



## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento (parte I)

J. Kulisevsky<sup>a,\*</sup>, M.R. Luquin<sup>b,\*</sup>, J.M. Arbelo<sup>c</sup>, J.A. Burguera<sup>d</sup>, F. Carrillo<sup>e</sup>, A. Castro<sup>f</sup>, J. Chacón<sup>g</sup>, P.J. García-Ruiz<sup>h</sup>, E. Lezcano<sup>i</sup>, P. Mir<sup>e</sup>, J.C. Martínez-Castrillo<sup>j</sup>, I. Martínez-Torres<sup>d</sup>, V. Puente<sup>k</sup>, A. Sesar<sup>f</sup>, F. Valldeoriola-Serra<sup>l</sup> y R. Yañez<sup>m</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Sant Pau, IIB Sant Pau, CIBERNED, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

<sup>g</sup> Servicio de Neurología, Hospital Infanta Luisa, Sevilla, España

<sup>h</sup> Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>l</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERNED, Barcelona, España

<sup>m</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario, Ourense, España

Recibido el 15 de marzo de 2013; aceptado el 2 de mayo de 2013

Accesible en línea el 13 de julio de 2013

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson avanzada;  
Factores de riesgo;  
Fenotipo clínico;  
Escala de valoración motora;  
Escala de valoración no motora;  
Escala de calidad de vida

### Resumen

**Introducción:** Un porcentaje importante de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) desarrollan complicaciones motoras en forma de fluctuaciones motoras, discinesias y síntomas no motores al cabo de 3-5 años del inicio del tratamiento que resultan de difícil control terapéutico. Esta fase de la enfermedad ha sido definida por algunos autores como fase avanzada de la EP. **Objetivo:** Definir las características clínicas y los factores de riesgo que condicionan que una EP evolucione a un estadio avanzado.

**Desarrollo:** Este documento de consenso se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva y discusión de los contenidos llevadas a cabo por un grupo de expertos en trastornos del movimiento de la Sociedad Española de Neurología coordinados por dos de los autores (JK y MRL).

**Conclusiones:** La presencia de fluctuaciones motoras y discinesias graves, síntomas motores axiales resistentes a la levodopa y síntomas no motores, como los trastornos

\* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: [JKulisevsky@santpau.cat](mailto:JKulisevsky@santpau.cat) (J. Kulisevsky), [rLuquin@unav.es](mailto:rLuquin@unav.es) (M.R. Luquin).

<sup>1</sup> J. Kulisevsky y M.R. Luquin contribuyeron igualmente al desarrollo del trabajo.

cognitivos, representan las principales manifestaciones fenotípicas de una EP avanzada.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Advanced Parkinson's disease;  
Risk factors;  
Clinical phenotype;  
Motor scales;  
Non-motor scales;  
Quality of life scales

## Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1)

### Abstract

**Introduction:** A large percentage of patients with Parkinson's disease (PD) develop motor fluctuations, dyskinesias, and severe non-motor symptoms within 3 to 5 years of starting dopaminergic therapy, and these motor complications are refractory to treatment. Several authors refer to this stage of the disease as advanced Parkinson's disease.

**Objective:** To define the clinical manifestations of advanced PD and the risk factors for reaching this stage of the disease.

**Development:** This consensus document has been prepared by using an exhaustive literature search and by discussion of the contents by an expert group on movement disorders of the Sociedad Española de Neurología (Spanish Neurology Society), coordinated by two of the authors (JK and MRL).

**Conclusions:** Severe motor fluctuations and dyskinesias, axial motor symptoms resistant to levodopa, and cognitive decline are the main signs in the clinical phenotype of advanced PD.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa progresiva para la que, al día de hoy, no disponemos de un tratamiento curativo. La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EP están orientados a reestablecer el contenido de dopamina estriatal que existe en el estriado de estos pacientes mediante la administración del precursor de la dopamina levodopa y más recientemente con el uso de agonistas dopaminérgicos. Estos tratamientos proporcionan una mejoría sintomática importante y de los parámetros de calidad de vida durante al menos 5-8 años. Sin embargo, al cabo de estos años, la mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y neuropsiquiátricas y, en algunos casos, además alteraciones cognitivas importantes de difícil manejo clínico. Estas complicaciones son probablemente el reflejo de una combinación de factores entre los cuales la progresión de la enfermedad o, lo que es lo mismo, la progresión del proceso degenerativo es el factor más importante. Para proporcionar un adecuado tratamiento a los pacientes con EP en estadio avanzado resulta imprescindible conocer las características clínicas que definen a los pacientes con una EP avanzada subsidiarios de algunas de estas terapias. En este manuscrito se revisan las características clínicas que definen a estos pacientes, los factores de riesgo que se han relacionado con una progresión más rápida de la EP y las escalas de valoración motora y no motora más utilizadas en estos casos.

## Características clínicas de la enfermedad de Parkinson avanzada

### Definición de enfermedad de Parkinson avanzada. Fenotipo, manifestaciones motoras y no motoras

#### Definición de enfermedad de Parkinson avanzada

No disponemos de estudios reglados que hayan valorado la progresión de la enfermedad en el periodo prelevodopa.

Hoehn y Yahr establecieron una progresión media de la enfermedad a la invalidez en 7 años<sup>1</sup>. Estudios más recientes han permitido conocer mejor la progresión de los síntomas motores y el deterioro de la calidad de vida, estimándose que en pacientes no tratados existe un incremento anual de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) total entre 8 y 10 puntos (5 a 6 en la subescala motora), con un empeoramiento mayor en los primeros años desde la aparición de los síntomas motores<sup>2-4</sup>.

Hablamos de una EP avanzada cuando la terapia convencional no proporciona un control motor adecuado a los pacientes. Generalmente, los pacientes alternan periodos de buen control sintomático con otros de control sintomático deficiente (fluctuaciones motoras con retraso en el inicio del efecto, deterioro fin de dosis, fallos de dosis y respuestas imprevisibles). Además, los periodos de mal control motor pueden acompañarse de síntomas no motores. Existen también síntomas no motores que no están relacionados con los periodos OFF, los cuales dependen de la edad y de los años de evolución de la enfermedad. Además de las fluctuaciones motoras, los pacientes experimentan movimientos involuntarios (discinesias) que pueden llegar a resultar tremendamente incapacitantes<sup>5,6</sup>. El tiempo que los pacientes tardan en alcanzar un estadio avanzado de la enfermedad es muy variable, pero la mayor parte de ellos tardan más de 10 años desde el momento del diagnóstico. Una minoría se deteriora rápidamente en menos de 5 años. Más infrecuente resulta el hecho de que algunos pacientes se mantengan en estadios intermedios de forma indefinida<sup>5</sup>.

### Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson avanzada

Los síntomas motores más frecuentes de la EP avanzada son las complicaciones motoras en forma de discinesias y fluctuaciones motoras. Estudios de metaanálisis han estimado que tras 4-6 años de tratamiento con levodopa existe un 40% de probabilidad de desarrollar fluctuaciones motoras y discinesias<sup>7</sup>. Otros estudios individuales han demostrado

que el porcentaje de pacientes con fluctuaciones motoras y discinesias puede variar entre el 10 y el 60% a los 5 años de evolución de la enfermedad, llegando al 80-90% en los últimos años<sup>8</sup>.

Al inicio, las fluctuaciones motoras son previsible, pero conforme avanza la enfermedad se hacen más complejas. Las más frecuentes son el deterioro de fin de dosis («wearing-off»), en las que el efecto de la medicación se acorta; el retraso en el inicio del efecto («delayed-on»); fallo en el efecto de una dosis individual (no ON); acinesia nocturna o matutina y fluctuaciones motoras complejas imprevisibles<sup>9</sup>.

Las discinesias son otra manifestación motora de la EP avanzada. Habitualmente, son movimientos coreicos, aunque pueden ser también distónicos o balísticos. Afectan a cualquier parte del cuerpo y pueden resultar incapacitantes y/o dolorosos. Los factores de riesgo más importantes para desarrollar discinesias son una edad de inicio temprana, la duración de la enfermedad y la dosis de levodopa utilizada<sup>10,11</sup>. Las discinesias de pico de dosis son las que primero aparecen. Se manifiestan como movimientos coreicos orofaciales, cervicales y en los miembros. Su aparición coincide con el pico plasmático de levodopa y con el máximo efecto de la medicación. Las discinesias bifásicas se manifiestan como movimientos coreicos o balísticos en miembros inferiores y aparecen cuando se inicia el efecto de la medicación y cuando termina. Pueden acompañarse de síntomas vegetativos. En los periodos OFF las discinesias que aparecen suelen ser de tipo distónico<sup>9</sup>.

Aparte de las complicaciones motoras, en la EP avanzada existen también síntomas motores con escasa o nula respuesta al tratamiento dopaminérgico, como los trastornos de la marcha, trastornos posturales, inestabilidad, disfagia y disartria que provocan una gran incapacidad. Los episodios de congelación de la marcha son responsables de las caídas en estos pacientes. Se ha estimado que más del 80% de los pacientes con EP de 15-20 años de evolución presentan congelación de la marcha y caídas que producen fracturas hasta en el 35% de los casos<sup>12,13</sup>. Las alteraciones de la marcha, de la postura y del equilibrio parecen deberse en parte a la degeneración del núcleo pedúnculo-pontino (PPN), lo que explicaría su falta de respuesta a la terapia dopaminérgica y la mejoría parcial tras la estimulación cerebral profunda de este núcleo<sup>14</sup>. Conviene tener en mente que se han descrito casos de bloqueos de la marcha durante el periodo ON que desaparecen al reducir la dosis de levodopa. La disartria y la disfagia tienen un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes y estudios retrospectivos han establecido que el tiempo de latencia desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de estos síntomas es de 7 años para la disartria y 11 para la disfagia<sup>15</sup>.

### Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson avanzada

Los síntomas no motores son muy frecuentes en la EP y ya fueron comentados por el propio James Parkinson en su obra *Essay on the Shaking Palsy*, en la que hacía referencia a la presencia de trastornos del sueño, incontinencia urinaria, estreñimiento y delirio en estos pacientes<sup>16</sup>.

La aparición de síntomas no motores es consecuencia de la degeneración neuronal y de la presencia de depósitos de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en diversas áreas del

sistema nervioso, incluyendo estructuras no dopaminérgicas del tronco cerebral (locus coeruleus, el núcleo dorsal del rafe o el núcleo dorsal del vago), núcleos colinérgicos basales, bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, áreas neocorticales y límbicas, talámo y núcleos diencefálicos, así como ganglios simpáticos periféricos y vías eferentes simpáticas y parasimpáticas<sup>17</sup>. La correlación clínico-patológica para muchas de estas manifestaciones no motoras no ha sido establecida.

Los síntomas no motores pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad y llegar a preceder en años a los síntomas motores<sup>18,19</sup>. No obstante, los síntomas no motores se intensifican conforme progresa la enfermedad y pueden llegar a ser invalidantes en estadios avanzados de la misma, cuando los pacientes han desarrollado el fenotipo motor completo<sup>20</sup>.

Conforme avanza la enfermedad, empeoran los trastornos del sueño y progresan las alteraciones cognitivas y autonómicas. Los trastornos del sueño en pacientes con EP avanzada se manifiestan por dificultad para conciliar el sueño, fragmentación del sueño, trastorno del sueño REM, inversión del ciclo del sueño-vigilia y somnolencia diurna excesiva<sup>21</sup>. La presencia de trastorno del sueño REM se asocia frecuentemente a alucinaciones visuales<sup>22</sup>, alteraciones neuropsiquiátricas y deterioro cognitivo. De hecho, la presencia de trastorno del sueño REM en pacientes con EP sin demencia predice su aparición<sup>23</sup>.

En fases intermedio-avanzadas de la EP es frecuente que aparezcan trastornos psiquiátricos secundarios a la terapia dopaminérgica, entre los que destacan los trastornos en el control de impulsos (juego o compras patológicas e hipersexualidad)<sup>24</sup> o alteraciones del comportamiento, como la realización de actividades estereotipadas complejas (coleccionar o construir objetos inútiles)<sup>25</sup>. Estos problemas se han asociado especialmente al uso de agonistas dopaminérgicos y, en menor grado, se han descrito con levodopa.

