiento de la normalidad cognitiva del envejecimiento y de las alteraciones cognitivas de la demencia, ha dado lugar a la descripción de una condición, muchas veces intermedia, que se caracteriza por la presencia de disfunción cognoscitiva sin repercusión funcional en las AVD's. Este declive es lo que conocemos como DCL, y hoy en día recibe una especial atención, debido a la mayor probabilidad que tienen las personas con este tipo de deterioro de padecer demencia frente a personas cuyos procesos cognitivos siguen un envejecimiento considerado normal para su edad.

Desde que se iniciaron los estudios del deterioro cognitivo asociado a los procesos de envejecimiento se han seguido dos vertientes principales. La primera y más tradicional, considera el deterioro como una parte normal del envejecimiento o como síndromes de alteración cognitiva benigna (Ritchie and Sc, 2010). La segunda perspectiva, y en la que se sitúa el concepto de DCL como hoy lo conocemos, considera estas alteraciones como otro proceso diferente del que sigue el envejecimiento no patológico, poniendo el foco de interés en este concepto como un posible paso previo de la demencia. Dentro de la primera perspectiva, encontramos los estudios de Kral en los que

diferencia dos tipos de pérdida de memoria asociada al envejecimiento (“senescent memory impairment”) (Kral, 1962). El primer tipo, se denominó “olvido senil benigno” y es similar, en cuanto a la gravedad de los síntomas, al DCL y se asocia con depresión, mientras que el segundo tipo se denominó “olvido senil maligno” y se caracteriza por una mayor gravedad de los síntomas amnésicos y dificultades más acusadas en la recuperación de la información, siendo más similar al concepto de demencia.

En 1986, el grupo de Crook, dentro del National Institute of Mental Health, desarrolló el concepto de “alteración de la memoria asociada a la edad” (“age-associated memory impairment”, *AAMI*) (Crook et al., 1986). Los criterios diagnósticos que establecieron para el deterioro de la memoria asociado a la edad (Starkstein and Kremer, 2001) son: tener 50 años o más, existencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria, evidencia objetiva de alteración en la memoria reciente (al menos una desviación típica por debajo de la media establecida para los adultos jóvenes) y un funcionamiento intelectual normal y ausencia de demencia confirmada. Los criterios de exclusión para establecer este diagnóstico son depresión, factores de riesgo para un accidente cerebrovascular, lesiones cerebrales, abuso de drogas o alcohol o el uso reciente de medicamentos psicotrópicos que podrían afectar a la función cognitiva. Pero estos criterios han sido objeto de numerosas críticas debido a que personas con bajo nivel cultural o mayores de 65 años pueden ser objeto de falsos positivos (Ritchie and Sc, 2010). Por ello, el equipo de Blackford y LaRue en el año 1989, modificaron dichos criterios y desarrollaron dos nuevas entidades: “alteración de la memoria consistente con la edad” (“age-consistent memory impairment”) en la que los resultados de por lo menos el 75% de las

pruebas de memoria se encuentran dentro de una desviación típica por debajo de la media establecida para su edad y “olvido en la edad avanzada” (“late-life forgetfulness”, *LLF*) en la que los resultados de por lo menos el 50% de las pruebas realizadas se encuentran entre una y dos desviaciones típicas por debajo de la media de su grupo de edad (Bartrés - Faz et al., 1999). Además, propusieron los test de memoria que se deben utilizar para su diagnóstico (Barroso et al., 2009).

Levy, en el año 1994, propone el concepto “deterioro cognitivo asociado al envejecimiento” (“ageing-associated cognitive decline”, *AACD*), en el que se tienen en cuenta un espectro más amplio de alteraciones cognitivas (funciones ejecutivas, lenguaje, funciones visuoespaciales, etc.) y no únicamente las funciones mnésicas como ocurría en los casos anteriores. Además, el diagnóstico se lleva a cabo a partir de la comparación de los resultados obtenidos con baremos estandarizados para cada grupo de edad.

Dentro de la segunda perspectiva, encontramos el término desarrollado en el CIE-10 (1993) “trastorno cognoscitivo leve” (“mild cognitive disorder”, *MCD*) que se caracteriza por dificultades de atención, memoria y aprendizaje que no llegan a cumplir criterios de demencia, aplicable a cualquier edad y que aparece en asociación a un trastorno físico especificado (infecciones, trastornos físicos cerebrales y sistémicos) aunque la afectación cerebral no esté presente (Barroso et al., 2009).

En el DSM-IV (1994) aparecen dos términos, cada uno situado en una de las dos perspectivas existentes. En primer lugar, encontramos el término “trastorno neurocognitivo leve” (Mild neurocognitive disorder) similar al anterior,

en el que se recalca su carácter temporal y que se caracteriza por alteraciones de al menos dos áreas cognitivas confirmadas tanto por el individuo y/o los familiares como por las pruebas neuropsicológicas. Además, tiene que existir evidencia de enfermedad médica o neurológica relacionada, las alteraciones tienen que influir de forma negativa en las esferas de la vida de la persona y no se deben cumplir criterios de demencia, delirium u otro trastorno mental. Este concepto se diferencia de “declive cognitivo relacionado con la edad” (age-related cognitive decline, *ARCD*), también incluido en el DSM-IV y que pertenecería a la perspectiva anterior, es decir, los déficits cognitivos no se consideran patológicos sino que son manifestaciones asociadas al proceso de envejecimiento normal y se caracteriza por alteraciones de la memoria y de la capacidad de solución de problemas (American Psychiatric Association, 1994).

En 1997, Graham propone el término “cognitivamente alterado, no demenciado” (“Cognitive Impairment, No Dementia”, *CIND*), en el que el deterioro se debe a múltiples causas como por ejemplo delirium, alcoholismo o abuso de sustancias, depresión, enfermedad psiquiátrica, etc. y se define como un estado alterado de las funciones cognitivas que no cumple los criterios de demencia, aunque no se especifica si esta condición ocurre únicamente en población geriátrica o es aplicable a cualquier rango de edad (Barroso et al., 2009).

El término que más se utiliza actualmente para definir este tipo de alteraciones, es el de DCL propuesto por Flicker en 1991 y desarrollado posteriormente por el equipo de Petersen en la clínica Mayo. Este autor realiza un estudio longitudinal en el que compara los resultados tras dos años de

seguimiento en sujetos catalogados con DCL, frente a sujetos sin alteraciones del mismo grupo de edad, y detecta una mayor probabilidad de este grupo en la involución hacia la demencia, así como la posibilidad de detectarlo mediante pruebas neuropsicológicas (Flicker et al.,1991).

En la **Tabla 1**, podemos ver un resumen de los diferentes términos propuestos en cada una de las perspectivas de estudio a lo largo de los años.

Tabla 1. Evolución del concepto de DCL

Perspectivas de estudio			
Proceso normal de envejecimiento		Proceso anormal de envejecimiento	
<i>Kral (1962)</i>	Olvido senil benigno	CIE-10 (1993)	Trastorno cognoscitivo leve
<i>Crook (1987) (National Institute of Mental Health)</i>	Alteración de la memoria asociada a la edad	DSM-IV (1994)	Trastorno neurocognitivo leve)
<i>Blackford y LaRue (1989)</i>	Alteración de la memoria consistente con la edad. Olvido en la edad avanzada	Graham 1997 (The Canadian Study of Health and Aging)	Cognitivamente alterado, no demenciado
<i>Levy (1994) (International Psychogeriatric Association)</i>	Declive cognitivo asociado al envejecimiento	Flicker 1991. Petersen, Clínica Mayo (1999).	Deterioro Cognitivo Leve <i>Mild Cognitive Impairment</i>
<i>DSM-IV (1994)</i>	Declive cognitivo relacionado con la edad.		

Inicialmente, el grupo de Petersen describe el DCL como el estado transicional entre el envejecimiento normal y la EA, con una probabilidad de desembocar en este tipo de demencia que aumenta entre un 10% y un 12% cada año, y al que hay que prestar especial importancia como un estadio que permite el desarrollo de intervenciones terapéuticas tempranas. Se caracteriza por la presencia de rendimiento inferior en comparación con sujetos sin DCL en la función mnésica (-1,5 Desviación estándar por debajo de la media del grupo de edad y nivel educativo), quejas subjetivas de memoria, estado cognitivo general preservado en un sujeto independiente para todas las AVD'S y que, por lo tanto, no cumple criterios de demencia (Petersen et al., 1999).

En 2001 el grupo de Petersen publica las conclusiones obtenidas de la conferencia "Conceptos Actuales en DCL" que tiene lugar en 1999 en Chicago. En este artículo se amplía el concepto inicial de DCL, incluyendo cuatro subtipos. Lo que tradicionalmente se conocía como DCL pasa a incluir la etiqueta de amnésico. Se considera que existe la posibilidad de que el dominio cognitivo alterado no sea la memoria y por ello se incluye el subtipo de DCL de un dominio no amnésico. Además, se catalogan aquellos sujetos que cumplen criterios para DCL pero que presentan más de una función cognitiva alterada como DCL multidominio, y dentro de esta categoría podemos encontrar DCL multidominio amnésico o no amnésico (Petersen et al., 2001).

En 2004, el Grupo de Trabajo Internacional en DCL (Winblad et al., 2004) reconoce la utilidad de este concepto y la validez de los cuatro subtipos ya mencionados. Además, proponen una serie de criterios unificados para el diagnóstico de esta patología que son los siguientes:

1. No cumplir criterios de demencia y presentar un rendimiento inferior para su grupo de edad y nivel educativo.
2. Quejas subjetivas del paciente y/o de un informador además de la objetivación de la alteración medida mediante baterías cognitivas o evidencia de deterioro por cambios en la ejecución de las tareas cognitivas a lo largo del tiempo.
3. Preservación de las AVD's y mínima afectación de las actividades instrumentales.

En 2006, el Consorcio Europeo de la EA propone unos pasos similares para el diagnóstico del DCL (Portet et al., 2006):

1. Quejas de alteración cognitiva referidas por el paciente o su familiar.
2. Queja de declive cognitivo en comparación con las habilidades previas durante el último año por el paciente o el informador.
3. Alteraciones cognitivas evidenciadas por la evaluación clínica (alteración de la memoria o de otro dominio cognitivo).
4. Ausencia de repercusión importante en las actividades del día a día pero queja de dificultades referentes a las actividades complejas del día a día.
5. Ausencia de demencia.

En cuanto a la progresión del DCL, existen casos que remiten, otros casos que se mantienen y otros que progresan hacia demencia (Barroso et al., 2009). Estudios longitudinales sugieren la alta probabilidad de progresar hacia la demencia del DCL, pero los datos exactos varían considerablemente de unos estudios a otros (Mariani et al., 2007). En el artículo que Petersen y sus colaboradores publican en 2004, analizan las posibles etiologías degenerativas y, por tanto, los posibles tipos de demencia a los que podrían progresar cada

uno de los DCL mencionados (Petersen, 2004). Se ha estudiado extensamente la mayor probabilidad de padecer EA de pacientes con DCL de tipo amnésico, incluso se ha llegado a considerar como un estado premórbido de esta condición. Así mismo, el DCL multidominio amnésico también tiene una alta probabilidad de progresar hacia EA. Sin embargo, los otros dos tipos de DCL en los que las funciones mnésicas no están alteradas, tendrían más probabilidad de progresar hacia otras demencias como la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCLewy) o la Demencia Frontotemporal (DFT) en el caso del DCL de un único dominio no amnésico.

En la EP también se ha estudiado la presencia del DCL, tal y como se ha descrito anteriormente en el apartado de EP. Tradicionalmente, esta patología se relaciona con síntomas motores como bradicinesia, temblor y rigidez, pero en las últimas décadas se ha comprobado también la existencia de alteraciones cognitivas e incluso de demencia a largo plazo. En el año 2010 el Grupo de Trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento se reunieron y analizaron toda la literatura existente sobre DCL en EP proponiendo los criterios unificados del DCL en EP, los subtipos, la progresión hacia demencia, la neurobiología así como la utilidad de los biomarcadores y los métodos de valoración cognitiva (Litvan et al., 2012). El tipo de DCL que aparece más frecuentemente en esta patología es el de un único dominio no amnésico. Los criterios son similares a los del DCL de otras etiologías pero el declive de las funciones cognitivas se da en el contexto de EP, no tienen que existir condiciones comórbidas a la EP como ansiedad severa, depresión, somnolencia excesiva durante el día o psicosis que puedan influir de forma negativa en el resultado de las pruebas de valoración cognitiva. Se especifican

dos aproximaciones diagnósticas para DCL en EP: el Nivel I en el que hay alteración en una escala de valoración cognitiva global validada para EP o alteración en al menos dos test cuando se realiza una batería neuropsicológica que incluye menos de dos test de cada dominio cognitivo o no valora los cinco dominios cognitivos. Nivel II en una valoración neuropsicológica en la que se incluyan dos pruebas en cada uno de los dominios cognitivos se tiene que dar alteración de dos pruebas bien en el mismo dominio cognitivo, bien en dos dominios cognitivos diferentes y esta alteración se tiene que objetivar con una ejecución de entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de los datos normativos, disminución significativa demostrada en las pruebas o en comparación con los niveles premórbidos estimados. Así mismo, existen dos tipos de DCL en función del número de dominios cognitivos alterados DCL en EP único dominio y DCL en EP múltiple dominio. El DCL en EP único dominio, en la mayoría de los casos es no amnésico, y son las funciones ejecutivas las que se hallan alteradas, en cambio cuando el DCL es de múltiples dominios, además de las funciones ejecutivas se encuentran alteradas también los procesos atencionales, las habilidades visuoespaciales y la velocidad de procesamiento.

En la valoración cognitiva del DCL se han propuesto diferentes pruebas de cribaje que ayudarían al profesional a tener una primera idea sobre el estado cognitivo del paciente. Algunas de estas pruebas son el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Memory Alteration Test (T@M), Dementia Detection Test (DemTect), Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R), Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Clock Drawing Test (CDT), The

Short Test of Mental Status (STMS), Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive part (Adas – Cog) y MMSE (Lonie et al., 2009).

Además de las pruebas de cribaje, es necesaria una valoración cognitiva completa para valorar las funciones cognitivas alteradas en esta entidad diagnóstica.

1.2. Comparación del perfil cognitivo y funcional en Enfermedad de Parkinson con demencia, Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascular

A lo largo del tiempo se han llevado a cabo diversos estudios que han comparado las diferencias y similitudes de las alteraciones cognitivas características de las diferentes demencias.

Con el objetivo de comparar los perfiles cognitivos entre la EA y EPD, Farlow y colaboradores (Farlow et al., 2013) llevaron a cabo una revisión de bases de datos de 3.999 pacientes con EA y 541 pacientes con EPD, señalando que los pacientes con EPD mostraban predominantemente déficits atencionales, y alteraciones de las funciones visuoespaciales y ejecutivas (Galvin et al., 2006) (Emre et al., 2007). La alteración cognitiva predominante en la EA es la memoria, que es menos prominente en la EPD (Helkala et al., 1988). En cuanto al lenguaje en la EPD, éste se caracteriza por una reducción de la fluidez verbal y de manera más severamente afectada cuando se compara con los pacientes con EA (Emre M, 2003) (Stern et al., 1993). Por otro lado, a pesar de que pueden observarse dificultades en la denominación y en la comprensión verbal en los pacientes con EPD, esta afectación es menor que la característicamente observada en la EA (Emre M, 2003) (Cummings et al., 1988). Respecto a las praxis, se observa un rendimiento ligeramente

inferior en la EPD cuando se compara con el rendimiento de la EA (Bronnick et al., 2007). Existe mayor enlentecimiento en los enfermos con EPD en comparación con los enfermos de EA y, por tanto, el tiempo de reacción de procesos atencionales es superior y existe mayor alteración en los procesos de vigilancia (Ballard et al., 2002) (Noe et al., 2004).

Otro estudio llevado a cabo por Aarsland en el que se compararon el perfil cognitivo de pacientes con EPD (n=35), DCLewy (n=60), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (n=49) y EA (n=29) hallaron que los pacientes con EA rendían peor en tareas de memoria que los pacientes con EPD, y en tareas de iniciación y perseveración los pacientes con EPD obtenían puntuaciones peores (Aarsland et al., 2003).

Los pacientes con EPD muestran un bajo rendimiento en tareas mnésicas pero de menor magnitud que el hallado en pacientes con EA (Noe et al., 2004) (Bronnick et al., 2007) (Aarsland et al., 2003) (Farlow et al., 2013) (Park et al., 2011). No obstante se ha propuesto que el déficit mnésico en pacientes con EP es diferente al característico en EA, ya que se cree que la dificultad radica en la recuperación de la información más que en su almacenamiento como sucede en la EA. Esta clásica distinción ha sido debatida en los últimos años y se le ha criticado que la muestra de pacientes EP no presentaban demencia. Con el objetivo de corregir estas deficiencias, otras investigaciones han demostrado déficits en tareas de reconocimiento en pacientes con EPD (Beatty et al., 2003) (Higginson et al., 2005), aunque de menor grado que las encontradas en pacientes con EA (Noe et al., 2004)

(Farlow et al., 2013), lo cual indicaría no sólo déficit en la recuperación sino también en el almacenamiento de la información.

Por otra parte, se ha evidenciado, que los pacientes con EPD obtienen un rendimiento bajo en tareas que implican procesamiento visuoperceptivo y visuoespacial en comparación con pacientes con EA y esto ocurría a pesar de que se controlase el componente motor (Noe et al., 2004). Además, en las funciones ejecutivas los pacientes con EPD muestran un peor rendimiento en tareas de razonamiento espacial y más errores en la formación de conceptos, y en las pruebas de evaluación de fluencias fonológicas no existen diferencias entre los pacientes con EA y los EPD (Starkstein et al., 1996).

Dado que los pacientes con EP sin demencia también presentan trastornos cognitivos, se ha señalado que la alteración de memoria típica de la EP en estadios pre-demencia afecta a la memoria de evocación, pero no tanto en la codificación y el almacenamiento. Mientras que el paso a la demencia en la EP, se caracteriza por la alteración de estos últimos procesos sin beneficio mediante el uso de claves (Pagonabarraga and Kulisevsky, 2012).

Por tanto, el deterioro cognitivo parece ser una característica intrínseca a la EP y depende de la evolución anatomopatológica de la enfermedad (Williams-Gray, C.H. et al., 2009). El perfil de alteración neuropsicológica en pacientes con EPD se caracteriza por un patrón fronto – subcortical, que se caracteriza por alteraciones atencionales (Owen et al., 1992) y en las funciones ejecutivas, acompañado de alteraciones en la memoria de trabajo (Gilbert et al., 2005) (Muslimovic et al., 2005) (Bublak et al., 2002), enlentecimiento cognitivo (Emre et al., 2007) (Litvan et al., 2012), habilidades visuoespaciales

(Johnson et al., 2004) (Laatu et al., 2004) (Montse et al., 2001), visuoperceptivas y de fluidez semántica, lo que sugiere una localización en áreas corticales posteriores. Además, el deterioro de la memoria es frecuente (Muslimovic et al., 2005) (Weintraub et al., 2004) (Filoteo et al., 1997) (Foltynie et al., 2004), pero se debate si es causa de la disfunción frontal que provoca un déficit en el registro y en la recuperación de la información aprendida, o por el contrario, es un problema que depende directamente de la memoria y, por tanto, de las áreas límbicas. Existe un consenso en que las características de tipo atencional/ejecutivo serían las que marcarían la diferencia en el perfil encontrado en pacientes con EA.

El patrón de alteración neuropsicológica típica en la EA es bien distinto, caracterizándose por una alteración predominante de la memoria (Bronnick et al., 2007). En la primeras etapas de la EA destaca primordialmente una pérdida de memoria (Backman et al., 2005) que afecta principalmente a la codificación y al aprendizaje (Greene et al., 1996) y que están asociadas con la patología del lóbulo temporal medial (Jobst et al., 1992) (Nagy et al., 1996) (Convit et al., 1997) (Mori et al., 1997). A medida que la enfermedad progresa, los déficits en el lenguaje, las praxias, las funciones visuoespaciales y las funciones ejecutivas se van afectando gradualmente.

En un estudio llevado a cabo por Graham y colaboradores (Graham et al., 2004) donde seleccionaron 57 sujetos, 19 pacientes con diagnóstico de DV subcortical, 19 pacientes con diagnóstico de EA y 19 sujetos controles hallaron que los pacientes con EA mostraban una mayor alteración en la memoria episódica, mientras que los pacientes con DV subcortical presentaban mayor deterioro en la memoria semántica, en las funciones ejecutivas, en los

procesos atencionales y en la funciones visuoespaciales – visuoperceptivas. En otro estudio similar realizado por Reed y colaboradores (Reed et al., 2007) con 62 casos, 23 pacientes diagnosticados de EA, 11 pacientes con diagnóstico de DV subcortical, 9 pacientes con patología mixta y 19 sujetos con cerebros de ancianos sanos, hallaron que el deterioro de la memoria predominante estuvo presente en el 71% de la EA, mientras que la disfunción ejecutiva predominante describe sólo el 45% de las DV subcorticales. Los resultados mostraron que la pérdida de memoria por lo general supera la disfunción ejecutiva en pacientes con EA, lo contrario no ocurría en la DV subcortical. Concluyeron, por tanto, que las alteraciones cognitivas en la DV subcortical son variables y cuestionan la utilidad de la disfunción ejecutiva como un marcador de diagnóstico para la DV.

Por tanto, los estudios existentes que comparan la DV con la EA destacan que los pacientes con EA muestran un mayor deterioro en la memoria, sobre todo, en las fases iniciales, y en la DV un mayor deterioro en los procesos atencionales. En la EA se ha hallado una mayor alteración en la memoria episódica que en la DV subcortical y en esta última predominan las alteraciones en las funciones ejecutivas como la planificación, la formación de conceptos y la capacidad de iniciación, en las funciones visuoespaciales y en los procesos atencionales. Así, las diferencias neuropsicológicas más destacadas entre pacientes con EA y con DV parecen consistir en que en esta última hay una mayor alteración en los procesos atencionales, un enlentecimiento cognitivo (bradipsiquia) y una alteración en las funciones ejecutivas (planificación, flexibilidad conceptual, monitorización y

autorregulación de las conductas dirigidas a un fin) (Graham et al., 2004) (Desmond, 2004).

1.3. La escala Parkinson´s Disease –Cognitive Rating Scale (PD – CRS)

Las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para evaluar la función cognitiva global deben ser capaces de recoger todo el espectro de dominios cognitivos, pero a su vez tienen que ser pruebas prácticas en el ámbito clínico y de investigación. Por este motivo, se han desarrollado medidas cognitivas breves. La mayoría de estas medidas proporcionan una evaluación general de la función cognitiva reflejada en una puntuación total, pero con una evaluación limitada de los diferentes dominios cognitivos. Muchas de estas medidas se han utilizado en EP, incluidas algunas escalas desarrolladas específicamente para EP y escalas desarrolladas para otros usos distintos que también se han aplicado a pacientes con EP.

Existen diferentes medidas genéricas que se han utilizado en la evaluación de la EP. Como medidas breves se encuentra el MMSE (Folstein et al., 1975) y el MoCA (Nasreddine et al., 2005). También se han usado las baterías Addenbrooke Cognitive Examination (ACE (R)) (Mioshi et al., 2006), CAMCOG (R) (Roth et al., 1988), Dementia Rating Scale (DRS-2) (Mattis, 1998) y Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (Randolph, 1998) que requieren unos 30 minutos de administración aproximadamente. Además, se ha utilizado una escala específica diseñada para pacientes con EA llamada ADAS-Cog (Rosen et al., 1984) como ensayo clínico para medir la respuesta de la rivastigmina en pacientes con EPD (Emre et al., 2004).

Todas estas escalas se han utilizado para medir la función cognitiva global en la EP, a pesar de que han sido diseñadas para enfermedades distintas. Todas demuestran una validez y fiabilidad adecuadas pero tienen fallos clínico-métricos. Por ejemplo, las puntuaciones de las escalas RBANS, CAMCOG (R) y MoCA están influenciadas por factores demográficos (Duff et al., 2003) (Nazem et al., 2009). Las escalas RBANS, ACE(R) y el MMSE no poseen una buena sensibilidad a la hora de diferenciar entre deterioro cognitivo y normalidad en la EP (Dalrymple-Alford, 2010) (Schneider et al., 2010) y la escala RBANS tampoco posee una buena sensibilidad en la detección de los cambios cognitivos evolutivos en la EP (Schneider et al., 2010) .

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) (Pagonabarraga et al., 2010) y la escala Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment (PANDA) (Kalbe et al., 2008) y como escalas más extensas serían la escala Mini-Mental Parkinson (MMP) (Mahieux et al., 1995), la escala Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS) (Pagonabarraga et al., 2008) y la Scales for Outcomes of Parkinson's Disease – Cognition (SCOPA-Cog) (Marinus et al., 2003).

Estas escalas tienen la ventaja con respecto a las escalas genéricas, que 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 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 específicamente para evaluar la función cognitiva en la EP sufren la misma limitación que son los fallos clínico-métricos.

Las escalas de cribaje cognitivo y baterías neuropsicológicas que frecuentemente son utilizados en la exploración de la EP son el MMSE, la escala MoCA, la escala DRS-2 y la escala PD – CRS.

La PD – CRS 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 subescalas (subescala fronto-subcortical y escala cortical) y la suma de estas dos subescalas que nos permite conocer el rendimiento cognitivo global. Ha demostrado ser un excelente instrumento en la detección de alteración cognitiva en la EP que se presenta en el curso de la enfermedad. La configuración de los diferentes ítems que constituyen la escala son sensibles tanto a la disfunción fronto – subcortical como cortical y, por tanto, ha sido capaz de detectar los cambios cognitivos en EP con pacientes cognitivamente intactos y la transición de EP sin demencia a EP con DCL y EPD. De hecho, diferentes resultados apoyan su validez, eficacia y sensibilidad para distinguir entre la EPD, la EP sin demencia y DCL en la EP. En un estudio reciente llevado a cabo por Fernández –Bobadilla y colaboradores ha demostrado ser 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 (Fernández de Bobadilla et al., 2013). Además, la PD - CRS permite detectar la transición de deterioro cognitivo asociado a la EP a EPD, que se caracterizaría por la adición de disfunción fronto – subcortical característica de la EP con alteración cortical posterior (Pagonabarraga et al., 2008).

Recientemente, la escala ha sido recomendada por la Movement Disorders Society y en una revisión del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) se ha considerado una escala sensible y específica para la detección sistemática del deterioro cognitivo en la EP (Troster, 2011) (Litvan et al., 2012) (Marras et al., 2014).

Si la escala PD – CRS ha demostrado su sensibilidad tanto a la disfunción fronto – subcortical como cortical en la EP se espera que actúe de la misma manera en otras patologías diferentes, tanto en aquellas que presentan un patrón cortical como en aquellas que el perfil característico es más subcortical.

Por tanto, en el presente estudio nos hemos propuesto explorar si la escala solo detectaba el patrón de alteración neuropsicológica típica de la EP o por el contrario era capaz de detectar el perfil de alteración cognitiva en diferentes patrones de deterioro cognitivo. Para ello hemos comparado la precisión diagnóstica de la PD – CRS con otras escalas cognitivas no específicas para capturar el deterioro cognitivo en una muestra amplia de sujetos.

1.4. La escala Parkinson's Disease – Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS)

El declive funcional en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD's) es una característica común de deterioro cognitivo asociado con varias enfermedades. Un mayor nivel de actividad cognitiva predice un rendimiento mejor en la función cognitiva global y de todas las medidas de dominios específicos (Wilson et al., 2012).

Como es bien sabido, el deterioro en las AIVD's es una de las características principales en la definición de la demencia y se ha utilizado para diferenciar demencia de DCL (Teng et al., 2010), pero se ha observado que en pacientes diagnosticados de DCL pueden también presentar dificultades a la hora de realizar AIVD's. En un estudio llevado a cabo por Pigorosky y colaboradores en los que se reclutó una muestra de 41 pacientes con DCL en EP, 56 pacientes con EP intactos cognitivamente y 47 sujetos controles sanos que se les administró pruebas funcionales para evaluar el rendimiento en las AIVD's concluyeron que no existían diferencias en los grupos controles sanos y EP intactos cognitivamente, sin embargo el grupo de pacientes con DCL en EP respecto a los controles sanos mostraban un peor rendimiento en las medidas de funcionamiento en la AIVD's. Concluyeron, por tanto, que las medidas de rendimiento en las AIVD's son sensibles a disminuciones funcionales leves en DCL en EP (Pirogovsky et al., 2014).

La utilización tanto de medidas cognitivas como funcionales para determinar qué habilidades cognitivas son disfuncionales en el manejo de la AIVD's se recomienda para establecer una evaluación adecuada de los

cambios cognitivos significativos. 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 y una evaluación de cómo las capacidades cognitivas del individuo le permiten funcionar o no en las AIVD's (Marras et al., 2014). La evaluación de capacidad cognitiva global se consigue mediante pruebas neuropsicológicas que proporcionan una cuantificación estándar de las capacidades cognitivas en referencia a los niveles de funcionamiento normales (Stebbins GT, 2003).

Aunque las pruebas neuropsicológicas no proporcionan medidas directas de competencia funcional, son pruebas útiles a la hora de identificar los perfiles de disfunción cognitiva que se asocian a la disminución de las habilidades que son importantes en el mantenimiento de la independencia funcional. Las deficiencias cognitivas, incluso en enfermedades como la EP sin demencia, están asociadas con una disminución en las AIVD's (Rosenthal et al., 2010). Por ejemplo, la disfunción ejecutiva se ha asociado a una afectación en la AIVD's que repercute negativamente a la hora de que el individuo viva de forma independiente en la comunidad (Cahn et al., 1998). Del mismo modo, se ha asociado la disfunción ejecutiva a la capacidad de dar el consentimiento al tratamiento (Dymek et al., 1999) y el deterioro cognitivo, incluso en puntuaciones límite en pruebas de cribado cognitivo como el MMSE y MoCA, pueden comprometer la capacidad de pacientes con EP de dar su consentimiento en investigación (Karlavish et al., 2013). Por otra parte, incluso el DCL puede comprometer la capacidad de toma de decisiones en aspectos financieros (Martin et al., 2013). Los déficits en las funciones ejecutivas, como

la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva se asocian a conductores con alto riesgo de padecer accidentes (Ranchet et al., 2013).

Por tanto, existe una gran necesidad de desarrollar evaluaciones de la capacidad funcional en relación con las capacidades cognitivas en las diferentes patologías existentes. Para establecer la gravedad del deterioro cognitivo es necesario conocer el deterioro en la capacidad del paciente para realizar las AIVD's, ya que las AIVD's son una característica esencial para establecer la gravedad de deterioro cognitivo.

Actualmente, para conocer la capacidad de los pacientes con EP para adaptarse a las demandas del entorno y llevar a cabo las AIVD's se extrae de métodos indirectos como evaluaciones cognitivas (Kulisevsky and Pagonabarraga, 2009) (Troster, 2011), entrevistas no estructuradas con familiares o cuidadores (Gallagher et al., 2012) (Goetz et al., 2008) o de la utilización de escalas funcionales diseñadas para otro tipo de demencias (Mohs et al., 1983). Todos estos enfoques tienen inconvenientes significativos. Por ejemplo, los métodos indirectos y las entrevistas no estructuradas pueden infravalorar la disfunción y la discapacidad y los métodos de evaluación funcional no específicos para EP 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 esta enfermedad en dicha ejecución (Feldman et al., 2001).

Los estudios que han investigado la relación entre las capacidades cognitivas y funcionales en etapas pre-demencia en EP (Rosenthal et al., 2010)

(Sabbagh et al., 2007) (Kulisevsky et al., 2013) han demostrado que existe cierto grado de deterioro funcional en las AIVD's en DCL en EP.

La falta de un instrumento recomendable capaz de medir el impacto de la disfunción cognitiva en la EP minimizando los síntomas motores ha dificultado el establecimiento de un estándar de lo que se entiende por una disfunción funcional significativa o levemente reducida (Litvan et al., 2012).

Existe un nuevo instrumento específico para EP, la escala PD – Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS) (Kulisevsky et al., 2013) (Weintraub et al., 2013) que puede ayudar a llenar la necesidad de disponer 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 escala PD – CFRS fue originariamente diseñada 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. La escala fue creada con el propósito de discriminar la funcionalidad asociada al deterioro cognitivo minimizando el sesgo que puedan producir los aspectos motores intrínsecos a la enfermedad (Kulisevsky et al., 2013). El tiempo de administración son 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.

La escala 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 discriminante hallada en todas las etapas de alteración cognitiva en la EP mostrando una alta correlación con el rendimiento cognitivo global evaluado con la escala PD – CRS (Pagonabarraga et al., 2008) (Kulisevsky et al., 2013).

Una puntuación en la escala PD – CFRS ≥ 3 resultó ser óptima en la detección de deterioro funcional en DCL en EP 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 (Kulisevsky et al., 2013).

Se comprobó que la escala PD – CFRS era una herramienta fiable y válida para pacientes con EP en comparación con otro instrumento no específico para recoger el aspecto funcional llamado Older Americans Resource Survey – IADL (OARS – IADL) (Fillenbaum and Smyer, 1981) y en un estudio multicéntrico se demostró que es una escala óptima y útil para discriminar la funcionalidad de pacientes con EP intactos cognitivamente, con DCL y con demencia. Se considera un instrumento recomendado (Marras et al.,

2014) para capturar el espectro del deterioro funcional asociado al deterioro cognitivo en la EP y adecuado para usar en ensayos clínicos en EP (Eberling et al., 2014).

