

**CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PORTADORES  
ASINTOMÁTICOS DE LA MUTACIÓN R1441G EN EL GEN LRRK2**

**TESIS DOCTORAL**

**Ainara Estanga Alustiza**

(ainaraestanga@gmail.com)

**Memoria presentada para optar al título de Doctora por la UPV/EHU**

**Departamento de Neurociencias**

**Facultad de Medicina y Odontología**

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

**Directores:**

**José Félix Martí Massó**

**María Cruz Rodríguez Oroz**

**Donostia-San Sebastián 2015**



**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS  
PARA SU PRESENTACION**

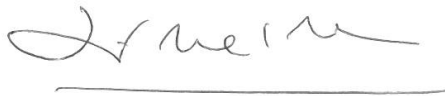
**Dr. José Félix Martí Massó** con N.I.F.39628956-W y **Dra. María Cruz Rodríguez Oroz** con N.I.F. 29145912-J como Directores de la Tesis Doctoral: “Características neuropsicológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2”

realizada en el Programa de Doctorado del Departamento de Neurociencias por el Doctorando Doña. Ainara Estanga Alustiza,

autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia, a 6 de noviembre de 2015

LOS DIRECTORES DE LA TESIS



Fdo.: José Félix Martí Massó



Fdo.: Marí Cruz Rodríguez Oroz



## AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Neurociencias en reunión celebrada el día 11 de noviembre de 2015, ha acordado dar la conformidad a la presentación de la Tesis Doctoral titulada: **“Características neuropsicológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2”** dirigida por el Dr. José Félix Martí Massó y la Dra. María Cruz Rodríguez Oroz y presentada por Doña. Ainara Estanga Alustiza, adscrita al Departamento de Neurociencias

En Leioa, a 11 de noviembre de 2015

EL MIEMBRO DE LA COMISIÓN ACADÉMICA RESPONSABLE DEL  
PROGRAMA DE DOCTORADO



Fdo.: Inmaculada Gerrikagoitia Marina





**AUTORIZACIÓN DEL DEPARTAMENTO**

El Consejo del Departamento de Neurociencias, en reunión celebrada el día 11 de noviembre de 2015 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada:

***“Características neuropsicológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2”***

dirigida por el Dr. José Félix Martí Massó y la Dra. María Cruz Rodríguez Oroz y, presentada por Doña Ainara Estanga Alustiza ante este Departamento.

En Leioa, a 11 de noviembre de 2015

VºBº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Rafael Sarría Aróstegui

SECRETARIA DEPARTAMENTO

Fdo.: Izaskun Elezgarai Gabantxo





**ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA**  
**ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL**

DOCTORANDO/A DON/DÑA. Ainara Estanga Alustiza

TITULO DE LA TESIS: "Características neuropsicológicas de pacientes con Enfermedad de Parkinson y portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2"

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por \_\_\_\_\_ la calificación de:  
*unanimidad ó mayoría*

--

*SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO*

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma):

Castellano

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: \_\_\_\_\_

Dr/a: \_\_\_\_\_

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: \_\_\_\_\_

Dr/a: \_\_\_\_\_

Dr/a: \_\_\_\_\_

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: \_\_\_\_\_



Nire bihotzeko bi mutilei, Hodei eta Enrike,

Nire gurasoei eta anaiari.

Niretzat dena zarete.



## ***AGRADECIMIENTOS***

A través de estas líneas me gustaría agradecer a todas aquellas personas que han contribuido a este trabajo de tesis doctoral, y también a las personas que durante todos estos años han sido parte importante de mi formación y me han acompañado.