Los pacientes con EP avanzada que presentan trastornos prominentes del habla y de la marcha, depresión y pobre respuesta al tratamiento con levodopa tienen un riesgo mayor de desarrollar demencia. No obstante, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de demencia lo constituyen la edad del paciente y la duración de la enfermedad<sup>26</sup>. Las alucinaciones visuales se asocian frecuentemente al desarrollo de demencia en la EP. El sustrato patológico de la demencia en la EP no es bien conocido, pero en parte es debido a la degeneración del núcleo basal de Meynert, que condiciona un déficit colinérgico y podría contribuir a los síntomas psicóticos frecuentemente asociados en estos pacientes.

Los síntomas autonómicos son muy frecuentes en las fases avanzadas de la EP. La hipotensión ortostática puede agravar las caídas y los problemas genitourinarios, y el estreñimiento podría relacionarse con la presencia de cuerpos de Lewy en los nervios periféricos autonómicos.

Otros síntomas no motores incluyen la depresión, la ansiedad, la apatía y el dolor. Durante la evolución de la enfermedad, el dolor es un síntoma muy frecuente y puede, en ocasiones, constituir la principal queja del paciente. El dolor puede estar categorizado de diferentes formas, incluyendo dolor músculo-esquelético, dolor distónico, dolor neuropático y dolor central. Con frecuencia, el dolor puede experimentar fluctuaciones, empeorando en los

periodos OFF y mejorando en los periodos ON, lo que sugiere la implicación de las vías dopaminérgicas<sup>27</sup>. Lo mismo sucede con otros síntomas no motores, que aparecen o empeoran en situaciones de peor control motor como la depresión, la ansiedad, la fatiga, la apatía, la disfagia o la sudoración<sup>28</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

1. Se considera una EP como avanzada aquella en la que los pacientes experimentan fluctuaciones de su situación clínica, alternando periodos de buen y mal control sintomático. Estas fluctuaciones pueden afectar tanto a los síntomas motores como a los no motores de la enfermedad y no son controlables con las terapias convencionales.
2. La EP avanzada da lugar a la aparición de síntomas motores con escasa o nula respuesta al tratamiento por vía oral con levodopa, como los trastornos de la marcha, los trastornos posturales, la inestabilidad, la disfagia y la disartria que provocan marcada incapacidad funcional.
3. Las complicaciones no motoras y el desarrollo de síntomas no motores invalidantes (tales como demencia, síntomas autonómicos, dolor o síntomas psiquiátricos) suelen ser la norma en los pacientes con EP avanzada.

### Factores de riesgo que influyen en el desarrollo de un fenotipo de enfermedad de Parkinson avanzada

El ritmo de progresión de la EP hasta alcanzar una fase avanzada es variable de unos pacientes a otros. Una vez alcanzado este estadio, la enfermedad sigue un curso homogéneo y la discapacidad física y cognitiva aumenta en la medida en que aparece una serie de complicaciones<sup>29</sup>.

Kempster et al.<sup>30</sup> analizaron la relación entre la edad y la presencia de varias de las características clínicas que aparecen en la fase avanzada de la EP, como caídas frecuentes, alucinaciones visuales, demencia y necesidad de institucionalización, encontrando una relación directa entre la edad al inicio de la EP y la aparición de las complicaciones, es decir, a mayor edad de inicio, antes aparecen las complicaciones. Sin embargo, una vez que aparecen, el tiempo que transcurre hasta el fallecimiento del paciente no depende de la edad de comienzo de la EP. Las alucinaciones marcan el inicio de este periodo y se correlacionan junto con la demencia con una mayor densidad de cuerpos de Lewy corticales. El envejecimiento aceleraría la progresión de la EP después de los 70 años y este factor sería independiente de la duración o la edad de comienzo de la enfermedad. Por el contrario, la tasa de progresión en las fases tempranas-medias está condicionada por la edad de inicio y por otros factores pronósticos.

### Edad

Estudios poblacionales y series hospitalarias han demostrado que la edad es uno de los factores determinantes en la progresión de la EP<sup>26</sup>. El inicio de la EP a una edad avanzada se asocia a una progresión más rápida<sup>26,30-43</sup>, un mayor deterioro de la función motora<sup>40</sup>, una disminución de respuesta a levodopa<sup>29</sup>, un aumento de frecuencia de síntomas axiales con bloqueos de la marcha y caídas<sup>40-42</sup> y un mayor riesgo de demencia<sup>31</sup>. Por el contrario, el comienzo de la EP a una

edad más temprana se traduce en una evolución más lenta y mayor prevalencia de complicaciones motoras<sup>29,31,44,45</sup>. La edad a partir de la cual cambia el ritmo de progresión de la enfermedad no se ha establecido y la edad de corte varía entre los 50 y los 60 años según las diferentes series<sup>26,29-38,46</sup>.

### Género

Algunos trabajos sugieren un curso más lento y benigno de la EP y mayor prevalencia de discinesias<sup>42,44</sup> en las mujeres que en los hombres<sup>32,42,43</sup>. Estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores<sup>44</sup>.

### Duración de la enfermedad

Una mayor duración de la enfermedad implica un riesgo mayor de presentar complicaciones<sup>30</sup>.

### Fenotipo motor

Hoehn y Yahr observaron en 1967<sup>1</sup> que la presencia de temblor generalmente se asociaba a una evolución más benigna de la enfermedad. Ya desde los primeros estudios poblacionales, se resalta el impacto negativo de la presencia precoz de inestabilidad postural y dificultad en la marcha sobre una evolución desfavorable de la enfermedad<sup>47</sup>, con aparición temprana de deterioro cognitivo y demencia<sup>36,40,42,48</sup>.

Los síntomas axiales evolucionan más rápidamente que el resto de las alteraciones motoras y parecen ser el mejor índice de progresión de la enfermedad<sup>33</sup>. Su presencia se ha relacionado con la extensión del proceso degenerativo a estructuras extranigrales del tronco cerebral. Los pacientes con EP de mayor edad progresarían más rápidamente por la interacción entre el avance del proceso neurodegenerativo propio de la enfermedad (extensión hacia otras estructuras de tronco encefálico y prosencéfalo basal) y la degeneración específica relacionada con el envejecimiento en los sistemas no dopaminérgicos<sup>26</sup>. La gravedad de la afectación motora (mayor puntuación en UPDRS-III) en la visita basal predice también un mayor ritmo de deterioro y una mayor repercusión funcional durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad<sup>32</sup>.

### Alteración del olfato

Está presente en el 90% de pacientes con EP. Suele preceder en varios años a la aparición de los síntomas motores y es considerado por muchos autores un marcador presintomático de la enfermedad<sup>49,50</sup>. También es un marcador pronóstico, ya que se ha descrito una correlación entre la gravedad de la hiposmia y la de la EP<sup>51</sup>. Además, se ha encontrado una correlación entre la gravedad de la alteración del olfato al inicio de la enfermedad, con un riesgo aumentado de desarrollar alucinaciones visuales y deterioro cognitivo<sup>51</sup>.

Estudios de neuroimagen reciente han descrito que los pacientes con hiposmia severa tienen un hipometabolismo cerebral con una distribución idéntica a la que se describe en sujetos con EP, lo que indica una relación estrecha entre ambas entidades<sup>52,53</sup>. Los análisis con resonancia magnética volumétrica también han demostrado una relación entre la disfunción del olfato y la atrofia de estructuras del sistema límbico como la amígdala, lo que confirma la observación clínica de que una hiposmia severa se asocia a un desarrollo posterior de demencia.

### Trastorno de conducta del sueño REM

La aparición de un trastorno de conducta durante la fase REM de sueño (RBD) se asocia a mayor riesgo de presentar enfermedades neurodegenerativas, especialmente  $\alpha$ -sinucleinopatías (demencia por cuerpos de Lewy y EP) y parece deberse a una disfunción de las neuronas catecolaminérgicas del locus coeruleus (también neuronas colinérgicas del PPN dorsolateral). Un 50% de las personas con RBD idiopático posiblemente desarrollen EP en los 15 años siguientes al diagnóstico, por lo que constituye un potencial marcador presintomático de la enfermedad<sup>54-57</sup>. Irazo et al. han descrito la presencia de hipercogenicidad de la sustancia negra en el eco-tracraneal y una alteración del transportador de dopamina en <sup>1311</sup>-FP-CIT SPECT en sujetos con RBD, lo que indica que este subgrupo de pacientes tendría un riesgo aumentado de desarrollar EP<sup>57</sup>.

La presencia de RBD también se asocia a un curso más agresivo de la EP, con mayor severidad de los síntomas motores y autonómicos y una mayor incidencia de alucinaciones y deterioro cognitivo<sup>23,58-60</sup>. Por otro lado, la presencia de RBD en sujetos con EP se asocia a déficits cognitivos específicos<sup>23</sup> que no existen en sujetos con EP sin RBD o controles sanos. Esta asociación entre RBD y deterioro cognitivo ha sido confirmada también por otros autores<sup>37,60-62</sup> y podría estar en relación con la disfunción de ciertos núcleos troncoencefálicos y de sus proyecciones corticales.

### Alucinaciones y psicosis

Los síntomas psicóticos en la EP incluyen ilusiones, sensación de presencia, alucinaciones simples o complejas y delirios. Son un factor pronóstico negativo y se relacionan con aumento de mortalidad, institucionalización del paciente y desarrollo de demencia<sup>37,60,62-64</sup>.

Además, una mayor edad al inicio de la enfermedad, mayor duración y la presencia de RBD suponen un aumento de riesgo para presentar alucinaciones. Los pacientes más jóvenes con depresión asociada a la enfermedad también tienen un riesgo mayor de desarrollar alucinaciones<sup>63</sup>.

Aunque la dosis y el tipo de medicación dopaminérgica pueden influir en la aparición de las alucinaciones, no está claro que todos los síntomas psicóticos sean inducidos por la medicación<sup>65</sup>. Las alucinaciones suelen ser crónicas y progresivas. Su prevalencia y severidad aumentan con el tiempo y habitualmente persisten, siendo muy bajo el porcentaje de remisión a pesar del tratamiento específico<sup>60,61</sup>.

### Existencia de deterioro cognitivo o demencia

La demencia constituye una manifestación clínica de la EP avanzada, por ello resulta de interés conocer qué factores condicionan el desarrollo de demencia en los pacientes con EP. El riesgo de desarrollar demencia está claramente en relación con la edad de inicio de la EP<sup>40,66-72</sup>, la mayor gravedad de los síntomas motores<sup>40,41</sup>, la aparición precoz de síntomas axiales<sup>40-42</sup>, mayor deterioro del olfato<sup>51,62</sup>, presencia de RBD<sup>23,60</sup>, alucinaciones<sup>60-62</sup>, alteración precoz de la fluencia semántica y la presencia de un genotipo MAPT H1/H1<sup>33,72</sup>.

Algunas alteraciones cognitivas iniciales en la EP reflejan puramente una disfunción de las vías dopaminérgicas fronto-estriatales dependientes de la actividad enzimática

de la catecol-o-metil-transferasa (COMT Val 158) y con la medicación dopaminérgica<sup>72</sup>.

### Trastorno del control de impulsos

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos, una menor edad, una personalidad premórbida buscadora de sensaciones, impulsividad, antecedentes previos de ansiedad y depresión que requirieron tratamiento y la existencia de antecedentes personales o familiares de conductas adictivas (fundamentalmente ludopatía y alcoholismo) suponen un aumento de riesgo para desarrollar un trastorno del control de impulsos (TCI). Según los resultados del estudio multicéntrico realizado por Voon et al.<sup>24</sup>, los pacientes que presentaban varios tipos de TCI tenían también mayores puntuaciones en las escala de discinesia.