El deterioro cognitivo se considera intrínseco a la EP, aparece típicamente asociado a la progresión de la patología específica de la enfermedad (Williams-Gray, C.H. et al., 2009) y muestra un patrón de disfunción fronto – subcortical caracterizado en alteraciones disejecutivas, alteraciones visuoespaciales, déficits atencionales y enlentecimiento cognitivo (Emre et al., 2007) (Litvan et al., 2012), que difiere del patrón característico de alteración en la EA donde el deterioro de la memoria es predominante (Bronnick et al., 2007). La EA se caracteriza en la primeras etapas por la pérdida de memoria (Backman et al., 2005) que afectan principalmente a la codificación y al aprendizaje (Greene et al., 1996) y que están asociadas con la patología del lóbulo temporal medial (Jobst et al., 1992) (Nagy et al., 1996) (Convit et al., 1997) (Mori et al., 1997). A medida que la enfermedad progresa, los déficits en el lenguaje, praxis, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas se desarrollan gradualmente. Por el contrario, los déficits cognitivos en las primeras etapas de la EP se caracterizan por la disfunción ejecutiva, incluyendo el deterioro en la atención (Owen et al., 1992) y en la memoria de trabajo (Gilbert et al., 2005) (Muslimovic et al., 2005) (Bublak et al., 2002), que refleja la participación de los núcleos del tronco cerebral y los circuitos fronto-subcorticales. Las alteraciones visuoperceptivas (Johnson et al., 2004) (Laatu et al., 2004) (Montse et al., 2001) y visuconstructivas también son frecuentes (Uc et al., 2005). El deterioro de la memoria a menudo está presente (Muslimovic et al., 2005) (Weintraub et al., 2004) (Filoteo et al., 1997) (Foltynie

et al., 2004) pero se debate si es principalmente como consecuencia de los déficits ejecutivos que interfieren negativamente en los procesos de aprendizaje y de recuperación de la información o si resultan de la participación de las área límbicas (atrofia hipocampal) relacionadas directamente con la memoria. Sin embargo, existe una considerable heterogeneidad entre los individuos en cuanto a la tasa de progresión a la demencia (Mann et al., 1992), en el patrón de los déficits cognitivos afectando a los diferentes dominios de la cognición (Williams-Gray, C.H. et al., 2009) (Litvan et al., 2012) e incluso en la carga de EA asociada y/o de patología vascular (Jellinger, 2013).

Dada esta heterogeneidad y el hecho de que la escala PD – CFRS se estudió sólo con voluntarios sanos y pacientes con EP (Kulisevsky et al., 2013), nos planteamos si la escala detectaba únicamente el patrón prototípico de deterioro cognitivo en la EP, es decir, aquellas alteraciones secundarias a la disfunción frontoestriatal o cortical posterior, o por el contrario era capaz de detectar la disfunción en la AIVD's como consecuencia de diferentes patrones de deterioro cognitivo. Por lo tanto, en nuestro estudio se comparó la habilidad y precisión diagnóstica de la escala PD – CFRS con la de otras escalas no específicas de AIVD's en la captura del deterioro funcional relacionado con la disfunción cognitiva, en una muestra amplia de individuos con diversos grados y diagnósticos de deterioro cognitivo.

En el presente estudio hemos llevado a cabo dos líneas de estudio utilizando las escalas PD – CRS y PD –CFRS y comprobando cómo se comportan en patologías diferentes a la EP. Tal y como hemos visto, una de las características más importantes del siglo XX ha sido el envejecimiento de la población con las profundas consecuencias tanto económica, como sociales y

políticas que conlleva. El envejecimiento global de la población continúa en el siglo XXI y la prevalencia de la demencia aumenta con la edad en todas las regiones. Los estudios han estimado que el número de casos se duplicará cada 20 años llegando a cifras de 115.4 millones en el 2050. Dicha realidad social juntamente con la heterogeneidad clínica que hemos observado que existe en la diversas enfermedades, nos ha llevado a plantearnos el estudiar si dos escalas que fueron diseñadas específicamente para la EP, y que demostraron ser excelentes herramientas para capturar los cambios funcionales relevantes relacionados con el deterioro cognitivo y todo el espectro de disfunción cognitiva en la EP, podrían ser capaces de comportarse de la misma forma en otras condiciones de deterioro cognitivo. El hecho de poder disponer de herramientas tanto funcionales como cognitivas que sean capaces de ofrecernos la posibilidad de capturar el impacto funcional asociado al deterioro cognitivo y todo el espectro de alteración neuropsicológica en las diferentes enfermedades supone un avance científico y clínico.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis y objetivos que nos planteamos en las dos líneas de estudio son las siguientes.

2.1. Hipótesis

- La escala PD – CRS puede discriminar entre diferentes condiciones de DCL (Amnésico (DCL-A), Multidominios (DCL-MD) y asociado a DCL en EP) y de demencia (EA, DV y a EPD).
- La escala PD – CRS debe capturar los diferentes grados de deterioro cognitivo en comparación con otras escalas cognitivas como el MMSE, la MoCA y la DRS – 2.
- La escala PD – CFRS debe capturar diferentes grados de la capacidad funcional en comparación con otras medidas de deterioro funcional relacionados con la cognición, convirtiéndose en una escala capaz de discriminar pacientes con y sin demencia.
- La escala PD – CFRS puede discriminar entre DCL (Amnésico (DCL-A), Multidominios (DCL-MD) y asociado a DCL en EP) y demencia (EA, DV y EPD).

2.2. Objetivos

- Estudiar el perfil neuropsicológico de diferentes condiciones de DCL (Amnésico (DCL-A), Multidominios (DCL-MD) y asociado a EP (DCL

– EP) y de demencia (EA, DV, demencia asociada a EP) a través del rendimiento de la PD-CRS.

- Estudiar y comparar la capacidad discriminativa que tiene la PD-CRS con otras escalas cognitivas reconocidas y empleadas actualmente en las condiciones neurológicas estudiadas
- Estudiar el comportamiento de la PD-CFRS en diferentes condiciones de DCL (Amnésico (DCL-A), Multidominios (DCL-MD) y asociado a EP (DCL – EP) y de demencia (EA, DV, demencia asociada a EP).
- Estudiar y comparar la capacidad discriminativa que tiene la PD-CFRS con otras escalas funcionales reconocidas y empleadas actualmente en las condiciones neurológicas estudiadas

PACIENTES Y MÉTODOS

III. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Sujetos

Para poder contestar la hipótesis 1 y 2, se reclutaron 186 pacientes. Todos los sujetos cumplían criterios de diagnóstico de DCL (DCL – A=31, DCL – MD=33 y DCL - EP=19) y demencia (EA=35, DV=34 y EPD=34) y para contestar las hipótesis 3 y 4 se reclutaron 200 pacientes (DCL – A=31, DCL – MD=33 y DCL - EP=33) , (EA=35, DV=34 y EPD=34) y 32 sujetos controles sanos (CS), cognitivamente intactos y apareados por edad, sexo y educación.

Todos los pacientes se visitaron en el hospital comunitario de referencia “Hospital Socio-sanitario Parc Sanitari Pere Virgili” de Barcelona. La edad media de la muestra total fue de 80 años (80.3 ± 6.5) y el nivel de escolarización medio fue de seis años (6.24 ± 4.12).

Todos los sujetos del estudio fueron sometidos a evaluaciones físicas, neurológicas, neuropsicológicas y neuropsiquiátricas exhaustivas. Además, se estableció una anamnesis clínica completa mediante entrevista tanto al paciente como a sus cuidadores y familiares dónde se les preguntó sobre la historia clínica, tiempo de diagnóstico, medicación actual y dosis. Además, se incluyeron pruebas de neuroimagen como la tomografía axial computarizada craneal o la resonancia magnética craneal para descartar otras patologías cerebrales y apoyar el diagnóstico clínico correspondiente.

Los pacientes cumplían criterios diagnósticos de:

- a) probable EA definido por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984).
- (b) posible o probable DV por el National Institute of Neurological Disorders y Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences criteria (Roman et al., 1993).
- (c) EP acordado por la UK PD Society Brain Bank para los criterios diagnósticos clínicos (Hughes et al., 1992), y los criterios para EPD acordado por la Movement Disorders Society (MDS) (Emre et al., 2007) o DCL en EP acordados por los criterios tipo I de la MDS (Litvan et al., 2012).
- (d) DCL según los criterios establecidos por Petersen (Petersen et al., 1999) y las puntuaciones de corte obtenidas por la escala DRS-2 (DCL: Puntuación total <136; demencia: Puntuación total <124) (Springate et al., 2014).

Los criterios de exclusión al estudio fueron:

- Existencia de otra enfermedad que afecte al Sistema Nervioso Central, patología orgánica cerebral o traumatismo craneoencefálico de cualquier nivel de gravedad o neurocirugías previas.
- Enfermedad médica grave o enfermedad no controlada que pueda producir deterioro cognitivo o demencia secundaria como por ejemplo el Trastorno Depresivo Mayor, la Esquizofrenia o Trastorno Bipolar según la cuarta edición del Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM –IV –TR).
- Historia previa de alcoholismo o drogodependencia en los 12 meses previos a la entrada del estudio.

- Debido al efecto en el rendimiento cognitivo en las pruebas, se excluyeron a aquellos sujetos que no dominaban la lengua española, que no pudieran leer con o sin gafas o que no pudieran escuchar una conversación con o sin audífono
- Existencia de una enfermedad grave.
- Existencia de un proceso delirante.
- Se les explicó a los pacientes con EP que tomaran la medicación específica para que pudieran ser evaluados en su estado “on”.

Antes de la inclusión de los pacientes al estudio se les entregó un consentimiento informado aprobado por el comité de ética del centro organizador del estudio donde se les explicaba detalladamente la metodología del estudio, y no se incluyó ningún paciente que no hubiera firmado este consentimiento.

3.2. Recolección de datos

Todas las evaluaciones realizadas se obtuvieron en dos visitas consecutivas con un intervalo de dos semanas como máximo entre ellas y los instrumentos administrados siguieron un orden aleatorio preestablecido. Los evaluadores fueron clínicos cualificados y neuropsicólogos experimentados que a la hora de realizar las pruebas desconocían el diagnóstico de deterioro cognitivo del paciente.

La evaluación funcional estaba compuesta por las siguientes pruebas:

- *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS)*

La escala PD – CFRS fue originariamente diseñada para capturar el espectro completo de deterioro funcional asociado al DCL en EP con el fin de discriminar la funcionalidad en pacientes intactos cognitivamente, con DCL y con demencia. La escala fue creada con el propósito de discriminar la funcionalidad asociada al deterioro cognitivo minimizando el sesgo que puedan producir los aspectos motores intrínsecos a la enfermedad (Kulisevsky et al., 2013). El tiempo de administración son 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 en las dos últimas semanas (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.

La escala ha demostrado ser un instrumento válido y fiable para capturar los cambios funcionales relevantes relacionado con el deterioro cognitivo en la EP. Además, ha demostrado una buena validez discriminante hallada en todas las etapas de alteración cognitiva en la EP mostrando una alta correlación con

el rendimiento cognitivo global evaluado con la escala PD – CRS (Pagonabarraga et al., 2008) (Kulisevsky et al., 2013).

Una puntuación en la escala PD – CFRS ≥ 3 resultó ser óptima en la detección de deterioro funcional en DCL en EP y un aumento de dos puntos en la escala después de 6 meses se asoció con un empeoramiento clínicamente significativo de la situación funcional cognitiva (Kulisevsky et al., 2013).

- *Blessed Dementia Scale (BDS)*

La escala de demencia de Blessed (Blessed et al., 1988), fue diseñada para evaluar la relación entre deterioro cognitivo en el envejecimiento y su correlación con los cambios anatomopatológicos existentes. Esta escala está validada en castellano en pacientes con EA (Peña – Casanova et al., 2005) y no se ve influenciada por el nivel cultural ni la edad del paciente.

El test consta de dos partes. Una primera parte que es la que nosotros administramos en nuestro estudio y que se denomina Blessing Rating Scale (BRS) y una segunda parte que se denomina Blessed Information Memory Concentration test (BIMC).

La Blessing Rating Scale (BRS), mide los cambios clínicos en las AVD's, así como los hábitos de autocuidado, los cambios de carácter y de personalidad. La información se recoge a través de la entrevista estructurada a cuidadores o familiares del paciente. La escala está constituida por ítems que valoran las AVD's (como la capacidad para la realización de tareas domésticas, para el uso de pequeñas cantidades de dinero, para recordar listas cortas de palabras, orientación en casa o en calles familiares, valoración del entorno,

recordar hechos recientes y la tendencia a recordar el pasado), los hábitos (comer, vestirse y control de esfínteres) y la personalidad y conducta (retraimiento creciente, egocentrismo aumentado, pérdida de interés por los sentimientos de otros, afectividad embotada, perturbación del control emocional, hilaridad inapropiada, respuesta emocional disminuida, indiscreciones sexuales, falta de interés en las aficiones habituales, disminución de la iniciativa o apatía progresiva e hiperactividad no justificada). Los ítems que valoran las AVD's se puntúan con un 1 si existe una incapacidad total para su ejecución, 0.5 si la incapacidad es parcial, y 0 si no existe incapacidad. Los cambios en los hábitos se puntúan de 0 a 3, donde 3 refleja una incapacidad total para su desempeño, 1 y 2 si la incapacidad es parcial y 0 si no hay ninguna incapacidad. Los cambios de la personalidad y conducta se puntúan como un 1 si existe trastorno y un 0 si no se observan alteraciones conductuales. La puntuación total de la escala es de 28 puntos y la puntuación igual o mayor a 4 es sospecha de demencia (Blessed et al., 1988).

La segunda parte, el Blessed Information Memory Concentration test (BIMC) consiste en una serie de preguntas para examinar áreas cognitivas como la memoria y la concentración. Contiene tres secciones: el test de Información (15 puntos), el test de Memoria (16 puntos) y el test de Concentración. Cada sección se puntúa de 0 a 2, con una puntuación máxima de 6. La puntuación más alta es de 37.

- *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR –SOB)*

Es una escala diseñada para especificar la severidad del estadio de deterioro en la EA y en el DCL (O'Bryant et al., 2010). A través de una entrevista semi-estructurada a los pacientes y a los familiares y/o cuidadores del paciente se obtiene la puntuación del CDR –SOB sumando la puntuación de cada uno de los seis dominios de funcionamiento incluyendo la memoria, la orientación, el juicio y la resolución de problemas, asuntos de la comunidad, hogar y pasatiempos, y el cuidado personal. La puntuación global se calcula mediante un algoritmo (Morris, 1993) y la suma de la puntuación de las cajas se obtiene sumando cada una de las puntuaciones de las cajas de los diferentes dominios con puntuaciones que van desde 0 a 18.

O 'Bryant y colaboradores mediante un estudio con 12.462 participantes hallaron que la escala CDR – SOB demostró ser un buen instrumento para detectar con precisión los cambios que se hallan dentro y entre las diferentes fases de las demencias. Esto permitiría llevar a cabo intervenciones terapéuticas más ajustadas para el tratamiento de las demencias y además, pueden arrojar datos beneficiosos a la hora de formar a los profesionales sanitarios en la detección de las primeras etapas del síndrome demencial (Bureau, 2005), y evolución de las demencias (Association As., 2008) (Boustani et al., 2005).

Los resultados del estudio anterior, mostraron también, la utilidad de las puntuaciones de la escala en distinguir el DCL de la demencia, así como en el seguimiento de la progresión de DCL a la demencia. Por tanto, concluyeron que puede ser una buena herramienta para la formación de profesionales de la

salud en la detección del deterioro cognitivo y combinándola con un instrumento validado de evaluación cognitiva se podrían mejorar las estimaciones de exactitud diagnóstica.

La evaluación cognitiva global se llevó a cabo mediante las siguientes pruebas:

- *Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale (PD - CRS)*

Es una escala diseñada para evaluar el amplio espectro de alteración cognitiva en la EP. Diferentes resultados apoyan su validez, eficacia y sensibilidad para distinguir entre la EPD, la EP sin demencia y el DCL en EP (Fernández de Bobadilla et al., 2013). Además, la PD - CRS permite detectar la transición de deterioro cognitivo asociado a la EP a EPD, que se caracterizaría por la adición de disfunción fronto – subcortical característica de la EP con alteración cortical posterior (Pagonabarraga et al., 2008).

La PD –CRS está constituida por nueve tareas cognitivas que se encuentran distribuidas en dos subescalas (subescala fronto-subcortical y escala cortical) y la suma de estas dos subescalas que nos permite conocer el rendimiento cognitivo global. La subescala fronto-subcortical está constituida por siete pruebas que valoran la memoria de aprendizaje (12 puntos), atención mantenida (10 puntos), memoria de retención a largo plazo (12 puntos), dibujo de un reloj (10 puntos), fluencia alternante (20 puntos) y fluencia de acción (30 puntos). La subescala cortical está constituida por dos pruebas que valoran el lenguaje a través de una tarea de denominación por confrontación visual (20 puntos) y las funciones visuoconstructivas y visuoespaciales mediante la copia de un reloj (10 puntos). La suma de las dos subescalas nos permite conocer el rendimiento cognitivo global. Una puntuación de corte igual o inferior a 64

posee una sensibilidad de un 94% y una especificidad de 94% para la detección sistemática de demencia en EP. El tiempo de administración es entre 15 y 25 minutos.

Una de las ventajas que posee esta escala frente a las otras pruebas es que al dividirse en dos subescalas, nos permite obtener el rendimiento por separado de las funciones fronto-subcorticales frente a las corticales. Además, permite establecer el perfil cognitivo que es de gran utilidad en la detección precoz de la EPD. En este sentido, ha sido de gran valor la inclusión de ítems que valoran el lenguaje (se incluye una tarea de denominación por confrontación visual de complejidad variable de 20 ítems, frente a 3 en la MoCA y 2 en el MMSE) y las funciones visuconstructivas mediante la copia de un reloj.

- *Mini Mental State Examination (MMSE)*

Es el instrumento de cribaje de valoración cognitiva más utilizado para la detección de demencia. Fue diseñado originalmente para cuantificar el grado de demencia en pacientes psiquiátricos y neurológicos (Folstein et al., 1975).

Es una prueba sencilla de administrar, se requiere entre 5 y 10 minutos y consiste en una serie de preguntas que aportan información sobre el rendimiento cognitivo de múltiples dominios. Se centra en los aspectos cognitivos y no contempla aspectos emocionales, experiencias anormales o formas de pensar.

El MMSE se divide en dos secciones. La primera, consiste en respuestas orales y contempla dominios como la orientación, la memoria, la

atención, denominación y repetición, y una segunda sección, que corresponde a la habilidad para seguir órdenes verbales y escritas, escribir una frase de forma espontánea y copiar un polígono complejo. El total de la prueba es 30.

La configuración de sus ítems incluye: orientación temporo-espacial (10 puntos), aprendizaje y recuerdo a largo plazo (6 puntos), atención y concentración (5 puntos), lenguaje oral y escrito (8 puntos) y funciones visuoespaciales – visuoconstructivas (1 punto).

Algunos estudios de validación del MMSE, observaron que en muestras de personas sanas mayores no había puntuaciones inferiores a 24 puntos y establecieron que el punto de corte de 24 tiene una buena especificidad (0.90,0.96) pero una limitada sensibilidad (0.69,0.63) (Feher and Martin, 1992) (Kukull et al., 1994).

El rendimiento en el MMSE es sensible al envejecimiento y nivel educativo, es decir, a medida que avanza la edad y se reduce el nivel educativo se observan puntuaciones ligeramente inferiores (Anthony et al., 1982) (Tombaugh and McIntyre, 1992). Concretamente, los sujetos con menor nivel de escolarización muestran más errores en las series de deletreo, de repetición de frases, escritura, nombrar la época del año y la copia de un dibujo (Jones and Gallo, 2002) Por ello, se ha propuesto una corrección de la puntuación total en función de la edad y años de escolarización (Blesa et al., 2001), lo cual podría disminuir su validez (Kraemer et al., 1998).

Una de las limitaciones que presenta esta prueba de cribaje es que no es capaz de detectar aquellas demencias donde las alteraciones neuropsicológicas prominentes son alteraciones visuoespaciales y déficits

atencionales complejos y tampoco es sensible a la detección del DCL (Jacova et al., 2007). También ha sido criticada por su escasa sensibilidad a la disfunción ejecutiva y por su énfasis en ítems de medición de disfunción cortical, en contraposición a la escala cognitiva de MoCA que sí es sensible a la detección de disfunción cognitiva en demencias caracterizado por alteraciones visuoespaciales y déficits atencionales complejos.

A pesar de su uso extendido para el diagnóstico de demencia no se ha validado en pacientes con EP y no mide la disfunción ejecutiva (Pontone et al., 2013). Así mismo, se ha observado que pacientes con EP sin demencia pueden obtener resultados por encima del rango normal de la escala (Zadikoff et al., 2008) y con pacientes con EPD la escala muestra una baja sensibilidad (Riedel et al., 2008).

En pacientes diagnosticados de DCLewy se ha observado que obtienen peores puntuaciones que los pacientes diagnosticados de EA en los ítems de construcción y atención, y mejores puntuaciones en los ítems de memoria (Ala et al., 2001). Neuropsicológicamente, los pacientes con EP muestran un perfil cognitivo caracterizado por un rendimiento deficitario en los ítems de construcción (escribir una frase o copiar la figura), dificultades atencionales y visuoconstructivas en los pacientes con DV y desorientación temporal y alteración de la memoria de retención a largo plazo en los pacientes con EA (Jefferson et al., 2002).

En un estudio reciente llevado a cabo con más de 8.500 participantes de 30 centros de investigación diferentes concluyó que el MMSE combinado con otras pruebas de valoración cognitiva (test de fluencias, Weschler Memory

Scale-III de memoria lógica, Boston Naming Test y el Trail Making Test Form B) es la mejor batería para identificar una demencia (Steenland et al., 2010) (Kaufer et al. 2008).

El MMSE ha sido bien estudiado en nuestro medio por diferentes grupos, tanto en adaptaciones de la versión original de 30 puntos (Blesa et al., 2001) (Manubens et al., 1998), como en versiones con algunas modificaciones (Bermejo et al., 1999) (Lobo et al., 1999).

- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

La escala cognitiva de Montreal, es un instrumento de cribaje de valoración cognitiva que es sensible a la detección de disfunción cognitiva en demencias caracterizado por alteraciones visuoespaciales y déficits atencionales complejos a diferencia del test MMSE. Incluye la valoración de las funciones ejecutivas, visuoespaciales, la denominación, el lenguaje, la atención, la abstracción, el recuerdo demorado y la orientación.

La configuración de sus ítems incluye la valoración de: la orientación temporo-espacial (6 puntos), retención de la memoria (5 puntos), funciones visuoespaciales – visuoconstructivas (copia de un cubo y dibujo de un reloj, 4 puntos), atención/concentración (sustracción seriada de menos siete, tarea de vigilancia y repetición de dígitos directos e inversos, 6 puntos), lenguaje (denominación por confrontación de tres estímulos y repetición de dos frases, 5 puntos) y funciones frontales ejecutivas (fluencia fonética y razonamiento abstracto, 4 puntos) (Nasreddine et al., 2005).

El punto de corte se establece en la puntuación 26 sobre 30 como indicativo de deterioro cognitivo patológico. La puntuación total de la MoCa está corregida en función del nivel educativo del paciente.

En un estudio llevado a cabo por Gluhm y colaboradores donde se seleccionaron una muestra de 104 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington (EH) y 100 controles sanos, se demostró, que la MoCA no muestra superioridad frente a otras pruebas de cribaje en la detección de disfunciones neuropsicológicas, pero sí, resulta un instrumento útil para esta población (Gluhm et al., 2013). La MoCA, es un instrumento superior al MMSE en la detección de DCL en EP (Nakas et al., 2013) (Hoops et al., 2009) (Nazem et al., 2009) (Nie et al., 2012) (Gill et al., 2008) (Zadikoff et al., 2008). Un estudio reciente con una muestra de EP que comparó las habilidades de la MoCA y el MMSE para detección de DCL, obtuvieron que la MoCA tenía una sensibilidad (0,82) y una especificidad (0,75) para el cribado de la demencia utilizando un punto de corte de 24/25 (Hoops et al., 2009). Los principales puntos fuertes del MoCA son su administración rápida y fácil, la evaluación de la amplia gama de dominios cognitivos, y su sensibilidad a los déficits cognitivos leves y la disfunción ejecutiva en pacientes con EP (Chou et al., 2010) (Chou et al., 2014). Aunque, en un estudio reciente donde se comparaba el rendimiento entre la MoCA, el MMSE, o SCOPA-Cog como una herramienta de diagnóstico para el DCL en EP no encontraron diferencias significativas y, por tanto, concluyeron que para reclutar una cohorte representativa de los pacientes con DCL en EP para fines de investigación, ninguna de las pruebas estudiadas sería suficiente por sí sola, y cualquier tendría que ser seguido por una segunda prueba con mayor especificidad (Marras et al., 2013)

Recientemente, un estudio que comparaba las escalas MoCA, SCOPA – Cog y el MMSE hallaron que las escalas MoCA y SCOPA – Cog son equivalentes en cuanto a las propiedades psicométricas y superiores al MMSE (Dalrymple-Alford et al., 2010). Además, ha demostrado ser más eficaz en la detección del DCL que aparece tras un accidente cerebrovascular (Dong et al., 2010) o un accidente isquémico transitorio (Pendlebury et al., 2010), la hemorragia de un aneurisma subaracnoideo (Schweizer et al. 2012) y alteraciones subcorticales de diferente etiología (Ihara et al., 2013).

- *Mattis Dementia Rating Scale (DRS - 2)*

La Mattis Dementia Rating Scale es una escala neuropsicológica estandarizada que permite evaluar el rendimiento cognitivo global y específico de las funciones frontales, visuoconstructivas y memoria y, por tanto, es especialmente sensible a los déficits fronto - subcorticales (Mattis S, 1998).

Las puntuaciones de las diferentes subescalas de la DRS - 2 total suman 144 puntos y se puede obtener una puntuación independiente para cada una de las subescalas y su configuración consiste en: atención (37 puntos), iniciación – perseveración (37 puntos), construcción (6 puntos), conceptualización (39 puntos) y memoria (25 puntos). El tiempo de administración de la prueba es de unos 20 minutos y su puntuación de corte para la normalidad es igual o superior a 136.

La DRS-2 (Jurica et al., 2001) es una versión extendida de la DRS original que evalúa más profundamente los niveles inferiores a diferencia de la primera versión del test. El nuevo rango de edad es de los 56 a los 105 años. Las puntuaciones de la DRS-2 correlacionan negativamente con la edad y

positivamente con la educación. La edad afecta más en pacientes con demencia avanzada. El sexo y la raza no afectan a la DRS-2 tanto como la edad y la educación.

Es un instrumento capaz de evaluar una variedad de dominios cognitivos, pero una de sus limitaciones es la ausencia de ítems sensibles a la disfunción cortical (por ejemplo el lenguaje) y la facilidad de los ítems que constituyen la subescala de construcción que son poco sensibles a la disfunción en las funciones visuoconstructivas.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la prueba en la detección de los diferentes estadios de demencia y en la identificación del DCL en población de edad avanzada (Green et al., 1995). Los pacientes de EA suelen obtener puntuaciones inferiores en los subtest de memoria en comparación con los pacientes con EP o DV, que obtienen peores resultados en los ítems que evalúan la construcción (Lukatela et al., 2000). Pacientes con PSP o EH obtienen peores resultados en los test de iniciación/perseveración (Paulsen et al., 1995) (Rosser and Hodges, 1994) (Salmon et al., 1989).

La DRS - 2 ha sido validada en la EP y las puntuaciones de corte de un estudio llevado a cabo por Llebaría y colaboradores sugieren que se puede utilizar para distinguir EPD de la EP sin demencia, estableciendo una puntuación de corte igual o inferior a 123 (Llebaría et al., 2008). La DRS - 2 se ha propuesto como una medida de evaluación global cognitiva en la EP ya que la configuración de sus ítems y subescalas son sensibles a la disfunción fronto – subcortical que caracteriza a la EP. Además es sensible a la disfunción ejecutiva propia de la EPD y permite caracterizar la gravedad de la demencia.

El deterioro global se graduó mediante la escala Global Deterioration Scale (GDS).

- *Global Deterioration Scale (GDS)*

La Global Deterioration Scale es una escala ampliamente utilizada en los estudios clínicos para valorar el grado de deterioro cognitivo, que fue validada utilizando medidas psicométricas, neuroanatómicas y neurofisiológicas, y diseñada por Reisberg y colaboradores en 1982 (Reisberg et al., 1982). Su fiabilidad interobservador es adecuada y en español existen validaciones cruzadas con otras escalas (Peña-Casanova et al., 1997).

La GDS gradúa la intensidad del deterioro cognitivo de la EA, aunque también es extrapolable a otros tipos de demencia (Bermejo and Del Ser, 1994). Gradúa el deterioro cognitivo desde un continuo de normalidad a deterioro cognitivo muy grave. Los 7 estadios clínicos que distingue la GDS son: GDS-1 que corresponde a una ausencia de alteración cognitiva, GDS-2 que corresponde a una condición en la que existen quejas subjetivas de pérdida de memoria sin evidencia objetiva en pruebas neuropsicológicas, GDS-3 que hace referencia a un defecto cognitivo leve, GDS-4 que se caracteriza por un defecto cognitivo moderado, GDS-5 donde existe un defecto cognitivo moderado-grave, GDS-6 que incluye un defecto cognitivo grave y por último el GDS-7 que correspondería a un defecto cognitivo muy grave. La asignación final del estadio de deterioro, se realiza tras evaluar neuropsicológicamente al paciente y llevar a cabo una entrevista a la familia donde se recoge las dificultades funcionales.

Se ha criticado que esta escala es excesivamente teórica, ya que con frecuencia la incapacidad funcional y los trastornos psiquiátricos aparecen en estadios más tempranos de los que la escala señala (Bermejo et al., 2001).

Los síntomas neuropsiquiátricos se han evaluado mediante dos escalas:

- *Yesavage Geriatric Depression Scale (GDS)*

La escala geriátrica de Yesavage es un test auto-administrado que pretende detectar la presencia de sintomatología depresiva. Consta de 30 preguntas que deben contestarse con una respuesta dicotómica de Sí o No en función del grado de identificación con cada una de las preguntas. Existe además una versión reducida de 15 ítems (GDS-15) (Sheikh and Yesavage, 1986) que reduce el tiempo de 10 minutos estimados de la versión original.

A pesar de que en ocasiones resulta complicado responder exclusivamente con un Sí o No, se considera que es más fácil de completar que otras escalas de depresión (Brink et al., 1982) (Dunn and Sacco, 1989). Las respuestas que puntúan en sintomatología depresiva, coinciden en una respuesta Sí o No variable, para eliminar la posible tendencia a responder siempre con un Sí o un No. Cuánta más puntuación se obtenga en la escala mayor es la severidad de la depresión existente, siendo su puntuación cut-off de 11.

El GDS se correlaciona altamente con medidas estudiadas en test como el inventario de Depresión de Beck (BDI) (0.73) (Hyer and Blount, 1984), Escala de Depresión de Zung (ZSDS) (0.84) (Hyer and Blount, 1984) y Escala de Hamilton para Depresión (HDRS) (0.83) (Yesavage et al., 1982).

El GDS presenta una gran precisión para diferenciar a pacientes deprimidos y no deprimidos con EP mediante características del test comparables con la escala HDRS, pero en un tiempo inferior y menos esfuerzo (Weintraub et al., 2006).

Mediante una muestra de pacientes se ha observado y demostrado una alta validez discriminante, consistencia interna y fiabilidad test-retest para detectar depresión menor post ictus (Sivrioglu et al., 2009). Para pacientes con demencia avanzada el GDS no es un test recomendable ya que las respuestas serán poco realistas pero sí que lo es para pacientes con demencia poco severa (Burke et al., 1992) (McGivney et al., 1994) (Burke et al., 1991).

- *Neuropsychiatric Inventori (NPI)*

La escala NPI se creó con el objetivo de detectar un amplio espectro de trastornos conductuales característicos de pacientes con demencia (Cummings et al., 1994).

Se evalúan diez trastornos conductuales: delirios, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad y conducta motora sin finalidad. En su administración, se le pregunta a un informador del paciente una serie de cuestiones referentes a los cambios comportamentales que el paciente ha mostrado en el último mes. Cada cambio de comportamiento se analiza según la frecuencia (0=ausente; 1=ocasionalmente (menos de una vez por semana), 2=a menudo (alrededor de una vez por semana), 3=frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario), 4=muy frecuentemente (a diario o continuamente)) y según la gravedad

(1=provoca poca molestia al paciente, 2=moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador), 3=grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir)). El tiempo de administración estimado es de entre 7 y 10 minutos.

Posteriormente se añaden dos escalas más con el objetivo de valorar si hay un desorden alimenticio o un trastorno de sueño. Además, se añade a cada dominio una escala de 6 puntos para el nivel de estrés del cuidador con rangos desde 0 (no estrés) hasta 5 (muy estresado).