A mis directores, el Dr. Jose Félix Martí Massó y la Dra. Mari Cruz Rodríguez-Oroz. Sin vuestra ayuda hubiera sido imposible llegar hasta el final del camino. Jose Félix, gracias por tu apoyo desde el principio, por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto que sólo es una pequeña parte de la enorme labor investigadora que estáis realizando, y por escucharme y ayudarme en todo momento. Mari Cruz, tengo que agradecerle el haber mostrado un carácter crítico en cada una de las revisiones, realizando aportaciones valiosas que han enriquecido el trabajo. Pero sobre todo, gracias por tu implicación y por tus palabras de ánimo cuando las fuerzas empezaban a flaquear.

Al Dr. Javier Ruiz Martínez, primero por haberme dado la oportunidad de colaborar en los estudios de Parkinson, y después, por facilitar el contacto con los pacientes y las familias, y por ayudarme con los datos clínicos de los pacientes. Gracias por tu amabilidad y estar siempre en disposición de ayudar.

La Dra. Ana Gorostidi ha sido la responsable de los análisis genéticos que se han realizado en esta tesis doctoral. Además de ser una excelente investigadora, me has demostrado una gran calidad humana.

Al Dr. Alberto Bergareche debo reconocerle el gran trabajo que ha realizado en el estudio de familiares asintomáticos en todas sus fases, desde la recogida de los datos clínicos hasta la publicación de los resultados. Ha sido un placer trabajar a tu lado.

A todos los que formáis el grupo de investigación de Parkinson, muchísimas gracias por vuestros ánimos, por confiar en mí y darme la oportunidad de ser parte de ese gran equipo con el que he compartido tantas cosas, y que en los últimos años ha ido creciendo con la llegada de Elisabet, Patricia, Belén, Manuel, Haritz (...). Os deseo todo lo mejor de corazón.

Al Onkologikoa por su colaboración en la adquisición de imágenes de DAT-SPECT, y al Dr. Tolosa y a todo su equipo, especialmente al Dr. Francisco Lomeña, por el análisis de las imágenes de DAT-SPECT de los familiares asintomáticos.

No puedo olvidar a Cristina Sarasqueta responsable de la Unidad de Apoyo Metodológico del Instituto Bionostia. Gracias por tu profesionalidad y tu buena disposición para resolver mis dudas de estadística, a veces interminables.

He de reconocer que los años que he pasado en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Donostia y en el Instituto Bionostia han dejado una huella imborrable en mí. Me gustaría expresar la enorme gratitud que le debo al Dr. López de Munain por animarme a realizar el doctorado y ayudarme en los inicios ofreciéndome buenas orientaciones científicas y personales. Quiero agradecer a la Dra. Indakoetxea y al Dr. Moreno todo lo que me enseñaron durante los primeros años. Con ellos, y de la mano de la Dra. Barandiaran, empecé a adentrarme en el maravilloso mundo de la investigación y la Demencia Frontotemporal. Agradezco al Dr. Zabalza y a la Dra. Ruibal el haberme dado la posibilidad de evaluar a sus pacientes. Así mismo, a las administrativas y enfermeras del servicio por facilitarme el acceso a la información y disponer un espacio para las valoraciones, y a Leire y Karmele, por todas las gestiones realizadas con gran eficacia. Y como no, al resto de neurólogos/as y al personal del servicio de Neurología por propiciar un ambiente de trabajo agradable. También quisiera recordar a Inés y Pamela, alumnas de neuropsicología, que siempre estuvieron dispuestas a echar una mano cuando lo necesité. Os deseo, a las dos, muchísima suerte en vuestras carreras.

Un especial agradecimiento a Myriam Barandiaran, con quien inicié mis primeros pasos en la neuropsicología. Me gustaría destacar la labor que ha realizado para poner en marcha la consulta de neuropsicología dentro del servicio de neurología del Hospital Universitario Donostia, y que continúa realizando formando a los nuevos neuropsicólogos/as, y abriendo nuevas líneas de investigación. Siempre has sabido transmitirme fuerza e ilusión. Gracias por todos tus sabios consejos y por estar ahí cuando te he necesitado.