### Identificación de fenotipos clínicos

Una de las bases patogénicas que explicaría la existencia de distintos fenotipos clínicos en la EP se basa en la posible interacción entre la degeneración nigroestriatal y los circuitos córtico-estriatales con la patología extraestriatal y los polimorfismos genéticos<sup>73</sup>. La identificación y la caracterización de subgrupos con perfiles homogéneos y claramente diferenciados han sido investigadas en numerosos trabajos. Sin embargo, antes de extraer conclusiones válidas, debemos tener en cuenta posibles errores originados por:

1. Errores de diagnóstico. Según diversas series clínico-patológicas, se ha descrito un error diagnóstico de EP que oscila entre un 20 y un 24%, lo que indica que en los diversos estudios se han incluido pacientes que no tenían una EP.
2. Diferencias en la selección y la procedencia de los pacientes (centros especializados, hospitales terciarios o muestras de población no seleccionada).
3. Metodología. Se han incluido estudios retrospectivos y otros prospectivos, con o sin grupo control, y algunos de ellos son estudios trasversales.
4. Los parámetros analizados, el método de evaluación, el tiempo de seguimiento y el momento de inclusión con respecto al inicio de la EP también son variables.
5. Análisis de fenotipos. La metodología utilizada en la formación de los subgrupos es variable. Unos separan grupos de pacientes arbitrariamente sobre la base de criterios determinados «a priori» y otros aplican diferentes métodos estadísticos: agrupamiento (cluster analysis) o análisis de perfiles latentes, con diferente valor y error estadístico.
6. Análisis del «factor edad». No existe homogeneidad a la hora de establecer criterios de cuál es la edad de inicio para considerar una EP de comienzo joven.
7. Son escasas las series longitudinales con comprobación patológica.
8. No se analizan las posibles interacciones del tratamiento en los fenotipos.
9. No se incluyen sistemáticamente los factores genéticos.

La existencia de esta variabilidad ha puesto en marcha un estudio observacional prospectivo con participación de varios centros europeos y americanos, con el fin de identificar o confirmar biomarcadores en la EP, recogiendo de

forma estandarizada datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, genéticos y de neuroimagen en pacientes con EP comparándolos con sujetos sanos y aplicando una metodología estadística uniforme<sup>74</sup>.

**Perfiles clínicos identificados** Van Rooden et al.<sup>45</sup> analizaron los estudios publicados hasta abril de 2009 e identifican 2 fenotipos clínicos bien diferenciados:

1. Pacientes con edad de comienzo por encima de los 60 años (rango 61-72,9), con una progresión de la enfermedad más rápida, mayor deterioro de función motora, perfil bradicinético-rígido y mayor frecuencia de síntomas axiales.
2. Pacientes menores de 60 años al inicio de EP (rango 50-59) con una evolución más lenta, menor intensidad de afectación motora, mayor número de complicaciones (fluctuaciones motoras y discinesias) y ausencia de deterioro cognitivo.

El mismo grupo<sup>73</sup> aplicó un análisis de agrupamiento estadístico a los datos recogidos en 2 estudios longitudinales Europeos (PROPARK y ELEP) de cohortes prevalentes de EP similares, que incluyen síntomas motores y no motores e identifican 4 subgrupos en ambas cohortes:

- Grupo 1 (49%): pacientes relativamente jóvenes, con inicio más temprano de la enfermedad, menor tiempo de tratamiento y dosis de levodopa, y con una afectación leve en todos los dominios clínicos.
- Grupo 2 (13%): pacientes con inicio de la EP a una edad temprana que presentan complicaciones motoras graves y frecuentes, problemas de sueño y síntomas depresivos. Estos pacientes tenían mayor duración de la enfermedad, un tiempo mayor de tratamiento dopaminérgico y recibieron dosis mayores de levodopa que los otros subtipos. La proporción de mujeres en este grupo era relativamente alta.
- Grupo 3 (30%): pacientes con EP relativamente mayores, edad más tardía de inicio, gravedad de los síntomas no dopaminérgicos intermedia y complicaciones motoras leves y menos frecuentes.
- Grupo 4 (8%): pacientes severamente afectados en la mayoría de los dominios, exceptuando el temblor con complicaciones motoras prominentes pero menos graves que en el grupo 2. La enfermedad se inicia a una edad tardía, presentan una duración de tratamiento con levodopa prolongada y hay una proporción relativamente mayor de mujeres.

Los grupos 3 y 4 tenían síntomas axiales prominentes, deterioro cognitivo, disfunción autonómica, psicosis, somnolencia diurna y depresión, y una edad mayor al inicio de la enfermedad que los otros subtipos.

Independiente de la edad, los grupos de pacientes tremóricos presentan una evolución lenta y menor afectación cognitiva. Por el contrario, los pacientes no tremóricos tienen más frecuentemente sintomatología depresiva, deterioro cognitivo<sup>39,45,75</sup> apatía y alucinaciones<sup>76</sup>. Al establecer la correlación entre la clínica y las alteraciones neuropatológicas, los autores encuentran que en las formas no tremóricas existe una pérdida más intensa de las neuronas

dopaminérgicas de la parte ventrolateral de la sustancia negra (SN) y un mayor déficit dopaminérgico en el putamen posterior, mientras que en las formas tremóricas la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SN es mayor en la parte medial<sup>75</sup>. Selikhova et al.<sup>77</sup> realizaron un estudio retrospectivo sobre de 242 pacientes con EP con confirmación neuropatológica y analizaron los posibles subtipos clínicos teniendo en cuenta los síntomas de inicio y la evolución de la EP. Establecen 4 subgrupos:

1. Pacientes con edad de inicio < 55 años (25%).
2. Pacientes con forma predominantemente tremórica (31%).
3. Pacientes predominantemente no tremóricos (36%).
4. Pacientes con una forma de progresión rápida, sin demencia y fallecimiento dentro de los 10 primeros años de la enfermedad (8%).

En los pacientes del primer grupo con más fluctuaciones motoras y una duración mayor de la enfermedad, la supervivencia era mayor y las caídas, las alucinaciones y el deterioro cognitivo aparecían tardíamente. Las formas de predominio tremórico no tuvieron una supervivencia mayor y tampoco había diferencias en el tiempo transcurrido hasta la aparición de caídas y alucinaciones. Sin embargo, se encontró una clara asociación entre el patrón no tremórico y la discapacidad cognitiva.

El grupo con progresión rápida tenía mayor edad, depresión y síntomas motores axiales tempranos (bloques y caídas) y un 70% tuvo un inicio tremórico con buena respuesta a la medicación dopaminérgica. El subgrupo no tremórico tenía significativamente más cuerpos de Lewy corticales que todos los demás grupos y más placas  $\beta$ -amiloide corticales y angiopatía amiloide que las formas de inicio temprano y los grupos predominantemente tremóricos, existiendo una relación entre el comienzo de la bradicinesia y el inicio del deterioro cognitivo, con la presencia de cuerpos de Lewy en el neocórtex.

Rajput et al.<sup>78</sup> realizaron un seguimiento clínico longitudinal durante 39 años (1968-2006) a 166 pacientes con EP y diferencian 3 fenotipos clínicos distintos: un fenotipo con temblor como síntoma dominante (formas tremóricas), una forma rígido-acinética y otra forma mixta. Los pacientes con fenotipo tremórico tenían una edad de inicio más joven (55 años vs. 65 en las rígido-acinéticas), curso más favorable, progresión más lenta al estadio 4 de Hoehn y Yahr y una mayor tasa de fluctuaciones motoras (46% formas tremóricas 26% formas rígido-acinéticas). La demencia fue más común en los fenotipos mixtos y menor en las formas tremóricas.

#### **Biomarcadores que predicen una evolución de la enfermedad de Parkinson hacia un estado avanzado**

**Ácido úrico** Los niveles bajos de ácido úrico (AU) en sangre se consideran un biomarcador de riesgo para desarrollar una EP y de progresión de la enfermedad<sup>72,79-82</sup>. En un grupo de pacientes del estudio DATATOP<sup>82</sup> (58) se objetivó que concentraciones elevadas de urato en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) se relacionaban con una progresión más lenta de la enfermedad y un retraso mayor en la necesidad de tratamiento con levodopa. Por el contrario, los niveles bajos de AU en suero antes del diagnóstico incrementaban el

riesgo de desarrollar la enfermedad. Tras el diagnóstico, los niveles bajos de AU en sangre y en LCR se relacionan con una progresión más rápida de la discapacidad y con una mayor disminución del transportador de dopamina estriatal en la SPECT<sup>72,79-82</sup>. Esta correlación es más evidente en varones que en mujeres<sup>73</sup>. En el estudio PRECEPT, los pacientes con EP inicial sin tratamiento dopaminérgico que tenían niveles basales de AU en plasma altos precisaron tratamiento más tardíamente y tenían puntuaciones más bajas en la UPDRS y también menor pérdida de captación del trazador DAT en la SPECT. También se objetivó un mayor porcentaje de SWEDD<sup>81</sup>.

Todos estos trabajos apuntan que el AU podría actuar como un agente neuroprotector por sus potenciales efectos antioxidantes y, en consecuencia, niveles bajos de AU podrían condicionar una evolución más rápida de la EP a un estadio avanzado

**Determinación de  $\beta$ -amiloide y Tau en el líquido cefalorraquídeo** En un estudio trasversal Alves et al.<sup>76</sup> describieron que los pacientes con EP tienen niveles más bajos de  $\beta$ -amiloide que los sujetos sanos pero mayores que los de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Además en los pacientes con EA, existía una mayor disminución de los niveles  $\beta$ -amiloide mientras que los niveles de proteína Tau total (T-Tau) y Tau fosforilada (P-Tau) estaban aumentados. Sidrowf et al.<sup>83</sup> realizaron el primer estudio longitudinal que valora la relación entre un biomarcador en LCR ( $\beta$ -amiloide 1-42 [ $A\beta_{1-42}$ ], P-Tau<sub>181P</sub> y T-Tau) con el deterioro cognitivo en pacientes con EP y demuestran que un valor de  $A\beta_{1-42}$  basal bajo se asocia a un deterioro cognitivo más rápido. Los niveles de P-Tau y T-Tau no se asociaron de forma significativa a un deterioro cognitivo. En resumen, este estudio demuestra que la disminución  $A\beta_{1-42}$  en el LCR con un punto de corte de  $\leq 192$  pg/mL es un fuerte predictor (independiente) de deterioro cognitivo global en pacientes con EP.

**Genotipo MAPT H1/H1 y catecol-o-metil-transferasa VAL158MET** La presencia del genotipo COMT Val 158 y el haplotipo MAPT H1/H1 se ha relacionado con la presencia de disfunción cognitiva y demencia en la EP<sup>32</sup>.

Foltynie et al. examinaron la relación entre el polimorfismo COMT Val 158 y la función ejecutiva en pacientes con EP encontrando que una actividad enzimática baja (mayor nivel de dopamina prefrontal) estaba relacionada con un peor rendimiento cognitivo<sup>68</sup>. Sin embargo, cuando se analizaron conjuntamente con otras variables (sexo, tratamientos, edad, duración de la enfermedad, severidad de afectación motora y coeficiente intelectual premórbido) el genotipo de la COMT por sí mismo no influye sobre el rendimiento de funciones ejecutivas. Esta alteración cognitiva no progresa a demencia, y estaría relacionada con una afectación de funciones corticales posteriores por afectación de estructuras temporo-parieto-occipitales y, por tanto, tendría diferente pronóstico.

El haplotipo H1/H1 de MAPT es uno de los factores predictivos más importantes para el desarrollo de demencia que se manifiesta por déficits en las tareas dependientes de los lóbulos temporal y parietal. Este haplotipo probablemente produce una alteración en la transcripción de la proteína Tau, que predispone a la agregación de proteínas. La presencia de cuerpos de Lewy corticales que contienen proteína Tau y alfa-sinucleína apoyarían la hipótesis de que ambas interactuarían formando fibrillas, depositándose en las áreas

corticales, siendo un factor esencial en el desarrollo de la demencia.

**Estudios de neuroimagen** Las técnicas de neuroimagen funcional y estructural permiten valorar la degeneración de la SN y el déficit de dopamina en el estriado y la atrofia de determinadas estructuras cerebrales respectivamente.