3.3. Análisis estadístico

En las dos líneas de estudio realizadas en el presente trabajo se analizaron las variables clínicas y demográficas utilizando un programa estadístico llamado Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0. Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables en todos los grupos de pacientes y se hallaron la media, los porcentajes y la desviación estándar.

En la primera línea de estudio, se utilizó un análisis de Chi – cuadrado para las variables categóricas y un análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas, para analizar la existencia de diferencias significativas entre los grupos de pacientes. Además, se realizó un análisis de ANCOVA para corregir el efecto de la edad, la educación y la depresión en las puntuaciones totales de las diferentes escalas (MMSE, MoCA, DRS -2 y la PD – CRS). Las curvas ROC se calcularon para hallar la sensibilidad y especificidad de la escala PD – CRS. Los resultados $p < 0.05$ después de las correcciones de Bonferroni se consideran estadísticamente significativos.

En la segunda línea de estudio se calcularon los coeficientes de variación para las escalas PD – CFRS, BDS y CDR – SOB y la validez discriminativa (T-test) para determinar la capacidad de los instrumentos para diferenciar entre los grupos de demencia versus DCL. Las diferencias entre los grupos de diagnóstico se evaluaron utilizando el análisis de varianza (ANOVA). El análisis de regresión binaria logística se llevó a cabo utilizando los datos demográficos (edad, educación), cognitivos (DRS – 2, MMSE, MoCA) y funcionales (PD – CFRS, BDS, CDR – SOB) y las curvas ROC se hallaron para establecer puntos de corte que permitan distinguir diferentes estados cognitivos. La capacidad de las escalas funcionales para discriminar entre los diferentes grupos cognitivos se comparó de acuerdo con la medida del tamaño del efecto d de Cohen, para ello se usó la medida de las desviaciones estándar combinadas que hay entre dos desviaciones típicas o lo que es lo mismo, a partir del grado de solapamiento que hay entre dos grupos. Los resultados $p < 0.05$ después de las correcciones de Bonferroni se consideran estadísticamente significativos.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Para contestar la primera línea de estudio hemos analizado las características demográficas de la muestra (edad, sexo y nivel cultural), patológicas (diagnóstico, tiempo de evolución del diagnóstico, patologías que se engloban bajo el título de índice de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, ACV, cardiopatía isquémica y arritmia), síntomas psiquiátricos (ansiedad y depresión) y tratamientos farmacológicos (hipnóticos, antidepresivos y antipsicóticos). La edad, el tiempo de diagnóstico y el nivel educativo son expresados en media y desviación típica, mientras que el resto de datos se presentan en números totales y porcentajes (**Tabla 1**).

Analizamos la posible existencia de diferencias entre la edad, tiempo de diagnóstico y nivel educativo de los diferentes grupos con la prueba Chi cuadrado de Pearson y el resto de las variables mediante el análisis de la diferencia de un factor (ANOVA). No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas de la muestra ($p < 0.05$), excepto para la variable sexo ($p = 0.001$) como consecuencia de una superioridad del número de mujeres que de hombres en el estudio. También se observaron diferencias significativas en la hipertensión ($p = 0.033$) y en la presencia de accidentes cerebrovasculares ($p = 0.000$), que confirman el hecho de que todos los pacientes pertenecientes al grupo de DV habían sufrido un AVC. En el resto de las variables como la educación, edad y tiempo de diagnóstico, medicación, riesgo vascular (excepto hipertensión y antecedentes de AVC) y síntomas psiquiátricos no hay diferencias entre los diferentes entre los diferentes grupos del estudio ($p > 0.05$).

Características	DCL-A (n=31)	DCL- MD (n=33)	DCL-EP (n=19)	EPD (n=34)	EA (n=35)	DV (n=34)	P	Total muestra
Edad, años (media±DE)	78.87± 7.9	79.42±6.8	75.39± 8.1	80.15± 5.3	82.71±6.2	81.91± 5.1	.475*	80.3±6.5
Educación, años (media±DE)	7.1±4.2	6.6±4.4	8.7±4.4	4.8±3.3	6.3±3.9	4.8±3.4	.302*	6.24±4.12
Tiempo de diagnóstico, meses (media±DE)	5.10±7.8	3.18±4.7	103.64± 86.5	64.4± 54.8	20.43± 26.5	6.32± 13.1	3.420*	28.26± 46.65
Mujeres. No (%)	15(48.4)	18(54.5)	10(30.3)	18(52.9)	29(82.9)	19(55.9)	.001	103(55.4)
Ansiolíticos/hipnóticos No (%)	12(38.7)	10(30.3)	14(42.4)	14(41.2)	13(37.1)	12(35.3)	.876	70(37.6)
Antidepresivos. No (%)	14(45.2)	21(63.6)	10(30.3)	20(58.8)	19(54.3)	21(61.8)	.206	101(54.3)
Antipsicóticos. No (%)	1(3.2)	3(9.1)	3(9.1)	7(20.6)	8(22.9)	9(26.5)	.080	30(16.1)
Índice riesgo vascular								
Hipertension. No (%)	19(61.3)	24(72.7)	14(42.4)	27(79.4)	19(54.3)	22(64.7)	.033	118(63.4)
Diabetes No (%)	8(25.8)	14(42.4)	6(18.2)	9(26.5)	5(14.3)	11(32.4)	.178	51(27.4)
Dislipidemia. No (%)	12(38.7)	12(36.4)	7(21.2)	8(23.5)	15(42.9)	16(47.1)	.239	67(36)
AVC No (%)	3(9.7)	6(18.2)	7(21.2)	7(20.6)	2(5.7)	34(100)	.000	58(31.2)
Cardiopatía isquémica No (%)	5(16.1)	7(21.2)	5(15.2)	8(23.5)	4(11.4)	4(11.8)	.688	32(17.2)
Arritmia No (%)	3(9.7)	3(9.1)	4(12.1)	0(0.0)	3(8.6)	3(8.8)	.628	14(7.5)
Síntomas psiquiátricos								
Depresión No (%)	18(58.1)	21(63.)	15(45.5)	19(55.9)	15(42.9)	23(67.6)	.409	107(57.5)
Ansiedad No (%)	10(32.3)	4(12.1)	6(18.2)	7(20.6)	3(8.6)	5(14.7)	.170	33(17.7)

Tabla 1: Características demográficas de la muestra (DE=Desviación estándar, No=Número, DCL-A= Deterioro Cognitivo Leve Amnésico, DCL-MD= Deterioro Cognitivo Leve Multidominios, DCL - PD= Deterioro Cognitivo Leve en EP, EA= Enfermedad de Alzheimer, EPD= Enfermedad de Parkinson con demencia, DV= Demencia Vasculare (χ^2 de Pearson) (p*) ANOVA de un factor).

A continuación, realizamos la prueba t-test (**Tabla 2**) dividiendo las patologías en los dos grandes grupos demencia (EA, DV y EPD) frente a DCL (DCL-A, DCL-MD, DCL - EP), y corrobora los resultados obtenidos por la prueba Mann-Whitney. Todas las escalas estudiadas son capaces de diferenciar entre estos dos grupos sin problemas. Esta capacidad se ilustra en la **Figura 1**.

	Grupos estadísticos (Media±DE)		*Sig (bilateral)	95% Intervalo de Confidencia de la diferencia	
	DCL	Demencia		Inferior	Superior
MMSE	26.52±1.11	18.95±3.82	.000	6.784	8.422
MOCA	22.41±2.57	11.38±4.49	.000	9.996	12.066
DRS-2	129.73±5.17	98.87±19.35	.000	26.923	34.800
PD-CRS S	68.54±11.53	37.78±13.69	.000	27.116	34.415

Tabla 2: T-test para igualdad de media. * Igualdad de varianzas no se asume porque la prueba de Leven para la igualdad de varianzas es significativa.

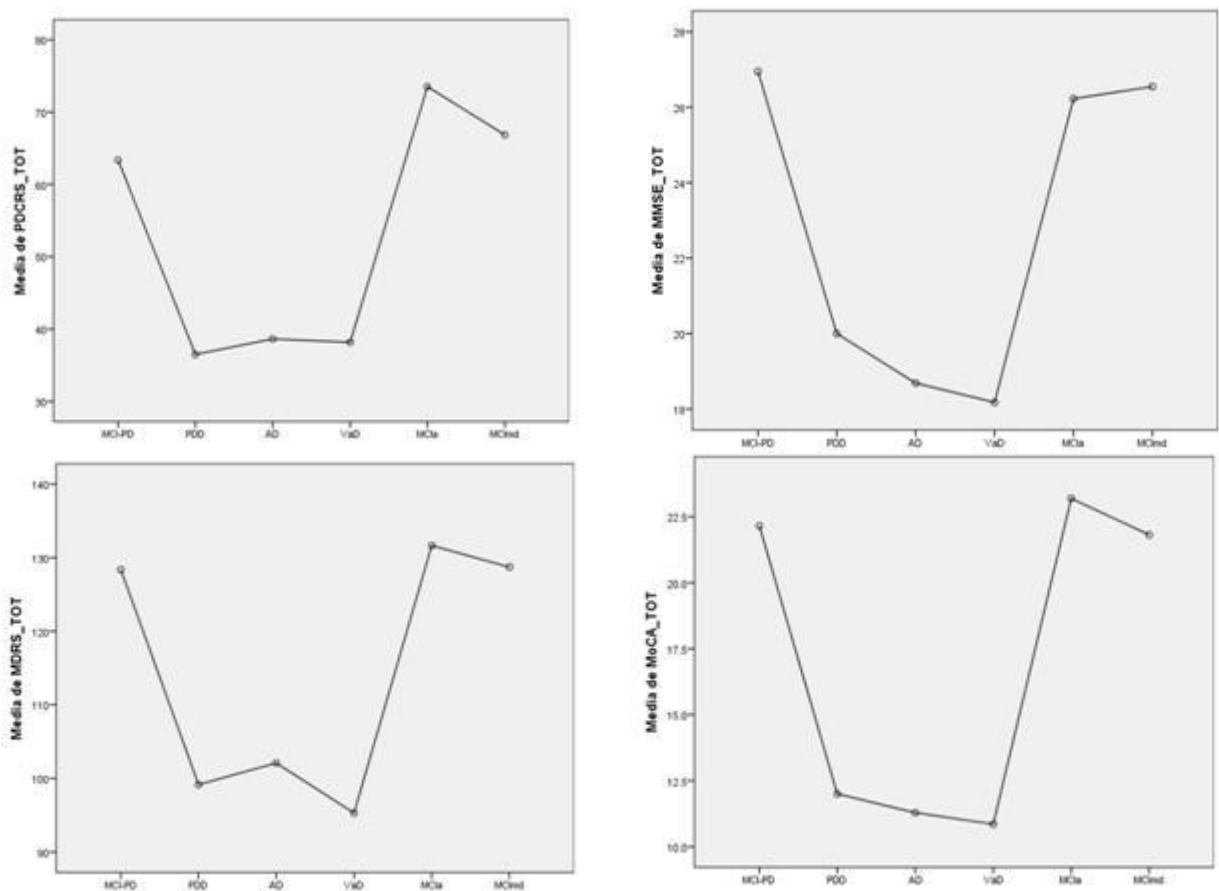


Figura. 1: Representaciones de las medias de las diferentes escalas en las patologías.

Llevamos a cabo el análisis bivariado mediante la prueba de Mann-Whitney (**Tabla 3**) y todas las pruebas incluidas en el estudio son capaces de distinguir entre las patologías que cursan con demencia (EA, DV y EPD) y aquellas que cursan con DCL (DCL-A, DCL-MD, DCL - EP) como hemos comentado anteriormente. Las pruebas DRS-2, la escala PD-CRS total y fronto-subcortical son capaces de diferenciar entre DCL - EP y DCL-A (DRS-2 $p=0.022$, PD-CRS-T $p=0.004$, PD-CRS-FS $p=0.001$), y las pruebas DRS-2, las puntuaciones total, cortical-posterior y fronto-subcortical de la prueba PD-CRS diferencian entre DCL-A y DCL-MD (DRS-2 $p=0.027$, PD-CRS-T $p=0.031$, PD-CRS-PC $p=0.015$ y PD-CRS-FS $p=0.025$).

	MMSE	MoCA	DRS-2	PD-CRS S	PD-CRS S_CS	PD-CRS S_FS
DCL-EP Vs DCL-A	.068	.144	.022	.004	.103	.001
DCL-EP Vs DCL-MD	.350	.826	.878	.159	.751	.071
DCL-A Vs DCL-MD	.367	.082	.027	.031	.015	.025
DCL-EP Vs EA	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-EP Vs DV	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-EP Vs EPD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-A Vs EA	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-A Vs DV	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-A Vs EPD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-MD Vs EA	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-MD Vs DV	.000	.000	.000	.000	.000	.000
DCL-MD Vs EPD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
EA Vs DV	.654	.678	.101	.843	.622	.564
EA Vs EPD	.113	.342	.714	.701	.665	.144
DV Vs EPD	.082	.230	.175	.820	.995	.589

Tabla 3: Resultados del análisis bivariado con la Prueba de Mann-Whitney.

Realizamos el análisis de las curvas ROC para estudiar la precisión predictiva de la prueba PD-CRS entre DCL y los pacientes con demencia, sin incluir el grupo de EP (**Tabla 4**). El área bajo la curva ROC obtenido es 0.959 y el intervalo de confianza al 95% es 0.937-0.981. La puntuación total de la PD-CRS que muestra el mejor balance entre la sensibilidad y especificidad para detectar demencia es ≥ 55 (SEN= 0.854; SPE=0.866). Entre los grupos de DCL-A y demencia el área de la curva ROC es 0.969, la sensibilidad es 88.4 y la especificidad es 87.1, y el punto de corte es entre 58 y 59. Entre los grupos de DCL-MD y demencia el punto de corte se establece entre 55 y 56, con un área bajo la curva de 0.944, sensibilidad de 84.1 y especificidad de 84.8. Entre los grupos de DCL y EA el punto de corte lo establecemos entre 55 y 56, con un área bajo la curva de 0.964, sensibilidad de 85.6 y especificidad de 87.5. Finalmente, entre los grupos de DCL y DV el punto de corte se establece entre 57 y 58, con un área bajo la curva de 0.948, sensibilidad de 85.3, y especificidad de 84.4.

	Grupos	PC	ABC	SEN	ESPE
PD-CRS	DCL vs. DEM	55/56	0.959	85.4	86.6
	DCL-A vs DEM	58/59	0.969	88.4	87.1
	DCL-MD vs. DEM	55/56	0.944	84.1	84.8
	DCL vs. EA	55/56	0.964	85.7	87.5
	DCL vs. DV	57/58	0.948	85.3	84.4

Tabla 4. Áreas Bajo la Curva (ABC) de la escala PD - CRS y el intervalo de Confianza (IC) con todas las patologías excepto la EP.

Las áreas bajo la curva ROC se muestran en la **Tabla 5** y la capacidad discriminativa de la sensibilidad y especificidad de la escala PD-CRS para cada patología estudiada se muestran en la **Tabla 6**. En la **Figura 2** se muestra el análisis de la curva ROC entre la puntuación total de la escala PD-CRS, la puntuación fronto – subcortical y la puntuación cortical.

	DCL-EP	EPD	EA	DV	DCL - A	DCL -MD
	ABC (IC 95%) <i>P</i>	ABC (IC 95%) <i>P</i>	ABC (IC 95%) <i>P</i>	ABC (IC 95%) <i>P</i>	ABC (IC 95%) <i>P</i>	ABC (IC 95%) <i>P</i>
PD-CRS total	0.695 (0.611-0.779) 0.005	0.769 (0.699-0.838) 0.000	0.741 (0.666-0.816) 0.000	0.738 (0.656-0.819) 0.000	0.878 (0.823-0.934) 0.000	0.788 (0.723-0.853) 0.000
PD-CRS_FS	0.643 (0.546-0.739) 0.042	0.786 (0.719-0.853) 0.000	0.699 (0.617-0.780) 0.000	0.727 (0.641-0.813) 0.000	0.883 (0.828-0.939) 0.000	0.778 (0.711-0.845) 0.000
PD-CRS_CS	0.719 (0.621-0.817) .002	0.732 (0.648-0.815) 0.000	0.699 (0.610-0.788) 0.000	0.741 (0.663-0.819) 0.000	0.734 (0.760-0.909) 0.000	0.736 (0.666-0.806) 0.000

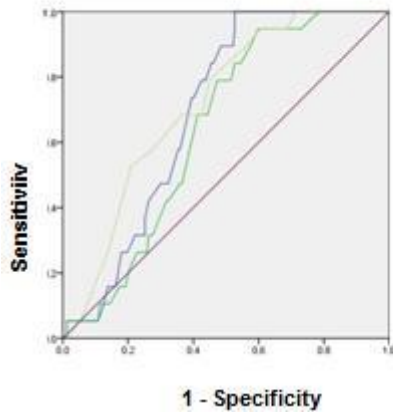
Tabla 5: Áreas Bajo la Curva (ABC) de la escala PD - CRS y el intervalo de Confianza (IC).

	DCL-EP		EPD		EA		DV		DCL - A		DCL -MD	
	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.	Sens.	Espec.
PD-CRS total	90%	52%	66%	88%	68%	77%	74%	62%	81%	85%	100%	54%
PD-CRS_FS	95%	40%	70%	82%	57%	77%	74%	62%	81%	85%	100%	56%
PD-CRS_CS	95%	40%	67%	74%	71%	66%	84%	47%	77%	79%	91%	61%

Tabla 6: Capacidad discriminativa de la escala PD - CRS total, subcortical y cortical para detectar la alteración cognitiva de las diferentes patologías (Sens.=sensibilidad, Espec.=especificidad).

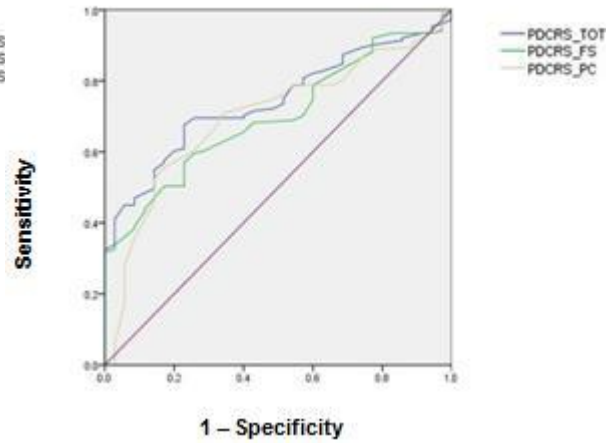
DCL -A

ROC Curve



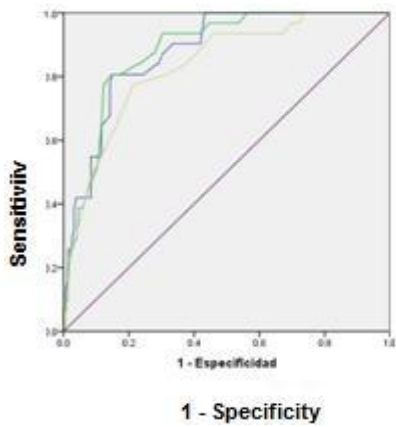
EPD

ROC Curve



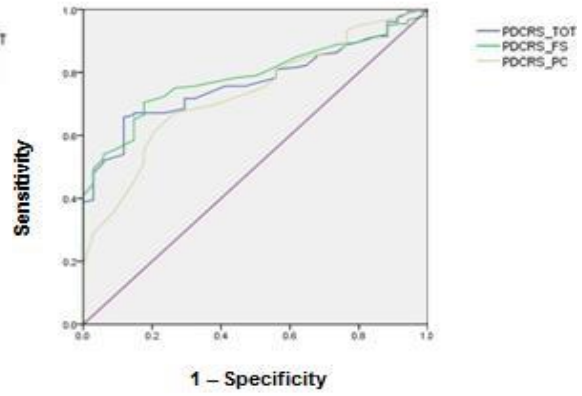
DCL -A

ROC Curve



DCL-MD

ROC Curve



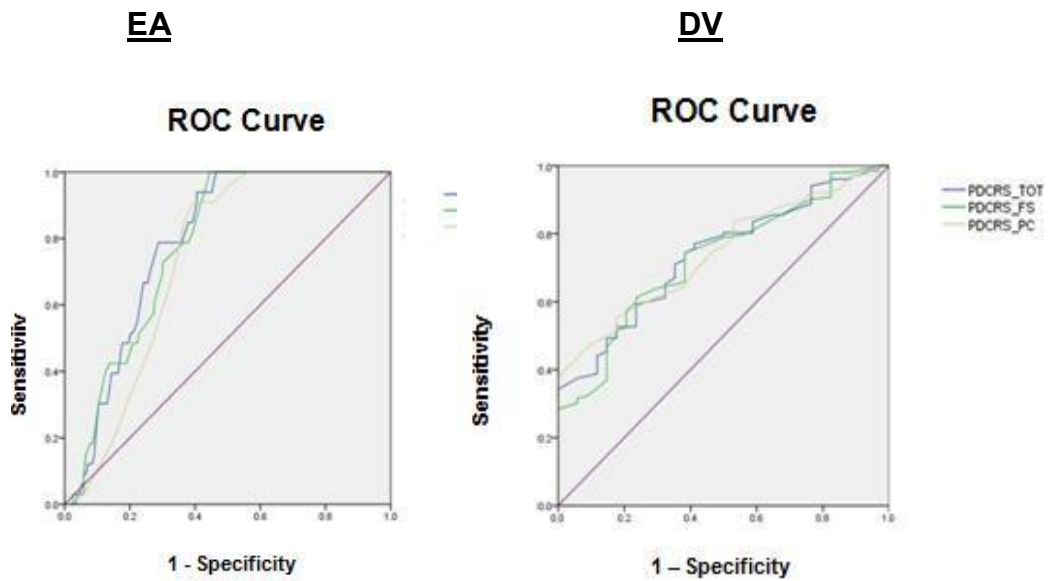


Figura 2. Análisis de la curva ROC entre la puntuación total de la escala PD-CFRS, la puntuación fronto – subcortical y la puntuación cortical.

En la segunda línea de estudio analizamos la utilidad de la escala PD-CFRS a la hora de detectar las dificultades funcionales en las AVD's secundarias a las alteraciones cognitivas específicas de cada uno de los estadios de la EP (DCL-EP y EPD), evitando los sesgos que otras escalas podrían tener debido a las alteraciones motoras propias de la enfermedad y de otras patologías que cursan con deterioro cognitivo, en concreto DCL – A y DCL - MD, la EA y DV. Utilizamos las escalas BDS y CDR-SOB como instrumentos de análisis funcionales bien establecidos para comparar la validez de los resultados de la escala PD-CFRS.

En primer lugar, se analizan los datos demográficos de la muestra de 232 sujetos que se puede observar en la **Tabla 1** y **Tabla 2**. 97 sujetos cumplían criterios de DCL (DCL-A=31, DCL-MD=33 y DCL-EP=33) y 103 cumplían criterios de demencia (EA=35, DV=34 y EPD=34). Se comparó, por

un lado los pacientes con alteraciones cognitivas de forma grupal frente a los controles, es decir, personas sin deterioro cognitivo. Para ello, utilizamos las pruebas T-Test y χ^2 que no detectan diferencias significativas en cuanto a la edad, el género y los años de escolarización, pero si se detectan diferencias en las puntuaciones de depresión medidas mediante la escala GDS, en todas las puntuaciones de las escalas funcionales incluidas: PD-CFRS, BDS (puntuación total, AVD's, autocuidado y cambios) y CDR-SOB, en la puntuación de la escala del MMSE y en la batería de valoración cognitiva DRS-2.

Por otro lado, se comparan los datos del grupo de pacientes con DCL frente a aquellos con demencia mediante las pruebas T-Test y χ^2 obteniendo que los pacientes con DCL son más jóvenes ($p < 0.001$) y poseen un nivel educativo mayor ($p < 0.001$) que aquellos con demencia. Se detectan diferencias significativas en todas las escalas que analizan dificultades funcionales y alteraciones cognitivas, mientras que en las puntuaciones de depresión no hay diferencias.

	CI (n=200)	CS (n=32)	p^a	DCL (n=97)	Demencia (n=103)	p^b
Edad, años	79.80 ± 7.0	78.06 ± 5.3	0.182	77.88 ± 7.8	81.60 ± 5.6	<0.001
Varones (%)	91 (45.5)	20 (62.5)	0.087 ^c	54 (59.3)	37 (35.9)	0.034 ^c
Educación, años	6.37 ± 4.2	6.81 ± 3.9	0.570	7.47 ± 4.5	5.32 ± 3.6	<0.001
GDS Estadio	3.68 ± 0.9	-	-	2.84 ± 0.4	4.47 ± 0.6	<0.001
GDS Depresion	4.58 ± 3.1	2.78 ± 2.2	0.002	4.20 ± 2.8	4.70 ± 2.9	0.217
PD-CFRS (max. 24)	10.87 ± 8.0	1.53 ± 1.3	-	3.77 ± 2.4	17.56 ± 5.0	<0.001
Blessed Total (max. 22)	4.45 ± 3.9	0.06 ± 0.2	<0.001	1.37 ± 1.0	7.36 ± 3.3	<0.001
Blessed AVD (max. 8)	2.46 ± 2.0	0.02 ± 0.1	<0.001	0.80 ± 0.6	4.02 ± 1.6	<0.001
Blessed Autocuidado (max. 3)	1.01 ± 1.7	0.00 ± 0.0	0.001	0.10 ± 0.3	1.87 ± 2.0	<0.001
Blessed Cambios (max. 11)	0.98 ± 1.0	0.05 ± 0.1	<0.001	0.47 ± 0.6	1.46 ± 1.0	<0.001
DRS-2 (max. 144)	114.15 ± 21.3	140.88 ± 2.1	<0.001	130.37 ± 5.3	98.87 ± 19.3	<0.001
MoCA (max. 30)	16.78 ± 6.7	-	-	22.51 ± 2.6	11.38 ± 4.5	<0.001
MMSE (max. 30)	22.70 ± 4.8	28.28 ± 1.3	<0.001	26.68 ± 1.2	18.95 ± 3.8	<0.001

^a T-Test entre pacientes Cognitivamente Intactos (CI) y Controles Sanos (CS). ^b T-Test entre los grupos de DCL y demencia; ^c χ^2

Tabla 1. Media y Desviación Estándar de todas las escalas cognitivas y funcionales medidas por grupos.

Finalmente, se analizan los datos demográficos comparando todos los grupos de DCL en primer lugar y todos los grupos de demencia en segundo lugar (**Tabla 2**), mediante las pruebas estadísticas ANOVA y el análisis post-hoc de Tukey. Se obtienen diferencias significativas en cuanto al estado GDS de Reisberg en los grupos de DCL en EP frente a los grupos de DCL – A y DCL-MD. En cuanto al nivel de depresión, medido mediante la escala GDS, se obtienen diferencias entre los pacientes con DCL en EP frente al grupo de DCL - A y entre los dos grupos de DCL: DCL-A y DCL-MD. La escala CDR-SOB detecta diferencias significativas, concretamente, entre los grupos DCL en EP y DCL-MD y la escala MMSE detecta diferencias entre DCL en EP vs. DCL-A y DCL en EP vs. DCL-MD.

	DCL-EP (n=33)	DCL-A (n=31)	DCL- MD (n=33)	ANOVA	Tuke y HSD ¹	EPD (n=34)	EA (n=35)	DV (n=34)	ANOV A	Tukey HSD ²
Edad, años	75.39 ± 8.1	78.87 ± 7.9	79.42 ± 6.9	0.075	-	80.15 ± 5.3	82.71 ± 6.2	81.91 ± 5.1	0.154	-
Varones (%)	23 (69.7)	16 (51.6)	15 (41.5)	0.120		16 (47.1)	6 (17.1)	15 (44.1)	0.017	
Educación, años	8.67 ± 4.5	7.13 ± 4.3	6.61 ± 4.4	0.150	-	4.85 ± 3.3	6.26 ± 3.9	4.82 ± 3.4	0.164	-
GDS Estadio	2.52 ± 0.7	2.94 ± 0.2	2.91 ± 0.2	<0.001	a,b	4.21 ± 0.5	4.51 ± 0.6	4.68 ± 0.6	0.002	b
GDS Depresion	4.58 ± 3.1	2.87 ± 2.1	5.06 ± 2.8	0.005	a,c	5.06 ± 2.8	3.97 ± 2.8	5.09 ± 3.0	0.182	-
PD-CFRS (max. 24)	3.59 ± 2.9	3.23 ± 1.3	4.45 ± 2.5	0.110	-	15.15 ± 5.2	18.06 ± 4.3	19.46 ± 4.4	0.001	a,b
Blessed Total (max. 22)	1.22 ± 1.1	1.43 ± 0.9	1.45 ± 1.0	0.606	-	5.93 ± 2.8	7.17 ± 2.8	8.98 ± 3.5	>0.001	b,c
Blessed AVD (max. 8)	0.64 ± 0.6	0.95 ± 0.5	0.83 ± 0.6	0.094	-	3.19 ± 1.5	4.34 ± 1.6	4.51 ± 1.5	0.001	a,b
Blessed Autocuidado (max. 3)	0.17 ± 0.4	0.03 ± 0.2	0.09 ± 0.4	0.260	-	1.38 ± 1.7	1.25 ± 1.6	3.00 ± 2.4	>0.001	b,c
Blessed Cambios (max. 11)	0.42 ± 0.5	0.45 ± 0.6	0.53 ± 0.7	0.767	-	1.35 ± 1.0	1.57 ± 1.0	1.47 ± 1.0	0.676	-
DRS-2 (max. 144)	130.82 ± 5.2	131.65 ± 5.2	128.73 ± 5.1	0.070	-	99.15 ± 22.0	102.09 ± 16.8	95.29 ± 18.9	0.347	-
MoCA (max. 30)	22.55 ± 2.4	23.19 ± 2.3	21.82 ± 2.8	0.100	-	12.00 ± 4.3	11.29 ± 4.6	10.85 ± 4.6	0.572	-

Tabla 2. Media y Desviación Estándar para todas las escalas funcionales y cognitivas medidas entre grupos.

Los resultados arrojados por las pruebas ANOVA y su análisis post-hoc en los grupos de demencia, detectan diferencias en los estadios GDS y en todas las escalas funcionales incluidas entre los grupos de EPD y DV. Además, la PD-CFRS detecta diferencias entre los grupos de EPD y EA, la puntuación total de la escala BDS detecta diferencias entre EA y la DV, la subescala de AVD's es sensible a las diferencias entre EPD y EA y la subescala de autocuidado a EA frente a DV.

La evaluación de la validez concurrente de la escala PD-CFRS en las diferentes patologías incluidas en el estudio, se lleva a cabo mediante el análisis del intervalo de confianza intraclase (ICC) comparando los resultados de esta escala con los de la BDS (ICC=0.828) y la CDR-SOB (0.847). Ambos resultados son significativamente altos. El coeficiente de variación (CV) nos

indica que las tres escalas detectan el mismo rango de datos (PD-CFRS, CV= 73.2%; BDS, CV= 87.0%; CDR-SOB, CV= 72.4%), aunque al realizar el histograma de los datos se observa un cierto efecto suelo en las medidas de la BDS de los pacientes con deterioro cognitivo (**Figura 1**).

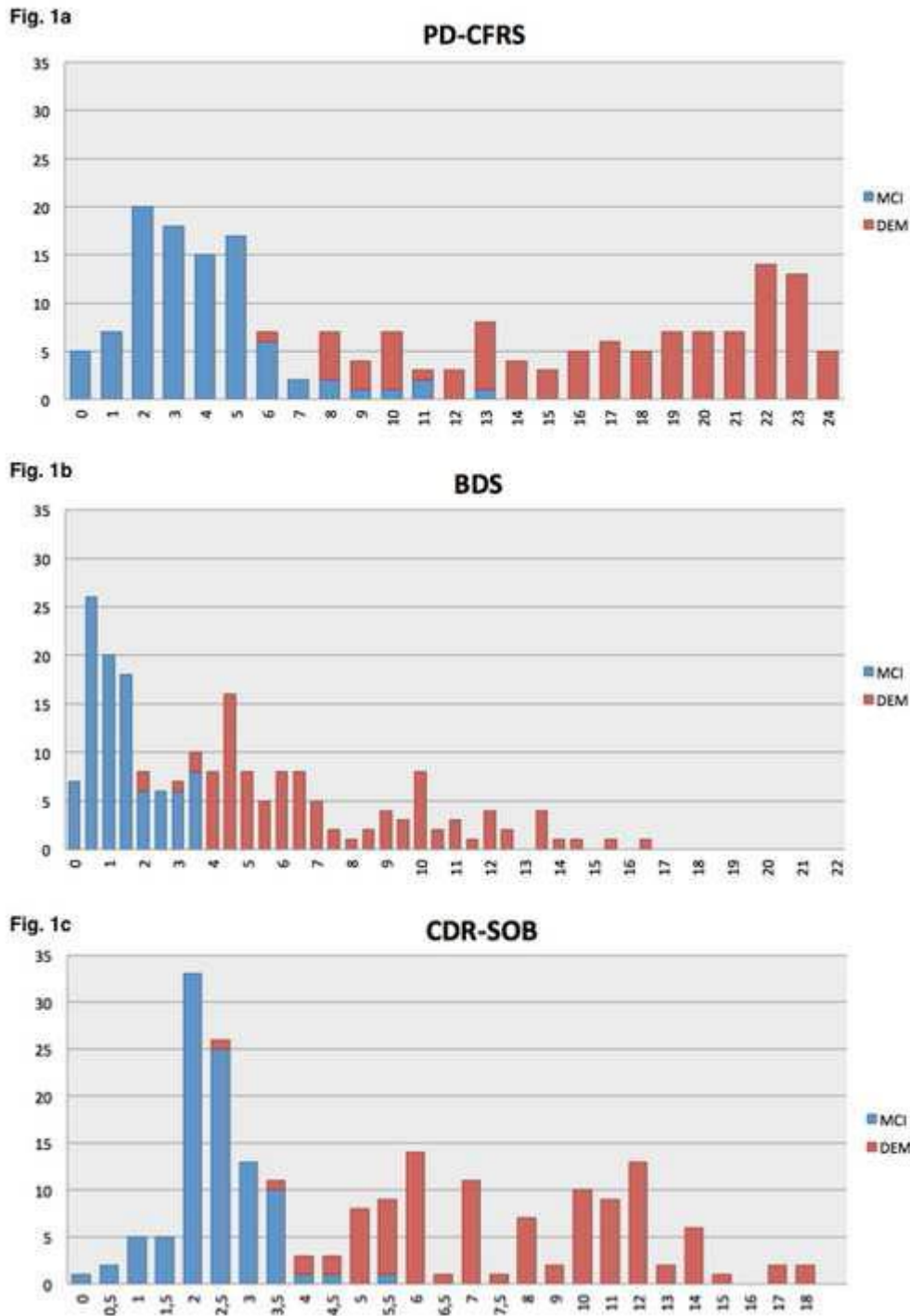


Figura 1. Histogramas comparando las escalas 1.a) PD-CFRS, 1.b) BDS y 1.c) CDR-SOB score (X) y frecuencia de pacientes con alteración cognitiva (Y).