Mi mayor agradecimiento es para todos los pacientes y familiares que han participado en los estudios, y que han acudido todas las veces que les hemos necesitado. Muchísimas gracias por vuestro esfuerzo y vuestra amabilidad. Eskerrik asko, benetan.

Los estudios que se presentan en esta tesis doctoral se han llevado a cabo gracias a la financiación y a las ayudas otorgadas al grupo de investigación de Enfermedades Neurodegenerativas, en la línea de investigación en Parkinson, del Instituto Biodonostia y Hospital Universitario Donostia, y a las ayudas para la contratación concedidas a la doctoranda:

- Premio de Investigación de la Federación Española de Parkinson (II. Edición) por el proyecto “Características neuropsicológicas de los portadores asintomáticos de la mutación R1441G”.
- FIS (PS09/00818) y GV (PI10/02570) por el proyecto “Estudio de síntomas no-motores e integridad de la vía nigroestriatal en portadores asintomáticos de mutaciones en el gen LRRK2: Estudio ASAP”.
- Fundación MJFOX por el proyecto “The Parkinson’s Progresión Markers Initiative (PPMI)”.
- Contrato predoctoral Fundación Ilundain Fundazioa.
- Contrato personal investigador no doctor UPV/EHU (IT735-13).

**Parte de esta tesis ha sido publicada en los siguientes manuscritos:**

**Estanga A**, Rodriguez-Oroz MC, Ruiz-Martínez J, Barandiaran M, Gorostidi A, Bergareche A, Mondragon E, Lopez de Munain A, Marti-Masso JF. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease related to the R1441G mutation in LRRK2. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Oct;20(10):1097-100. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.005. Epub 2014 Jul 30.

Bergareche A, Rodriguez-Oroz MC, **Estanga A**, Gorostidi A, Lopez de Munain A, Castillo-Triviño T, Ruiz-Martínez J, Mondragón E, Gaig C, Lomeña F, Sarasqueta C, Tolosa E, Marti-Masso JF. DaTSCAN and Clinical biomarkers in relatives at genetic risk for LRRK2 R1441G Parkinson's disease. *Mov Disord Journal*. 2015



# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	21
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	23
INTRODUCCIÓN .....	27
1. La Enfermedad de Parkinson: signos motores y síntomas no motores .....	29
1.1. Epidemiología de la EP.....	30
1.2. Etiología de la EP: factores genéticos y ambientales.....	30
1.3. Neuropatología de la EP .....	33
1.4. Fisiopatología de la EP .....	35
1.5. Síntomas no motores de la EP .....	36
2. Características neuropsicológicas de la EP .....	38
2.1. Disfunción cognitiva en la EP.....	39
2.1.1. Deterioro Cognitivo Leve.....	39
2.1.2. Demencia.....	43
2.2. Alteraciones afectivas y neuropsiquiátricas en la EP.....	45
2.2.1. Depresión.....	45
2.2.2. Ansiedad .....	46
2.2.3. Apatía.....	47
2.2.4. Alucinaciones y síntomas psicóticos .....	47
3. Fase Prodrómica de la EP.....	49
3.1. Marcadores clínicos de la fase prodrómica.....	51
3.1.1. Alteración de olfato .....	52
3.1.2. Trastorno de conducta del sueño en fase REM (TCREM) .....	52
3.1.3. Estreñimiento.....	54
3.1.4. Depresión, ansiedad y características de personalidad .....	54
3.1.5. Alteraciones en la función ejecutiva.....	55
3.1.6. Alteraciones motoras sutiles .....	57
3.2. Estudio "in vivo" del sistema dopaminérgico .....	58
4. EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2.....	59
4.1. El gen LRRK2 .....	59
4.2. Prevalencia y penetrancia de la EP asociada a mutaciones en LRRK2 .....	62
4.3. Estudios neuropatológicos .....	63
4.4. Manifestaciones clínicas .....	64
4.5. Características cognitivas.....	66
4.6. Alteraciones afectivas y síntomas neuropsiquiátricos .....	67
4.7. Fase prodrómica en portadores asintomáticos de mutaciones en el gen LRRK2 .....	68
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	71
PLANTEAMIENTO .....	73
HIPÓTESIS .....	74
OBJETIVOS.....	75