**Estudios de inervación cardíaca** La alteración en la inervación cardíaca posganglionar que existe en la EP puede demostrarse mediante técnicas de SPECT con <sup>131</sup>I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) que valora la captación del trazador, cuantificándose el índice miocardio/mediastino y mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con <sup>6</sup><sup>18</sup>F-fluorodopamina (F-dopa) que valora las concentraciones del trazador a nivel del miocárdico (septal y lateral).

La mayoría de los autores no han encontrado una correlación entre la captación miocárdica de MIBG con la edad, género, duración de la enfermedad o el estadio de la escala de Hoehn y Yahr (H&Y) de la enfermedad, pero sí con el fenotipo motor existiendo mayor alteración en las formas bradicinético-rígidas con mayor gravedad de la bradicinesia<sup>84,85</sup>. Existe una relación entre la afectación nigroestriatal (DAT-scan), la extranigral (131I-MIBG) y el estadio H&Y, que parece indicar un desarrollo paralelo de la neurodegeneración.

**Estudios de función dopaminérgica** En los estudios de PET con <sup>18</sup>F-Fluorodopa (18F-DOPA), la captación estriatal del trazador puede estar ya alterada en pacientes asintomáticos y existe una buena relación entre la captación estriatal del trazador, la progresión de la enfermedad y la discapacidad motora<sup>86-88</sup>.

Al inicio de los síntomas, la mayoría de los pacientes con EP tienen disminuida la captación de <sup>18</sup>F-DOPA en el putamen contralateral que se correlaciona con la puntuación en la UPDRS. Sin embargo, no hay una buena relación entre la variación de captación estriatal del trazador y el cambio en la gravedad de la clínica. Esta discordancia se debe a la existencia de mecanismos compensadores<sup>89-92</sup> que ocurren en las fases iniciales de la enfermedad, que operarían aumentando la síntesis de dopamina presináptica (aumenta captación de <sup>18</sup>F-DOPA en el PET) y disminuye transportador de dopamina en el DATSCAN para mantener la funcionalidad dopaminérgica. Estos hallazgos han sido puestos de manifiesto en portadores asintomáticos de la mutación LRRK2, que han sido evaluados periódicamente antes de que apareciesen los síntomas de la EP<sup>90,91</sup>.

**Estudios de neuroimagen funcional en pacientes con complicaciones motoras** De la Fuente-Fernández et al.<sup>93</sup> han descrito que los pacientes con fluctuaciones motoras tienen una mayor disminución (28%) en la captación de <sup>18</sup>F-DOPA en el putamen con respecto a pacientes sin fluctuaciones motoras. Su mismo grupo<sup>94</sup> ha analizado el papel relevante de la DAT, demostrando que niveles bajos de captación de DAT se asocian también a la presencia fluctuaciones al permitir oscilaciones mayores de los niveles de dopamina en la sinapsis dopaminérgica del estriado.

**Conclusiones y recomendaciones**

1. Definir el curso clínico de los pacientes con EP y los distintos fenotipos de esta entidad resulta crucial para individualizar los planteamientos terapéuticos. Para ello se necesitan estudios prospectivos adecuados, determinar los biomarcadores pronósticos que

- diferencien pacientes con riesgo elevado de desarrollar todas aquellas manifestaciones clínicas que definen a la EP avanzada.
2. Hasta ahora existe una fuerte evidencia de que la edad al inicio de la enfermedad, la gravedad de la afectación motora y de la hiposmia, la presentación precoz de síntomas axiales y alucinaciones, y la asociación con RBD o depresión son factores pronósticos de evolución más grave y más rápida de la enfermedad.
  3. La determinación de los niveles de AU en suero de A $\beta$ <sub>1-42</sub> en el LCR y la determinación del haplotipo MAPT H1/H1 tienen especial importancia como marcadores pronósticos y pueden diferenciar los pacientes con evolución más rápida y, sobre todo, el riesgo de desarrollar una demencia.
  4. Las técnicas de neuroimagen permiten detectar más precozmente y con mayor precisión los cambios estructurales y funcionales que ocurren en la EP desde etapas tempranas de la enfermedad y, por tanto, permitirán detectar en un futuro aquellos con mayor riesgo de evolucionar hacia un fenotipo de EP avanzada. La combinación de biomarcadores permitirá definir en el futuro Parkinson's Disease at Risk Syndrome y se definirán los marcadores que suponen un alto riesgo para desarrollar la EP con 4 niveles diferentes: prediagnósticos, premotores, preclínicos y pre fisiológicos<sup>95</sup>.

### Escalas para la valoración de las alteraciones motoras, de la marcha, discinesias y calidad de vida de la enfermedad de Parkinson avanzada

La valoración del deterioro y la discapacidad que presentan los pacientes con EP y el efecto que producen los diferentes tratamientos precisan del empleo de escalas cuyas propiedades clinimétricas (validez, fiabilidad, sensibilidad) estén bien definidas.

#### Valoración global

La Columbia University Rating Scale ha sido empleada con frecuencia antes de la introducción de la UPDRS en 1981. Aunque hay pocos estudios sobre sus propiedades clinimétricas, la evidencia disponible indica una validez y fiabilidad buenas, sin que se pueda definir el factor de estructura. Una versión modificada, la escala de Sydney, parece ser igualmente válida y fiable<sup>96</sup>. La UPDRS (3.ª versión), introducida en 1987, es la escala más ampliamente utilizada para el análisis de la situación clínica de un paciente parkinsoniano. Diversos estudios han analizado la estructura y las propiedades clinimétricas de esta escala (versión 3) y ha sido utilizada en múltiples ensayos clínicos<sup>97,98</sup>. Incluye 4 apartados (I. Mental, II. Actividades de la vida diaria [AVD], III. Motor, IV. Complicaciones), un total de 55 ítems y el tiempo de administración está establecido en 10 a 20 min. La gran ventaja de esta escala radica en su utilización universal, en que analiza todas las facetas clínicas de la enfermedad con especial énfasis en los aspectos motores y finalmente en sus propiedades clinimétricas, validez y fiabilidad. Sin embargo, tiene algunas debilidades consistentes en múltiples ambigüedades del texto, instrucciones no adecuadas para los evaluadores, algunos defectos métricos y la ausencia de parámetros de valoración de síntomas no motores

actualmente de creciente importancia. Por esta razón, en el año 2001 un grupo de trabajo de la Movement Disorders Society (MDS) decidió revisarla y actualizarla<sup>99</sup>. La nueva versión ampliada (MDS-UPDRS) tiene un perfil clinimétrico mejor definido. Consta igualmente de 4 apartados pero tiene 65 ítems: I. Experiencias no motoras de la vida diaria, II. Experiencias motoras de la vida diaria, III. Examen motor y IV. Complicaciones motoras. Todos los ítems tienen 5 opciones de respuesta y una estructura común de 0-4 (0 = normal, 1 = ligero, 2 = leve, 3 = moderado y 4 = grave). Varios ítems de la parte I y todos los de la parte II están estructurados como cuestionario para rellenar por el paciente o cuidador. De esta forma, el tiempo necesario para completar el cuestionario no debe ser superior a 30 min. Incluye 20 preguntas para el paciente/cuidador, instrucciones relacionadas con cada ítem y un apéndice con escalas complementarias. Esta nueva versión, comparada con la anterior, ha mostrado una elevada consistencia interna, un factor de estructura estable y correlación con la original<sup>100</sup>. En los análisis de resultados se aconseja el empleo de las puntuaciones parciales de cada uno de los apartados con preferencia a suma de totales. En el año 2010 se publicaron los cambios de puntuaciones de la UPDRS que son clínicamente relevantes<sup>101</sup>. En la subescala motora se considera un cambio mínimo a 2,5 puntos, moderado a 5,2 e importante a 10,8. Para la UPDRS total, los valores de que indican un cambio mínimo, moderado o importante son 4,3, 9,1 y 17,1 puntos, respectivamente.

La escala de H&Y es la escala más extensamente empleada para establecer el grado de progresión de la EP mediante un simple estadificación<sup>102</sup>. Se utiliza como el «gold standard» para comprobar otras escalas. La escala de discapacidad de Schwab y England (S&E)<sup>96</sup> es también una herramienta de valoración estándar y ha sido empleada en numerosos estudios. En el año 2006 se analizaron las propiedades clinimétricas de ambas escalas y concluyeron que tienen buena aceptabilidad y una validez de constructo adecuadas, pero tienen una validez de contenido no satisfactoria<sup>103</sup>. La UPDRS-II (AVD) captura el impacto de la EP en las actividades de la vida diaria de los pacientes con EP. Un análisis de regresión lineal múltiple determinó que las puntuaciones parciales de la subescala de AVD se correlacionaban más estrechamente y de forma más estable con la duración de la enfermedad que las puntuaciones de las otras secciones, después del ajuste por edad de inicio de la enfermedad. La fuerte asociación entre la puntuación en las AVD y la duración de la enfermedad indica que esta subescala es un mejor marcador de progresión de la enfermedad que los signos y síntomas evaluados en los otros apartados de la UPDRS. La puntuación en la sección de AVD se correlaciona bien con la escala de H&Y y el cambio mínimo clínicamente relevante se estima en +2 puntos<sup>104</sup>.

El Clinical Impression of Severity Index for PD es un instrumento simple y sencillo con 4 apartados (signos motores, discapacidad, complicaciones motoras y estado cognitivo), que permite medir la impresión clínica de gravedad del paciente relacionada directamente con la situación motora, la duración de la enfermedad y la depresión, ampliando la información que aportan las escalas de H&Y o S&E<sup>105,106</sup>.

La Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's disease (ISAPD) y posteriormente la Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES) se desarrollaron en el intento de conseguir una escala relativamente rápida, simple y válida para el uso



en la práctica diaria y como instrumento en la investigación clínica, pero no han sido validadas independientemente. La ISAPD tiene una correlación entre moderada y buena con la escala H&Y, con la UPDRS y con la escala funcional de S&E, excelente consistencia interna y buena fiabilidad interobservador. Se pasa en 7-10 min<sup>96</sup> y solo ha sido valorada por sus autores en un único estudio. La SPES, también sencilla y rápida de pasar (7-10 min), mantiene muchas propiedades psicométricas similares a las de la UPDRS, pero con menos ítems y menos niveles ordinales de cada uno proporcionando secciones más homogéneas. Tiene una buena fiabilidad interexplorador y consistencia interna, aunque ha sido determinada solo en el artículo de sus creadores<sup>12,107</sup>. La escala SCOPA-Motor Scale surgió en un intento de mejorar ciertos aspectos clinimétricos de la SPES, tales como las opciones de respuesta, desplazar el ítem de deglución del apartado de discapacidad al de valoración motora y la inclusión de un apartado dedicado a las complicaciones motoras. Contiene 21 ítems en 3 dominios: examen motor, discapacidad y complicaciones, y está validada en castellano<sup>108</sup>. Es consistente, válida y bastante más corta que la UPDRS. Se puede pasar en unos 8 min. Los efectos de techo y suelo son satisfactorios, excepto para la sección de complicaciones, al igual que en la UPDRS-IV.

#### Valoración de la marcha

Para el análisis de la marcha de los pacientes con EP, la UPDRS o la SPES/SCOPA solo le dedican 3 ítems, que pueden ser insuficientes en determinadas circunstancias. La Rating Scale for Gait Evaluation in Parkinson's disease se desarrolló en 1997 (versión 1.0 y 2.0) para el análisis selectivo de la marcha<sup>109</sup>. Consiste en 4 dominios, socioeconómico, capacidad funcional, exploración (hallazgos del explorador) y complicaciones (secundarias a levodopa). Aporta una valoración holística del complejo acto motor que es la marcha. Es muy sencilla de aplicar, no se precisan soportes tecnológicos complejos y se pasa en unos 10 min. Esta escala ha demostrado propiedades clinimétricas adecuadas y la versión 2.0 ha sido validada externamente<sup>110</sup>. En el año 2004 se publicó otra escala específica para la marcha en la EP pero requiere personal específicamente entrenado y una sofisticada infraestructura informática<sup>111</sup>.