Hemos obtenido una fuerte correlación en el análisis univariado de los sujetos con deterioro cognitivo entre las puntuaciones de la escala PD-CFRS y las escalas BDS ($r=0.897$, $p<0.001$) y CDR-SOB ($r=0.899$, $p<0.001$), pero obtuvimos también una importante asociación entre las variables edad ($r=0.309$, $p<0.001$) y años de escolarización ($r=-0.286$, $p<0.001$) con las puntuaciones de la escala PD-CFRS, por lo que en el análisis multivariado incluimos éstas como covariables para ajustar el análisis correctamente, manteniendo la alta correlación entre las puntuaciones (BDS: $r=0.877$, $p<0.001$; CDR-SOB: $r=0.879$, $p<0.001$). Además, todas las escalas funcionales correlacionan con las pruebas de cribaje y evaluación cognitiva ($p<0.001$).

Para analizar la precisión de la escala PD-CFRS se incluye el estudio de la curva ROC (**Figura 2**). Para sujetos estudiados de manera individual, presenta un área bajo la curva de 0.992 (Intervalo de confianza al 95%: 0.984-0.999). Para detectar deterioro funcional en pacientes con demencia, el punto de corte que presenta mejor sensibilidad y especificidad es ≥ 9 (SEN= 0.942; ESP=0.948), incluso al excluir a los pacientes con enfermedad de Parkinson. Para cada uno de los grupos se obtiene un punto de corte similar, excepto para los pacientes con enfermedad de Parkinson cuyo punto de corte óptimo se sitúa en PD-CFRS ≥ 8 (AUC=0.974; SEN=0.971; ESP =0.879).

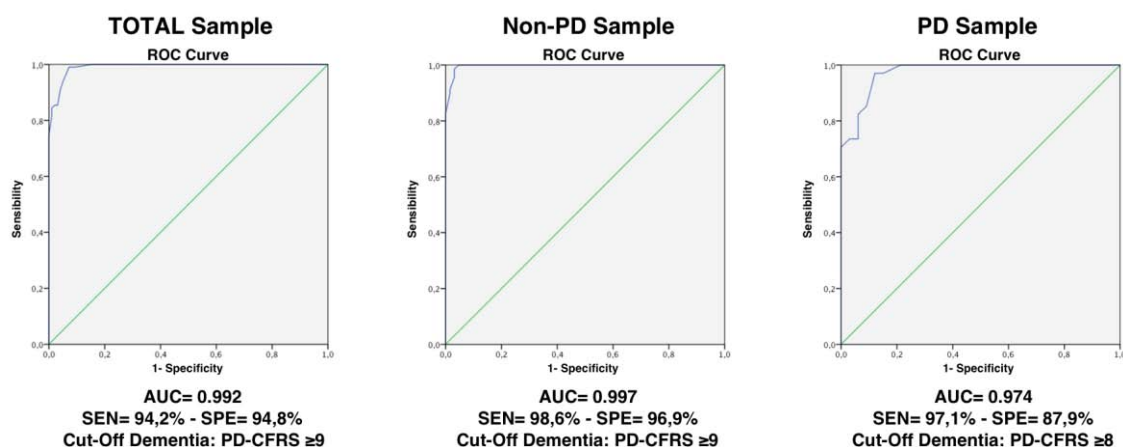


Figura 2. Análisis de la curva ROC entre pacientes con DCL y demencia.

Finalmente, el tamaño del efecto de la PD-CFRS muestra una alta capacidad para discriminar entre pacientes con demencia y sin demencia [PD-CFRS: $d = 3.51$ (7.93% superposición); BDS: $d = 2.45$ (22.06% superposición); CDR-SOB: $d = 2.53$ (20.59% superposición)]. En las **Tablas 3a** y **3b** se exponen las capacidades de discriminación entre grupos de las escalas funcionales mostrando un alto rendimiento discriminativo entre los grupos de demencia y no demencia (“escalas muy útiles”), pero con una pérdida de poder discriminativo (“no utilidad clínica”) al comparar entre los subgrupos de DCL o de demencias (para todos $d < 1$; $> 60\%$ de superposición).

		PD-CFRS					
BDS		DCL-EP	DCL-A	DCL-MD	EPD	EA	DV
	DCL-EP	-	$d=0.16$ 89%	$d=0.32$ 77%	$d=2.74$ 10%	$d=3.94$ <10%	$d=4.25$ <10%
	DCL-A	$d=0.21$ 85%	-	$d=0.61$ 62%	$d=3.14$ <10%	$d=4.67$ <10%	$d=5.00$ <10%
	DCL-MD	$d=0.22$ 85%	$d=0.02$ 99%	-	$d=2.62$ 10%	$d=3.87$ <10%	$d=4.19$ <10%
	EPD	$d=2.21$ 15%	$d=2.16$ 16%	$d=2.13$ 17%	-	$d=0.61$ 62%	$d=0.89$ 49%
	EA	$d=2.79$ 10%	$d=2.76$ 10%	$d=2.72$ 10%	$d=0.44$ 70%	-	$d=0.32$ 77%
	DV	$d=2.99$ <10%	$d=2.95$ <10%	$d=2.92$ <10%	$d=0.96$ 45%	$d=0.57$ 63%	-

d = valor d Cohen; %: de solapamiento entre distribuciones
 Interpretación de la prueba d Cohen: no utilidad clínica= < 1 (> 45% de solapamiento); mínima utilidad= 1–1.14 (40% - 45% de solapamiento); modesta utilidad= 1.15–1.47 (30% - 39% de solapamiento); moderada utilidad= 1.48–1.93 (20%–29% de solapamiento); y muy útil= > 1.94 (< 20% de solapamiento).

Tabla 3a. Comparación de la capacidad de discriminación entre grupos de la escala PD – CFRS y BDS

		PD-CFRS					
CDR-SOB		DCL-EP	DCL-A	DCL-MD	EPD	EA	DV
	DCL-EP	-	$d=0.16$ 94%	$d=0.32$ 87%	$d=2.74^*$ 17%	$d=3.94^*$ 5%	$d=4.25^*$ 5%
	DCL-A	$d=0.40$ 84%	-	$d=0.61$ 76%	$d=3.14^*$ 12%	$d=4.67^*$ 5%	$d=5.00^*$ 5%
	DCL-MD	$d=0.79$ 69%	$d=0.61$ 76%	-	$d=2.62^*$ 19%	$d=3.87^*$ 5%	$d=4.19^*$ <5%
	EPD	$d=2.09^*$ 30%	$d=2.03^*$ 31%	$d=1.87$ 35%	-	$d=0.61$ 76%	$d=0.89$ 66%
	EA	$d=2.92^*$ 14%	$d=2.88^*$ 15%	$d=2.68^*$ 18%	$d=0.35$ 86%	-	$d=0.32$ 87%
	DV	$d=3.29^*$ 10%	$d=3.27^*$ 10%	$d=3.08^*$ 12%	$d=0.72$ 72%	$d=0.40$ 84%	-

d = valor d Cohen; %: de solapamiento entre distribuciones
 Interpretación de la prueba d Cohen: no utilidad clínica= < 1 (> 45% de solapamiento); mínima utilidad= 1–1.14 (40% - 45% de solapamiento); modesta utilidad= 1.15–1.47 (30% - 39% de solapamiento); moderada utilidad= 1.48–1.93 (20%–29% de solapamiento); y muy útil= > 1.94 (< 20% de solapamiento).

Tabla 3b. Comparación de la capacidad de discriminación entre grupos de la escala PD – CFRS y BDS

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Validez de la escala PD – CRS en patologías diferentes a la EP

El principal objetivo para el que fue diseñado el instrumento de evaluación PD-CRS es evaluar las alteraciones cognitivas asociadas a la EP en sus diferentes estados, desde la EP sin alteraciones cognitivas, hasta la demencia, pasando por el DCL. La finalidad de la primera línea de estudio que hemos llevado a cabo ha sido analizar cómo se comporta este instrumento a la hora de evaluar otras patologías diferentes, y estudiar si es un instrumento adecuado para este objetivo. Para ello, se analizan los resultados que obtiene en la EA, la DV, el DCL-A y DCL-MD, junto con el DCL en EP y la EPD. Los resultados indican que esta prueba es un instrumento válido para evaluar las disfunciones cognitivas presentes en estas patologías, es decir, presenta alta sensibilidad y especificidad y, además, permite distinguir entre dos grandes grupos de capacidad cognitiva: pacientes con demencia frente a pacientes que no cumplen los requisitos para poder ser diagnosticados de demencia.

Para poder llevar a cabo este análisis, hemos comparado los resultados que obtienen los pacientes de la muestra seleccionada en la prueba PD-CRS, cuyas características ya han sido detalladas en profundidad en el punto anterior, con los resultados que obtienen en instrumentos de evaluación que se consideran como “gold standard” a la hora de comparar la validez de un instrumento. Es decir, son instrumentos que han demostrado en numerosas ocasiones su alta validez, fiabilidad, sensibilidad y especificidad a la hora de detectar las alteraciones cognitivas propias de una patología y diferenciar a los

sujetos que no padecen dicha alteración, que su uso en la práctica clínica e investigación está totalmente extendido y reconocido.

La primera prueba que hemos utilizado como comparador ha sido la DRS-2. Múltiples estudios han confirmado que la DRS-2 es un buen instrumento para la detección de distintas patologías como la EA (Monsch et al., 1995) y DV (Lukatela et al., 2000) y demencia fronto-temporal (DFT) (Rascovsky et al., 2008). En el año 2000, Lukatela y colaboradores realizaron un estudio en el que utilizaban la escala de DRS-2 como instrumento para comparar entre los pacientes con DV y EA observándose que la DRS-2 era un buen instrumento de evaluación y que era capaz de distinguir entre los perfiles característicos de este tipo de patologías. Concretamente observaron un perfil cognitivo caracterizado por puntuaciones más bajas en las subescalas de Memoria en la EA y puntuaciones más bajas en la subescala de Construcción en la DV (Lukatela et al., 2000). En 2008, Rascovsky y colaboradores realizaron un estudio similar comparando los resultados obtenidos en la escala de DRS-2 en pacientes con diagnósticos de DFT y EA confirmados por autopsia (Rascovsky et al., 2008). Una vez más, la escala DRS-2 demostró su efectividad discriminativa detectando unas puntuaciones más bajas en las subescalas de Iniciación/Perseveración y Conceptualización, y mejores puntuaciones en Memoria y Construcción en los pacientes diagnosticados de DFT frente a los resultados obtenidos en la EA.

Además, la escala DRS-2 ha sido capaz de detectar DCL en ancianos y su progresión hacia la demencia (Green et al., 1995), así como la progresión desde DCL hasta demencia en la EP (Matteau et al., 2012). Matteau y colaboradores, encontraron que los pacientes con EPD puntúan peor en todas

las subescalas de la DRS-2 excepto en la subescala de Atención, y que los pacientes con DCL tienen peores puntuaciones que los controles sanos en la puntuación total de la escala, en la subescala de Iniciación/Perseveración y la subescala de Memoria. Además, establecieron nuevos puntos de corte óptimos para el DCL en EP ($\leq 140/144$) y para la demencia ($\leq 132/144$). Por otra parte, Llebaría y colaboradores hallaron una puntuación de corte de ≤ 123 en la puntuación total de la DRS – 2 para el diagnóstico de demencia en la EP. Además, hallaron que el mismo punto de corte resultó también ser útil para separar EPD de EP sin demencia (Llebaría et al., 2008).

Otra de las pruebas utilizadas como comparador ha sido la escala MMSE. El MMSE es un instrumento clásico de cribaje cognitivo diseñado para detectar rápidamente la presencia de deterioro cognitivo. Esta escala ha demostrado ser muy eficaz a la hora de detectar la demencia, es decir, de detectar las alteraciones cognitivas más graves (Gramstad et al., 2011).

La última prueba utilizada como comparador ha sido la escala MoCA. Esta escala fue originalmente diseñada para detectar el DCL y diferenciarlo del funcionamiento cognitivo normal y de la demencia. Por ello, diferentes estudios han probado que es un instrumento válido a la hora de detectar el DCL de diferente etiología (Jiang et al., 2013) frente a la demencia. Blackburn y colaboradores demostraron que la MoCA es más eficaz que el MMSE para detectar DCL asociado a accidente cerebrovascular en fase no aguda (Blackburn et al., 2013). Salvadori y colaboradores estudiaron su validez predictiva a la hora de indicar el DCL con datos obtenidos en la fase aguda de un accidente cerebrovascular (Salvadori et al., 2013), Freitas y colaboradores analizan la eficacia a la hora de detectar las alteraciones cognitivas presentes

en la DFT y llegan a la conclusión de que es un instrumento más eficaz que el MMSE para este cometido (Freitas et al., 2012), Schweizer y colaboradores comparan estas dos pruebas en pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura de un aneurisma y concluyen, nuevamente, que el instrumento MoCA es más eficaz para detectar las alteraciones cognitivas en este tipo de patologías (Schweizer et al., 2012). Finalmente, McLennan y colaboradores, estudiaron la validez de la prueba MoCA para detectar los diferentes tipos de deterioro cognitivo en población cardiovascular, obteniendo buenos resultados (McLennan et al. 2011). Además, en muestras de pacientes con EP ha demostrado ser un instrumento superior al MMSE en la detección de DCL en EP (Nakas et al., 2013) (Hoops et al., 2009) (Nazem et al., 2009) (Nie et al., 2012) (Gill et al., 2008) (Zadikoff et al., 2008) y una alta sensibilidad a los déficits cognitivos leves y la disfunción ejecutiva en pacientes con EP (Chou et al., 2010) (Chou et al., 2014).

Es decir, utilizamos las pruebas MMSE, MoCA y DRS-2 que han demostrado su validez para detectar distintos tipos y grados de deterioro cognitivo para evaluar el rendimiento cognitivo de pacientes con DCL en EP, DCL-A y DCL-MD, EA, EPD y DV, y comparar su utilidad con la de la prueba PD-CRS que había demostrado importantes resultados en distintos grados de la EP.

Todas las escalas utilizadas en el estudio fueron capaces de diferenciar entre los dos grandes grupos de nuestro estudio, es decir, entre el grupo de demencia y el grupo de DCL, y en concreto, la escala PD-CRS mostró una precisión similar a la escala DRS-2. Además ambas escalas, fueron capaces

de distinguir entre los dos tipos de DCL (el tipo amnésico y el multidominio), contrariamente a lo que se informó recientemente (Matteau et al., 2011).

Fernández de Bobadilla y colaboradores en su artículo publicado en 2013, demuestran la utilidad de la escala PD-CRS a la hora de detectar el DCL en EP, frente a aquellos con esta misma enfermedad pero con las capacidades cognitivas preservadas (Fernández de Bobadilla et al., 2013). En este estudio corroboramos estos resultados, obteniendo que la escala total y fronto-subcortical de la PD-CRS y la puntuación total de la escala DRS-2 permiten distinguir entre el tipo amnésico de DCL y el presente en la EP.

La principal limitación de este estudio es la falta de pacientes con EP cognitivamente intactos, lo cual nos habría permitido corroborar y ampliar más en profundidad los resultados obtenidos por Fernández de Bobadilla. El hecho de que las características de que el centro sanitario en el que fue recogida la muestra fuera un centro socio-sanitario dedicado al cuidado de las personas ancianas de la comunidad dificultó hallar pacientes EP sin deterioro cognitivo.

Por esto mismo, consideramos que una de los mayores puntos fuertes de este estudio es el haber conseguido una muestra que se acerca más a lo que podemos encontrarnos en la práctica clínica diaria de nuestras residencias, aportando unos resultados más ecológicos y útiles a la hora de extraer conclusiones sobre qué tipo de pruebas podemos utilizar en este tipo de población en concreto. Consideramos que serían necesarios nuevos estudios para estudiar cómo se comportarían estos instrumentos en varias evaluaciones posteriores y si serían necesarios cambios en el instrumento.

La escala PD – CFRS como instrumento de valoración del impacto funcional del deterioro cognitivo en diferentes condiciones y grados de deterioro

En la segunda línea de estudio, se han analizado las características de medida de la escala PD-CFRS en una muestra de pacientes con deterioro cognitivo heterogéneo representativos del tipo de pacientes que se atienden en los servicios de salud especializados.

Los resultados señalan la utilidad de este instrumento para detectar las alteraciones funcionales que tienen lugar en diferentes condiciones que cursan con deterioro cognitivo, desde el DCL a la demencia de diferente etiología. Ha sido comparado con dos instrumentos de reconocida validez como son la escala BDS y la escala CDR-SOB, demostrando que los tres instrumentos se comportan de manera similar en los pacientes con alteraciones cognitivas. Además, la PD-CFRS carece del efecto suelo que aparecía en las mediciones de la escala BDS, impidiendo la correcta discriminación de determinados grados de deterioro cognitivo. Así mismo, los resultados indican una alta correlación con los instrumentos de valoración cognitiva que se han utilizado, por lo que también es un instrumento adecuado para tal fin. Independientemente del grado de alteración, la PD - CFRS ha demostrado ser eficaz para diferenciar entre demencia y no demencia. El análisis de la regresión de los datos de la muestra con deterioro cognitivo obtiene datos interesantes, sólo la puntuación de la escala PD-CFRS diferencia a los pacientes con deterioro cognitivo leve de los pacientes con demencia establecida ($p < 0.001$; $OR = 2.26$, 95% CI 1.69–3.03), incluso cuando se excluyen los pacientes con diagnóstico de Parkinson ($p < 0.001$; $OR = 2.52$ 95%

CI 1.57–4.03). Con lo cual la escala demuestra ser mejor predictor de demencia independientemente de la etiología de la misma.

Las diferencias en los perfiles cognitivos propios de cada enfermedad van asociadas a sus características bioquímicas y patológicas concretas (Starkstein et al., 1996). El hallazgo de déficits dopaminérgicos en la EP o de lesiones en las vías frontoestriatales en enfermedad de pequeño vaso que dan lugar a DV (Iadecola, 2013), ocasionan un deterioro en el lóbulo frontal, produciendo un patrón de alteración frontal – disejecutivo, donde los problemas de memoria son más leves y más prominentes las alteraciones en funciones visuoespaciales, fluencia verbal, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas. Por el contrario, una predominante degeneración cortical posterior con alteración temporo – parietal en el que los defectos de memoria son mayores que las alteraciones en las funciones ejecutivas son características del deterioro cognitivo inicial en EA (Starkstein et al., 1996) (Reed et al., 2007).

Inicialmente, se estudiaron las demencias dividiéndolas en dos grandes grupos: corticales y subcorticales, siendo la EA la principal representante de las demencias corticales y la EPD de las demencias subcorticales. Se estudiaron una serie de síntomas como más propios de cada tipo de demencia, siendo características de las demencias corticales las alteraciones en el lenguaje, la memoria, apraxia y agnosia, mientras que en las demencias subcorticales son más frecuentes las alteraciones motoras, la apatía y la depresión. Sin embargo, diferentes estudios muestran que los perfiles cognitivos de estos dos tipos de pacientes, no son tan estrictos y dependen en gran medida de las características concretas del caso en particular, apareciendo síntomas

subcorticales en demencias corticales y viceversa. Por ejemplo, el perfil cognitivo que presentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer y síntomas extrapiramidales es diferente del que aparece en los pacientes con EA pero sin este tipo de sintomatología (Starkstein et al., 1996). Los circuitos dopaminérgicos tienen una especial importancia en diferentes alteraciones cognitivas que aparecen en demencias de distinta etiología. En concreto, la alteración del circuito dopaminérgico frontoestriatal se asocia con la aparición del síndrome disejecutivo frontal caracterizado por déficits severos en las funciones visuoespaciales, fluencia verbal, funciones ejecutivas, velocidad psicomotriz y, en menor medida, alteración de memoria. Como se puede observar, el síndrome disejecutivo frontal se caracteriza por síntomas neuropsicológicos similares a los de la EA, sin embargo las patologías en las que ocurre más frecuentemente son en la EP y en lesiones vasculares, sobre todo, lesiones de pequeños vasos en los ganglios basales cuya ocurrencia se asocia frecuentemente con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y tabaco). Es importante remarcar que este tipo de daño vascular es la causa más común de daño cognitivo de etiología vascular (Iadecola, 2013).

El perfil cortical posterior es típico de la EA, en él aparecen alteraciones temporales y parietales que se traducen en síntomas neuropsicológicos predominantemente amnésicos y en menor medida disejecutivos. En el caso de la EP, la aparición del perfil cortical posterior en los pacientes con DCL marca la transición clara a la demencia (Pagonabarraga et al., 2008) (Pagonabarraga, et al., 2013) (Williams-Gray, C.H. et al., 2009) y por ello, la posibilidad de diferenciar entre la EPD y la EA e incluso la DV puede ser complicado si

únicamente se comparan los resultados de las exploraciones neuropsicológicas. Aunque inicialmente presenten sintomatología diferente, es difícil diferenciar los diversos tipos de demencia una vez establecidas únicamente por sus resultados cognitivos (Reed et al., 2007).

En la literatura encontramos que las alteraciones cognitivas asociadas con la EA y la DV son más graves que las asociadas con la EP. Sin embargo, en nuestro estudio este dato no se confirma, en parte, porque los pacientes que se han utilizado para el estudio forman parte de un servicio de asistencia especializada pública donde se atienden pacientes pluripatológicos de manera integral y multidisciplinar a diferencia de lo que ocurre en otros estudios en los que la muestra se obtiene en hospitales especializados de tercer nivel e intereses de investigación y en donde se atiende a persona más jóvenes y sin pluripatología (Kulisevsky et al., 2013) (Levy and Chelune, 2007). Uno de los objetivos de este estudio era probar la escala PD-CFRS en un entorno real, para comprobar si podría ser útil a los profesionales que realmente se dedican a la práctica clínica y no únicamente a la investigación, por lo que las condiciones experimentales procuraron ser lo más similares posibles, sin perder validez, a la práctica clínica diaria.

Hemos detectado una posible mayor sensibilidad de cada uno de los instrumentos de evaluación funcional a cada una de las patologías. La escala PD-CFRS parece ser más sensible a la EA y a la DV frente a la EPD, la escala BDS a la DV frente a EA y EPD y la escala CDR-SOB para DV frente a EPD.

Las alteraciones motoras son propias de la EP. Sin embargo, también son comunes en otras patologías neurológicas incluidas en este estudio. De

hecho, los síntomas motores que van desde un parkinsonismo leve a un parkinsonismo grave no son raros en pacientes con demencia moderada que vive en la comunidad (Kurlan et al., 2000) (Handley et al., 2009) y pueden interferir significativamente en las AVD's (Kulisevsky et al., 2013) (Gill et al., 2013). En la EA, a pesar de no ser uno de los síntomas necesarios para el diagnóstico, existe un grupo de pacientes que presentan síntomas motores, en concreto rigidez, enlentecimiento y alteración de la marcha, mientras que el temblor de reposo sólo se presenta en escasos pacientes (Kurlan et al., 2000). Diferentes estudios, además, relacionan la presencia de síntomas extrapiramidales con un subtipo de la EA caracterizado por mayor alteración cognitiva y una progresión más rápida. En cuanto al estudio de los diferentes genotipos, se ha demostrado que los pacientes con la mutación del gen APP (21g21) no suelen presentar sintomatología extrapiramidal, mientras que la presencia del alelo ApoE E4 presenta menor riesgo de presentar temblor y mayor de mioclonía (Kurlan et al., 2000). Otra patología en la que son comunes las alteraciones motoras, es en el daño cerebral adquirido de origen vascular. Pueden aparecer diferentes tipos de alteraciones motoras, tanto hiperkinéticas como hipocinéticas, como distonía, corea con o sin hemibalismos, temblor, parkinsonismo, mioclonías, atetosis, etc. Existen diferentes localizaciones de las lesiones vasculares que pueden producir alteraciones motoras, pero principalmente se relacionan con daño en los ganglios basales. En cuanto al tipo de lesiones, el subtipo de daño vascular que más se ha relacionado con esta sintomatología es la enfermedad de pequeños vasos (Handley et al., 2009). Como efecto secundario de las alteraciones motoras suelen tener lugar dificultades en las actividades funcionales del día a día. La mayoría de las

escalas funcionales no se han diseñado para trastornos del movimiento, por lo que no discriminan entre las discapacidades funcionales secundarias a las alteraciones cognitivas de aquellas secundarias a la sintomatología motora. Sin embargo, la escala PD-CFRS al estar diseñada concretamente para la EP, tiene una alta sensibilidad a la hora de discriminar las dificultades funcionales secundarias al daño cognitivo de aquellas causadas por la sintomatología motora.

El buen rendimiento de la escala en grupos de enfermedades diferentes a la EP que se demuestra en este estudio refuerzan las propiedades clínico-métricas del instrumento (Gill et al., 2013), aunque algunas de las limitaciones observadas son la falta de confirmación patológica de los diagnósticos y del seguimiento de los pacientes diagnosticados de DCL.

Sin embargo, la fuerza del estudio es la selección de la muestra homogénea representando el estado de la técnica de diagnóstico del deterioro cognitivo en la comunidad. Además, los resultados obtenidos con la presente muestra de pacientes con EP extraídos de un centro geriátrico primario son comparables a los obtenidos en un estudio anterior (Kulisevsky et al., 2013), donde muchos pacientes fueron referidos a unidades especializadas de trastornos del movimiento, en el cual se podían haber introducido algún sesgo en los casos seleccionados.

En resumen, los resultados hallados en el presente estudio aportan información de datos adicionales sobre la utilidad de la PD – CFRS como una escala candidata para ser utilizada como medida co-primaria en ensayos cognitivos en EP (Marras et al., 2014) (Eberling et al., 2014). Además, también

se sugiere que la PD – CFRS que es una escala sencilla y breve diseñada para minimizar los sesgos motores en EP, es útil para capturar el espectro de las consecuencias funcionales del deterioro cognitivo en otras condiciones comunes asociadas al declive cognitivo en la comunidad.

CONCLUSIONES GENERALES

VI. CONCLUSIONES GENERALES

1. La escala PD-CRS es un instrumento válido que presenta alta sensibilidad y especificidad para evaluar las disfunciones cognitivas presentes en EA, DV, DCL-A y DCL-MD, junto con DCL en EP y EPD.

2. La escala PD-CRS permite distinguir entre dos grandes grupos: pacientes con demencia frente a pacientes que no cumplen criterios diagnósticos de demencia. En concreto, muestra precisión similar a la escala DRS-2.

3. La escala PD-CRS y la escala DRS-2 son capaces de distinguir dos tipos de DCL, el DCL-A y el DCL-MD, contrariamente a lo que se informó recientemente (Matteau et al., 2011).

4. La escala PD-CRS muestra utilidad a la hora de detectar el DCL en EP, frente a aquellos con esta misma enfermedad pero con las capacidades cognitivas preservadas, resultados que corroboran un estudio llevado a cabo recientemente por Fernández de Bobadilla y colaboradores (Fernández de Bobadilla et al., 2013). Concretamente, se observa que la puntuación total y fronto-subcortical de la PD-CRS y la puntuación total de la escala DRS-2 permiten distinguir entre DCL-A y DCL-EP.

5. La principal limitación de la primera línea de investigación es la falta de pacientes con EP intactos cognitivamente, lo cual nos habría permitido corroborar y ampliar más en profundidad los resultados obtenidos por Fernández de Bobadilla y colaboradores en 2013. Sin embargo, el servicio

sanitario en el que se ha recogido la muestra de pacientes es un centro socio-sanitario dedicado al cuidado de las personas ancianas de la comunidad, por lo que es muy complicado encontrar pacientes ancianos con EP y sin deterioro cognitivo. Esta limitación también en gran medida es un punto fuerte del estudio porque recoge la realidad clínica que existe en la comunidad sin introducir sesgos en los casos seleccionados.

6. La escala PD-CFRS es un instrumento útil para detectar las alteraciones funcionales que tienen lugar en diferentes condiciones que cursan con deterioro cognitivo, desde el DCL a la demencia de diferente etiología.

7. La escala PD-CFRS se comporta de forma similar en los pacientes con alteraciones cognitivas cuando se compara con escalas de reconocida validez como la escala BDS y la escala CDR-SOB.

8. La escala PD-CFRS carece del efecto suelo que aparecía en las mediciones de la escala BDS, impidiendo la correcta discriminación de determinados grados de deterioro cognitivo.

9. La escala PD-CFRS muestra una alta correlación con instrumentos de valoración cognitiva, por lo que también es un instrumento adecuado para la evaluación del estado cognitivo. Independientemente del grado de alteración, este instrumento ha demostrado ser eficaz para diferenciar entre demencia y no demencia y, por tanto, es útil para capturar el espectro de las consecuencias funcionales del deterioro cognitivo en condiciones comunes asociadas al declive cognitivo en la comunidad.

10. Existe una posible mayor sensibilidad de cada uno de los instrumentos de evaluación funcional a cada una de las patologías. La escala PD-CFRS parece ser más sensible a la EA y a la DV frente a la EPD, la escala BDS a la DV frente a EA y EPD y la escala CDR-SOB para DV frente a EPD.

11. El buen rendimiento de la escala PD-CFRS en grupos de enfermedades diferentes a la EP, como la EA, DV y DCL, que se demuestra en este estudio refuerza las propiedades clínico-métricas del instrumento (Gill et al., 2013).

12. La escala PD – CFRS es un buen instrumento para ser utilizado como medida co-primaria en ensayos cognitivos en EP (Marras et al., 2014) (Eberling et al., 2014).

13. Algunas de las limitaciones de la segunda línea de investigación son la falta de confirmación patológica de los diagnósticos y del seguimiento de los pacientes diagnosticados de DCL. Sin embargo, la fuerza del estudio es la selección de la muestra en un centro geriátrico que representa el estado de la técnica de diagnóstico del deterioro cognitivo en la comunidad. De hecho, los resultados que se han obtenido con pacientes con EP son comparables a los obtenidos en un estudio anterior llevado a cabo por Kulisevsky y colaboradores (Kulisevsky et al., 2013) donde muchos pacientes fueron referidos a unidades especializadas de trastornos del movimiento en el cual se podían haber introducido algún sesgo en los casos seleccionados.

En conclusión, podemos afirmar a partir de los datos obtenidos en el presente estudio que tanto la escala PD-CRS como la escala PD-CFRS son herramientas útiles ya que han demostrado ser capaces de capturar el impacto

funcional asociado al deterioro cognitivo y todo el espectro de alteración neuropsicológica en las diferentes enfermedades y, por tanto, la utilización en la praxis clínica diaria puede suponer un avance científico y clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland, D., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*, 1062–1069.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, JP., Lolk, A., Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, *60*, 387–392.
- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *74*, 1215–20.
- Aarsland, D., Zaccai, J., Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, *20*, 1255–1263.
- ADI. (2009). *World Alzheimer Report 2009*. London, UK: Alzheimer's Disease International.
- Adlard, PA., Bush, A. (2006). Metals and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *10*(2–3), 145–163.
- Ala, TA., Hughes, LF., Kyrouac, GA., et al. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, *70*, 483–488.
- Albert, MS., Dekosky, ST., Dickson, D. et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, 270–279.
- Alladi S, Kaul S, Meena AK, et al. (2006). Pattern of vascular dementia in India: study of clinical features, imaging, and vascular mechanisms from a hospital dementia registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *15*, 49–56.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Five Edition*. Washington, DC.