MATERIAL Y MÉTODOS .....	77
1. Sujetos de estudio.....	79
1.1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G y G2019S) y EP-i.....	79
1.2. Estudio de caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G .....	82
1.3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G.....	82
2. Evaluación clínica .....	83
2.1. Evaluación Clínica de los Pacientes con EP .....	83
2.2. Evaluación Clínica de los familiares asintomáticos.....	84
3. Evaluación neuropsicológica.....	85
3.1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G y G2019S) y EP-i.....	85
3.2. Estudio de caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G .....	85
3.3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G.....	87
4. Descripción de los test y cuestionario empleados .....	89
5. Valoración de la vía nigro-estriatal mediante DAT-SPECT en los familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G.....	101
6. Estudio genético .....	102
7. Análisis de datos.....	103
RESULTADOS .....	105
1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G Y G2019S) Y EP-i .....	107
1.1. Características demográficas y clínicas de los tres grupos .....	107
1.1.1. Características demográficas .....	107
1.1.2. Características clínicas.....	109
1.2. Comparación de la puntuación total del MOCA entre los tres grupos .....	110
1.2.1. Regresión lineal entre el MOCA total y las variables clínicas y demográficas ..	111
1.3. Comparación de los índices cognitivos y los ítems del test MOCA .....	111
1.3.1. Características demográficas y clínicas de los subgrupos .....	111
1.3.2. Análisis de las subpuntuaciones del MOCA.....	115
2. Caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G .....	118
2.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EP-R1441G y EP-i.....	118
2.2. Ansiedad y depresión.....	119
2.3. Resultados cognitivos .....	119
2.3.1. Diagnóstico clínico del estado cognitivo .....	121
3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G .....	124
3.1. Características clínicas.....	124
3.2. Características neuropsicológicas y motoras .....	125
3.2.1. Evaluación Cognitiva.....	125
3.2.2. Características de personalidad y síntomas neuropsiquiátricos .....	127
3.2.3. Rendimientos en test motores cronometrados .....	128
3.3. Características neuropsicológicas de los portadores-R1441G con síntomas prodrómicos .....	129
3.3.1. Portadores-R1441G con y sin TCREM .....	129
3.3.2. Portadores-R1441G con y sin depresión (DSM-IV).....	130
3.4. Integridad de la vía nigroestriatal valorada mediante DaTSCAN en familiares asintomáticos..	132
3.4.1. Características demográficas y clínicas de los sujetos con estudio DaTSCAN..	132

3.4.2.	Resultados del DaTSCAN en portadores-R1441G y no-portadores.....	133
3.4.3.	Relación entre los valores del DaTSCAN y las variables clínicas .....	135
3.4.4.	Relación entre los valores de DaTSCAN y las variables neuropsicológicas y motoras .....	136
3.4.5.	Regresión lineal múltiple entre los valores del putamen y caudado más bajos en DaTSCAN y las variables clínicas y neuropsicológicas .....	138
DISCUSIÓN.....		141
1.	Características neuropsicológicas de los pacientes con EP-R1441G .....	143
1.1.	Función Cognitiva en la EP-R1441G.....	143
1.2.	Prevalencia de EP-DCL y EP-Demencia en la EP-R1441G.....	145
1.3.	Características sociodemográficas y clínicas relacionadas con los rendimientos en la cognición global y las distintas puntuaciones del test MOCA .....	146
1.4.	Alteraciones afectivas en la EP-R1441G .....	150
1.5.	Limitaciones, fortalezas y líneas futuras en el estudio de la EP-R1441G.....	151
2.	Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G .....	153
2.1.	Rendimientos cognitivos en portadores-R1441G .....	153
2.2.	Rendimientos cognitivos en portadores-R1441G con TCREM.....	156
2.3.	Valores de DAT-SPECT en el estriado y su relación con características clínicas y las pruebas motoras y neuropsicológicas .....	157
2.4.	Limitaciones, fortalezas y líneas futuras en el estudio de la fase prodrómica en portadores R1441G .....	160
CONCLUSIONES .....		163
BIBLIOGRAFIA.....		167
ANEXOS.....		199
1.	Descripción de las escalas motoras y no-motoras utilizadas en los diferentes estudios.....	201
2.	Escalas y test neuropsicológicos .....	205