Los fenómenos de imantación o «freezing» de la marcha (freezing of gait [FOG]) afectan aproximadamente a la mitad de los pacientes con EP en fases avanzadas. La UPDRS dispone de un solo ítem para su evaluación y además cuantifica la intensidad en función de la presencia o no de caídas secundarias. Para la cuantificación de la gravedad del FOG y la evaluación del efecto de un tratamiento concreto hay una única escala validada en la actualidad, el FOQ-Q, que es una escala subjetiva<sup>112,113</sup>. Consiste en 6 preguntas y una puntuación de 0-24 que, además de cuantificar la gravedad del FOG, analiza sus diferentes tipos (inicio, giros, destino, espacios estrechos). Esta escala es al menos tan fiable como el ítem 14 de la UPDRS, valora mejor el efecto farmacológico, tiene mejor correlación test-retest e identifica casi el doble de casos con FOG. Las limitaciones de esta escala se relacionan con la dificultad para discriminar el «freezing» de la acinesia y las dudas que puede tener el paciente en la identificación de un episodio de FOG. Para solventar estos problemas se ha desarrollado

una nueva versión de la escala (FOG-Q II) apoyada en videos demostrativos que está pendiente de validación.

#### Valoración de discinesias

Para la valoración de las discinesias, las 2 escalas más empleadas y con buenas propiedades clinimétricas son la escala de movimientos anormales (AIMS) y la escala de discinesias de Rush. La AIMS valora la gravedad de los movimientos anormales en diferentes partes del cuerpo, en reposo y en movimiento, y consiste en 10 ítems organizados en un modelo Lickert de 5 puntos. El inconveniente de esta escala es que no discrimina entre diferentes tipos de movimiento involuntario. Como fue desarrollada para el análisis de las discinesias tardías, hace énfasis en el territorio oro-facio-lingual, menos afectado en la EP que el tronco y las extremidades<sup>114</sup>. La de Rush puntúa el grado de interferencia de la discinesia con 3 actos motores estandarizados como la marcha, el vestido y la bebida, con puntuaciones de 0 a 4. Describe además el tipo de discinesia y cuál es la más invalidante. Ambas han sido ampliamente utilizadas y traducidas, sin que hayan sido validadas en los respectivos países. Hay 2 escalas nuevas, la escala de discinesias de Parkinson (PDYS-26) y la escala unificada de discinesias (UDysRS), que tienen excelentes propiedades clinimétricas pero que no han sido empleadas más que en los centros que las desarrollaron<sup>115</sup>.

Las fluctuaciones motoras y no motoras se pueden detectar mediante el cuestionario Quick de autovaloración (19 ítems), validado en 2008<sup>116</sup>. En presencia de complicaciones motoras, la realización de diarios es imprescindible para el análisis del estado funcional del paciente a lo largo del día y el abordaje terapéutico adecuado. Los diarios de paciente los desarrolló Hauser en el año 2000 y fueron validados en 2004<sup>117</sup>. El diario funcional Scopa-DC tiene buenas propiedades clinimétricas. Analiza 5 ítems (marcha, transferencias, uso de las manos, movimientos involuntarios y calidad del sueño nocturno) en 6 momentos del día, con puntuaciones de 0-3. No proporciona una información tan clara del tiempo OFF del paciente como los diarios de Hauser, pero permite evaluar la efectividad de una intervención terapéutica<sup>118</sup>.

Del análisis realizado, podemos concluir que disponemos de escalas fiables para detectar las complicaciones motoras, para establecer el grado de afectación motora del paciente y el grado de dependencia que ha alcanzado.

#### Valoración de la calidad de vida

El amplio abanico de manifestaciones clínicas de la EP (alteraciones sensitivas, motoras, de coordinación, cognitivas y conductuales), así como el tratamiento de algunos de los trastornos asociados, pueden conllevar junto al alivio de síntomas y signos, efectos secundarios importantes que erosionan el bienestar y la calidad de vida del individuo<sup>118,119</sup>. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se define como la percepción que tienen los pacientes del impacto de la enfermedad en sus vidas y sus consecuencias<sup>120</sup>. La evaluación y la cuantificación de este concepto será vital para observar el impacto de la enfermedad en el paciente, así como el efecto de los distintos tratamientos.

Puede ser interesante comparar la CVRS de la población general con la de los pacientes con EP. Con las escalas

específicas de la EP las comparaciones son imposibles debido a la especificidad de las preguntas. En estos casos, el uso de escalas genéricas puede ser valioso para evaluar el impacto de la EP en comparación con la población general. El EuroQoL-5D (EQ-5D) es una escala de CVRS genérica que ha sido extensamente validada y ha mostrado una alta sensibilidad, consistencia interna y fiabilidad, tanto en la población general como en grupos de pacientes. El tiempo de realización es corto y presenta una buena viabilidad. Contiene 5 ítems, cada uno con 3 posibles niveles de respuesta. Puntuaciones altas representan peor percepción de salud. Además, una escala visual análoga evalúa el estatus global de salud actual. El EQ-5D ha sido ampliamente usado en estudios con pacientes de EP<sup>121-124</sup>. El contenido de la escala EQ-5D es adecuado para pacientes con EP, correlaciona con la escala UPDRS y es capaz de discriminar los estadios de la EP. Además, ha mostrado sensibilidad a las intervenciones terapéuticas en pacientes con EP<sup>123</sup>.

El Parkinson's Disease Questionnaire 39 (PDQ-39) y su versión corta (PDQ-8) son 2 escalas específicas para medir la CVRS en pacientes con EP. El PDQ-39 está compuesto por 39 ítems agrupados en 8 subescalas. Cada ítem tiene una puntuación de 0 (nunca) a 4 (siempre)<sup>125</sup>. La escala PDQ-39 ha sido validada en español<sup>126</sup>. Los ítems de la escala se obtuvieron mediante extensas entrevistas con pacientes con EP. El PDQ-39 carece de efectos techo y suelo relevantes y ha demostrado tener una alta consistencia interna. La escala es capaz de discriminar los niveles de gravedad de EP<sup>127,128</sup>. El contenido es adecuado y completo, aunque carece de ítems para algunas áreas importantes (sueño, función sexual)<sup>129</sup>. El PDQ-8 incluye 8 ítems, donde cada ítem representa una subescala del PDQ-39. El índice resumen se obtiene sumando la puntuación de los 8 ítems y estandarizando la puntuación en una escala de 0-100, donde mayor puntuación refleja una peor CVRS<sup>130</sup>. Ha sido validada en múltiples idiomas (entre ella el castellano) y por múltiples autores<sup>131</sup>. Aunque el PDQ-8 tiene una menor fiabilidad y validez que el PDQ-39, no hay evidencias de efecto techo o suelo y la consistencia interna, fiabilidad test-retest y correlación interna son satisfactorias y, sin embargo, la viabilidad es mayor que la del PDQ-39<sup>132</sup> y el cambio mínimo clínicamente valorable ha sido determinado<sup>133</sup>. Debido a su contenido adecuado para pacientes con EP, sus buenas propiedades clinimétricas y su uso por múltiples grupos de investigación, la Movement Disorder Society Task Force recomienda su uso<sup>134</sup>.

La Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQUALIF) es un instrumento de 33 ítems que incluye 7 dominios: social, imagen/sexualidad, sueño, actitud, actividad física, nivel de independencia y función urinaria, además de un ítem que evalúa de manera global la calidad de vida relacionada con la salud. Cada ítem se puntúa según un modelo de Likert de 5 puntos. El tiempo de realización del test es de entre 10-15 min<sup>123</sup>. La PDQUALIF hace especial énfasis en las deficiencias no motoras y discapacidades, y tiene muchas preguntas relacionadas con el aspecto social de la calidad de vida, siendo el único cuestionario que incluye preguntas relacionadas con la fatiga o la capacidad para conducir, que han resultado ser puntos importantes en el deterioro de la calidad de vida en pacientes con EP<sup>135</sup>. La PDQUALIF presenta unas buenas propiedades clinimétricas y puede usarse como complemento a la escala motora UPDRS para evaluar el deterioro no motor y la función social. Sin embargo, la

PDQUALIF solo ha sido usada por sus creadores, por lo que la Movement Disorder Society Task Force solo sugiere su uso<sup>134</sup>.

## Conclusiones y recomendaciones

1. No existe ningún documento que haya establecido de forma rigurosa las puntuaciones o rangos de puntuaciones de las diferentes escalas comentadas previamente (motoras y de actividades de la vida diaria) que mejor determinen si un paciente con EP está en un estadio avanzado de la enfermedad (EP avanzada).
2. En términos orientativos, se podría afirmar que un estadio H&Y  $\geq 3$ , un S&E  $\leq 70\%$ , una puntuación  $\geq 30$  en la subescala motora de la UPDRS, una puntuación en discinesias  $\geq 3$  y en fluctuaciones  $\geq 2$  (un tiempo OFF superior al 25% del tiempo de vigilia) en la UPDRS-IV podrían ser criterios que identifican una EP avanzada. Hay que señalar que para determinar si un paciente con EP presenta un estadio avanzado de su enfermedad no es necesario que obtenga las puntuaciones arriba descritas en todas las escalas y que cualquiera de ellas por separado y en los rangos establecidos puede identificar a los sujetos con EP avanzada, aunque muy probablemente exista un perfecto paralelismo entre ellas.

## Escalas para la valoración de los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson avanzada

Los síntomas no motores (SNM) son comunes en la EP. Diversos estudios han mostrado una prevalencia que oscila entre el 21% en el momento del diagnóstico y el 88% 7 años después<sup>136</sup> e incluyen disfunción autonómica, trastornos del humor, fatiga, trastornos del sueño y síntomas neuropsiquiátricos. Los pacientes experimentan una creciente sintomatología no motora en relación con la progresión de la enfermedad, pero algunos síntomas, como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión y el trastorno del sueño REM, pueden estar presentes ya en la fase premotora de la enfermedad<sup>18,137,138</sup>. Los SNM tienen gran impacto en la calidad de vida y en el funcionamiento psicosocial del paciente y pueden provocar su institucionalización<sup>139</sup>. Sin embargo, un porcentaje muy alto de estos SNM pueden pasar inadvertidos por la falta de instrumentos específicos y válidos para detectarlos<sup>140</sup>.

No existe ningún instrumento práctico y fiable que evalúe el amplio espectro de la sintomatología no motora de la EP. En los últimos años se han desarrollado diferentes escalas, como el Cuestionario de los síntomas no motores (NMSQuest)<sup>141</sup> o la Escala de síntomas no motores (NMSS)<sup>142</sup>, con fines de detección y evaluación de síntomas no motores. También se ha realizado una revisión de la UPDRS (MDS-UPDRS), que ha superado con éxito las pruebas clinimétricas, es más completa que la UPDRS original, conteniendo nuevos elementos dedicados a síntomas no motores de la EP, e implica la participación de pacientes y cuidadores para su evaluación<sup>100</sup>. La parte I (Aspectos no motores en la experiencia de la vida diaria) incluye 13 cuestiones que incluyen el estado mental y psicológico, los trastornos del sueño, la disautonomía, el dolor, el síndrome de disregulación dopaminérgica y la fatiga, por lo que es un instrumento recomendado y de fácil aplicación.

### Valoración de la disautonomía

La sialorrea, la disfagia y el estreñimiento son síntomas disautonómicos muy frecuentes en la EP<sup>143</sup>, inciden negativamente en la calidad de vida y no guardan buena correlación con los síntomas motores. Para evaluar estos síntomas, hay técnicas como la videofluoroscopia para la disfagia o los estudios de motilidad colónica para el estreñimiento, pero son caras, requieren instrumental específico y personal, entrenado y no están al alcance de todos los clínicos e investigadores<sup>144</sup>. Por otro lado, hay escalas ya validadas, de fácil administración y con buena correlación clínica, aunque con validación limitada en la EP. El objetivo de esta revisión es evaluar las escalas ya existentes para la sialorrea, la disfagia y el estreñimiento en la EP<sup>145</sup>.