- Andrews KA, Modat M, Macdonald KE, et al. (2013). Atrophy rates in asymptomatic amyloidosis: implications for Alzheimer prevention trials. *PLoS One*, 8, e58816.
- Anthony JC, LeResche L, Niaz U, et al. (1982). Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*, 12, 397–408.
- Apostolova, LG., & Cummings, J. (2010). *Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease and other dementing illnesses*. (R. Yudofsky, SC., & Hales, Ed.) (Essentials.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Association As. (2008). 2008 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 4(2), 110–133.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19, 520–31.
- Backman, L., Small, BJ., Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96–102.
- Ballard, CG., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., & Cormack, F., Burn, D., Casidy, T., Starfeldt, R., Larsen, JP., et al. (2002). Fluctuations in attention. *Neurology*, 59, 1714–1720.
- Barroso, J., Correia, R., & Nieto, A. (2009). El deterioro cognitivo ligero. In M. Pérez (Ed.), *Manual de Neuropsicología clínica* (Pirámide., pp. 113–128). Madrid.
- Bartrés - Faz, D., Clemente, I., Junqué, C. (1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Rev Neurol*, 29 (1), 64–70.
- Beatty, WW., Ryder, KA., Gontkovsky, ST., Scott, JG., McSwan, K., & Bharucha, K. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Arch Clin Neuropsychol*, 18, 509–20.
- Beeri, MS., Ravona-Springer, R., Silverman, JM., Haroutunian, V. (2009). The effects of cardio-vascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues Clin Neurosci*, 11, 201–12.
- Benson, DF., Davis, RJ., Snyder, B. (1998). Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*, 45, 789–93.
- Bermejo, F., Del Ser, T. (1994). La gradación de las demencias y su estudio evolutivo. En: Peña-Casanova J, Del Ser T, editores. Evaluación neuropsicológica y funcional en la demencia. *Barcelona: Prous Science*, 179–200.

- Bermejo, F., Díaz, J., Porta-Etessam, J. (2001). Alteración cognitiva y demencia. En: Bermejo F, Díaz J, Porta- Etessam J, editores. Cien escalas de interés en neurología clínica. *Barcelona: Prous Science*, 73–106.
- Bermejo, F., Morales, JM., Valerga, C., Del Ser, T., Artolazabal, J., Gabriel, R. (1999). Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio en ancianos residentes en la comunidad. *Med Clin.*, 112:330.
- Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, V. A., & Pilleri M, et al. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 394–9.
- Blackburn, D. J., Bafadhel, L., Randall, M., & Harkness, K. A. (2013). Cognitive screening in the acute stroke setting. *Age Ageing*, 42(1), 113–116.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran Serra, I., Hernández, G., et al. (2001). Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150–7.
- Blessed, G., Tomlinson, BE., Roth, M. (1988). Blessed-Roth Dementia Scale (DS). *Psychopharmacology bulletin.*, 24, 705–8.
- Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW, et al. (2005). Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *Journal of General Internal Medicine*, 20(7), 572–577.
- Braak, H, Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82, 239–59.
- Braak, H, Braak, E. (1996). Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathologica.*, 92, 197–201.
- Brink, TL., Yesavage, JA., Lum, O., et al. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 37–44.
- Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S., & Aarsland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson’s disease compared with Alzheimer’s disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. doi:10.1136/jnnp.2006.108076
- Bublak, P., Muller, U., Gron, G. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson’s disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, 16, 577–90.
- Bureau, U. (2005). American Fact Finder. *US Department of Commerce*. Available at: <http://www.census.gov/>.

- Burke, WJ., Nitcher, RL., Roccaforte, WH., & Wengel, S. (1992). A prospective evaluation of the Geriatric Depression Scale in an outpatient geriatric assessment center. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*, 1227–1230.
- Burke, WJ., Roccaforte, WH., & Wengel, S. (1991). The short form of the Geriatric Depression Scale: A comparison with the 30-item form. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *4*, 173–178.
- Cahn, DA., Sullivan, EV., Shear, PK., Pfefferbaum, A., Heit, G., Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, *13*, 575–583.
- Castel, AD., Balota, DA. & Mc Cabe, D. (2009). Memory efficiency and the strategic control of attention at encoding: Impairments of value-directed remembering in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *23*, 297–306.
- Caviness, JN., Driver-Dunckley, E., Connor, DJ., Sabbagh, M., & Hentz, JG., Noble, B., et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *20*, 1272–7.
- Chaudhuri, KR., Healy, DG., Schapira, A. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.*, *5*, 235–45.
- Chou, KL., Amick, MM., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., Goldman, J., Growdon, J., Hurtig, I., Levin, B., Litvan, I., Marsh, L., Simuni, T., Tröster, A., Uc, E. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*, 2501–2507.
- Chou, KL., Lenhart, A., Koeppe, RA., Bohnen, N. (2014). Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: Cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*, 1076–1080.
- Chui, HC., Mack, W., Jackson, JE., Mungas, D., Reed, BR., Tinklenberg, J., et al. (2000). Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia—a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol*, *57*, 191–6.
- Chui, HC., Nielsen-Brown, N. (2007). Vascular cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learning Neurol.*, *13*, 109–143.
- Chui, HC., Victoroff, JL., Margolin, D., et al. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology*, *42*, 473–80.

- Cogan, D. (1985). Visual disturbances with focal progressive dementing disease. *Am J Ophthalmol*, 100, 68–72.
- Cognitive, N. G. of the M. R. C., & CFAS), F. and A. S. (MRC. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*, 357, 169–175.
- Convit A, De Leon MJ, Tarshish C. (1997). Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 18, 131–8.
- Craf S. (2009). The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. Two roads converged., 66, 300–5.
- Cronin-Golomb, A., Amick, M. (2001). *Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. In Handbook of neuropsychology, vol. 6: Aging and dementia, 2nd ed. (ed. Boller F, Cappa S) (pp. 119–143). Elsevier, Amsterdam.*
- Crook, TH., Bartus, RT., Ferris, SH., Whitehouse, P., Cohen, GD., Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol*, 2, 261–276.
- Crutch, SJ., Rossor, MN. & Warrington, E. (2007). The quantitative assessment of apraxic deficits in Alzheimer's disease. *Cortex*, 43, 976–986.
- Cummings JL. (1986). Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry*, 149, 682–697.
- Cummings JL. (1990). *Subcortical dementia*. Oxford University Press, Nueva York.
- Cummings, GL., Mega, M., Gray, K., et al. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308–2314.
- Cummings, JL., Darkins, A., Mendez, M., Hill, MA., Benson, D. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Comparison of speech and language alterations. *Neurology*, 38, 680–684.
- Dalrymple-Alford, JC., MacAskill, MR., Nakas, CT., et al. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717–1725.
- De Leeuw, FE., de Groot, JC., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, LM., Heijboer, R., et al. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 9–14.

- DeBettignies, B.H., Mahurin, R.K., & Pirozzolo, F. (1990). Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi - infarct dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*, 355–363.
- Delacourte, A., David, P.J., Sergeant, N. et al. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*, 1158–56.
- Desmond DW. (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit?. *J Neurol Sci*, *226*, 3–7.
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P. L., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C. S., Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, *299*(1-2), 15–18. doi:10.1016/j.jns.2010.08.051
- Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, *22*, 2314–2324.
- Dubois B, Feldman HH, J. C. et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, *6*, 734–46.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C. et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629.
- Duff, K., Patton, D., Schoenberg, M. (2003). Age- and education-corrected independent normative data for the RBANS in a community dwelling elderly sample. *Clin Neuropsychologist*, *17*, 351–366.
- Dunn, V.K. & Sacco, W. (1989). Psychometric evaluation of the Geriatric Depression Scale and the Zung Self - rating Depression Scale using an elderly community sample. *Psychology and Aging*, *4*, 125–126.
- Dymek, M., Marson, D., Atchison, P. (1999). Executive dysfunction and capacity to consent to treatment in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, *14*:48.
- Eberling, J., Vincent, L., Goldman, J. G., Weintraub, D., & Kulisevsky, J. (2014). Therapeutic Development Paths for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Report of a Regulatory Roundtable, *4*, 585–589. doi:10.3233/JPD-140385
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *2*, 229–237.

- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease., *351*, 2509–2518.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, DJ., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, GA., Cummings, J., Dickson, DW., Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(12), 1689–1707
- Emre, M., Cummings, JL., Lane, R. (2007). Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: similarities and differences. *J Alzheimers Dis*, *11*, 509–519.
- Erkinjuntti, T. (1987). Types of multi-infarct dementia. *J Neurol Scand*, *75*, 391–9.
- Farlow, MR., Schmitt, F., Aarsland, D., Grossberg, GT., Somogyi, M., Meng, X. (2013). Comparing clinical profiles in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, *3*, 281–290.
- Feher EP & Martin RC. (1992). Cognitive assessment of long-term memory disorders. In D.I. Cognitive neuropsychology in clinical practice. New York: Oxford University Press.
- Feldman, H., Sauter, A., Donald, A. (2001). The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *15*, 89–95.
- Fernández de Bobadilla, R., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., & Kulisevsky, J. (2013). Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, *28*(00), 1376–1383. doi:10.1002/mds.25568
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112–2117.
- Fillenbaum, GG., Smyer, M. (1981). The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *Journal of gerontology*, *36*, 428–34.
- Filoteo, JV., Rilling, LM., Cole, B. (1997). Variable memory profiles in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, *19*, 878–88.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006–1006. doi:10.1212/WNL.41.7.1006
- Folstein, Marshall F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). A practical state method for. *Journal of psychiatric research*, *12*, 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

- Folstein, Marshall F., Folstein, S. E., & McHugh, P. (1975). "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12, 189–198.
- Foltynie, T., Brayne, CE., Robbins, T. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(Pt 3, 550 – 60).
- Forette, F. and Boller, F. (1991). Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *The American Journal of Medicine*, 90(3).
- Fox, NC., Freeborough, PA., Rossor, M. (1996). Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet*, 348, 94–97.
- Fratiglioni, L., Rocca, W. (2001). *Epidemiology of dementia*. (editors. A. and D. H. of N. 2nd ed. V. 6. In: Boller, F., Cappa, SF., Ed.) (pp. 193–215). Amsterdam: Elsevier.
- Freedman, L., Selchen, D., Black, S., Kaplan, R., Garnett, E., Nahmias, C. (1991). Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54, 443–8.
- Freitas, S., Simoes, M. R., Alves, L., Duro, D., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(3), 146–154.
- Galimberti, D., Fenoglio, C., Scarpini, E. (2008). Inflammation in neurodegenerative disorders: friend or foe? *Curr Aging Sci*, 1(1), 30–41.
- Gallagher, DA., Goetz, CG., Stebbins, G., Lees, AJ., Schrag, A. (2012). Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 79–83.
- Galton, C., Patterson, K., Xuereb, J., Hodges, R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123, 484–98.
- Galvin, JE., Pollack, J., Morris, J. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, 67, 1605– 1611.
- Gilbert B, Belleville S, Bherer L. (2005). Study of verbal working memory in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 19, 106–14.
- Gill DP, Hubbard RA, Koepsell TD, Borrie MJ, Petrella RJ, Knopman DS, et al. (2013). Differences in rate of functional decline across three dementia types. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.*, 9, S63–71.

- Gill, DJ., Freshman, A., Blender, JA., Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 1043–6.
- Gjerstad, M.D., Aarsland, D., Larsen, J. P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*, 58, 1544–1546.
- Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P. E., & Corey-Bloom, J. (2013). Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 28(00), 1744–1747. doi:10.1002/mds.25578
- Goetz, CG., Tilley, BC., Shaftman, S. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129–2170.
- Gold, G., Giannakopoulos, P., Montes-Paixao Junior, C., Herrmann, FR., Mulligan, R., & Michel, JP., et al. (1997). Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*, 49, 690–4.
- Goldman, JG., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, CG., Stebbins, G. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28, 1972–79.
- Goldman, JG., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., Goetz, C. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 1129–36.
- Grady C, Haxby J, Horwitz B, Sundaram M, Berg G, Schapirio M, E., & Al. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol*, 10, 576–96.
- Graham, NL., Emery, T., Hodges, J. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 61–71.
- Gramstad, A., Aarsland, D., & Naess, H. (2011). Cognitive profile of elderly patients with mild stroke. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 1(1), 409–17. doi:10.1159/000331675.
- Green, R. C., Woodard, J. L., & Green, J. (1995). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7(3), 357–60.

- Greene, JD., Baddeley, AD., Hodges, J. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34, 537–51.
- Grinberg, LT. and Heinsen, H. (2010). Toward a pathological definition of vascular dementia. *J Neurol Sci*, 299, 136–8.
- Guo, Q.-H., Cao, X.-Y., Zhou, Y., Zhao, Q.-H., Ding, D., & Hong, Z. (2010). Application study of quick cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment. *Neuroscience bulletin*, 26(1), 47–54. doi:10.1007/s12264-010-0816-4
- Handley, A., Medcalf, P., Hellier, K., Dutta, D. (2009). Movement disorders after stroke. *Age and ageing.*, 38, 260–6.
- Haroutunian, V., Perl, DP., Purobit, DP., et al. (1999). Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 56, 713–718.
- Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*, 273, 1354–1359.
- Helkala, EL., Laulumä, V., Soininen, H., Riekkinen, P. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol*, 24, 214–217.
- Hely, MA., Reid, WG., Adena, MA., Halliday, GM., Morris, J. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 837–844.
- Higginson, CI., Wheelock, VL., Carroll, KE., Sigvardt, K. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27, 516–28.
- Hobson, P., Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.*, 19, 1043–1049.
- Hodges, J. (2000). *Memory in the dementias*. In E. Tulving & F.I.M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press.
- Hoops S., Nazem S., Siderowf AD., Duda JE., Xie SX., Stern MB., et al. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 73, 1738–45.
- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm.*, 70, 9–15.

- Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G., et al. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 17, 1236–48.
- Huber, S.J., Shuttleworth, E.C., Paulson, G. (1986). Cortical versus subcortical dementia: neuropsychological differences. *Arch Neurol*, 43, 392–4.
- Huff, F.J., Becker, J.T., Belle, S. et al. (1987). Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 37, 1119–1124.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55, 181–4.
- Hughes, T.A., et al. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 1596–1602.
- Hyer, L. & Blount, J. (1984). Concurrent and discriminant validities of the Geriatric Depression Scale with older psychiatric inpatients. *Psychological Reports*, 54, 611–616.
- Hyman, B.T., Vanhoesen, G.W., Damasio, A.R., Barnes, C. (1984). Alzheimers-disease - cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225, 1168–1170.
- Iadecola C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80, 844–66.
- Ihara, M., Okamoto, Y., & Takahashi, R. (2013). Suitability of the montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(6), 737–741. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001.
- Ikedo, M., Hokoishi, K., Maki, N., Nebu, A., Tachibana, N., Komori, K., et al. (2001). Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology*, 57, 839–44.
- Jacova, C., Kertesz, A., Blair, M., Fisk, J. D., & Feldman, H. H. (2007). Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 3, 299–317. doi:10.1016/j.jalz.2007.07.011
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368–76.
- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Aarsland, D., Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov. Disord.*, 21, 1343–1349.
- Jefferson, A.L., Consentino, S.A., Ball, S.K., et al. (2002). Errors produced on the Mini - Mental State Examination and neuropsychological test performance

- in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 311–320.
- Jellinger, K. (2009). Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol*, 256, 270–279.
- Jellinger KA. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. *Journal of neural transmission. Journal of neural transmission*, 120, 157–67.
- Jiang, B., Yao, G., Yao, C., Zhang, Y., Ge, J., & Qiu, E. (2013). Vascular Cognitive Impairment with No Dementia: Neuropsychology, Brain Imaging, and Event-Related Potentials. *Neurophysiology*, 45(4), 323–328.
- Jobst KA, Smith AD, Szatmari M. (1992). Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*, 340, 1179–83.
- Johnson AM, Almeida QJ, Stough C. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42, 577–83.
- Johnson, DK., Storandt, M., Morris, JC., Galvin, J. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 66, 1254–1259.
- Jones, RN & Gallo, J. (2002). Education and sex differences in the Mini - Mental State Examination: Effects of differential item functioning. *Journal of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 57, P548–P558.
- Josephs, KA., Whitwell, JL., Duffy, JR., Vanvoorst, WA., Strand, EA., Hu, W., & Al., E. (2008). Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLN pathology. *Neurology*, 1, 25–34.
- Junqué, C., Barroso, J. (2009). *Manual de Neuropsicología*. Editorial Síntesis. España.
- Jurica, PJ., Leitten, CL., & Mattis, S. (2001). Dementia Rating Scale - 2 (DRS - 2). Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kalaria, RN., Maestre, GE., Arizaga, R. et al. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812–826.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Nils, K. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, 14, 92–10.

- Karlawish, J., Cary, M., Moelter, S. (2013). Cognitive impairment and PD patients' capacity to consent to research. *Neurology*, *81*, 801–807.
- Karner, E., Jenner, C., Donnemiller, E., Delazer, M., Benke, T. (2006). The clinical syndrome of posterior cortical atrophy. *Nervenartz*, *77*, 208–14.
- Kaufer, DI., Williams, CS., Braaten, A. et al. (2008). Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assisted living: Comparison of 3 tests. *Journal of American Medical Directors Association*, *9*, 586–593.
- Kawas, C., Brookmeyer, R. (2001). Aging and the Public Health Effects of Dementia. *N Eng J Med*, *334*(15), 1160–1161.
- Knopman, DS., Parisi, JE., Boeve, BF., Cha, RH., Apaydin, H., Salviati, A., et al. (2003). Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*, *60*, 569–75.
- Korczyn, A. (2002a). Mixed dementia—the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci*, *977*, 129–34.
- Korczyn, A. (2002b). The complex nosological concept of vascular dementia. *J Neurol Sci*, *203–204*, 3–6.
- Korczyn, AD. and Vakhapova, V. (2007). The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci*, *257*, 2–4.
- Kraemer, HC., Moritz, DJ., Yesavage, J. (1998). Adjusting Mini-Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity?. *Int Psychogeriatr.*, *10*, 43–51.
- Kral, V. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association journal*, *86*, 257–60.
- Kukull, WA., Larson EB., Terri L., et al. (1994). The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, *47*, 1061–1067.
- Kulisevsky, J., Fernandez de Bobadilla, R., Pagonabarraga, J. (2013). Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord*, *19*, 812–817.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord*, *24*, 1103–1110.
- Kurlan, R., Richard, IH., Papka, M., Marshall, F. (2000). Movement disorders in Alzheimer's disease: more rigidity of definitions is needed. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.*, *15*, 24–9.

- Laatu S, Revonsuo A, Pihko L. (2004). Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 10, 227–33.
- Langa, KM., Foster, NL., Larson, E. (2004). Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 292, 2901–8.
- Levy, G., et al. (2002). Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 51, 722–729.
- Levy, JA., & Chelune, G. (2007). Cognitive - behavioral profiles of neurodegenerative dementias: Beyond Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 227–238.
- Leys, D., Henon, H., Mackowiak-Cordoliani, MA., Pasquier, F. (2005). Poststroke dementia. *Lancet Neurol*, 4, 752–9.
- Leys, D., Pasquier, F., Parnetti, L. (1998). Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis*, 28, 134–50.
- Lezak, M., Howieson, D.B., Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. 4ª edición. Oxford University Press, Nueva York.
- Li G, Shen YC, Chen CH, et al. (1991). A three-year follow-up study of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 99–104.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PDMCI. *Mov Disord*, 26, 1814–1824.
- Litvan, I., Goldman, JG., Tröster, AI., Schmand, BA., Weintraub, D., & Petersen, RC., et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, 27, 349–56.
- Llebaría G., Pagonabarraga J., Kulisevsky J., García – Sánchez C., Pascual – Sedano B., Gironell A., et al. (2008). Cut – off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 23, 1546 – 50.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., DÍa, JL., de la Cámara, C., Ventura, T., et al. (1999). Revalidación y normalización del Mini – Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini – Mental Status Examination) en la población general geriátrica . *Med Clin.*, 112, 767–74.
- Lonie, J. A., Tierney, K. M., & Ebmeier, K. P. (2009). Screening for mild cognitive impairment: a systematic review, (November 2008), 902–915. doi:10.1002/gps

- Lukatela, K., Cohen, R. A., Kessler, H., Jenkins, M. A., Moser, D. J., Stone, W. F., Kaplan, R. F. (2000). Dementia Rating Scale Performance: A comparison of vascular and Alzheimer's dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(4), 445–454.
- Mahieux, F., et al. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 64, 178–183.
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificier, M. (1995). Mini-mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 8, 15–22.
- Mann, UM., Mohr, E., Gearing, M., Chase, T. (1992). Heterogeneity in Alzheimer's disease: progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55, 956–9.
- Manubens, JM., Martínez – Lage, P., Martínez – Lage, JM., Larumbe, R., Muruzábal, J., Martínez – González, MA., et al. (1998). Variación de las puntuaciones en el Mini – Mental – State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología*, 13, 111–9.
- Mariani, E., Monastero, R., & Mecocci, P. (2007). Mild cognitive impairment: a systematic review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 12(1), 23–35.
- Marinus, J., Visser, M., Verwey, N. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61, 1222–1228.
- Marras, C., Armstrong, MJ., Meaney, CA., Fox, S., Rothberg, B., & Reginold, W., et al. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28(5), 626–33.
- Marras, C., Troster, Al., Kulisevsky, J., Stebbins, G. (2014). The tools of the trade: a state of the art “How to Assess Cognition” in the patient with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29, 584–96.
- Martin, RC., Triebel, KL., Kennedy, R. (2013). Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 986–990.
- Marttila, R.J., Rinne, U. K. (1976). Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 54, 431–441.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P., & Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(5), 389–98.

- Matteau, E., Dupre, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(2), 100–106.
- Mattis S. (1998). Mattis S. Dementia Rating Scale professional manual. *Psychological Assessment Resources*.
- Mayeux, R., Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med*, 2(8).
- McCann, H., Cartwright, H., Halliday, GM. (2015) Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord*. doi: 10.1002/mds.26421. [Epub ahead of print].
- McGivney, SA., Mulvihill, M., & Taylor, B. (1994). Validating the GDS depression screen in the nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 490–492.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 263–269.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939–44.
- McLennan, S. N., Mathias, J. L., Brennan, L. C., & Stewart, S. (2011). Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 24(1), 33–38.
- Middleton, LE., Grinberg, LT., Miller, B., Kawas, C., Yaffe, K. (2011). Neuropathologic features associated with Alzheimer disease diagnosis: age matters. *Neurology*, 77, 1737–44.
- Mielke, MM., Rosenberg, PB., Tschanz, J., Cook, L., Corcoran, C., Hayden, KM., et al. (2007). Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 69, 1850–8.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21, 1078–1085.

- Mohs, RC., Rosen, WG., Davis, K. (1983). The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*, 19, 448–450.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., Klauber, M. R., Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Klauber, M. R. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol*, 52(9), 899–904.
- Montse, A., Pere, V., Carme, J. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23, 592–8.
- Morales-Briceño, H., Cervantes-Arriaga, A., & Rodríguez-Violante, M. (2011). [Premotor diagnosis of Parkinson's disease]. *Gaceta médica de México*, 147(1), 22–32.
- Mori E, Yoneda Y, Yamashita H. (1997). Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63, 214–21.
- Morris, J. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2414.
- Moss, MB., Albert, MS., Butters, M. et al. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff syndrome. *Arch Neurol*, 19, 517–24.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239–45.
- Nagy Z, Jobst KA, Esiri MM. (1996). Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia*, 7, 76–81.
- Nakas, C. T., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T., & Alonzo, T. (2013). Generalization of Youden index for multiple-class classification problems applied to the assessment of externally validated cognition in Parkinson disease screening. *Statistics in Medicine*, 32(September 2012), 995–1003. doi:10.1002/sim.5592
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. a., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

- Nazem, S., Siderowf, AD., Duda, JE., Have, TT., Colcher, A., Horn, SS., et al. (2009). 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*, *57*, 304–7.
- Neary D. (1994). Classification of the dementias. *Rev Clin Gerontol*, *4*, 131–40.
- Nie K, Zhang Y, Wang L, Zhao J, Huang Z, Gan R, et al. (2012). A pilot study of psychometric properties of the Beijing version of Montreal Cognitive Assessment in patients with idiopathic Parkinson's disease in China. *J Clin Neurosci*, *19*, 1497–500.
- Noe, E., Marder, K., Bell, KL., Jacobs, DM., Manly, JJ., Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, *19*, 60–7.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S., Wallin, A. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*, *21*, 706–12.
- Nowrangi, MA., Rao, V., Lyketsos, C. (2011). Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am*, *34*, 275–294.
- O'Brien, JT., Erkinjuntti, T., Reisberg, B. (2002). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, *1*, 426–43.
- O'Donnell, BF., Drachman, DA., Lew, RA. & Swearer, J. (1988). Measuring dementia: Assessment of multiple deficit domains. *Journal of Clinical Psychology*, *44*, 916–923.
- O'Bryant, SE., Lacritz, LH., Hall, J., Waring, SC., Chan, W., Khodr, ZG., et al. (2010). Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Archives of neurology*, *67*, 746–9.
- Olanow, CW., Perl, DP., DeMartino, GN., McNaught, K. (2004). Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol.*, *3*(8), 496–503.
- Owen AM, James M, Leigh PN. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, *115*(Pt 6), 1727–51.
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2014). [Dopaminergic treatment in Parkinson's disease: what has each therapeutic family got to offer?]. *Revista de Neurología*, *58*(1), 25–34.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement*

- disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(7), 998–1005. doi:10.1002/mds.22007
- Pagonabarraga, J., Corcuera – Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Delfino, M., Kulisevsky, J., Gómez-Ansón, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. DOI: 10.1371/journal.pone.0054980.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.*, 46(3), 590–6.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G. (2010). PDD-Short Screen: a brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 440–446.
- Parasuraman, R., Haxby, J. (1993). Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology*, 7, 242–272.
- Park, KW., Kim, HS., Cheon, SM., Cha, JK., Kim, SH., Kim, J. (2011). Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a comparison of cognitive profiles. *J Clin Neurol*, 7, 19–24.
- Paulsen, JS., Butters, N., Sadek, J. et al. (1995). Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia and advanced illness. *Neurology*, 45, 951–956.
- Pedro Cuesta, J., Virués Ortega, J., Vega, S., Seijo Martínez, M., Saz, P., et al. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *Neurol.*, 9(55), 1471–2377.
- Pelegrin C, Fernández-Guinea S, Marta-Moreno E, et al. (2003). Diagnóstico diferencial de las demencias. In Arango JC, Fernández-Guinea S, Ardila A, eds. *Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. México: Manual Moderno.
- Pendlebury, S. T., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J. V, Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2010). Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41, 1290–1293. doi:10.1161/STROKEAHA.110.579888
- Peña – Casanova J, Monllau A, Böhm P, Aguilar M, Sol JM, Hernández G, et al. (2005). Grupo NORMACODEM. Valor diagnóstico de la escala de demencia de Blessed para la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM. *Neurología*, 20, 349–55.

- Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, et al. (1997). Adaptación y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (NORMACODEM). *Neurología*, 12, 69–97.
- Perry, R.J., Hodges, J. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383–404.
- Petersen, R C, Doody, R., Kurz, a, Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V, Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985–92.
- Petersen, R. C. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 364, 2227–34.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183–94. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, RC., Smith, GE., Waring, SC., Ivnik, RJ., Tangalos, EG., Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56, 303–8.
- Pimplikar, SW., Nixon, RA., Robakis, NK., Shen, J., Tsai, L. (2010). Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 30(45), 14946–14954.
- Pinkston, JB., Alekseeva, N., González, T. E. (2009). Stroke and dementia. *Neurol Res.*, 31, 824–831.
- Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, Song DD. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*.
- Pollock, M., Hornabrook, R.W. (1966). The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain*, 89, 429–448.
- Pontone G., Palanci J., Williams J., Spear, S. (2013). Screening for DSM-IV-TR cognitive disorder NOS in Parkinson's disease using the Mattis Dementia Rating Scale. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 364–371.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., ... Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(6), 714–8. doi:10.1136/jnnp.2005.085332
- Powell MR., Smith GE., Knopman DS., et al. (2006). Cognitive measures predict pathologic Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, 63, 865–8.

- Ranchet, M., Paire-Ficout, L., Uc, EY., Bonnard, A., Sornette, D., Broussolle, E. (2013). Impact of specific executive functions on driving performance in people with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28, 1941–1948.
- Randolph C. (1998). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status manual. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. a, & Galasko, D. (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 14(3), 373–83. doi:10.1017/S135561770808051X
- Reddy, VP., Zhu, X., Perry, G., Smith, M. (2008). Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(4), 763– 774.
- Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, et al. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain : a journal of neurology.*, 130, 731–9.
- Reisberg, B., Ferris, SH., De Leon, MJ., Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139, 1136–9.
- Reitz, C., Brayne, C., Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7, 137–152.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., et al. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*, 255, 255–264.
- Ritchie, LJ., & Sc, M. (2010). International Encyclopedia of Rehabilitation Mild Cognitive Impairment : Case Definitions , Age , and Other Risk Factors. In *International Encyclopedia of Rehabilitation*. University at Buffalo, The State University of New York.
- Rodriguez MC., Martínez-Lage P., Lamet I., et al. (2008). Patología cerebrovascular y enfermedad de Parkinson. *Alzheimer*, 40, 36–40.
- Roman, GC., Tatemichi, TK., Erkinjuntti, T., Cummings, JL., Masdeu, JC., Garcia, JH., E., & Al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDSAIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250–60.
- Rosen, WG., Mohs, RC., Davis, K. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, (41), 1356–1364.

- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord*, 25, 1170–1176.
- Rosser, AE. & Hodges, J. (1994). The Dementia Rating Scale in Alzheimer's disease, Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology*, 241, 531–536.
- Roth, M., Huppert, FA., Mounjoy, CQ., Tym, E. (1988). CAMDEX: the Cambridge examination for mental disorders. *Cambridge: Cambridge University Press*.
- Sabbagh, MN., Lahti, T., Connor, D. (2007). Functional ability correlates with cognitive impairment in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24, 327–334.
- Sachdev, PS., Brodaty, H., Valenzuela, MJ., Lorentz, L., Looi, JC., Wen, W., et al. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*, 62, 912–9.
- Salmon DP. (2000). *Disorders of memory in Alzheimer's disease. In Handbook of neuropsychology, vol. 2: Memory and its disorders, 2nd ed. (ed. Cermak LS) (pp. 155–195). Elsevier, Amsterdam.*
- Salmon, DP., Bondi, M. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol*, 60, 257–82.
- Salmon, DP., Kwo - on - Yuen, PF., Heindel, WC., et al. (1989). Differentiation of Alzheimer's disease and Huntington's disease with the Dementia Rating Scale. *Archives of Neurology*, 46, 1204–1208.
- Salvadori, E., Pasi, M., Poggesi, A., Chiti, G., Inzitari, D., & Pantoni, L. (2013). Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*, 260(9), 2220–2227.
- Santos, RX., Correia, SC., Wang, X., Perry, G., Smith, MA., M., & Pi., Zhu, X. (2010). Alzheimer's disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning. *Int J Clin Exp Pathol*, 3(6), 570–581.
- Schneider, JA., Arvanitakis, Z., Bang, W., Bennett, D. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 69, 2197–2.
- Schneider, JS., Elm, JJ., Parashos, SA., Ravina, BM., Galpern, W. (2010). Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson's disease patients: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson's Disease (NET-PD) experience. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 507–512.
- Schweizer, T. A., Al-Khindi, T., & MacDonald, R. L. (2012). Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: Rapid assessment

- tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 316(1-2), 137–140. doi:10.1016/j.jns.2012.01.003
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R. et al. (2010). The closing-in phenomenon in the drawing performance of Alzheimer 's disease patients: A compensation account. *Cortex*, 46, 1031–1036.
- Setó-Salvia, N., Clarimón, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Combarros, O., Mateo, JI., Regaña, D., Martínez-Corral, M., Marquié, M., Alcolea, D., Suárez-Calvet, M., Molina-Porcel, L., Dols, O., Gómez-Isla, T., Blesa, R., Lleó, A., Kulisevsky, J. (2011). Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Arch Neurol.*, 68(3), 359–64.
- Setó-Salvia, N., Pagonabarraga, J., Houlden, H., Pascual-Sedano, B., Dols-Icardo, O., Tucci, A., Paisán-Ruiz, C., Campolongo, A., Antón-Aguirre, S., Martín, I., Muñoz, L., Bufill, E., Vilageliu, L., Grinberg, D., Cozar, M., Blesa, R., Lleó, A., Hardy, J., Kulisevsky, J., Clarimón, J. (2012). Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Mov Disord.*, 27(3), 393–9.
- Sheikh, JI., & Yesavage, J. (1986). *Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In Clinical Gerontology: A guide to assessment and intervention.* New York: Haworth Press.
- Sivrioglu, EY., Sivrioglu, K., Ertan, T., et al. (2009). Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in detection of post-stroke minor depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31, 999–1006.
- Solange, M., & Andrés, A. (2006). Deterioro cognitivo leve. In *Tratado de Geriátria para residentes* (Sociedad E., pp. 169–172). Madrid.
- Springate, BA., Tremont, G., Papandonatos, G., Ott, B. (2014). Screening for Mild Cognitive Impairment Using the Dementia Rating Scale-2. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27, 139–44.
- Starkstein, S. E., & Kremer, J. L. (2001). Clinical research. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3(3), 217–228.
- Starkstein, SE., Sabe, L., Petracca, G., Chemerinski, E., Kuzis, G., & Merello, M., et al. (1996). Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 381–7.
- Stebbins GT. (2003). Neuropsychological testing. In: Goetz CG, ed. *Textbook of clinical neurology*, 2nd edition. *Philadelphia: Elsevier Science*, 531–549.