## **ABREVIATURAS**

ACC: Corteza del cínculo anterior

BDI: *Beck Depression Inventory*

CL: Cuerpos de Lewy

DAT: Transportador presináptico de la Dopamina

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*

EP: Enfermedad de Parkinson

EP-DCL: Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo Leve

EP-Demencia: Enfermedad de Parkinson con Demencia

EP-G2019S: Enfermedad de Parkinson asociada a la mutación G2019S

EP-i: Enfermedad de Parkinson idiopática

EP-R1441G: Enfermedad de Parkinson asociada a la mutación G2019S

FCR: Figura Compleja de Rey

GDS: *Geriatric Depression Scale*

H&Y: Hoehn &Yahr

HAAS: *Honolulu Asia Aging Study*

IC: Intervalo de confianza

IDDD: *The Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia*

LRR: *Leucine Rich Repeat*

LRRK2: *Leucine Rich Repeat Kinase 2*

MADRS: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*

MDS: *Movement Disorders Society*

MMSE: *Mini Mental State Examination*

MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*

NPI: *Neuropsychiatric inventory*

OR: *Odds ratio*

PARS: *Parkinson Associated Risk Study*

PET: Tomografía por emisión de positrones

PRISP: *Prospective Evaluation of Risk Factor for Idiopathic Parkinson's Syndrome*

RAVLT: *Rey's Auditory Verbal Learning Test*

RR: Riesgo relativo

SCL-90-R: *Derogatis Symptoms Checklist-90 items revisado*

SCOPA-Cog: *SCales for Outcomes of Parkinson's disease-cognition*

SMA: Área motora suplementaria

SN: Sustancia negra

SNc: Sustancia negra, *pars compacta*

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón simple

TCI-R: *Temperament and Character Inventory-Revisado*

TCREM: Trastorno de conducta del sueño en fase REM

TMT-A: Trail Making Test parte A

TMT-B: Trail Making Test parte B

TREND: *Tübinger evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration*

UPDRS-III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora

UPDRS-MDS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* modificada por la MDS

UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

VOSP: *The Visual Object and Space Perception Battery*

WAIS-III: *Wechsler Adult Intelligence Scale third edition*

WMS-III: *Wechsler Memory Scale third edition*

## **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

### **TABLAS**

Tabla 1. Síntomas no motores en la EP .....	37
Tabla 2. Recomendaciones específicas para el diagnóstico de EP-DCL nivel I y nivel II MDS .....	41
Tabla 3. Centros participantes de “LRRK2 Cohort Consortium” .....	80
Tabla 4. Listado de pruebas neuropsicológicas según el orden de administración .....	86
Tabla 5. Test neuropsicológico empleados para el diagnóstico clínico del estado cognitivo .....	86
Tabla 6. Listado de pruebas según el orden de administración .....	88
Tabla 7. Características demográficas y clínicas de cada grupo de pacientes con EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2 (G2019S y R1441G) y EP-i .....	108
Tabla 8. Características demográficas y clínicas de los subgrupos EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G.....	113
Tabla 9. Subpuntuaciones del test MOCA en cada grupo .....	116
Tabla 10. Resultados de los modelos lineales generalizados para los ítems del MOCA .....	117
Tabla 11. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EP-R1441G y EP-i .....	118
Tabla 12. Resultados de la valoración neuropsicológica en el grupo EP-R1441G y EP-i .....	120
Tabla 13. Análisis pareado de la asociación entre el estatus genético y la EP-Demencia .....	121
Tabla 14. Características demográficas y clínicas de los sujetos asintomáticos portadores-R1441G y no-portadores .....	124
Tabla 15. Resultados de los test cognitivos en el grupo de portadores-R1441G y no portadores .....	125
Tabla 16. Resultados de la regresión logística y regresión lineal múltiple para la atención SCOPA-COG.....	126