En una reciente revisión encargada por la MDS, se estudiaron 3 tipos de escalas: escalas centradas en los síntomas, escalas globales de síntomas no motores y disautonomía, y finalmente *ítems* aislados extraídos de escalas globales, y se evaluaron diferentes propiedades clinimétricas (validez del contenido, legibilidad y comprensión, consistencia interna, validez constructiva, aceptabilidad, efecto suelo y techo, fiabilidad test-retest, concordancia, sensibilidad, interpretabilidad, mínima diferencia clínicamente importante, tiempo de administración y carga administrativa). Después de la evaluación, las escalas se calificaron como «*recomendadas*» si se consideran válidas, fiables y sensibles, si se han utilizado en estudios clínicos por grupos distintos de los que las diseñaron y si se han aplicado a poblaciones con EP. Si cumplen parte de estos criterios pero no todos, se calificaron como «*sugeridas*»<sup>145</sup>.

Del grupo de escalas basadas en los síntomas, para la valoración de la sialorrea se escogieron finalmente 3: la Drooling Severity & Frequency Scale (DSFS)<sup>146</sup>, la Drooling Severity Scale (DSS)<sup>147</sup> y Sialorrhea Clinical Scale for PD (UDysRS)<sup>148</sup>. Todas fueron calificadas como «*sugeridas*». La DSFS se usa ampliamente y es específica para EP, pero no tiene buena correlación clinimétrica. La DSS únicamente tiene a su favor que se diseñó para la EP; la SCS-PD, aunque tiene buena consistencia, validez y está aplicada a la EP (con grupo muestral pequeño), no ha sido evaluada por otros investigadores. Respecto a la disfagia, 2 escalas fueron calificadas como «*sugeridas*», la Swallowing Disturbance Questionnaire<sup>149</sup> y la Generic Scale for Dysphagia-Related Outcomes Quality of Life<sup>150-152</sup>. La primera de ellas evaluada solo en un grupo de pacientes con EP y con muchas propiedades clinimétricas no estudiadas y la segunda, ampliamente empleada pero no validada en la EP. Finalmente, respecto al tercer síntoma evaluado, el estreñimiento, ninguna escala reunió los criterios para ser calificada como sugerida ni como recomendada<sup>145</sup>.

Existen escalas específicas para todo el espectro autonómico de la EP, aunque no se han demostrado todas las propiedades clinimétricas. Respecto del grupo de escalas globales de síntomas no motoras y disautonomía, se encontraron 2 que reunían criterios de calificación de «*recomendadas*», Scales for Outcome in PDs-Autonomic (SCOPA-AUT)<sup>18,153</sup> y NMSQuest<sup>141</sup>, y una fue calificada como «*sugerida*», la NMSS<sup>142</sup>, que está limitada al grupo de estudio original.

En cuanto al tercer grupo de *ítems* aislados extraídos de escalas globales<sup>100</sup>, los *ítems* n.º 6 de la UPDRS (sialorrea) y n.º 7 (salivación) no fueron calificados ya que, aunque

tienen buena fiabilidad interobservador, la evaluación clinimétrica es limitada. Los *ítems* n.º 2 (disfagia) y n.º 12 (estreñimiento) de la escala UMSARS fueron desestimados por no ser específicos de la EP y no estar centrados en disautonomía<sup>145</sup>.

De las escalas existentes, muchas no han sido total o parcialmente validadas en esta enfermedad. Las escalas visuales analógicas, aunque ampliamente usadas, no están validadas. Precisamente por ello, por su facilidad de uso y amplia difusión, se recomienda que sean validadas. Según las circunstancias, algunas escalas no motoras más amplias (SCOPA-AUT y NMSQuest) pueden valorar rápidamente síntomas como la sialorrea, la disfagia y el estreñimiento, aunque están limitadas para cuantificar sus cambios. Hasta que no sean validadas escalas más detalladas que cuantifiquen la gravedad, la progresión de los síntomas y la respuesta al tratamiento, se debería incluir el estudio de medidas fisiológicas (videofluoroscopia, estudios motilidad colónica...)<sup>145</sup>. **Conclusiones y recomendaciones** Son pocas las escalas específicas para valoración de la sialorrea, la disfagia y el estreñimiento.

Según la situación, escalas no motoras, como SCOPA-AUT, NMSQuest y MDS-UPDRS-I, pueden determinar fácilmente la presencia y frecuencia de sialorrea, disfagia, estreñimiento, pero puede tener una capacidad limitada para cambios cuantitativos.

La NMSS puede ofrecer una herramienta global para evaluar la respuesta terapéutica.

Hasta que no sean validadas estas escalas para cuantificar la gravedad, la progresión de los síntomas o la respuesta al tratamiento, se deberían incluir medidas fisiológicas (videofluoroscopia, estudios motilidad colónica...).

### Valoración de los trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son comunes en pacientes con EP y afectan a más del 75% de los pacientes<sup>154</sup>. Las más frecuentes son insomnio, fragmentación del sueño, somnolencia diurna, trastornos de conducta del sueño REM, síndromes de apnea de sueño, trastornos neuropsiquiátricos, síndrome de piernas inquietas o movimientos esporádicos de extremidades<sup>18,137,155</sup>. En fases avanzadas de la EP, la somnolencia diurna y los ataques de sueño pueden tener un impacto importante en la función diaria, por lo que es importante que los trastornos de sueño sean reconocidos y valorados oportunamente mediante la anamnesis y escalas apropiadas<sup>156</sup>. Estudios neurofisiológicos como la polisomnografía, estudio de latencia múltiple de sueño y mantenimiento de vigilia, son costosos, no están fácilmente disponibles en la mayoría de los hospitales y pueden no detectar adecuadamente el trastorno por la naturaleza fluctuante de algunos de los trastornos de sueño.

Se han aplicado numerosas escalas para la evaluación del sueño y la vigilia, pero solo un pequeño número ha sido validado por sus propiedades clinimétricas específicas en la población de EP. La MDS propició recientemente un grupo de trabajo para examinar las escalas y evaluar su uso en la EP, llevándose a cabo una revisión sistemática de la literatura, encontrándose que de un total de 48 escalas solo 6 cumplen criterios de recomendación: escala de sueño PD (PDSS)<sup>157</sup> e índice de calidad de Pittsburg (PSQI)<sup>158</sup>, recomendados para la valoración de los problemas de sueño e insomnio y medir

su gravedad; la SCOPA-sueño, recomendada para determinar los problemas de sueño en general, detectar y medir la gravedad de la somnolencia diurna<sup>159</sup>; la escala de somnolencia de Epworth (ESS)<sup>160</sup>; la escala de composición inadecuada del sueño (ISCS) para detectar y medir los ataques de somnolencia diurna y su gravedad, y la escala de somnolencia de Stanford (SSS)<sup>161</sup>, indicada para la somnolencia y medir la gravedad en un momento determinado. Todas las escalas son útiles para evaluar diferentes aspectos del sueño o somnolencia durante el día, aunque cada una ha demostrado tener ventajas específicas y limitaciones en la EP. Ninguna escala es suficiente para diagnosticar un trastorno específico (p. ej., determinados tipos de insomnio, RBD, RLS o trastornos respiratorios relacionados con el sueño). Habría que diseñar escalas que reflejen mejor los trastornos específicos y la capacidad de respuesta de los tratamientos en los trastornos de sueño<sup>162</sup>.

#### Conclusiones y recomendaciones

- Las 6 escalas (PDSS, PSQI, SCOPA-Sleep, ESS, ISCS y SSS) valoran el sueño nocturno y la somnolencia diurna en pacientes con EP y gradúan su gravedad. Estas escalas no se centran en otros trastornos específicos del sueño, como el síndrome de piernas inquietas, el trastorno de conducta del sueño REM ni la apnea del sueño.
- Hay aspectos que no han sido tratados adecuadamente en estas escalas: efecto de la medicación en el sueño, existencia de otros trastornos del sueño o de síntomas motores y no motores, las fluctuaciones del estado motor.
- Ninguna escala puede sustituir a una historia completa del paciente o del cuidador ni, en casos determinados, a una polisomnografía.
- El grupo de trabajo recomienda más estudios que valoren si las escalas que son autoadministradas (PSQI, ESS y SCOPA) pueden ser completadas por los cuidadores o por sus parejas.

#### Valoración del deterioro cognitivo

Entre las alteraciones no motoras de la EP merecen una especial atención la afectación cognitiva y la demencia<sup>70</sup>. El deterioro cognitivo es una de las complicaciones no motoras más frecuentes en la EP y existe en mayor o menor medida en la mayoría de los pacientes. Entre ellos destacan el déficit atencional, la disfunción ejecutiva, la alteración visuoespacial, la fluencia verbal o los trastornos mnésicos sin que desarrolle demencia, si bien la prevalencia de la demencia en la EP alcanza un 40% de los pacientes, cifra 6 veces mayor que la prevalencia de demencia en la población general y una prevalencia acumulada en un periodo de muchos años que varía entre el 60 y el 80%<sup>70,163</sup>.

Es muy importante determinar las herramientas de trabajo que ayuden a identificar precozmente los diferentes cambios cognitivos que se presentan durante la evolución de la enfermedad. Desde este punto de vista, es necesario hacer una exploración neuropsicológica detallada para poder determinar el grado y el patrón del deterioro cognitivo a lo largo del curso de la enfermedad.

El Nacional Institute of Neurological Disorders and Stroke Parkinson's Disease propone una revisión de escalas que pueden ser fácilmente utilizadas para recogida de datos útiles y

aplicables en todas las etapas de la EP. Clasifican las escalas en 4 categorías en función de su utilidad:

1. Instrumento de cribado para identificación inicial de un posible trastorno.
2. Escalas de calificación para evaluar la gravedad del trastorno de un dominio.
3. Escalas sensibles al cambio longitudinal.
4. Instrumento de diagnóstico.

El uso de diferentes escalas puede explicar los datos heterogéneos obtenidos en los diferentes estudios hasta la actualidad. Escalas ampliamente utilizadas, como Mattis Dementia Rating (MDRS) y Mini Mental State Examination (MMSE), son incompletas en la población de EP. Cuatro escalas han sido diseñadas específicamente para la EP (Mini Mental Parkinson [MMP], Scales for Outcomes of Parkinson's disease Cognition [SCOPA-COG], Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale [PD-CRS] y Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment [PANDA]). De ellas, la SCOPA-COG y la PD-CRS han sido sometidas a procesos de validación extensa y rigurosa.

*Mini Mental Status Examination* Es el test de cribado de demencia más utilizado y aporta información sobre el rendimiento cognitivo de múltiples dominios<sup>164</sup>. Incluye la valoración de las siguientes funciones cognitivas: orientación témporo-espacial, aprendizaje y recuerdo a largo plazo, atención y concentración, lenguaje oral y escrito y función visuoespaciales-visuoconstructivas. A pesar de que el MMSE es poco sensible a la disfunción ejecutiva característica de la EP, su amplia divulgación, aplicación universal, fácil y rápida administración han contribuido a que haya sido incluido como instrumento para el diagnóstico de EP con demencia. Con el objetivo de corregir la relativa poca sensibilidad de la disfunción ejecutiva en la EP se ha propuesto una puntuación de corte inferior a 26<sup>165</sup>.

Las escalas MMP y PANDA se han diseñado como pruebas de detección breve para deterioro cognitivo y no han sido sometidas a evaluaciones clinimétricas<sup>166</sup>.

*Montreal Cognitive Assessment* Desarrollada como un instrumento de cribado, tiene una estructura similar al MMSE y evalúa el rendimiento cognitivo de múltiples dominios. Destaca por su alta sensibilidad aunque no especificidad para separar pacientes con EP con deterioro cognitivo leve de aquellos sin deterioro cognitivo. Evalúa dominios afines a la EP y el tiempo de administración es corto (10-15 min). Es una herramienta con una sensibilidad superior al MMSE y equivalente a la SCOPA-COG, que puede ser utilizada como cribado para detectar y evaluar la gravedad del deterioro cognitivo, con un perfil específico para alteraciones corticales y subcorticales<sup>167</sup>.