- Steenland, K., Macneil, J., Bartell, S. & Lah, J. (2010). Analyses of diagnostic patterns at 30 Alzheimer's disease centers in the US. *Neuroepidemiology*, 35, 19–27.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 11(11), 1006–1012.
- Stern, Y., Richards, M., Sano, M., Mayeux, R. (1993). Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 50, 1040–1045.
- Stokholm J., Vogel A., Gade A., et al. (2006). Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 54–9.
- Strozyk, D., Dickson, DW., Lipton, RB., Katz, M., Derby, CA., Lee, S., et al. (2010). Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol Aging*, 31, 1710–20.
- Sue, W., Griffin, T. (2006). Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr*, 3(suppl), 470S–474S.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*, 11, 697–707.
- Teng, E., Becker, BW., Woo, E., Cummings, JL., Lu, P. (2010). Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 189–97.
- Tirapu, J., Ríos, M., Maestú, F. (2011). Manual de Neuropsicología. 2ª edición. Viguera Editores.
- Tolosa, E., Wenning, G., Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 75–86.
- Tombaugh, TN & McIntyre, N. (1992). The Mini -Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 922–935.
- Troster AI. (2011). 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*, 1–14.
- Uc, EY., Rizzo, M., Anderson, S. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65, 1907–13.
- Van Hoesen, GW., Hyman, BT., Damasio, A. (1991). Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 1, 1–8.

- Verma, M., Howard, R. (2012). Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.*, 27, 1209–1217.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 31(3), 210–7. doi:10.1159/000326212
- Wallin, A., Brun, A., Gustafson, L. (1994). Swedish consensus on dementia. Classification and nosology. *Acta Neurol. Scand.*, 90 (Suppl, S8–18.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, 17, 195 –200.
- Weintraub, D., Oehlberg, KA., Katz, IR., & Stern, M. (2006). Tests characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 169–175.
- Weintraub, D., Rubright, JD., Karlawish, J., Rick, J., Goldmann, R. (2013). Psychometric properties of the Brief Penn Daily Activities Questionnaire (PDAQ) for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28 (Suppl, 308.
- Williams-Gray, CH., Evans, JR., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, TW., et al. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132, 2958–69. doi:10.1093/brain/awp245
- Williams-Gray, CH., Mason, SL., Evans, JR., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, TW., et al. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 258–64.
- Wilson, RS., Segawa, E., Boyle, PA., Bennett, D. (2012). Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology*, 78, 1123–9.
- Wimo, A., Jonsson, L., Winblad, B. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dement Geriatr Cogn Dis.*, 21, 175–181.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240–6. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

- World Health Institution. (2012). Dementia: A public health priority. Washington D.C. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf.
- Yamada, M., Mimori, Y., Kasagi, F., Miyachi, T., Ohshita, T., Sudoh, S., et al. (2008). Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: Radiation Effects Research Foundation adult health study. *Neuroepidemiology*, 30, 152–60.
- Yesavage, JA., Brink, TL., Rose, TL., et al. (1982). Development and validation of geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37–49.
- Zadikoff, C., Fox, SH., Tang-Wai, DF., Thomsen, T., De Bie, R., & Wadia, P., et al. (2008). A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 297–9.
- Zesiewicz, TA., Sullivan, KL., Hauser, R. (2006). Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 6, 1811–22.

APÉNDICES

VIII. APÉNDICES

Apéndice 1: Parkinson's Disease – Cognitive rating Scale (PD-CRS).

Content, instructions, and scoring of the final version of the Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)

Items are administered to the subjects in the same order as presented below.

1. Immediate free recall verbal memory.

Instruction: The subject is asked to read aloud the written words shown on 12 consecutive cards. Three trials are performed, and the subject is asked to recall as many words as possible after each trial.

Content:

Words
LIGHT
SILK
SAND
EYELASH
RICE
TIE
BLACKBOARD
BICYCLE
STAR
LION
RING
FRAGRANCE

Score: 1 point for each word recalled. The highest number of words recalled in any one trial is the score. (0-12)

2. Confrontation naming.

The subject is asked to name the line drawings shown on 20 consecutive cards.

There is no time limit for response, and only one trial is given. No semantic or phonemic cues are provided. When objects are included in their context (bib, buckle, mane, hook, jingle bell, and hoof), the examiner is allowed to indicate the part of the line drawing to be named.

Content:

Images (see line drawings at the end of the appendix)
BIB
CANDLE
CHERRY
STOOL
ANCHOR
TURTLE
KITE
FISHBOWL
BULB
GUITAR
BUCKLE
MANE
HOOK
SCREWDRIVER
PANEL SCREEN
SAFETY PIN

JINGLE BELL
HOOF
EXTINGUISHER
DOOR BOLT

Score: 1 point for each line drawing correctly named. (0-20)

3. Sustained attention.

Instruction: An ascending series of letters and numbers are read to the subjects. The subject is asked to report the number of letters in the sequence.

Ten series of letters and numbers are presented, divided into five levels of ascending complexity. Two training series are provided at the beginning of the test.

Content:

	Correct answer
2 L T Example	2 letters
8 A 9 Example	1 letters
2 P 6 5 4	1 letters
3 A 6 K L	3 letters
B 9 0 4 L T	3 letters
3 C P 5 7 3	2 letters
3 9 5 L 4 Z A	3 letters
i 1 A S Q 4 1	4 letters
7 5 D A 4 T B 2	4 letters
9 6 8 4 3 7 L C	2 letters
Z 4 9 A T D 3 8 4	4 letters
9 5 M D 4 S C 3 E	5 letters

Score: 1 point for each correct series. (0-10)

4. Working memory.

Instructions: The examiner reads aloud a randomized list of numbers and letters ranging in length from 2 to 6 letters and numbers. After each series the subject is asked to repeat the numbers first, and then the letters. This test ends when the subject is unable to give the correct answer in two consecutive series. Two training series are provided at the beginning of the test.

Content

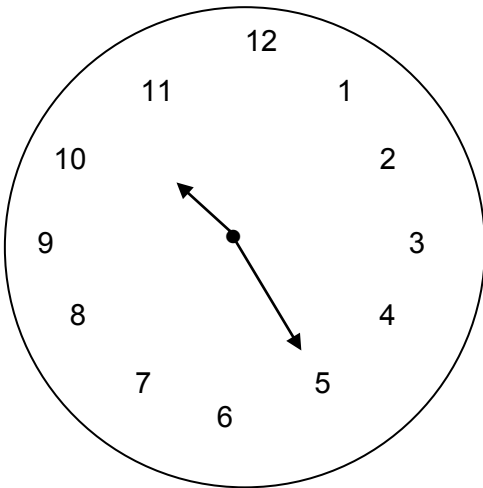
	Correct answer
L 2 T Example 8 A 9 Example	2 L T 8 9 A
M 3 7 P	3 M 7 P
G 8 M 9 i 6	8 G M 6 9 i
T 0 4 A 7 V 6 J	0 4 A T 6 7 J V
M 6 4 N i 3 5 S G C	4 6 i M N 3 5 C G S
1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9	1 3 9 B R V 2 4 7 9 M Z

Score: 1 point for each correct series. (0-10)

Clock drawing task.**Instructions:**

5. Unprompted drawing of a clock: The subject is asked to draw a clock face on a blank sheet of paper, and to set the hands at “twenty-five minutes past ten”. (0-10)

6. Copy drawing of a clock: The patient is asked to copy the presented clock. (0-10)



	Unprompted		Copy	
	Yes	No	Yes	No
The figure looks like a clock.				
The clock is not divided by lines or sectors.				
There is a symmetric disposition of numbers.				
Only 1 to 12 numbers are drawn.				
Hour numbers are correctly sequenced.				
Only two hands are drawn.				
Clock hands are represented as arrows.				
Hour hand is shorter than minute hand.				
No words have been written.				
The number '25' has not been drawn.				

Score: 1 point for each correct item. (0-10 for each task)

7. Delayed free recall verbal memory.

Instructions: The subject is asked to recall as many words as possible from the list of words presented at the beginning of the scale.

Content:

Words
LIGHT
SILK
SAND
EYELASH
RICE
TIE
BLACKBOARD

BICYCLE
STAR
LION
RING
FRAGRANCE

Score: 1 point for each word recalled. (0-12)

8. Alternating verbal fluency.

Instructions: The subject is asked to alternately generate as many different words as possible beginning with the letter 'S' and words describing articles of clothing during 60 seconds. Participants are instructed not to use proper nouns or to repeat the same word with a different ending (e.g., swim, swimming, swimsuit).

Score: 1 point for each correct answer maintaining the alternation between words beginning with 's' and articles of clothing. (0-20)

9. Action verbal fluency.

Instructions: We used the instructions listed in Piatt et al. (reference number 45 in the manuscript) for the action verbal fluency task. The instructions are as follows: "During 60 seconds, I'd like you to tell me as many different things as you can think of that people do. I don't want you to use the same word with different endings, like eat, eating, eaten. Also, just give me single words such as eat, or smell, rather than a sentence".

Score: 1 point for each correct answer. (0-30)

SCORES

ITEM	Points
1. Immediate free recall verbal memory	
2. Confrontation naming	
3. Sustained attention	
4. Working memory	
5. Unprompted drawing of a clock	
6. Copy drawing of a clock	
7. Delayed free recall verbal memory	
8. Alternating verbal fluency	
9. Action verbal fluency	
SUBCORTICAL score (0-114)	
CORTICAL score (0-20)	
TOTAL score (0-134)	

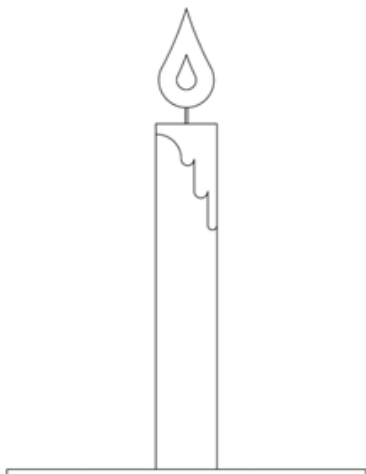
Subcortical and cortical PD-CRS scores were obtained by adding the raw scores of the items within each group. Total scores on the PD-CRS were calculated by adding the subcortical and cortical PD-CRS scores.

LINE DRAWINGS.

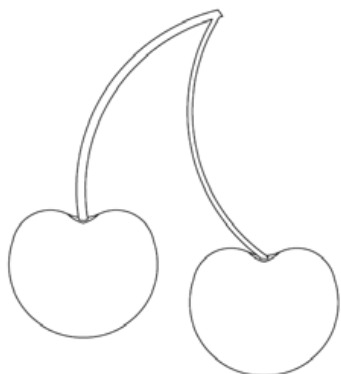
1. BIB



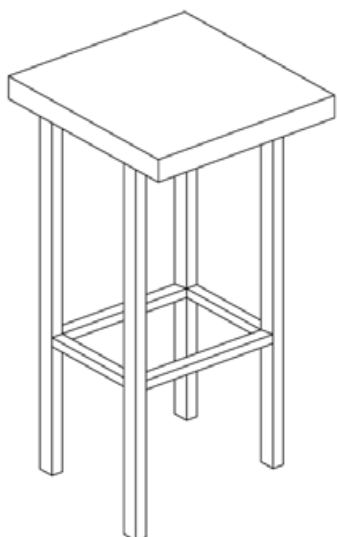
2. CANDLE



3. CHERRY



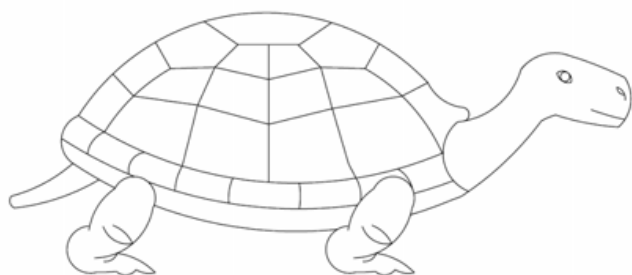
4. STOOL



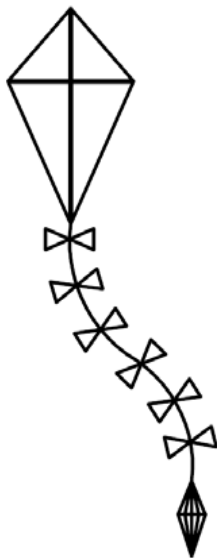
5. ANCHOR



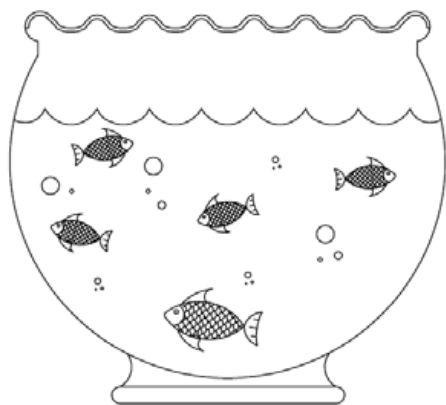
6. TURTLE



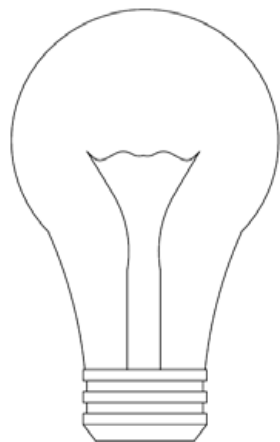
7. KITE



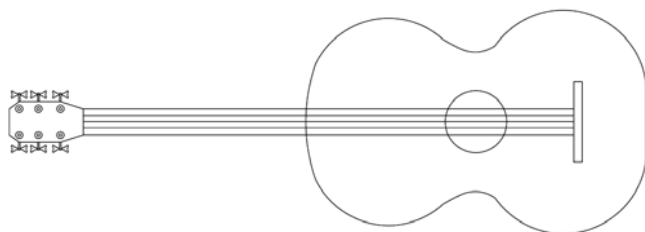
8. FISHBOWL



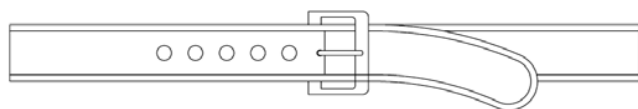
9. BULB



10. GUITAR



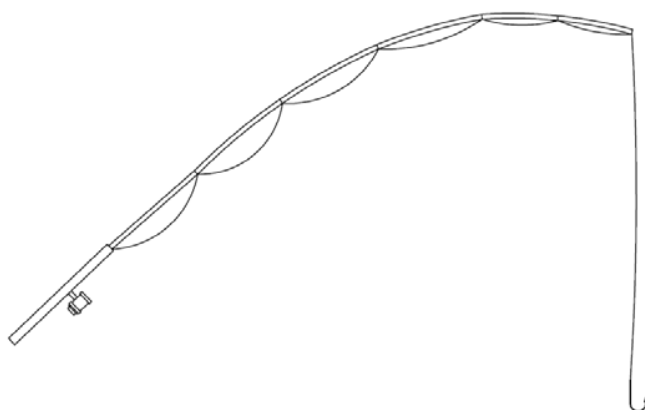
11. BUCKLE



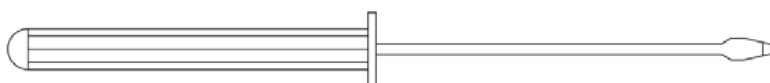
12.MANE



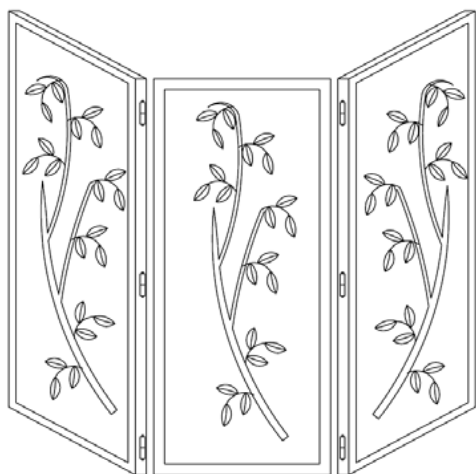
13.HOOK



14.SCREWDRIIVER



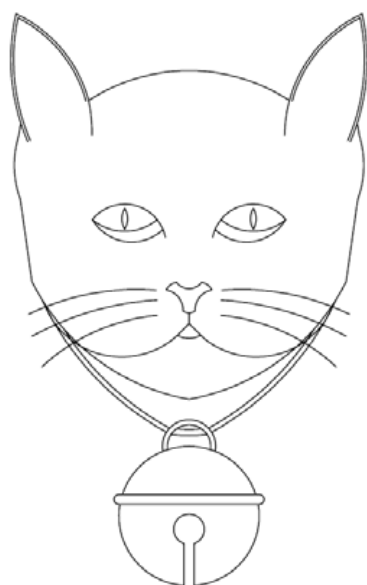
15. PANEL SCREEN



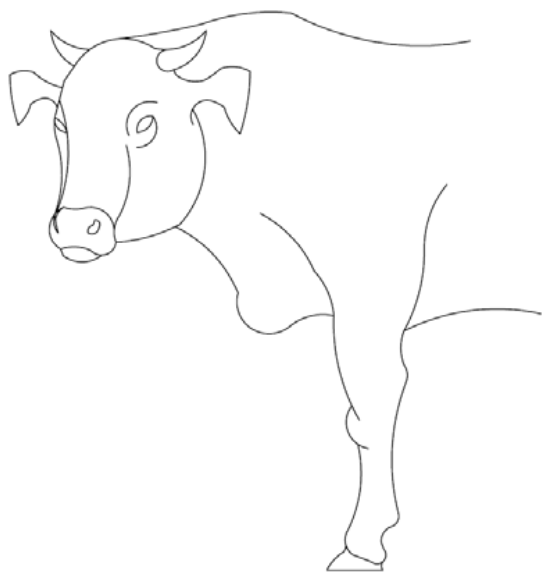
16. SAFETY PIN



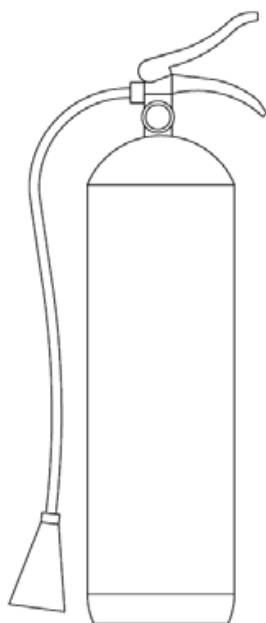
17. JINGLE BELL



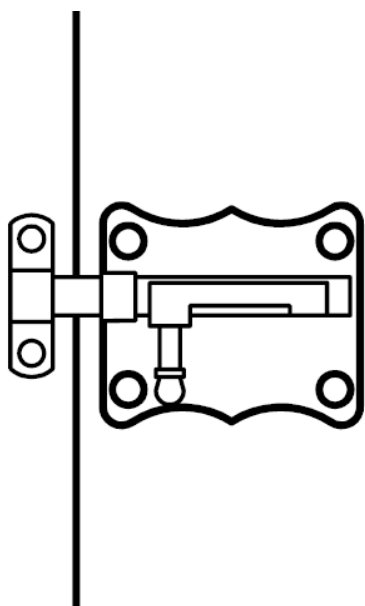
18.HOOF



19.EXTINGUISHER



20.DOOR BOLT



Apéndice 2. Escala Parkinson's Disease – Cognitive Functional Rating Scale (PD – CFRS)

Content, instructions, and scoring of the final version of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS)

	<i>Items</i>	Score			
1	Have you had any trouble handling your own money? For example: check the change, calculate the necessary money for going shopping for groceries, etc.	0	1	2	8*
2	Have you had trouble handling the domestic economy? For example: control finances, bank accounts, the saving passbook, etc.	0	1	2	8
3	Have you had trouble arranging your holidays or meeting with family or friends?	0	1	2	8
4	Have you had trouble handling the personal mail, doctor appointments or bills?	0	1	2	8
5	Have you had trouble controlling doses and the time you have to take his/ her own medicines?	0	1	2	8
6	Have you had trouble in organizing your daily activities?	0	1	2	8
7	Recently, have you had any difficulty in understanding how to handle the home electrical appliances?	0	1	2	8
8	Have you had trouble knowing how to use public transport to get to a specific place?	0	1	2	8
9	Have you had problems solving unforeseen events?	0	1	2	8

10	Have you have trouble explaining the things you want to say?	0	1	2	8
11	Have you had trouble in understanding the things you read: books, magazines or the newspaper?	0	1	2	8
12	Have you had trouble understanding how to handle the cell phone?	0	1	2	8

0 = No; 1= Some of the time; 2 = Most of the time; 8 = The subject has never done the activity in the past.

To obtain the final score, the mean of all the items answered 0 to 2 should be calculated, and this value must replace those items answered with 8. (*)

Total score: (0-24)

At the beginning of the questionnaire the explorer should introduce the meaning of the questions with the following sentence: "Now we are going to avoid the motor problems and focus on how the cognitive difficulties (lack of attention, memory, mental slowness,...) affect your daily life activities. In the questionnaire posed to the knowledgeable informant, when appropriate 'you' should be replaced by the patient's name, and 'your' by 'her/his'.

Apéndice 3. Primera línea de estudio recogida en el artículo “Validity of Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale (PD – CRS) in pathologies other than Parkinson’s Disease

Validity of Parkinson’s Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) in pathologies other than Parkinson disease

Eva Ruzafa-Valiente, MS,^{1,3} M. Concepción García-Otero, MS,¹ Carmen García-Sánchez, PhD,^{2,3}

Ignasi Gich-Saladich, MD, PhD,² Ramón Fernández-Bobadilla, MS,^{2,3,4} & Jaime Kulisevsky, MD,

PhD^{2,3,4,*}

1. Hospital Socio-Sanitari Pere Virgili, Barcelona
2. Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital and Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau); Universitat Autònoma de Barcelona; and Centro de Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain
3. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
4. Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

***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

Title: 144 characters + spaces

Word Count – Abstract: 248 words.

Word Count – Text: 2.070 words.

Running title: PD-CRS: psychometrics for non-PD cognitive impairment profiles

Selected words: MCI, Dementia, PD-CRS, Cognition, Psychometrics

ABSTRACT

Background: Parkinson's Disease–Cognitive Rating Scale (PD-CRS) was created to detect cognitive impairment on Parkinson's disease and has demonstrated high discriminatory power on this pathology. The primary aim of this investigation is to analyze the discriminatory power of the PD-CRS on other pathologies than Parkinson's disease (PD), comparing its results with instruments considered as gold-standard on detection of dementia and mild cognitive impairment (MCI).

Methods: One hundred and eighty six outpatients were recruited in Community Hospital: Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI)=19, Parkinson's disease with dementia (PDD)=34, vascular dementia (VaD)=34, Alzheimer's disease (AD)=35, amnesic mild cognitive impairment (MCI-A)=31, mild cognitive impairment multiple domain (MCI-M)=33, and evaluated with a comprehensive cognitive battery including Mattis Dementia Rating Scale, Mini Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and Parkinson's disease-Cognitive Rating Scale.

Results: Multivariate analysis showed that all the scales were able to differentiate demented from non-demented patients ($p < 0.0001$). Bivariate analysis showed the capacity of DRS-2 and PD-CRS to differentiate between different mild cognitive impairment types (PD-MCI from MCI-A: DRS-2 $p = 0.022$, PD-CRS $p = 0.004$, PD-CRS-FS $p = 0.001$, MCI-A from MCI-M: DRS-2 $p = 0.027$, PD-CRS $p = 0.031$, PD-CRS-PC $p = 0.015$ and PD-CRS-FS $p = 0.025$).

The discriminatory ability of PD-CRS was calculated by ROC curves (PD-CRS total score AUC (95% IC): PD-MCI= 0.695 (0.611-0.779), PDD= 0.769 (0.699-0.838)

AD= 0.741 (0.666-0.816), VaD= 0.738 (0.656-0.819), MCI-A=0.878 (0.823-0.934) and MCI-M= 0.788 (0.723-0.853); PD-CRS subcortical score AUC (95% IC): PD-MCI= 0.643 (0.546-0.739), PD-D= 0.786 (0.719-0.853), AD= 0.699 (0.617-0.780), VaD= 0.727 (0.641-0.813), MCI-A= 0.883

(0.828-0.939) and MCI-M= 0.778 (0.711-0.845); PD-CRS S cortical score AUC (95% IC): PD-MCI= 0.719 (0.621-0.817), PD-D= 0.732 (0.648-0.815), AD= 0.699 (0.610-0.788), VaD= 0.741 (0.663-0.819), MCI-A= 0.734 (0.760-0.909), MCI-M= 0.736 (0.666-0.806).

Conclusion: Our results suggest that the PD-CRS is a valid instrument to assess cognitive impairment in AD, VaD and MCI, as well as in PD, and also is capable to differentiate between different types of MCI.

INTRODUCTION

Different cognitive assessment tools are used to examine and diagnose cognitive impairment. The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) was developed to detect cognitive impairment on different stages of Parkinson's Disease (PD).

In the present study we evaluate whether the PD-CRS can detect the basic cognitive profile of other conditions with cognitive impairment such as mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer disease (AD), and vascular dementia (VaD).

"Mild Cognitive Impairment" is a term used to identify those patients with a lower cognitive capacity than healthy patients of the same age, but without significant functional impact on with activities of daily life (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991). The MCI criteria has been changing over the past years and, in 2004 and 2006, the MCI's International Working Group (Winblad et al., 2004) and the European Alzheimer Disease Consortium (EADC) (Portet et al., 2006) respectively published the general criteria, which was similar to Petersen's criteria, and the recommended steps for the MCI diagnosis (Guo et al., 2010) (Guo et al., 2010). There are two principal subtypes of MCI; the MCI single domain and the MCI multiple-domains.

The DSM-IV-TR defines dementia as a syndrome characterized by memory impairment and, at least, one of the following symptoms: aphasia, apraxia, agnosia or executive functioning disturbances. These deficits interfere in daily living activities. When AD is the cause of dementia, it can be observed slow and progressive course in the absence of other diseases that could explain this deterioration (American Psychiatric Association, 2000b). Additionally, there are some specific anatomic abnormalities in the brain as development of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, particularly in those brain areas involved in learning, memory and emotional responses such as neocortex or hippocampus.

PD is a neurodegenerative condition characterized by motor symptoms like tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability, and no-motor symptoms characterized by cognitive dysfunction, psychiatric disorders, sleep behavior disorder, sensory disturbances and autonomic dysfunction (Morales-Briceño, Cervantes-Arriaga, & Rodríguez-Violante, 2011). Cognitive impairment occurs mostly in executive functions and free evocation memory with relatively preservation of recognition memory and visuospatial skills (Pagonabarraga et al., 2008).

Dementia in PD (PDD) is characterized by the addition of cortical symptoms to the subcortical profile of PD without dementia (PD-ND) (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2014). Amnesic symptoms progress to impairments in long-term retention memory without improvement on recognition tasks, and language deficits (principally naming) that are not improved neither with recognizing tasks.

Finally, VaD occurs when these deficits take place with some neurological symptoms and signs, such as gait disturbances and limb weakness, and/or laboratory tests confirming the presence of a cerebrovascular disease (American Psychiatric Association, 2000b).

METHODS

The main objective of the study was to investigate the usefulness of the PD-CRS to detect and discriminate cognitive impairment on clinical conditions different from PD, specifically on AD, VaD, and different types of MCI as amnesic (MCI-A), multidomain (MCI-M) and MCI associated to PD (PD- MCI).

A second objective was to compare the PD-CRS with other general scales used as screening tools for cognitive impairment.

Cognitive scales

Currently, there are numerous cognitive screening test and neuropsychological batteries that were mainly designed for AD but are used in the general population. The Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Mattis Dementia Rating Scale (DRS-2) and the PD-CRS (specifically designed to capture cognitive dysfunction in PD) are part of the most popular instruments.

The MMSE was designed as a fast assessment of the cognitive status (Marshall F. Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), but its items focus on language and give less importance to the executive functions and abstract reasoning. That is why the MMSE has received several critics, claiming the incapability of this brief screening tool to correctly detect subcortical dementias and MCI when compared with new instruments such as the MoCA (Dong et al., 2010), (Schweizer et al., 2012). MoCA's principal goal is to evaluate MCI that is why its items are focused on executive function and visuospatial processing (Nasreddine et al., 2005). Furthermore, the observed ceiling effect of the MMSE's that prevent a correct differentiation between normality and MCI (Jacova et al., 2007) may be avoided when using the MoCA.

The DRS-2 was specifically designed to detect AD (Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., . . . Klauber et al., 1995), and posterior studies confirmed its efficacy to differentiate this pathology from VaD (Lukatela et al., 2000), frontotemporal dementia (Rascovsky, Salmon, Hansen, & Galasko, 2008), PDD (Llebaria et al,) PD-MCI and REM sleep behaviour disorder (Villeneuve et al., 2011).

The PD-CRS is an instrument aimed to assess the complete spectrum of cognitive dysfunction in PD. Different results support its validity, effectiveness and sensitiveness to distinguish between PDD, PD-ND and PD-MCI (Fernández de Bobadilla et al., 2013). Moreover, the PD-CRS allows to detect the transition from MCI to PDD, characterized by addition of posterior-cortical deficits into the classical frontal-subcortical dysexecutive profile (Pagonabarraga et al., 2008).

Patient recruitment

One hundred and eighty-six participants with the diagnosis of PD-MCI (n=19), PDD (n=34), VaD (n=34), AD (n=35), MCI-A (n=31) and MCI-M (n=33) were included.

The diagnosis of MCI-A and MCI-M were made in non-demented patients following Petersen criteria and diagnoses of AD and VaD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Forth Edition (DSM-IV-TR).

Movement Disorders Society (MDS) criteria were used for PD-MCI and PDD. Additionally cognitive scales cut-off scores were used to classify demented patients. Whenever cut-off scores were discrepant, the final decision for patient categorization was taken by consensus between researchers.

All patients were staged on the Clinical Dementia Rating scale (CDR-SOB) and the Global Deterioration Scale (GDS).

Exclusion criteria were the existence of other central nervous system disease, traumatic brain injury, severe or uncontrolled medical pathology that can cause dementia (major depression

according to DSM IV-TR) and participation on a clinical trial on the last 30 days before the study.

All patients were prospectively recruited at a community center (Hospital Parc Sociosanitari Pere Virgili's) in a Day Hospital and outpatients Cognitive Disorders and Geriatric Department.

Informed consent to participate in the study was obtained from all patients or, in case of incapacity, from their caregivers. The Local Ethics Committee approved the study.

Procedure

A neuropsychologist evaluated each patient in two data collection visits with two hours by session and 7-10 days between visits. The evaluation was composed by the targeting scales (MMSE, MoCA, PD-CRS and DRS-2), the Neuropsychiatric Inventory (NPI), the Blessed Dementia Rating Scale (BDS) and The Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS). The order of presentation of the scales was randomized for psychometric proposes.

Statistical analysis

Data are expressed as means and standard deviations (SDs) for continuous variables and as percentage and number of cases for the categorical variables.

Significant values of the variables of the sample in the different pathologies were calculated with chi-squares for categorical variables and with one-way ANOVA for continuous variables. ANCOVA was performed to correct the effect of age, education and depression in the total scores of the different scales. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to calculate discriminatory power, sensitivity and specificity of PD-CRS total score, frontal-subcortical and posterior-cortical scores. The level of significance was fixed at 0.05 (after Bonferroni correction). Statistical analysis was made by the software IBM-SPSS (V 21.0).

RESULTS

Demographic characteristics of the total sample and the different conditions are shown on table 1. There were no significant differences on demographic characteristics of the sample ($p < 0.05$), except on gender ($p = 0.001$), hypertension ($p = 0.033$) and CVA ($p = 0.000$) where all the patients with VaD have had a stroke by their condition. All the subjects on the study groups were similar on education, age and time to diagnosis, medication (antipsychotics, antidepressants and sedative hypnotics) and medical condition as risk vascular index (except for CVA and hypertension) and psychiatric symptoms ($p > 0.05$).

All of the scales were able to differentiate between demented (AD, VaD and PDD) and non-demented (PD-MCI, MCI-A and MCI-M) (table 2). This capacity is illustrated on figure 1.

Basic on bivariate analysis Mann-Whitney test results (table 3), all the scales are able to differentiate ($p < 0.0001$) between demented (AD, VaD, and PDD) and patients with MCI (PD-MCI, MCI-A and MCI-M) as the t-test corroborated it. Besides the DRS-2, PD-CRS total score and frontal-subcortical score were able to differentiate between PD-MCI and MCI-A (DRS-2 $p = 0.022$, PD-CRS-T $p = 0.004$, PD-CRS-FS $p = 0.001$), as well as DRS-2, PD-CRS total, posterior-cortical and frontal-subcortical scores were able to differentiate between MCI-A and MCI-M (DRS-2 $p = 0.027$, PD-CRS-T $p = 0.031$, PD-CRS-PC $p = 0.015$ and PD-CRS-FS $p = 0.025$).

ROC curve analysis conducted to investigate the predictive accuracy of the PD-CRS between MCI and demented patients (no PD) revealed an area under the curve (AUC) of 0.959 (95% CI: 0.937-0.981) (table 4). The PD-CRS Total score that showed best-balanced sensitivity (SEN) and specificity (SPE) for detecting dementia patients was ≥ 55 (SEN = 0.854; SPE = 0.866).

The areas under the ROC curve values are shown on table 5. The discriminative ability of the PD-CRS sensitivity and specificity for each explored condition are shown on table 6.