Tabla 17. Resultados de la regresión lineal múltiple entre el test Aritmética WAIS-III y el estatus genético, la edad y los años de escolaridad.....	127
Tabla 18. Resultados de la escala SCL-90-R en portadores-R1441G y no-portadores.....	127
Tabla 19. Resultados de la subescala Búsqueda de Sensaciones Novedosas (TCI-R) en portadores-R1441G y no-portadores .....	128
Tabla 20. Resultados de los test motores cronometrados en portadores-R1441G y no-portadores .....	128
Tabla 21. Características clínicas y demográficas de portadores-R1441G con y sin TCREM.....	129
Tabla 22. Características clínicas y demográficas de portadores-R1441G con y sin depresión.....	131
Tabla 23. Puntuaciones en la escala SCL-90-R de portadores-R1441G con y sin depresión.....	131
Tabla 24. Características demográficas y clínicas de los portadores-R1441G y no-portadores con estudio Dat-Scan .....	132
Tabla 25. Características demográficas y clínicas de los sujetos con y sin estudio DAT-SCAN .....	133
Tabla 26. Resultados de la prueba Dat-Scan en portadores y no-portadores de la mutación R1441G.....	134
Tabla 27. Relación entre las variables demográficas y clínicas y los valores de DAT-SCAN del estriado, caudado y putamen globales y caudado y putamen mas bajo .....	135
Tabla 28. Correlación entre las variables cognitivas y valores DAT-SCAN .....	136
Tabla 29. Correlación entre las escalas de personalidad y los valores DAT-SCAN.....	137
Tabla 30. Correlación entre los test motores cronometrados y los valores del DaTSCAN.....	138
Tabla 31. Resultados de los análisis de regresión múltiple para el putamen y el caudado más bajos .....	139



## FIGURAS

Figura 1. Progresión de la presencia de CL en el cerebro de los pacientes con EP (Braak et al., 2003) .....	34
Figura 2. Representación esquemática del gen LRRK2 y la proteína con las siete mutaciones patogénicas y las dos mutaciones de riesgo asiáticas. (Corti, Lesage, & Brice, 2011) .....	60
Figura 3. Distribución de la muestra con EP del proyecto “LRRK2 Cohort Consortium” .....	81
Figura 4. Tablero Grooved Pegboard Test .....	100
Figura 5. Aparato WPS Electronic Tapping Test .....	100
Figura 6. Puntuación total del MOCA en el grupo EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G .....	110
Figura 7. Porcentaje de alteración de las funciones cognitivas en los pacientes con EP-DCL de cada grupo (EP-i y EP-R1441G).....	122
Figura 8. Número de dominios afectados en los pacientes con EP-DCL en cada grupo.....	122
Figura 9. Porcentaje de alteración de las funciones cognitivas en los pacientes con EP-Demencia de cada grupo (EP-i y EP-R1441G) .....	123



# ***INTRODUCCIÓN***



## **1. La Enfermedad de Parkinson: signos motores y síntomas no motores**

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada clínicamente por la presencia de una serie de alteraciones motoras (temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, trastornos de la marcha y posturales) causadas por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) donde existen inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas conocidas como Cuerpos de Lewy (CL) (Gelb, Oliver, & Gilman, 1999).