*Examen Cognitivo de Addenbroke (ACER-R)* Al igual que Montreal Cognitive Assessment (MoCA) es una escala útil para un estudio de cribado por su fácil administración y no requiere formación específica. La puntuación de corte para establecer demencia no está establecida y no ha sido ampliamente utilizada en ensayos clínicos<sup>168</sup>.

*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-COGNITION* Evalúa funciones corticales y subcorticales<sup>169</sup>. Diseñada para la evaluación cognitiva en pacientes con EP, es simple de administrar y requiere poco tiempo, evalúa alteraciones específicas del deterioro cognitivo que son frecuentes en

la EP (función ejecutiva, velocidad de procesamiento) y los contenidos de la escala tienen una adecuada fiabilidad y validez. Como limitaciones hay que señalar que solamente evalúa los cuatro dominios cognitivos (memoria, atención, función ejecutiva y visual/espacial). La evaluación de la función cognitiva cortical es limitada.

**Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale** Evalúa también funciones corticales, permitiendo una mejor caracterización de las diferentes formas de deterioro cognitivo que pueden estar presentes desde las primeras etapas de la enfermedad<sup>170</sup>.

Muestra una sensibilidad y especificidad (94%) para el diagnóstico de la demencia en la EP y puede distinguir entre controles, EP sin demencia, deterioro cognitivo leve y demencia. Es una batería desarrollada para ser específica de la EP. Quizás como limitaciones habría que destacar el tiempo de recogida de 17 min en pacientes sin demencia y 26 min en los EP con demencia.

Una reciente evaluación independiente de las propiedades psicométricas de la PD-CRS mostró una alta correlación con el MMSE y SCOPA-COG, y unos niveles satisfactorios de aceptabilidad, consistencia interna, validez de constructo y precisión<sup>171</sup>. Tanto PD-CRS como SCOPA-COG precisan de un tiempo relativamente largo, aunque PD-CRS es más rápido (17 min vs. 45 min), lo que sugiere que este último puede ser también adecuado para la práctica rutinaria. Ambas escalas tienen alta sensibilidad y son capaces de detectar los primeros cambios cognitivos, a veces sutiles, en la EP.

#### Mattis Dementia Rating Scale

Configura ítems y subescalas que son sensibles a los cambios frontosubcorticales de la EP y, por lo tanto, al síndrome disecjecutivo. Es aplicable en estudios longitudinales y permite caracterizar la gravedad de la demencia. Sus principales debilidades son la ausencia de ítems sensibles a las disfunciones corticales y poca sensibilidad a disfunciones visuoespaciales, además del tiempo de aplicación, que no lo hace recomendable en la práctica diaria<sup>172</sup>.

**Test Cognitivo Breve para el cribado de la demencia en la enfermedad de Parkinson** Existen pocas escalas diseñadas específicamente para la detección de la demencia en la EP. El MMP es una prueba de detección derivada del MMSE que no ha sido sometida a extensas evaluaciones clínicas, con un tiempo de administración de 10 min. Otra escala dirigida también al cribado de EP con demencia PANDA, precisa de un tiempo de administración mayor de 10 min, pero le faltan datos sobre aceptabilidad, validez del constructo y está influida por la edad y la educación en las puntuaciones totales. La MDRS ya se ha comentado su utilidad, pero poco práctica para el uso clínico diario. Últimamente, una nueva escala ha sido desarrollada como «cribado» para la detección temprana de deterioro cognitivo en la EP, la PDD-SS<sup>173</sup>.

La PDD-SS<sup>173</sup> es una herramienta neuropsicológica válida, precisa y rápida para detectar demencia en estadios leves a moderados de la EP. Su tiempo de administración es de 5 min, no está influido por la edad, la educación ni la gravedad del estado motor. Incluye cuestiones relacionadas con los dominios cognitivos más afectados desde las primeras etapas de la EP (memoria, función ejecutiva, habilidades visuoespaciales, síntomas cognitivos y psiquiátricos como

alucinaciones y apatía). El cuestionario consta de 5 preguntas (sí o no) que pueden ser contestadas por el paciente o cuidador con una puntuación total de 0 a 33, siendo la puntuación más alta el mejor estado. Presenta alta sensibilidad (96%) y especificidad (81,3%) para diagnóstico de EP con demencia. Su tiempo de administración indica que puede ser considerada como la primera prueba desarrollada específicamente para la EP.

**Conclusiones y recomendaciones** Siguiendo con las recomendaciones de la MDS para la evaluación del deterioro cognitivo leve asociado a la EP, se proponen las siguientes escalas<sup>174</sup>:

- PD-CRS: evalúa el deterioro cognitivo cortico-fronto-subcortical, ideada para discriminar entre pacientes con EP cognitivamente intactos de los que presenta deterioro y demencia asociada. El tiempo de aplicación es de 15 min.
- MoCA: es una herramienta con una sensibilidad superior al MMSE y equivalente a la SCOPA-COG, que puede ser utilizada como cribado para detectar y evaluar la gravedad del deterioro cognitivo. El tiempo estimado para su desarrollo es de 10 min.
- SCOPA-COG: evalúa el deterioro cognitivo en la EP, tiene la ventaja de que hay una versión para la población española y estudios de validación apropiados, aunque puede no ser sensible para identificar pacientes con EP no dementes pero con riesgo de desarrollar demencia. El tiempo estimado de administración es de 15 min.
- MDRS: evalúa deterioro cortico-subcortical, dejando de lado funciones corticales y visuoespaciales. Es ampliamente utilizada y validada. El tiempo estimado de administración es de 20-30 min.

#### Valoración de los síntomas no motores en las fluctuaciones motoras

Otro aspecto muy interesante es la utilización de escalas capaces de captar SNM durante el *wearing-off*, clasificado como una modalidad de las fluctuaciones motoras, aunque como veremos también presentan manifestaciones no motoras que se identifican peor por ser más variado, porque el paciente puede no relacionar los SNM con las fluctuaciones de la EP y el médico puede no interesarse tanto por las manifestaciones no motoras, como por las motoras. Sin embargo, es conocido que las fluctuaciones no motoras son frecuentes y discapacitantes, destacando la ansiedad, la bradifrenia, la fatiga, la acatisia y la sudoración. En general, son más frecuentes durante el estado OFF pero también pueden manifestarse durante el ON o el estado «pre-ON»<sup>175</sup>.

Se dispone de una batería de escalas de evaluación de estos SNM en la EP. SCOPA diseñada para validar escalas que evalúan cada dominio clínico de la EP y la progresión de la enfermedad anualmente, escala SMN, y la parte I de UPDRS, que en su conjunto muestran una oferta válida, fiable y de amplio espectro, y evalúan las características preferenciales de los síntomas no motores<sup>176</sup>. Sin embargo, estas escalas no son capaces de describir completamente los síntomas no motores y se requiere la aplicación de un diario, aún no disponible, que sea capaz de autoevaluar de forma diaria el amplio espectro de los síntomas no motores y de su gravedad en lugar de confiar en el recuerdo (instrumentos

estáticos). Sin esta herramienta, el perfil completo de los síntomas no motores asociados al impacto en la calidad de vida no podrá ser completamente aclarado por los pacientes con EP y síntomas fluctuantes.

#### Conclusiones y recomendaciones

- Las escalas de evaluación SCOPA, NMSS y MDS-UPDRS-I proporcionan una buena herramienta para la evaluación de una gran variedad de síntomas no motores.
- Estas escalas no describen completamente los síntomas no motores en pacientes con fluctuaciones motoras.
- Sería deseable disponer de diario de recogida de síntomas no motores capaz de autoevaluar su presencia con respecto a las fluctuaciones motoras.

#### Valoración de síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes en la EP avanzada y también pueden presentarse en etapas iniciales de la enfermedad. Suponen una importante pérdida en la calidad de vida del paciente y del cuidador, teniendo interés su evaluación antes y después de haber recibido tratamientos. Los síntomas más frecuentes son la depresión, la apatía, las alucinaciones visuales y los trastornos del control de impulsos. El riesgo de suicidio también ha de ser valorado pero no hay escalas específicas para pacientes con EP.

- *Evaluación de la apatía*: se recomienda la Escala de apatía de Starkstein y el Frontal System Behaviour Scale (FRSBE) que mide apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición<sup>177,178</sup>.
- *Evaluación de la depresión*: presente hasta en un 90% de los pacientes con EP y sin clara relación con la gravedad de los síntomas motores. Puede ser recomendable el HADS<sup>179,180</sup>. Otras escalas validadas son el Inventario de depresión de Beck, la Escala geriátrica de depresión y la Escala de depresión de Montgomery y Asberg<sup>181-183</sup>.
- *Evaluación del trastorno del control de impulsos*: complicación secundaria al tratamiento con medicación dopaminérgica, principalmente agonistas dopaminérgicos y que pueden aparecer hasta en un 14% de los pacientes. Se recomiendan las escalas QUIP<sup>184</sup> y Punding<sup>185</sup>.
- *Evaluación de ideación suicida*: la Columbia suicide rating Scale ha sido validada en la población general<sup>186</sup>. Un estudio ha valorado el riesgo de suicidio en EP mediante la Paykel Scale<sup>187</sup>.

#### Conclusiones y recomendaciones

- Los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes en cualquiera de los estadios de la EP, afectando de forma importante la calidad de vida del paciente y del cuidador.
- En general, son recomendables las escalas mencionadas para Apatía (FRSBE y de Starkstein). Igualmente la escala de depresión de HADS o de Montgomery y Asberg han sido validadas. Por último, para evaluar el trastorno de control de impulsos puede ser utilizada tanto la escala Punding como QUIP.
- Se recomienda para una evaluación del funcionamiento neuropsicológico de un paciente con EP incluir una historia clínica complementaria de un cuidador fiable que de

alguna manera nos pueda orientar hacia una valoración del estado cognitivo o de la existencia de manifestaciones neuropsiquiátricas.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–42.
2. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1993;328:176–83.
3. Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:1013–20.
4. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:1480–90.
5. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009;8:1158–71.
6. Poewe W, Mahrknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(Suppl 4):S28–32.
7. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16:448–58.
8. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56:S1–88.
9. Jankovic JTE, editor. *Parkinson's disease and movement disorder*. Philadelphia: Lippicott Williams Wilkins; 2007.
10. Denny AP, Behari M. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999;165:18–23.
11. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498–508.
12. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20:190–9.
13. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23:837–44.
14. Hamani C, Moro E, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus as a target for deep brain stimulation. *J Neural Transm*. 2011;118:1461–8.
15. Muller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2001;58:259–64.
16. An essay on the shaking palsy by James Parkinson. London: printed by Whittingnam and Rowland, Goswell street; Pater-noster row; 1817.
17. Lees AJ. The Parkinson chimera. *Neurology*. 2009;72:S2–11.
18. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235–45.
19. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72:S12–20.

20. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197–211.
21. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview. *Mov Disord*. 2007;22(Suppl 17):S367–73.
22. Meral H, Aydemir T, Ozer F, Ozturk O, Ozben S, Erol C, et al. Relationship between visual hallucinations and REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:862–7.
23. Vendette M, Gagnon JF, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007;69:1843–9.
24. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011;69:986–96.
25. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004;19:397–405.
26. Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol*. 2007;64:1242–6.
27. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:485–91.
28. Stacy M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2011;121(Suppl 2):9–17.
29. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: A clinico-pathological study. *Brain*. 2007;130:2123–8.
30. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: A clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133:1755–62.
31. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: A population-based study. *Neurology*. 2005;65:1436–41.
32. Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:449–56.
33. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1112–8.
34. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, Santelli L, Ermani M, Battistin L, et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002;23(Suppl 2):S77–8.
35. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: A systematic review. *Arch Neurol*. 2002;59:1724–8.
36. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord*. 2007;22:938–45.
37. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: A prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75:1270–6.
38. Post B, Speelman JD, de Haan RJ. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255:716–22.
39. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:343–8.
40. Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51:722–9.
41. Levy G, Louis ED, Cote L, Perez M, Mejia-Santana H, Andrews H, et al. Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62:467–72.
42. Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis E.D, Alfaro B, Mejia H, et al. Motor impairment in PD: Relationship to incident dementia and age. *Neurology*. 2000;55:539–44.
43. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:968–75.
44. Garcia-Ruiz PJ, Del Val J, Fernandez IM, Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: A 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:1–5.
45. Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. *Mov Disord*. 2010;25:969–78.
46. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56:334–7.
47. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1988;38:1841–4.
48. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease. Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:585–9.
49. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:490–4.
50. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63:167–73.
51. Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2099–104.
52. Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y, Hosokai Y, Hirayama K, et al. Association of olfactory dysfunction and brain. *Metabolism in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 2011;26:621–8.
53. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain*. 2012;135:161–9.
54. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: A descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:572–7.
55. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:3298–307.
56. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66:845–51.
57. Iranzo A, Lomena F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salameo M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperchogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: A prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*. 2010;9:1070–7.
58. Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, Cochen de Cock V, Vidailhet M, Arnulf I. Does clinical rapid eye

- movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2010;257:1154–9.
59. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2007;8:779–83.
  60. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:462–6.
  61. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(Pt 4):733–45.
  62. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003;60:1756–61.
  63. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000;107:59–71.
  64. Goetz CG, Ouyang B, Negrón A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: Ten-year prospective longitudinal study. *Neurology*. 2010;75:1773–9.
  65. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:553–60.
  66. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, Marder K, Hauser A, Cote L, et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1988;45:260–2.
  67. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: A follow-up study. *Neurology*. 1990;40:1222–4.
  68. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127:550–60.
  69. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60:387–92.
  70. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54:1596–602.
  71. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol*. 1992;49:492–7.
  72. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132:2958–69.
  73. Lewis SJ, Barker RA. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci*. 2009;16:620–5.
  74. Marek K, Jennings D, Lasch S, Siderowf A, Tanner C, Simuni T, et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol*. 2011;95:629–35.
  75. Reijnders JS, Ehrh U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:379–82.
  76. Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Blennow K, Zetterberg H, Ballard C, et al. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1080–6.
  77. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:2947–57.
  78. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73:206–12.
  79. Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, Watts A, Lang AE, Oakes D, et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008;65:716–23.
  80. Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: A novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med*. 2010;4:701–12.
  81. Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Jennings D, et al. Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early 'Parkinson's disease'. *Mov Disord*. 2011;26:1864–8.
  82. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009;66:1460–8.
  83. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75:1055–61.
  84. Chiaravalloti A, Stefani A, Tavorozza M, Pierantozzi M, Di Biagio D, Olivola E, et al. Different patterns of cardiac sympathetic denervation in tremor-type compared to akinetic-rigid-type Parkinson's disease: Molecular imaging with 123I-MIBG. *Mol Med Report*. 2012:27.
  85. Dorschner J, Farmakis G, Behnke S, Hellwig D, Schneider S, Fassbender K, et al. Myocardial MIBG scintigraphy may predict the course of motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:372–5.
  86. Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, et al. Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: Correlations with the three main symptoms. *J Neurol Sci*. 1996;136:169–73.
  87. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 1997;41:58–64.
  88. Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, Croisile B, et al. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999;166:141–51.
  89. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, Mak E, Cragg J, Lee CS, et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: A multi-tracer positron emission tomography study. *Brain*. 2009;132:2970–9.
  90. Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Nandhagopal R, Schulzer M, McKenzie J, Ruth TJ, et al. Dopamine turnover increases in asymptomatic LRRK2 mutations carriers. *Mov Disord*. 2010;25:2717–23.
  91. Adams JR, van Netten H, Schulzer M, Mak E, McKenzie J, Strongosky A, et al. PET in LRRK2 mutations: Comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain*. 2005;128:2777–85.
  92. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000;47:493–503.
  93. De la Fuente-Fernandez R, Pal PK, Vingerhoets FJ, Kishore A, Schulzer M, Mak EK, et al. Evidence for impaired presynaptic dopamine function in parkinsonian patients with motor fluctuations. *J Neural Transm*. 2000;107:49–57.
  94. Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Troiano AR, Ruth TJ, Stoessl AJ. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 2007;62:468–74.
  95. Stern MB, Siderowf A. Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord*. 2010;25(Suppl 1):S89–93.



96. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17:867–76.
97. Forjaz MJ, Martinez-Martin P. Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part II, construct and content validity. *Mov Disord.* 2006;21:1892–8.
98. Stebbins GT, Goetz CG, Lang AE, Cubo E. Factor analysis of the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale during the off-state. *Mov Disord.* 1999;14:585–9.
99. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18:738–50.
100. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23:2129–70.
101. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol.* 2010;67:64–70.
102. Martinez-Martin P, Prieto L, Forjaz MJ. Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. *Value Health.* 2006;9:386–93.
103. Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, Patrie JT, Huss DS, Currie LJ, et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord.* 2009;24:224–30.
104. Martinez-Martin P, Forjaz MJ, Cubo E, Frades B, de Pedro Cuesta J. Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Mov Disord.* 2006;21:208–14.
105. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, de Pedro J. The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: International validation study. *Mov Disord.* 2009;24:211–7.
106. Martignoni E, Franchignoni F, Pasetti C, Ferriero G, Picco D. Psychometric properties of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale and of the Short Parkinson's Evaluation Scale. *Neurol Sci.* 2003;24:190–1.
107. Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martinez-Castrillo JC, et al. The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:674–9.
108. Martinez-Martin P, Garcia Urra D, del Ser Quijano T, Balseiro Gomez J, Gomez Utrero E, Pineiro R, et al. A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20:183–94.
109. Serrano-Duenas M, Calero B, Serrano S, Serrano M, Coronel P. Psychometric attributes of the rating scale for gait evaluation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2121–7.
110. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, et al. Clinical gait and balance scale (GABS): Validation and utilization. *J Neurol Sci.* 2004;217:89–99.
111. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;6:165–70.
112. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:655–61.
113. Goetz CG. Rating scales for dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14(Suppl 1):48–53.
114. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbri G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:1131–42.
115. Martinez-Martin P, Tolosa E, Hernandez B, Badia X. Validation of the «QUICK» questionnaire—a tool for diagnosis of “wearing-off” in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:830–6.
116. Hauser RA, Deckers F, Leher P. Parkinson's disease home diary: Further validation and implications for clinical trials. *Mov Disord.* 2004;19:1409–13.
117. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Bonuccelli U, Kraus PH, et al. Activity-based diary for Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:43–50.
118. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, et al. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: Surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17:260–4.
119. Moller JC, Eggert KM, Unger M, Odin P, Chaudhuri KR, Oertel WH. Clinical risk-benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol.* 2008;15(Suppl 2):15–23.
120. Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2011;310:12–6.
121. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D—a generic quality of life measure—is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:67–73.
122. Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Alonso F, Catalan MJ, Ponzal M, Zamarride I. Health-related quality of life evaluation by proxy in Parkinson's disease: approach using PDQ-8 and EuroQoL-5D. *Mov Disord.* 2004;19:312–8.
123. Noyes K, Dick AW, Holloway RG. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: Effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health.* 2006;9:28–38.
124. Reuther M, Spottke EA, Klotsche J, Riedel O, Peter H, Berger K, et al. Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:108–14.
125. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1995;4:241–8.
126. Hernandez Mejia R, Fernandez Lopez JA, Rancano Garcia I, Cueto Espinar A. Quality of life and neurologic diseases. *Neurologia.* 2001;16:30–7.
127. Haggell P, Whalley D, McKenna SP, Lindvall O. Health status measurement in Parkinson's disease: Validity of the PDQ-39 and Nottingham Health Profile. *Mov Disord.* 2003;18:773–83.
128. Martinez-Martin P, Serrano-Duenas M, Forjaz MJ, Serrano MS. Two questionnaires for Parkinson's disease: are the PDQ-39 and PDQL equivalent? *Qual Life Res.* 2007;16:1221–30.
129. Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:241–8.
130. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol.* 1998;245(Suppl 1):S10–4.
131. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Norquist J, Findley L, Hughes K. Cross-cultural evaluation of the Parkinson's Disease Questionnaire: Tests of data quality, score reliability, response rate, and scaling assumptions in the United States, Canada, Japan, Italy, and Spain. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:843–7.
132. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Peto V, Kafantari A, Apostolidou E, Peitsidou E. Assessing quality of life in Parkinson's disease: can a short-form questionnaire be useful? *Mov Disord.* 2004;19:308–12.
133. Luo N, Tan LC, Zhao Y, Lau PN, Au WL, Li SC. Determination of the longitudinal validity and minimally important difference

- of the 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8). *Mov Disord.* 2009;24:183–7.
134. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders: Official journal of the Movement Disorder Society.* 2011;26:2371–80.
  135. Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, Plumb S, Pfeiffer R, Hubble J. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Mov Disord.* 2003;18:637–45.
  136. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:507–10.
  137. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2175–86.
  138. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord.* 2009;24(Suppl 2):S656–64.
  139. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2006;23:693–721.
  140. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007;22:1623–9.
  141. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21:916–23.
  142. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22:1901–11.
  143. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17:10–5.
  144. Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging.* 1997;10:249–58.
  145. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompolti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation—critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:635–46.
  146. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18:685–8.
  147. Marks L, Weinreich J. Drooling in Parkinson's disease: A novel tool for assessment of swallow frequency. *Int J Lang Commun Disord.* 2001;36(Suppl):288–91.
  148. Perez Lloret S, Piran Arce G, Rossi M, Caivano Nemet ML, Salsamendi P, Merello M. Validation of a new scale for the evaluation of sialorrhea in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:107–11.
  149. Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1917–21.
  150. McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins J, Chignell KA, et al. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I. Conceptual foundation and item development. *Dysphagia.* 2000;15:115–21.
  151. McHorney CA, Bricker DE, Robbins J, Kramer AE, Rosenbek JC, Chignell KA. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: II. Item reduction and preliminary scaling. *Dysphagia.* 2000;15:122–33.
  152. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia.* 2002;17:97–114.
  153. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord.* 2004;19:1306–12.
  154. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990;5:280–5.
  155. Lowe AD. Sleep in Parkinson's disease. *J Psychosom Res.* 1998;44:613–7.
  156. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:169–76.
  157. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: A new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:629–35.
  158. Buysse DJ, Reynolds IIIrd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
  159. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep.* 2003;26:1049–54.
  160. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540–5.
  161. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiology.* 1973;10:431–6.
  162. Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:2704–16.
  163. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008;115:409–15.
  164. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
  165. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.* 2004;19:1043–9.
  166. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:93–101.
  167. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment. MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–9.
  168. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:1078–85.
  169. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:1222–8.
  170. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:998–1005.
  171. Martinez-Martin P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study. *Rev Neurol.* 2009;49:393–8.

172. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:1546–50.
173. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Martinez-Corral M, et al. PDD-Short Screen: A brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:440–6.
174. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27:349–56.
175. Buck PO, Trautman H, Clark J. Scales for assessing nonmotor symptom severity changes in Parkinson's disease patients with symptom fluctuations. *Int J Neurosci*. 2010;120:523–30.
176. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2011;26:2169–75.
177. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:134–9.
178. Stout JC, Ready RE, Grace J, Malloy PF, Paulsen JS. Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). *Assessment*. 2003;10:79–85.
179. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277–83.
180. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69–77.
181. Reijnders JS, Lousberg R, Leentjens AF. Assessment of depression in Parkinson's disease: The contribution of somatic symptoms to the clinimetric performance of the Hamilton and Montgomery-Asberg rating scales. *J Psychosom Res*. 2010;68:561–5.
182. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22:2314–24.
183. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: Which scale to use? *Neurology*. 2012;78:998–1006.
184. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1461–7.
185. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1179–81.
186. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial validity and internal consistency findings from three multi-site studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266–77.
187. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:1573–9.