DISCUSSION

The PD-CRS is a valid instrument (high sensitivity and specificity) to assess cognitive dysfunction in a number of different conditions associated to cognitive impairment. Moreover, the PD-CRS can differentiate groups of cognitive functioning: non-demented patients and demented patients. The first goal of this instrument was to assess cognitive impairment associate to PD on different stages of this pathology. Our principal objective was to prove the utility of the PD-CRS to detect cognitive impairment on different pathologies than PD, as AD, VaD and MCI-A and MCI-M types.

Gold standard cognitive assessment instruments and PD-CRS were compared to analyse the utility of this instrument. Specifically, neuropsychological battery DRS-2 has been proved as a valid instrument to detect AD (Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., . . . Klauber et al., 1995), to differentiate between AD and VaD (Lukatela et al., 2000), between AD and frontotemporal dementia (Rascovsky et al., 2008) between PD-MCI and dementia (Matteau, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2012). It also allows to detect the progression from MCI to dementia (Green, Woodard, & Green, 1995)(Green, Woodard, & Green, 1995). On the other hand, MMSE has been proved to effectively detect dementia (Gramstad et al., 2011) while MoCA seems to be more useful than MMSE at detecting different etiology of MCI (Jiang, B., Yao, G., Yao, C., Zhang, Y., Ge, J., & Qiu, 2013), (Blackburn, Bafadhel, Randall, Harkness, & Blackburn, D. J., Bafadhel, L., Randall, M., & Harkness, 2013), (Salvadori et al., 2013) (Salvadori et al., 2013), (Freitas, Simões, Alves, Duro, & Santana, 2012), (Schweizer et al., 2012), (McLennan, S. N., Mathias, J. L., Brennan, L. C., & Stewart, 2011).

Every scale used in our study had capacity to detect dementia from MCI and PD-CRS and DRS-2 showed a similar precision. In addition, regarding the detection of MCI both not only differentiate dementia from mild cognitive impairment but also detect two types of MCI, contrarily to what was reported recently (Matteau et al., 2011). Only the three scores of the

PD-CRS and the DRS-2 have the capacity to differentiate between two mild cognitive impairment types: amnesic and multidomain.

Furthermore, in our study PD-CRS total and frontal-subcortical scores and the DRS-2 allows the differentiation between MCI amnesic type, and the cognitive impairment present on PD-ND, similarly to what Fernández de Bobadilla et al (2013) found about the utility of PD-CRS to distinguish between preserved cognition from those with MCI.

The main limitation of this study is the lack of PD patients with intact cognition. The reason can be attributed to the characteristics of the socio-sanitary service working on aged patients with cognitive complaints in the community.

Among the strengths of the present study is the fact of recruiting a community sample that appears more close to real practice than the samples recruited in many studies and the use of many widely-used scales on clinical practice.

Follow-up studies capable to inform the comparative course and the sensitivity to change of the instrument are needed.

TABLES

Characteristics	MCI-A (n=31)	MCI-M (n=33)	PD-MCI (n=19)	PD-D (n=34)	AD (n=35)	VaD (n=34)	P	Total sample
Age, years (mean±SD)	78.87± 7.9	79.42±6.8	75.39± 8.1	80.15± 5.3	82.71±6.2	81.91± 5.1	.475*	80.3±6.5
Education, years (mean±SD)	7.1±4.2	6.6±4.4	8.7±4.4	4.8±3.3	6.3±3.9	4.8±3.4	.302*	6.24±4.12
Time to diagnosis, months (mean±SD)	5.10±7.8	3.18±4.7	103.64± 86.5	64.4± 54.8	20.43± 26.5	6.32± 13.1	3.420 *	28.26± 46.65
Women. No(%)	15(48.4)	18(54.5)	10(30.3)	18(52.9)	29(82.9)	19(55.9)	.001	103(55.4)
Sedative hypnotic. No(%)	12(38.7)	10(30.3)	14(42.4)	14(41.2)	13(37.1)	12(35.3)	.876	70(37.6)
Antidepressants. No(%)	14(45.2)	21(63.6)	10(30.3)	20(58.8)	19(54.3)	21(61.8)	.206	101(54.3)
Antipsychotic. No(%)	1(3.2)	3(9.1)	3(9.1)	7(20.6)	8(22.9)	9(26.5)	.080	30(16.1)
<i>Vascular risk index</i>								
Hypertension. No(%)	19(61.3)	24(72.7)	14(42.4)	27(79.4)	19(54.3)	22(64.7)	.033	118(63.4)
Diabetes No(%)	8(25.8)	14(42.4)	6(18.2)	9(26.5)	5(14.3)	11(32.4)	.178	51(27.4)
Dyslipidemia. No(%)	12(38.7)	12(36.4)	7(21.2)	8(23.5)	15(42.9)	16(47.1)	.239	67(36)
CVA No(%)	3(9.7)	6(18.2)	7(21.2)	7(20.6)	2(5.7)	34(100)	.000	58(31.2)
Ischemic Cardiopathy No(%)	5(16.1)	7(21.2)	5(15.2)	8(23.5)	4(11.4)	4(11.8)	.688	32(17.2)
Arrhythmia No(%)	3(9.7)	3(9.1)	4(12.1)	0(0.0)	3(8.6)	3(8.8)	.628	14(7.5)
<i>Psychiatric symptoms</i>								
Depression No(%)	18(58.1)	21(63.)	15(45.5)	19(55.9)	15(42.9)	23(67.6)	.409	107(57.5)
Anxiety No(%)	10(32.3)	4(12.1)	6(18.2)	7(20.6)	3(8.6)	5(14.7)	.170	33(17.7)

Table 1: Demographic characteristics of the sample (SD=standard deviation, No=number, MCI-A= mild cognitive impairment amnestic, MCI-M= mild cognitive impairment multi domain, PD-MCI= mild cognitive impairment Parkinson’s disease, AD= Alzheimer disease, PD-D= Parkinson’s disease dementia, VaD= Vascular dementia (Pearson’s χ^2) (p*) oneway ANOVA).

	Group statistics (Mean±SD)		*Sig (bilateral)	95% Confidence Interval of the difference	
	MCI	Demented		Lower	Upper
MMSE	26.52±1.11	18.95±3.82	.000	6.784	8.422
MOCA	22.41±2.57	11.38±4.49	.000	9.996	12.066
DRS-2	129.73±5.17	98.87±19.35	.000	26.923	34.800
PD-CRS S	68.54±11.53	37.78±13.69	.000	27.116	34.415
BNT	48.57±4.68	33.60±9.59	.000	12.840	17.089

Table 2: T-test for t-test for equality of means. * Equal variances not assumed because Levene’s test for equality of variances is significant.

	MMSE	MoCA	DRS-2	PD-CRS S	PD-CRS S_CS	PD-CRS S_FS
PD-MCI Vs. MCI-A	.068	.144	.022	.004	.103	.001
PD-MCI Vs. MCI-M	.350	.826	.878	.159	.751	.071
MCI-A Vs MCI-M	.367	.082	.027	.031	.015	.025
PD-MCI Vs AD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
PD-MCI Vs VaD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
PD-MCI Vs PDD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-A Vs AD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-A Vs VaD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-A Vs PDD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-M Vs AD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-M Vs VaD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MCI-M Vs PDD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
AD Vs VaD	.654	.678	.101	.843	.622	.564
AD Vs PDD	.113	.342	.714	.701	.665	.144
VaD Vs PDD	.082	.230	.175	.820	.995	.589

Table 3: Bivariate analysis Mann-Whitney U results.

	Groups	Cut-Off	AUC	SEN	SPE
PD-CRS	MCI vs. DEM	55/56	0.959	85.4	86.6
	MCI-A vs DEM	58/59	0.969	88.4	87.1
	MCI-M vs. DEM	55/56	0.944	84.1	84.8
	MCI vs. AD	55/56	0.964	85.7	87.5
	MCI vs. VaD	57/58	0.948	85.3	84.4

Table 4: Areas Under de Curve (AUC) of the PDCRS scores, and confidence interval (CI), except Parkinson’s disease (PD).

	MCI-PD	PD-D	AD	VaD	MCIa	MCImd
	AUC (IC 95%) <i>P</i>	AUC (IC 95%) <i>P</i>	AUC (IC 95%) <i>P</i>	AUC (IC 95%) <i>P</i>	AUC (IC 95%) <i>P</i>	AUC (IC 95%) <i>P</i>
PDCRS_{total}	0.695 (0.611-0.779) <i>0.005</i>	0.769 (0.699-0.838) <i>0.000</i>	0.741 (0.666-0.816) <i>0.000</i>	0.738 (0.656-0.819) <i>0.000</i>	0.878 (0.823-0.934) <i>0.000</i>	0.788 (0.723-0.853) <i>0.000</i>
PDCRS_{FS}	0.643 (0.546-0.739) <i>0.042</i>	0.786 (0.719-0.853) <i>0.000</i>	0.699 (0.617-0.780) <i>0.000</i>	0.727 (0.641-0.813) <i>0.000</i>	0.883 (0.828-0.939) <i>0.000</i>	0.778 (0.711-0.845) <i>0.000</i>
PDCRS_{CS}	0.719 (0.621-0.817) <i>.002</i>	0.732 (0.648-0.815) <i>0.000</i>	0.699 (0.610-0.788) <i>0.000</i>	0.741 (0.663-0.819) <i>0.000</i>	0.734 (0.760-0.909) <i>0.000</i>	0.736 (0.666-0.806) <i>0.000</i>

Table 5: Areas Under de Curve (AUC) of the PDCRS scores, and confidence interval (CI).

	MCI-PD		PD-D		AD		VaD		MCIa		MCImd	
	Sens.	Spec.	Sens.	Spec.	Sens.	Spec.	Sens.	Spec.	Sens.	Spec.	Sens.	Spec.
PDCRS_{total}	90%	52%	66%	88%	68%	77%	74%	62%	81%	85%	100%	54%
PDCRS_{FS}	95%	40%	70%	82%	57%	77%	74%	62%	81%	85%	100%	56%
PDCRS_{CS}	95%	40%	67%	74%	71%	66%	84%	47%	77%	79%	91%	61%

Table 6: Discriminatory power of the PDCRS total, subcortical, and cortical score to detect cognitive impairment on the different pathologies (Sens.=sensitivity, Spec.=specificity).

Figure. 2: Representations of different scales means in the pathologies.

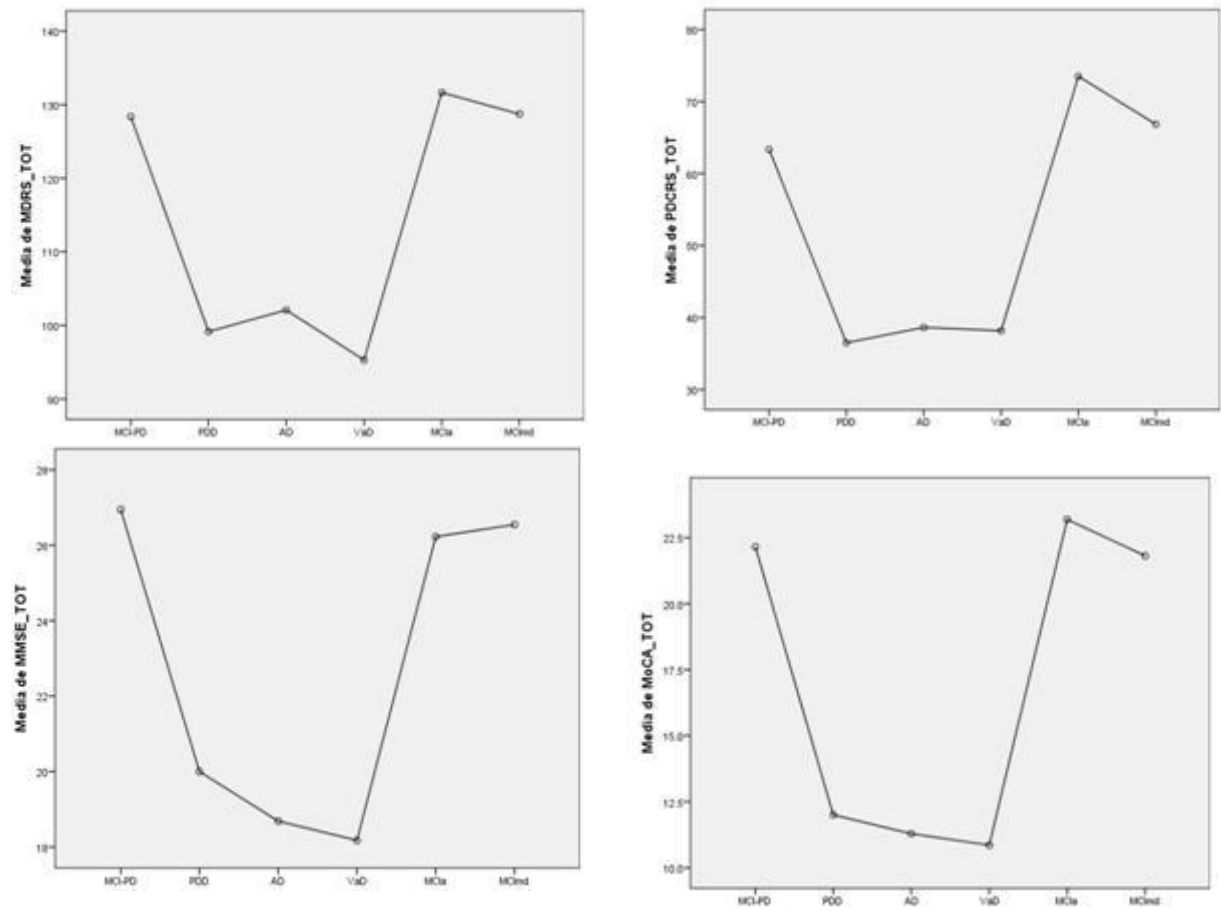
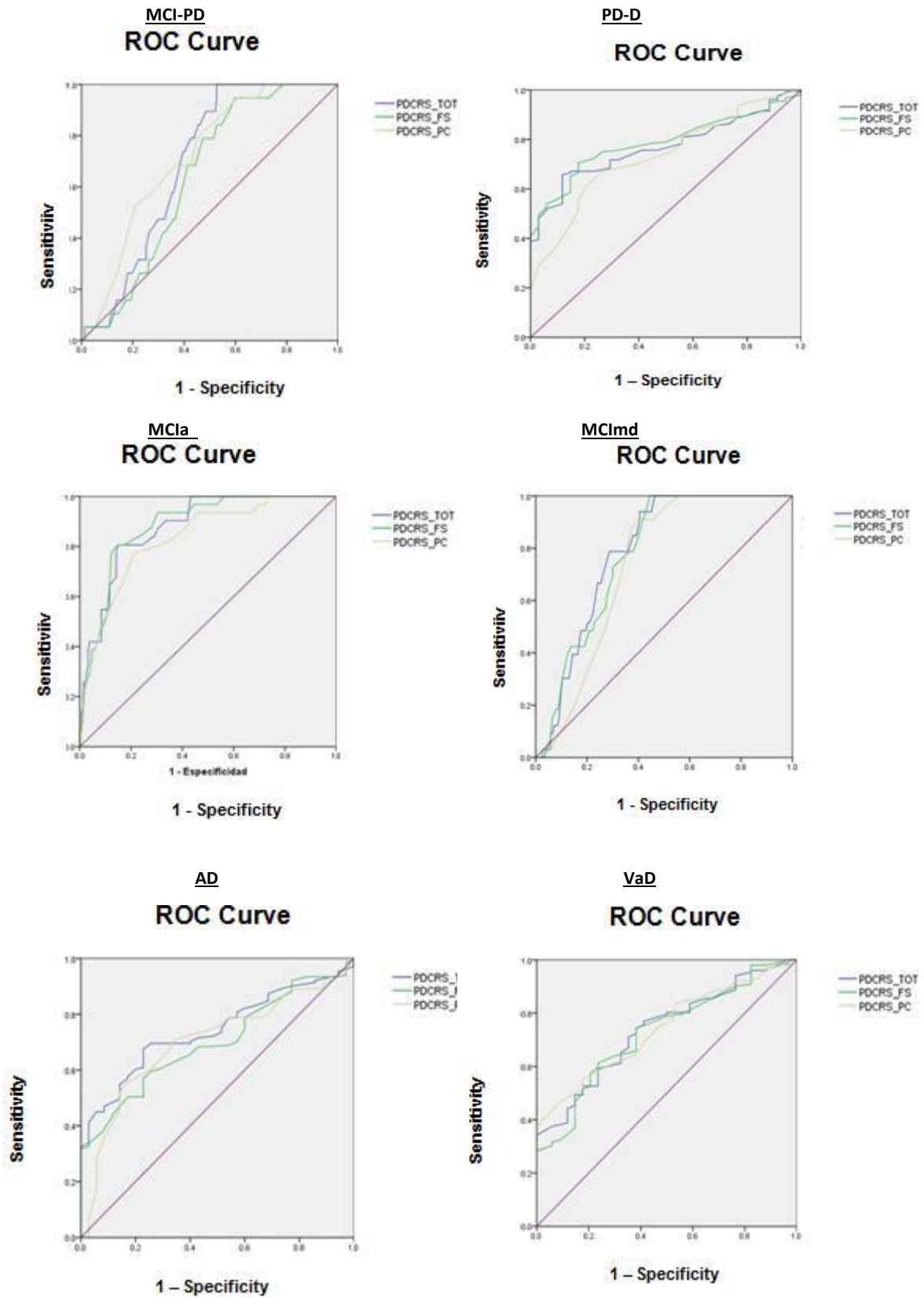


Figure. 3: ROC curve analysis between PDCRS total score, frontosubcortical score and cortical score and the different pathologies.



REFERENCES

- American Psychiatric Association, A. P. A. T. F. o. D. S. M. I. V. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bartrés-Faz, D., Clemente, I. C., & Junqué, C. Cognitive changes in normal ageing: classification and current aspects. *RevNeurol*, 29(01), 0064-0070.
- Blackburn, D. J., Bafadhel, L., Randall, M., & Harkness, K. A. (2013). Cognitive screening in the acute stroke setting. *Age Ageing*, 42(1), 113-116. doi: 10.1093/ageing/afs116
- Caslake, R., Summers, F., McConachie, D., Ferris, C., Gordon, J., Harris, C., . . . Counsell, C. (2013). The Mini-Mental Parkinson's (MMP) as a cognitive screening tool in people with Parkinson's disease. *Curr Aging Sci*.
- Chan, A. S., Choi, M. K., & Salmon, D. P. (2001). The effects of age, education, and gender on the Mattis Dementia Rating Scale performance of elderly Chinese and American individuals. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 56(6), P356-363.
- Daniel, S.E., Lees, A.J. (1993). Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: Overview and research. *Journal of Neural Transmission. Supplement* 39, 165-172.
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C., . . . Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 15-18. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051
- Fernandez de Bobadilla, R., Pagonabarraga, J., Martinez-Horta, S., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., & Kulisevsky, J. (2013). Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 28(10), 1376-1383. doi: 10.1002/mds.25568
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Freitas, S., Simoes, M. R., Alves, L., Duro, D., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(3), 146-154. doi: 10.1177/0891988712455235
- Gramstad, A., Aarsland, D., & Naess, H. (2011). Cognitive profile of elderly patients with mild stroke. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 1(1), 409-417. doi: 10.1159/000331675
- Green, R. C., Woodard, J. L., & Green, J. (1995). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(3), 357-360.
- Guo, Q. H., Cao, X. Y., Zhou, Y., Zhao, Q. H., Ding, D., & Hong, Z. (2010). Application study of quick cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment. *Neurosci Bull*, 26(1), 47-54. doi: 10.1007/s12264-010-0816-4
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- Jacova, C., Kertesz, A., Blair, M., Fisk, J. D., & Feldman, H. H. (2007). Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimers Dement*, 3(4), 299-317. doi: 10.1016/j.jalz.2007.07.011
- Jiang, B., Yao, G., Yao, C., Zhang, Y., Ge, J., & Qiu, E. (2013). Vascular Cognitive Impairment with No Dementia: Neuropsychology, Brain Imaging, and Event-Related Potentials. *Neurophysiology*, 45(4), 323-328. doi: 10.1007/s11062-013-9376-3

- Larner, A. J. (2013). Comparing diagnostic accuracy of cognitive screening instruments: a weighted comparison approach. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3(1), 60-65. doi: 10.1159/000348623
- Lukatela, K. A., Cohen, R. A., Kessler, H. A., Jenkins, M. A., Moser, D. J., Stone, W. F., . . . Kaplan, R. F. (2000). Dementia rating scale performance: a comparison of vascular and Alzheimer's dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(4), 445-454. doi: 10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;ft445
- Matteau, E., Dupre, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P., & Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26(5), 389-398. doi: 10.1177/1533317511412046
- Matteau, E., Dupre, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(2), 100-106. doi: 10.1177/0891988712445086
- McLennan, S. N., Mathias, J. L., Brennan, L. C., & Stewart, S. (2011). Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 24(1), 33-38. doi: 10.1177/0891988710390813
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., . . . Klauber, M. R. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol*, 52(9), 899-904.
- Morales-Briceno, H., Cervantes-Arriaga, A., & Rodriguez-Violante, M. (2011). [Premotor diagnosis of Parkinson's disease]. *Gac Med Mex*, 147(1), 22-32.
- Morris JC. (1997). Clinical dementia rating: A reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics/IPA 9* (supplement 1), 173-176, discussion 177-178.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2014). [Dopaminergic treatment in Parkinson's disease: what has each therapeutic family got to offer?]. *Revista de Neurología*, 58(1), 25-34.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(7), 998-1005. doi: 10.1002/mds.22007
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Moser, D. J., Browndyke, J. N., Davis, K., Gordon, N., . . . Zawacki, T. (2003). Sensitivity of the dementia rating scale in vascular dementia: comparison between two sets of criteria to define cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*, 15(1-2), 116-120. doi: 67138
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., . . . Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(6), 714-718. doi: 10.1136/jnnp.2005.085332
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., & Galasko, D. (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 14(3), 373-383. doi: 10.1017/s135561770808051x
- Salvadori, E., Pasi, M., Poggesi, A., Chiti, G., Inzitari, D., & Pantoni, L. (2013). Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*, 260(9), 2220-2227. doi: 10.1007/s00415-013-6962-7

- Schweizer, T. A., Al-Khindi, T., & Macdonald, R. L. (2012). Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*, *316*(1-2), 137-140. doi: 10.1016/j.jns.2012.01.003
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazete, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J. F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *31*(3), 210-217. doi: 10.1159/000326212
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, *256*(3), 240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

Apéndice 4: Segunda línea de estudio recogida en el artículo “The ‘Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale’ as a screener for functional impact of cognitive impairment across different conditions and degrees of cognitive impairment



The 'Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale' as a screener for functional impact of cognitive impairment across different conditions and degrees of cognitive impairment

Journal:	European Journal of Neurology
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Papers
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ruzafa Valiente, Eva; Parc Sanitari Pere Virgili, Neurology Fernandez-Bobadilla, Ramon; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Movement Disorders Unit, Neurology Department; Ciberned, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) Garcia Sanchez, Carmen; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Movement Disorders Unit, Neurology Department Martinez-Horta, Saül; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Movement Disorders Unit, Neurology Department Pagonabarraga, Javier; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Movement Disorders Unit, Neurology Department Kulisevsky, Jaime; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Movement Disorders Unit, Neurology Department; Ciberned, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)
Keywords:	Neuropsychology < NEUROLOGICAL DISORDERS, Parkinson's disease with dementia < Cognitive disorders and dementia < NEUROLOGICAL DISORDERS, Geriatric < PATIENT CATEGORIES, Functional disorders < Psychiatric disorders < NEUROLOGICAL DISORDERS, Alzheimer's disease < Cognitive disorders and dementia < NEUROLOGICAL DISORDERS, Vascular dementia < Cognitive disorders and dementia < NEUROLOGICAL DISORDERS, Mild cognitive impairment < Cognitive disorders and dementia < NEUROLOGICAL DISORDERS, Cognitive disorders and dementia < NEUROLOGICAL DISORDERS

1
2
3 **The 'Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale' as a screener for**
4 **functional impact of cognitive impairment across different conditions and degrees**
5
6 **of cognitive impairment**
7
8
9
10
11
12

13 Eva Ruzafa-Valiente^{1,3}, Ramón Fernández-Bobadilla^{2,3,4}, Carmen García-Sánchez^{2,3},
14 Saül Martínez-Horta^{2,3,4}, Javier Pagonabarraga^{2,3}, Jaime Kulisevsky^{2,3,4}
15
16
17

- 18 1. Hospital Socio-Sanitari Pere Virgili, Barcelona
19
20 2. Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital and Biomedical
21 Research Institute (IIB-Sant Pau); Universitat Autònoma de Barcelona; and Centro de
22 Investigación en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain
23
24 3. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
25
26 4. Universitat Oberta de Catalunya (UOC)
27
28
29

30
31
32
33
34
35 ***Corresponding Author:** Jaime Kulisevsky, MD, PhD

36
37 Movement Disorders Unit, Neurology Department, Sant Pau Hospital
38 Mas Casanovas 90 - 08041 Barcelona, Spain.

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

40
41 E-mail: jkulisevsky@santpau.cat
42
43
44
45

46 **Title:** 144 characters + spaces
47

48 **Word Count – Abstract:** 248 words.
49

50 **Word Count – Text:** 2.977 words.
51

52 **Running title:** PD-CFRS: psychometrics for non-PD cognitive impairment profiles
53
54
55
56

57
58
59
60 **Selected words:** PD-CFRS, MCI, dementia, psychometrics, functional and cognition.

1
2
3 **ABSTRACT**
4
5

6 **Background:** The Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS)
7 was designed to avoid motor biases in capturing the functional impact of cognitive
8 impairment in Parkinson's disease (PD). It is not known whether the PD-CFRS can also
9 capture functional impairment in other conditions leading to cognitive dysfunction.
10
11

12
13
14 **Objective:** To compare the utility and diagnostic accuracy of the PD-CFRS with non-
15 specific Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scales in patients with PD and
16 other diagnosis of cognitive impairment.
17
18

19
20
21 **Methods:** Two hundred consecutive patients diagnosed in a community hospital with
22 mild cognitive impairment (MCI) [31 MCI-amnesic; 33 MCI-multidomain; 33 PD-
23 MCI] and dementia [35 Alzheimer's disease; 34 vascular dementia; 34 PD with
24 dementia] received the PD-CFRS, the Blessed Dementia Scale (BDS), the Clinical
25 Dementia Rating –Sum of Boxes (CDR-SOB), and a comprehensive cognitive
26 assessment. Diagnostic accuracy and optimal cut-off scores were calculated for the PD-
27 CFRS and compared with each functional measure.
28
29
30
31
32

33
34
35 **Results:** The PD-CFRS, presented high concurrent validity and high correlation with
36 BDS, CDR-SOB and cognitive scores (for all $p < 0.001$) offering reasonably good
37 diagnostic and classification accuracy as compared with non-specific scales. ROC curve
38 analysis showed a PD-CFRS score of ≥ 9 (sensitivity = 0.94; specificity = 0.94) as the
39 optimal cut-off for detecting functional impairment in dementia. A similar cut-off (≥ 9)
40 resulted when excluding PD patients. Cohen's $d = 3.51$ (7.93% overlap) indicated an
41 irrelevant interference between cognitive subgroups and PD-CFRS scores.
42
43
44
45
46

47
48 **Conclusion:** The findings extend the clinimetric properties of the PD-CFRS that
49 appears as an adequate instrument to capture the full spectrum of functional
50 consequences of cognitive decline in the community.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Functional decline in instrumental activities of daily living (IADL) is a common characteristic of cognitive impairment associated with various diseases [1]. While a significant degree of deterioration of IADL is embedded in the definition of dementia and is conventionally used to differentiate dementia from mild cognitive impairment (MCI) [2], patients diagnosed with MCI may also present difficulties performing IADL [3]. The combined use of cognitive and functional measures to determine whether cognitive abilities disable or not function in day-to-day activities is recommended for an adequate appraisal of the clinical significance of cognitive changes [4].

Although it can be applied to other dementing conditions that eventually present motor defects along the course of the disease such as Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD), the use of instruments that clearly separates the functional consequences of motor and cognitive disabilities is especially relevant in Parkinson's disease (PD). The "Parkinson's Disease -Cognitive Functional Rating Scale" (PD-CFRS) was designed with the aim to minimize possible biases derived from the characteristic motor impairment of this disease [5]. It proved to be a valid and reliable tool in PD, was favorably compared to a non-specific functional instrument such as the Older Americans Resource Survey-IADL (OARS-IADL) [6] scale, and in a large multicenter study showed an optimal applicability and utility to discriminate the cognitive functionality of PD patients with normal cognition, mild cognitive impairment (PD-MCI) and dementia (PDD). Thus, the PD-CFRS is presently considered a recommended instrument [4] to capture the full spectrum of functional impairment associated to cognitive impairment in PD suitable to be used in clinical trials of this disease [7].

1
2
3 It is presently known that the pattern of cognitive deficits vary along the course of PD
4 [8, 9]. Dysexecutive and attention deficits predominate in early phases while the
5 addition of posterior cortical deficits (e.g., language and clued-memory deficits) - a
6 pattern more similar to AD – characterizes the transition to PDD [10]. Until now, the
7 PD-CFRS was not used in other conditions leading to cognitive impairment. Thus, it is
8 not known whether the scale privileges a PD-specific pattern of instrumental
9 dysfunction, whether it is biased to the consequences of fronto-striatal or posterior-
10 cortical deficits, or whether it captures a shared pattern of functional impact
11 disregarding the cognitive domains typically impaired in other conditions.
12

13
14 Although there may be a clinical overlap between conditions, given the difference in the
15 distribution and progression of pathology in AD, PDD, and VaD, it is expected that
16 their cognitive profiles would also differ [11-14].
17

18
19 A disproportionate decline in memory encoding and learning relative to other cognitive
20 domains are the hallmark features of AD [15-17] associated with the preferential
21 pathological changes of the parieto-temporal regions, including the hippocampus and
22 surrounding cortical structures [18]. As the disease progresses, deficits in language,
23 praxis, visuospatial and executive functions gradually develop [19].
24

25
26 In contrast to AD, the cognitive deficits in PD-MCI and the early stages of PDD are
27 characterized by executive dysfunction, including impairment in attention and working
28 memory [20-22], reflecting involvement of brainstem nuclei and frontal–subcortical
29 circuits [9]. Deficits in visuoperceptual and visuoconstructional tasks are also frequent
30 [23, 24]. Patients with PDD show less severe memory impairment than those with AD.
31

32
33 While initial memory deficits may be associated to frontally mediated executive deficits
34 resulting in poor learning efficacy and retrieval, with progressive involvement of limbic
35 areas and hippocampal atrophy [25] encoding deficits also appear [26].
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 A more pronounced attentional deficit has been reported in PDD than in AD, with the
4
5 strongest predictor of diagnostic category in one study being the variable ‘orientation’
6
7 followed by ‘attention and calculation’[11].
8
9

10 The neuropsychological profile associated with VaD is highly variable and dependent
11
12 on the distribution of cerebrovascular disease and location and nature of the lesion[19,
13
14 27]. Hence, VaD can be primarily cortical, primarily subcortical, or a combination of
15
16 cortical and subcortical.
17

18
19 Nevertheless, unique neuropsychological profiles for each disorder, when present, are
20
21 not firmly established. As such, it is not known whether clinicians can confidently
22
23 discern which neuropsychological variables, if any, provide relevant information for
24
25 differential impact on ADL.
26
27

28
29 As the scale was designed to capture the functional consequences associated to the
30
31 whole spectrum of cognitive deficits of PD, we hypothesized that the PD-CFRS would
32
33 be able to catch the IADL impairment associated to the cognitive pattern of other
34
35 diseases.
36
37

38
39 In the present study we aimed to explore whether the PD-CFRS can capture functional
40
41 impairment related to cognitive decline across different conditions leading to cognitive
42
43 impairment in the community. Thus, we studied a large sample of subjects diagnosed
44
45 with MCI [amnesic (MCI-A), multidomain (MCI-M) and associated to PD (PD-MCI)]
46
47 and dementia [(AD, VaD and PDD) and compared the diagnostic accuracy of the PD-
48
49 CFRS with other non-specific functional scales such as the Blessed Dementia Scale
50
51 (BDS) [28] and the Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes (CDR-SOB) [29].
52
53
54

PATIENTS AND METHODS

Subjects

Two hundred consecutive patients visited in a community referral clinic (Hospital Parc Socisanitari Pere Virgili, in Barcelona, Spain) due to cognitive complain and diagnosed with MCI (MCI-A, MCI-M and PD-MCI) or dementia (AD, VaD and PDD) were recruited. Thirty-two healthy control (HC) subjects, mainly recruited among spouses or relatives of the patients, and matched by age, gender and education also participated in the study. All HC were cognitively intact, as shown by their performances on each neuropsychological measure described below.

Eligible patients were older than 65 years, accomplishing criteria for a diagnosis of: (a) probable AD as defined by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association [30]; (b) possible or probable VaD by National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences criteria [31]; (c) Parkinson’s disease according to the UK PD Society Brain Bank clinical diagnostic criteria [32]; and also criteria for either PDD according to Movement Disorders Society (MDS) criteria [33] or PD-MCI according to type I criteria of the PD-MCI MDS Task Force [34]; or (d) MCI following Petersen criteria [35] and the Mattis Dementia Rating Scale (DRS-2) cut-off score from Springate et al.[36] and cut-off scores specifically validated for PD patients [37, 38].