El diagnóstico de la EP es clínico y se realiza básicamente por la presencia de los signos motores mencionados y la buena respuesta al tratamiento de reposición dopaminérgica con levodopa (precursor de dopamina) (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Según los criterios de la *Parkinson's Society Brain Bank* del Reino Unido, el diagnóstico de EP se define por la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes: a) rigidez, b) temblor de reposo a 4-6 Hz y c) inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva. Una vez excluidas otras causas de parkinsonismo (fármacos, alteraciones vasculares, etc.), se puede determinar el diagnóstico clínico de EP probable si se cumplen por lo menos tres de los siguientes criterios prospectivos: a) inicio unilateral; b) temblor de reposo; c) progresión de los síntomas; d) asimetría persistente, con mayor afectación del lado de inicio; e) respuesta excelente (mejoría 70-100%) a la levodopa; f) corea moderada a grave inducida por levodopa; g) respuesta a la levodopa durante 5 años o más; h) curso clínico de 10 años o más. No obstante, el diagnóstico definitivo sólo se puede establecer tras el examen anatomopatológico del cerebro del paciente.

Si bien la definición y el diagnóstico de la EP se caracterizan por la presencia de los signos motores cardinales, desde la introducción de los tratamientos con levodopa la evolución de la enfermedad se ha modificado al controlarse mejor los signos motores, y se han descrito síntomas no motores que hasta este momento no eran evidentes (ver apartado 1.5.), ampliando el espectro de características clínicas de la EP. En la actualidad, la EP es considerada una enfermedad que afecta a múltiples sistemas y se manifiesta con una variedad de signos motores y síntomas no motores. Además, los estudios epidemiológicos, genéticos, patológicos, y la investigación básica, junto con los avances técnicos que permiten conocer el grado de lesión

---

dopaminérgica *in vivo*, han contribuido a desarrollar nuevos conceptos, poniendo de manifiesto la necesidad de redefinir aspectos que tienen que ver con la definición y el diagnóstico de la enfermedad. Entre ellos, la inclusión de las formas genéticas en el diagnóstico de la EP y la incorporación de la existencia de una fase prodrómica son de especial relevancia (Berg et al., 2014).

### ***1.1. Epidemiología de la EP***

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de que los datos epidemiológicos varían entre los estudios que se han llevado a cabo en diferentes poblaciones, en todos ellos se ha observado que la prevalencia y la incidencia se ven incrementadas con la edad (Muangpaisan, Mathews, Hori, & Seidel, 2011). La prevalencia estimada se sitúa entre el 1-2% en personas mayores de 65 años y el 4-5% a partir de los 85 años de edad (de Rijk et al., 2000; Nuytemans, Theuns, Cruts, & Van, 2010). La incidencia global de la EP en países desarrollados es de 14/100000 personas-año, mientras que la tasa de incidencia media en el grupo de edad de mayores de 65 años aumenta hasta alcanzar los 160/100000 personas-año (Hirtz et al., 2007).

En España, los estudios en personas mayores de 65 años, indican una prevalencia en torno al 1.5% (Bermejo-Pareja, 2007) y una tasa de incidencia de 187 sujetos por 100.000 personas/año (Benito-Leon et al., 2004). En el País Vasco, concretamente en la Comarca del Bidasoa en Guipúzcoa, pudieron determinar los datos de prevalencia para cada rango de edad (0.4% a los 65-74 años, 4.7% a los 75-84 años, y 2.9% en mayores de 85 años) (Bergareche et al., 2004). Estos datos de prevalencia concuerdan con los valores encontrados en población europea y no europea para los mismos grupos de edad.

### ***1.2. Etiología de la EP: factores genéticos y ambientales***

La EP es una enfermedad multifactorial en la que intervienen, principalmente, la edad, los factores de susceptibilidad genética, los factores ambientales y las complejas interacciones entre genética y ambiente (Kiebertz & Wunderle, 2013).