All subjects underwent detailed physical, neurological, neuropsychiatric and neuropsychological examinations. Cranial computerized tomography or magnetic

resonance imaging of the brain was conducted to support the corresponding clinical diagnosis.

1
2
3 Exclusion criteria were the existence of other cerebral organic pathology or traumatic
4 brain injury, previous neurosurgery, current diagnoses of severe or uncontrolled medical
5 conditions that can cause cognitive impairment [i.e. major depressive disorder,
6 schizophrenia, or bipolar disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of
7 Mental Disorders, Revised Fourth Edition (DSM-IV-TR)], alcoholism or drug addiction
8 on the last 12 months before the study. Because of the potential effect on cognitive
9 performance, we also excluded those not fluent in Spanish, unable to read normal print
10 with or without glasses; unable to hear normal conversation with or without hearing
11 aids, acutely ill, or delirious. PD patients were encouraged to take their regularly
12 scheduled medications during the study visit so that they would be evaluated during the
13 'on' state.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 Each patient and their caregivers were also interviewed regarding medical history, time
29 to diagnosis and current medication and dosage. A written informed consent was
30 obtained from all participants before inclusion and the Hospital Parc Socisanitari Pere
31 Virgili review board approved the study.
32
33
34
35
36

37 **Data collection**

38
39
40 All assessments were obtained in two consecutive visits with a maximum interval of
41 two weeks. The administered instruments followed a pre-established randomized order.
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Functional assessment was composed by:

- The BDS [28] is a clinical rating scale that measures changes in performance of everyday activities, self-care habits, and changes in personality, interests, and drives based on information from relatives or friends.

- The CDR-SOB [29] is obtained by summing the score of each of six domains of functioning including memory, orientation, judgment and problem solving, community affairs, home and hobbies, and personal care.
- The PD-CFRS [5] 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.

Global cognitive status of the patients was assessed with the DRS-2, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini-mental State Examination (MMSE) and was staged on the Global Deterioration Scale (GDS). Mood was rated with the Yesavage's Geriatric Depression Scale.

Statistical analysis

Descriptive statistics including means, percentages and standard deviations were calculated for demographic and clinical variables classifying the subjects by diagnostic category and groups of demented versus non-demented patients. We calculated coefficients of variation (Levene's F test) and concurrent validity for PD-CFRS, BDS and CDR-SOB. We used correlation analysis to observe the relationship between variables, a discriminative validity analysis (T-test) to determine their ability to differentiate between MCI and dementia groups and effect-size (Cohen *d*) analysis to measure the percent of nonoverlap between groups' scores. We examined between-diagnostic group differences using one-way analysis of variance (ANOVA).

Binary logistic regression (forward; conditional) analysis was performed using demographical (age and education), cognitive (DRS-2, MoCA and MMSE) and

functional (PD-CFRS, BDS and CDR-SOB) data and ROC curves were generated to establish cut-off scores distinguishing different cognitive stages. The ability of the

1
2
3 functional scales to discriminate between different cognitive groups was compared
4
5 according to Cohen's *d* (effect size) [39] by describing the number of pooled standard
6
7 deviations by which 2 distributions are separated, hence estimating the degree of
8
9 overlap between 2 groups. SPSS version 19.0 was used for all analysis. Surviving
10
11 $p < 0.05$ after Bonferroni corrections were considered statistically significant.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Peer Review

RESULTS

Demographic, functional and cognitive measures

Demographic and neuropsychological data of the whole sample of 232 subjects is shown in Tables 1 and 2. Ninety-seven subjects diagnosed with MCI (31 MCI-A, 33 MCI-M and 33 PD-MCI) and 103 demented patients (35 AD, 34 VaD and 34 PDD) were included. Among subjects with cognitive impairment (CI), patients with MCI were younger ($p<0.001$) and more educated ($p<0.001$) than those with dementia. Every functional and cognitive scale applied for the assessment is able to distinguish between CI and control subjects and between demented and non-demented patients ($p<0.001$). On closer analysis we can observe how in some cases the functional scales are able to classify between groups with dementia but have more difficulty to classify between MCI groups.

Validity of the PD-CFRS

The PD-CFRS showed high concurrent validity with the BDS [Intraclass Correlation Coefficient (ICC)= 0.828] and CDR-SOB (ICC=0.847). Coefficients of variation (CV) indicated that the three scales gathered a similar range of data (PD-CFRS, CV= 73.2%; BDS, CV= 87.0%; CDR-SOB, CV= 72.4%) and the test of homogeneity of variances (Levene's F) shows statistical differences between the score distribution of controls and CI patients and between demented and non-demented subjects ($p<0.001$). Nevertheless, histograms showed a prominent 'floor effect' only for the BDS when comparing score ranges of CI patients (Figure 1).

Correlation Analysis

In the univariate analysis including all patients with CI ($n=200$) age (Pearson's $r=0.309$, $p<0.001$) and education ($r=-0.286$, $p<0.001$) were found to be associated with the PD-

1
2
3 CFRS scores, and were included as covariates in subsequent multivariate models. A
4 strong relationship was found comparing PD-CFRS with BDS ($r=0.897$, $p<0.001$) and
5 also with CDR-SOB scores ($r=0.899$, $p<0.001$). After adjusting the analysis by
6
7 covariates, partial correlation coefficients still indicated high correlation (BDS: $r=0.877$,
8
9 $p<0.001$; CDR-SOB: $r=0.879$, $p<0.001$). Every functional scale also correlated with the
10
11 cognitive scores of the DRS-2, the MoCA and the MMSE (for all $p<0.001$).
12
13
14

15 16 17 **Regression Analysis**

18
19 In subsequent co-variated logistic regression models applied to the CI sample ($n=200$),
20
21 from among all demographical, cognitive and functional tests only a higher PD-CFRS
22
23 score independently differentiated MCI from demented patients ($p<0.001$; OR=2.26,
24
25 95% CI 1.69–3.03). The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test did not reveal
26
27 departure from fit ($p=0.795$). Similar results were obtained after excluding PD patients
28
29 indicating that the PD-CFRS score was the best predictor for dementia disregarding the
30
31 specific clinic diagnosis for CI ($p<0.001$; OR=2.52 95% CI 1.57–4.03).
32
33
34

35 36 37 **Accuracy of the PD-CFRS**

38
39 ROC curve analysis conducted to investigate the predictive accuracy of the PD-CFRS to
40
41 distinguish between MCI and demented subjects revealed an area under the curve
42
43 (AUC) of 0.992 (95% CI: 0.984-0.999). The PD-CFRS cut-off that showed best-
44
45 balanced sensitivity (SEN) and specificity (SPE) for detecting functional impairment in
46
47 demented patients was ≥ 9 (SEN= 0.942; SPE=0.948). Similar values were obtained
48
49 when excluding PD patients (PD-CFRS cut-off ≥ 9 ; AUC=0.997; SEN=0.986;
50
51

52
53 SPE=0.969). Subsequent analysis for each studied group showed a similar cut-off,
54
55 except for the PD patients' sample with a better PD-CFRS cut-offs of ≥ 8 (AUC=0.974;
56
57 SEN=0.971; SPE=0.879) (Figure 2).
58
59
60

1
2
3 **Group's discrimination ability of the PD-CFRS**

4
5 The effect size analysis showed a high capacity of the PD-CFRS to discriminate
6
7 between non-demented and demented subjects [PD-CFRS: $d= 3.51$ (7.93% overlap);
8
9 BDS: $d=2.45$ (22.06% overlap); CDR-SOB: $d=2.53$ (20.59% overlap)]. Appendix A
10
11 exposes discrimination abilities intergroup of the three functional scales, showing a high
12
13 discriminative performance between non-demented and demented subgroups ('very
14
15 useful scales') but a loss of discriminative power ('no clinical use') when comparing
16
17 within different MCI or dementia subgroups (for all $d < 1$; >60% overlap).
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

This study examined the measurement properties of the PD-CFRS in a heterogeneous population of cognitively impaired patients from the community. Main findings indicate that the PD-CFRS is a valid and reliable instrument capable to satisfactorily detect functional impairment associated to various conditions causing cognitive decline in the community ranging from MCI to dementia. Construct validity showed reasonable correlation of the PD-CFRS with two widely used functional scales such as the BDS and the CDR-SOB with coefficients of variation indicating that the three scales behave similarly in cognitively impaired patients. Nevertheless, the study detected some particularities of the PD-CFRS. Remarkably, the PD-CFRS lacked the prominent 'floor effect' exhibited by the BDS that reduced its ability for gathering data and limiting the detection of different levels of dysfunction. The high correlation of the PD-CFRS scores with the cognitive rating scales also reveals a good ability of the PD-CFRS to capture cognitive impairment.

The PD-CFRS also showed an excellent discriminative skill to differentiate between non-demented and demented patients. The cut-off score of ≥ 9 showed a high sensitivity (0.94) and specificity (0.95) implying that only 6% of demented patients with severe levels of functional impairment might go unrecognized. Additionally, we studied the discriminative ability of the three functional scales to independently differentiate MCI and dementia. The regression analysis indicated a better performance of the PD-CFRS compared to the other functional scales. Cohen's d values higher than 2.60 (<20% overlap) suggest an irrelevant interference with a low overlap level.

Eventual differences in the initial cognitive profile of relatively frequent conditions leading to cognitive impairment and dementia relate to their respective biochemical and pathological defects [40]. Dopamine deficit in PD or direct damage to frontostriatal

1
2
3 loops in small vessel disease giving rise to VaD [41], impair frontal lobe functioning
4
5 causing a predominant frontal-dysexecutive pattern of cognitive impairment with milder
6
7 memory deficits than comparably demented patients with AD and more severe deficits
8
9 in visuospatial skills, verbal fluency, executive functions, and psychomotor speed.

10
11 Contrarily, a predominant posterior-cortical degeneration with temporal-parietal defects
12
13 in which memory loss usually exceeds executive dysfunction typically characterizes the
14
15 initial cognitive decline in AD [40, 42]. Interestingly, posterior cortical involvement
16
17 appears characteristic in the transition from PD-MCI to PDD [10] and differentiating
18
19 the cognitive defects of PD patients with established dementia from those diagnosed
20
21 with AD or VaD can be a difficult clinical challenge [42].
22
23
24

25
26 Consequently, although there were quantitative differences indicating worse cognitive
27
28 status for AD and VaD patients as compared to PDD patients, no statistical significant
29
30 differences were observed with the three global cognitive scales (DRS-2, MoCA and
31
32 MMSE). Lack of significant differences may also be due to the fact that our patients
33
34 were community referrals who may exhibit more severe cognitive deterioration than
35
36 patients recruited in university settings in whom differences in cognitive patterns might
37
38 have been more evident [5, 43]. Interestingly, the PD-CFRS revealed significant higher
39
40 levels of functional impairment for AD and VaD as compared to the PDD group; the
41
42 BDS significant functional impairment for VaD against AD and PDD; and the CDR-
43
44 SOB for VaD against PDD, suggesting that functional instruments might be more
45
46 sensitive to capture cognitive differences among different dementing conditions. The
47
48 present results show that this ability to depict the consequence of cognitive decline also
49
50
51

52 extends to patients with MCI in whom subtle but significant changes in accomplishing
53
54 IADL were captured by the PD-CFRS disregarding whether the impairment profile was
55
56
57 amnesic, executive or multidomain.
58
59
60

1
2
3 Motor symptoms including mild to severe parkinsonism are not rare in mildly to
4
5 moderate demented patients living in the community [44, 45] and may contribute to
6
7 decline in physical and instrumental ADLs [5, 46]. In the present study, the PD-CFRS, a
8
9 scale designed to minimize motor confounding factors in subjects with PD, showed an
10
11 excellent ability to capture functional impairment related to cognitive deficits in a range
12
13 of cognitive conditions variedly associated with motor symptoms. The good
14
15 performance of the PD-CFRS in disease groups different from PD demonstrated in this
16
17 study strengthens the clinimetric properties of the instrument [46]. Some limitations of
18
19 our research should be stated. The lack of pathological data for confirming the different
20
21 clinical diagnosis in demented patients and the absence of follow-up in patients
22
23 diagnosed with MCI may raise some doubts on the final diagnosis of the participants.
24
25 Nevertheless, strength of the study is the homogeneous sample selection representing
26
27 the state of the art of the diagnosis of cognitive impairment in the community.
28
29 Furthermore, results obtained with the present sample of PD patients drawn from a
30
31 primary geriatric center, are comparable to those obtained in a previous study [5] where
32
33 many patients were referrals to specialized movement disorder units which might have
34
35 introduced a potential bias toward selected cases.
36
37
38
39
40
41 Overall, the present results provide additional data on the utility of the PD-CFRS as a
42
43 candidate scale to be used as a co-primary measure in cognitive trials in PD [4, 7].
44
45
46 Moreover, they also suggest that the PD-CFRS as a brief and straightforward scale
47
48 designed to minimize motor biases in PD is an adequate instrument to capture the full
49
50 spectrum of functional consequences of cognitive impairment in common conditions
51
52
53 associated to cognitive decline in the community.

1
2
3 **Acknowledgements:** The authors would like to thank all the patients and healthy
4
5 volunteers for their participation in this study.
6
7
8
9

10
11 **Disclosure of conflicts of interest:**

12
13 The authors declare no financial or other conflicts of interest.
14
15

16
17
18
19 **Funding:** This study was partially supported by public funding from Fondo de
20
21 Investigaciones Sanitarias ISCIII (Project FIS PI12/03005: “Development, validation
22
23 and study of the sensibility to change of the alternative version for the Parkinson's
24
25 Disease - Cognitive Rating Scale) and CIBERNED, Spain.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLES

- **Table 1.** Mean and SD for all functional scales and cognitive measures by group.
- **Table 2.** Mean and SD for all functional scales and cognitive measures by group.

FIGURES

- **Figure 1.** Histograms comparing 1.a) PD-CFRS, 1.b) BDS and 1.c) CDR-SOB score (X axis) and frequency of CI patients (Y axis).
- **Figure 2.** PD-CFRS ROC curve analysis between MCI and dementia patients.

APPENDIX

- **Table 3a.** Group's discrimination ability comparison between the PD-CFRS and the BDS.
- **Table 3b.** Group's discrimination ability comparison between the PD-CFRS and the CDR-SOB.

REFERENCES

- [1]. Wilson RS, Segawa E, Boyle PA, Bennett DA. Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology*. 2012 78: 1123-1129.
- [2]. Teng E, Becker BW, Woo E, Cummings JL, Lu PH. Subtle deficits in instrumental activities of daily living in subtypes of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010 30: 189-197.
- [3]. Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, *et al*. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2014 28: 229-237.
- [4]. 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*. 2014 29: 584-596.
- [5]. Kulisevsky J, Fernandez de Bobadilla R, Pagonabarraga J, *et al*. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 19: 812-817.
- [6]. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol*. 1981 36: 428-434.
- [7]. Eberling J, Vincent L, Goldman JG, *et al*. Therapeutic Development Paths for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Report of a Regulatory Roundtable. *J Parkinsons Dis*. 2014.
- [8]. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, *et al*. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 61: 1906-1911.
- [9]. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012 46: 590-596.
- [10]. 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: 2958-2969.
- [11]. Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 78: 1064-1068.
- [12]. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord*. 2006 21: 337-342.
- [13]. Teng E, Stebbins GT, Tang M, Jacobs PM, *et al*. Prospective, comparative study of the evolution of probable Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Neuropsychol Soc*. 1998 4: 279-284.
- [14]. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *Int J Neurosci*. 2006 116: 1271-1293.
- [15]. Grant I, Adams KM. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. 2nd edn. New York ; Oxford: Oxford University Press, 1996.
- [16]. Storey JE, Rowland JT, Basic D, Conforti DA. Accuracy of the clock drawing test for detecting dementia in a multicultural sample of elderly Australian patients. *Int Psychogeriatr*. 2002 14: 259-271.

- 1
2
3 [17]. Storey E, Slavin MJ, Kinsella GJ. Patterns of cognitive impairment in
4 Alzheimer's disease: assessment and differential diagnosis. *Front Biosci.* 2002 7: e155-
5 184.
- 6 [18]. Backman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Cognitive impairment in
7 preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2005 19: 520-531.
- 8 [19]. Cummings JL, Benson DF. *Dementia : a clinical approach.* 2nd edn. Boston ;
9 London: Butterworth-Heinemann, 1992.
- 10 [20]. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an
11 incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 2004
12 127: 550-560.
- 13 [21]. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, *et al.* MDS Task Force on mild cognitive
14 impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011 26:
15 1814-1824.
- 16 [22]. Owen AM, James M, Leigh PN, *et al.* Fronto-striatal cognitive deficits at
17 different stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1992 115 (Pt 6): 1727-1751.
- 18 [23]. Gilbert B, Belleville S, Bherer L, Chouinard S. Study of verbal working memory
19 in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2005 19: 106-114.
- 20 [24]. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients
21 with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005 65: 1239-1245.
- 22 [25]. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, *et al.* Pattern of regional
23 cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS*
24 *One.* 2013 8: e54980.
- 25 [26]. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for
26 impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav*
27 *Neurol.* 2004 17: 195-200.
- 28 [27]. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, *et al.* Vascular cognitive disorder: a new
29 diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J*
30 *Neurol Sci.* 2004 226: 81-87.
- 31 [28]. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. Blessed-Roth Dementia Scale (DS).
32 *Psychopharmacol Bull.* 1988 24: 705-708.
- 33 [29]. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, *et al.* Validation of the new interpretive
34 guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national
35 Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol.* 2010 67: 746-749.
- 36 [30]. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.
37 Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group
38 under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on
39 Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 34: 939-944.
- 40 [31]. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, *et al.* Vascular dementia: diagnostic
41 criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.
42 *Neurology.* 1993 43: 250-260.
- 43 [32]. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of
44 idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol*
45 *Neurosurg Psychiatry.* 1992 55: 181-184.
- 46 [33]. Emre M, Aarsland D, Brown R, *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia
47 associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 22: 1689-1707; quiz 1837.
- 48 [34]. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive
49 impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines.
50 *Mov Disord.* 2012 27: 349-356.
- 51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 [35]. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild
4 cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 56:
5 303-308.
6 [36]. Springate BA, Tremont G, Papandonatos G, Ott BR. Screening for Mild
7 Cognitive Impairment Using the Dementia Rating Scale-2. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*
8 2014 27: 139-144.
9 [37]. Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, *et al.* The utility of the Mattis Dementia
10 Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat*
11 *Disord.* 2014 20: 627-631.
12 [38]. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, *et al.* Cut-off score of the Mattis
13 Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*
14 2008 23: 1546-1550.
15 [39]. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd edn.
16 Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988.
17 [40]. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, *et al.* Neuropsychological and psychiatric
18 differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J*
19 *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 61: 381-387.
20 [41]. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013 80: 844-866.
21 [42]. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, *et al.* Profiles of neuropsychological
22 impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.*
23 2007 130: 731-739.
24 [43]. Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative
25 dementias: beyond Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007 20: 227-238.
26 [44]. Kurlan R, Richard IH, Papka M, Marshall F. Movement disorders in Alzheimer's
27 disease: more rigidity of definitions is needed. *Mov Disord.* 2000 15: 24-29.
28 [45]. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke.
29 *Age Ageing.* 2009 38: 260-266.
30 [46]. Gill DP, Hubbard RA, Koepsell TD, *et al.* Differences in rate of functional
31 decline across three dementia types. *Alzheimers Dement.* 2013 9: S63-71.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
6

Table 1. Mean and SD for all demographical, functional and cognitive measures by group

	CI Patients (n=200)	HC (n=32)	p^a	MCI (n=97)	Dementia (n=103)	p^b	Cohen d
Age, years	79.80 ± 7.0	78.06 ± 5.3	0.182	77.88 ± 7.8	81.60 ± 5.6	<0.001	
Males (%)	91 (45.5)	20 (62.5)	0.087 ^c	54 (59.3)	37 (35.9)	0.034 ^c	
Education, years	6.37 ± 4.2	6.81 ± 3.9	0.570	7.47 ± 4.5	5.32 ± 3.6	<0.001	
GDS Stage	3.68 ± 0.9	-	-	2.84 ± 0.4	4.47 ± 0.6	<0.001	
Geriatric Depression Scale	4.58 ± 3.1	2.78 ± 2.2	0.002	4.20 ± 2.8	4.70 ± 2.9	0.217	
PD-CFRS (max. 24)	10.87 ± 8.0	1.53 ± 1.3	<0.001	3.77 ± 2.4	17.56 ± 5.0	<0.001	3.51
Blessed Total (max. 22)	14.45 ± 3.9	0.06 ± 0.2	<0.001	1.37 ± 1.0	7.36 ± 3.3	<0.001	2.45
Blessed AVD (max. 8)	2.71 ± 2.0	0.02 ± 0.1	<0.001	0.80 ± 0.6	4.02 ± 1.6	<0.001	2.66
Blessed Self-care (max. 3)	1.00 ± 0.7	0.00 ± 0.0	0.001	0.10 ± 0.3	1.87 ± 2.0	<0.001	1.24
Blessed Changes (max. 11)	0.98 ± 1.0	0.05 ± 0.1	<0.001	0.47 ± 0.6	1.46 ± 1.0	<0.001	1.20
CDR-Sum of Boxes (max. 18)	5.65 ± 4.1	0.22 ± 0.4	<0.001	2.31 ± 0.9	8.79 ± 3.5	<0.001	2.53
DRS-2 (max. 144)	114.15 ± 21.3	140.63 ± 2.1	<0.001	130.37 ± 5.3	98.87 ± 19.3	<0.001	
MoCA (max. 30)	16.78 ± 6.7	-	-	22.51 ± 2.6	11.38 ± 4.5	<0.001	
MMSE (max. 30)	22.70 ± 4.8	28.28 ± 1.3	<0.001	26.68 ± 1.2	18.95 ± 3.8	<0.001	

^a T-Test between Cognitive Impairment (CI) Patients and Healthy Controls (HC) ^b T-Test between MCI and Dementia group; ^c χ^2 : Cohen d between MCI and dementia.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

	PD-MCI (n=33)	MCI-A (n=31)	MCI-M (n=33)	ANOVA	Tukey HSD¹	PDD (n=34)	AD (n=35)	VaD (n=34)	ANOVA	Tukey HSD²
Age, years	75.39 ± 8.1	78.87 ± 7.9	79.42 ± 6.9	0.075	-	80.15 ± 5.3	82.71 ± 6.2	81.91 ± 5.1	0.154	-
Males (%)	23 (69.7)	16 (51.6)	15 (41.5)	0.120		16 (47.1)	6 (17.1)	15 (44.1)	0.017	
Education, years	8.67 ± 4.5	7.13 ± 4.3	6.61 ± 4.4	0.150	-	4.85 ± 3.3	6.26 ± 3.9	4.82 ± 3.4	0.164	-
GDS Stage	2.52 ± 0.7	2.74 ± 0.2	2.91 ± 0.2	<0.001	a,b	4.21 ± 0.5	4.51 ± 0.6	4.68 ± 0.6	0.002	e
Geriatric Depression Scale	4.58 ± 3.1	2.87 ± 2.1	2.00 ± 2.8	0.005	a,c	5.06 ± 2.8	3.97 ± 2.8	5.09 ± 3.0	0.182	-
PD-CFRS (max. 24)	3.59 ± 2.9	3.23 ± 1.3	4.47 ± 2.5	0.110	-	15.15 ± 5.2	18.06 ± 4.3	19.46 ± 4.4	0.001	d,e
Blessed Total (max. 22)	1.22 ± 1.1	1.43 ± 0.9	1.45 ± 1.0	0.606	-	5.93 ± 2.8	7.17 ± 2.8	8.98 ± 3.5	>0.001	e,f
Blessed AVD (max. 8)	0.64 ± 0.6	0.95 ± 0.5	0.83 ± 0.6	0.094	-	3.19 ± 1.5	4.34 ± 1.6	4.51 ± 1.5	0.001	d,e
Blessed Self-care (max. 3)	0.17 ± 0.4	0.03 ± 0.2	0.09 ± 0.4	0.260	-	1.38 ± 1.7	1.25 ± 1.6	3.00 ± 2.4	>0.001	e,f
Blessed Changes (max. 11)	0.42 ± 0.5	0.45 ± 0.6	0.53 ± 0.7	0.767	-	1.35 ± 1.0	1.57 ± 1.0	1.47 ± 1.0	0.676	-
CDR-Sum of Boxes (max. 18)	2.03 ± 1.0	2.35 ± 0.5	2.72 ± 0.7	0.002	b	5.57 ± 3.0	8.75 ± 3.1	10.06 ± 3.3	0.012	e
DRS-2 (max. 144)	130.82 ± 5.2	131.65 ± 5.2	128.73 ± 5.1	0.070	-	99.15 ± 22.0	102.09 ± 16.8	95.29 ± 18.9	0.347	-
MoCA (max. 30)	22.55 ± 2.4	23.19 ± 2.3	21.82 ± 2.8	0.100	-	12.00 ± 4.3	12.29 ± 4.6	10.85 ± 4.6	0.572	-
MMSE (max. 30)	27.24 ± 1.0	26.23 ± 1.1	26.55 ± 1.2	0.001	a,b	20.00 ± 3.7	18.65 ± 3.6	18.18 ± 4.0	0.127	-

¹MCI group Post Hoc (Tukey HSD) Analysis: a=PD-MCI vs. MCI-A; b=PD-MCI vs. MCI-M; c=MCI-A vs. MCI-M.
²Dementia group Post Hoc (Tukey HSD) Analysis: d=PDD vs. AD; e=PDD vs. VaD; f=AD vs. VaD.

42
43
44
45

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Fig. 1a

PD-CFRS

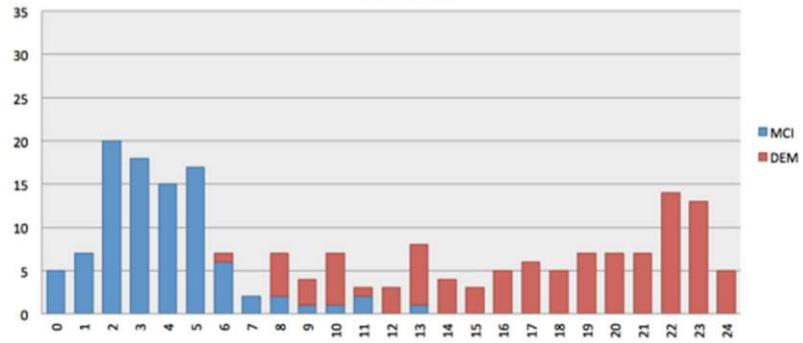


Fig. 1b

BDS

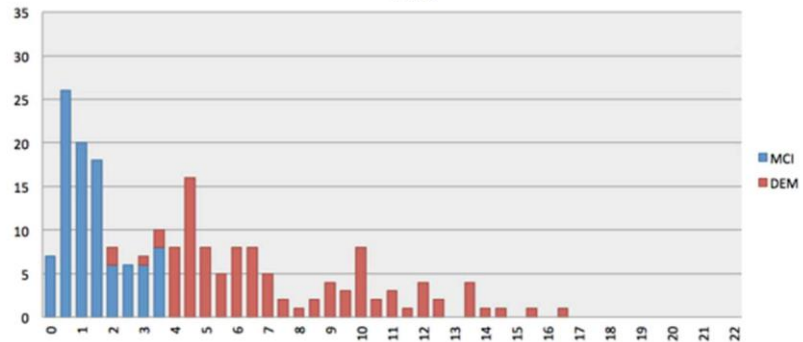
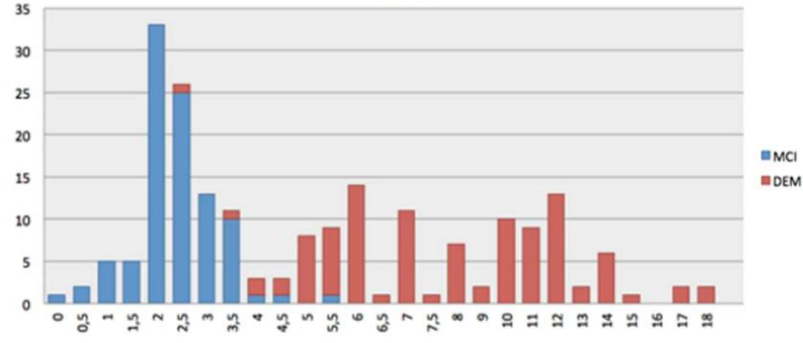


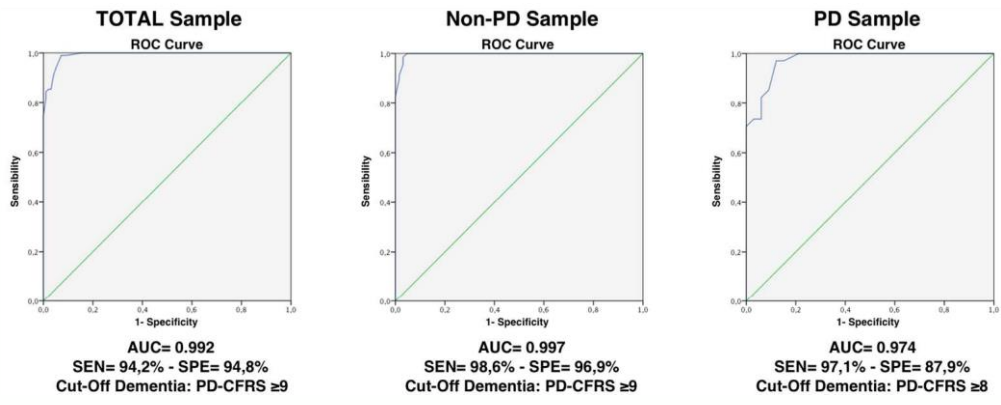
Fig. 1c

CDR-SOB



48x69mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47



624x243mm (72 x 72 DPI)

Peer Review

Table 3a. Group's discrimination ability comparison between the PD-CFRS and the BDS

		PD-CFRS					
BDS		PD-MCI	MCI-A	MCI-M	PDD	AD	VD
	PD-MCI	-	<i>d</i> =0.16 89%	<i>d</i> =0.32 77%	<i>d</i> =2.74 10%	<i>d</i> =3.94 <10%	<i>d</i> =4.25 <10%
	MCI-A	<i>d</i> =0.21 85%	-	<i>d</i> =0.61 62%	<i>d</i> =3.14 <10%	<i>d</i> =4.67 <10%	<i>d</i> =5.00 <10%
	MCI-M	<i>d</i> =0.22 85%	<i>d</i> =0.02 99%	-	<i>d</i> =2.62 10%	<i>d</i> =3.87 <10%	<i>d</i> =4.19 <10%
	PDD	<i>d</i> =2.21 15%	<i>d</i> =2.16 16%	<i>d</i> =2.13 17%	-	<i>d</i> =0.61 62%	<i>d</i> =0.89 49%
	AD	<i>d</i> =2.79 10%	<i>d</i> =2.76 10%	<i>d</i> =2.72 10%	<i>d</i> =0.44 70%	-	<i>d</i> =0.32 77%
	VD	<i>d</i> =2.99 <10%	<i>d</i> =2.95 <10%	<i>d</i> =2.92 <10%	<i>d</i> =0.96 45%	<i>d</i> =0.57 63%	-

d= Cohen's d value; %: overlap between distributions
Cohen's d interpretation: no clinical use= < 1 (> 45% overlap); minimally useful= 1–1.14 (40% - 45% overlap);
modestly useful= 1.15–1.47 (30% - 39% overlap); moderately useful= 1.48–1.93 (20%–29% overlap); and very
useful= > 1.94 (< 20% overlap).

Table 3b. Group's discrimination ability comparison between the PD-CFRS and the CDR-SOB

		PD-CFRS					
CDR-SOB		PD-MCI	MCI-A	MCI-M	PDD	AD	VD
	PD-MCI	-	<i>d</i> =0.16 94%	<i>d</i> =0.32 87%	<i>d</i> =2.74* 17%	<i>d</i> =3.94* 5%	<i>d</i> =4.25* 5%
	MCI-A	<i>d</i> =0.40 84%	-	<i>d</i> =0.61 76%	<i>d</i> =3.14* 12%	<i>d</i> =4.67* 5%	<i>d</i> =5.00* 5%
	MCI-M	<i>d</i> =0.79 69%	<i>d</i> =0.61 76%	-	<i>d</i> =2.62* 19%	<i>d</i> =3.87* 5%	<i>d</i> =4.19* <5%
	PDD	<i>d</i> =2.09* 30%	<i>d</i> =2.03* 31%	<i>d</i> =1.87 35%	-	<i>d</i> =0.61 76%	<i>d</i> =0.89 66%
	AD	<i>d</i> =2.92* 14%	<i>d</i> =2.88* 15%	<i>d</i> =2.68* 18%	<i>d</i> =0.35 86%	-	<i>d</i> =0.32 87%
	VD	<i>d</i> =3.29* 10%	<i>d</i> =3.27* 10%	<i>d</i> =3.08* 12%	<i>d</i> =0.72 72%	<i>d</i> =0.40 84%	-

d= Cohen's d value; %: overlap between distributions
Cohen's d interpretation: no clinical use= < 1 (> 45% overlap); minimally useful= 1–1.14 (40% - 45% overlap);
modestly useful= 1.15–1.47 (30% - 39% overlap); moderately useful= 1.48–1.93 (20%–29% overlap); and very
useful= > 1.94 (< 20% overlap).