---

La edad es el factor de riesgo más importante para la aparición de la EP, tal y como ocurre con otras enfermedades neurodegenerativas. En una reciente revisión (Kiebertz & Wunderle, 2013) se concluye que existe una relación causal entre la edad y la EP, y que tanto en hombres como en mujeres, el riesgo de padecer EP aumenta con el incremento de la edad. Se ha observado que la incidencia empieza a aumentar a partir de los 55 años, con un incremento considerable después de los 60 años (Van Den Eeden et al., 2003).

En relación al sexo, se describen diferencias en la predisposición a padecer la enfermedad, siendo la incidencia superior en el sexo masculino con un ratio hombres/mujeres cercano al 1.5 (Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee, & Patrie, 2004; Taylor, Cook, & Counsell, 2007) o incluso de 2:1 (Dluzen & McDermott, 2000; Van Den Eeden et al., 2003). Se han manejado distintas hipótesis para explicar estas diferencias entre hombres y mujeres, como pueden ser los efectos potencialmente protectores del estrógeno o los efectos nocivos de la testosterona, una posible susceptibilidad genética recesiva en el cromosoma X, o las diferencias en el estilo de vida de los hombres que predispondrían a una mayor exposición a los factores de riesgo relacionados con la EP, pero el origen de la asociación entre el sexo y la EP sigue siendo desconocida (Kiebertz & Wunderle, 2013).

El consumo de cafeína y tabaco se ha asociado con menor riesgo de desarrollar la EP. En un meta-análisis (Hernan, Takkouche, Caamano-Isorna, & Gestal-Otero, 2002) donde se analizaron más de 40 estudios de caso-control y cuatro estudios de cohortes, se concluyó que el riesgo de EP es un 60% menor en fumadores de cigarrillos comparados con los que nunca han fumado, y en el caso de consumo de café el riesgo era 30% menor en los que habitualmente tomaban bebidas con cafeína. Además, existía una relación dosis dependiente, tanto para el consumo de café (por cada taza de café consumida al día, se daba una reducción de 10% en el riesgo de padecer EP) como para el consumo de tabaco (a mayor consumo de paquetes de cigarrillos al año, menor riesgo de EP). Esta asociación inversa entre el consumo de cafeína y tabaco y el riesgo de EP, no está clara. Por un lado, puede deberse a un efecto protector de componentes químicos de los cigarrillos y de la cafeína, y por otro lado, puede reflejar una personalidad particular del individuo que adopta este tipo de hábitos, posiblemente en relación

---

a los mecanismos de recompensa endógenos, y que obviamente precede a los signos motores de la enfermedad.

Las evidencias sobre la relación con otros factores ambientales tales como la exposición a pesticidas, la ocupación laboral (generalmente relacionado con la exposición a pesticidas u otros agentes químicos), el ejercicio físico, los traumatismos craneales, los niveles de ácido úrico y la toma continuada de antiinflamatorios no esteroideos son limitadas (Kiebertz & Wunderle, 2013). Se ha identificado que el uso de pesticidas que inhiben la actividad mitocondrial del complejo I y el aumento del estrés oxidativo se relaciona con un mayor riesgo de EP (Tanner et al., 2011). Por otra parte, en un reciente meta-análisis (Jafari, Etminan, Aminzadeh, & Samii, 2013) sobre la relación entre los traumatismos cerebrales y la EP en el que se analizaron 18.344 casos de EP y 79.028 controles de 22 estudios, se demostró que los sujetos con antecedentes de traumatismos cerebrales que habían cursado con pérdida de la consciencia, tenían un mayor riesgo de padecer EP (OR 1.57, 95% IC 1.35-1.83).

El componente genético contribuye de forma significativa en la etiopatogenia de la EP. Los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de EP es mayor en los familiares de pacientes con la enfermedad. Algunos autores señalan que el porcentaje de familiares afectos en los pacientes con EP es superior a las cifras de prevalencia observadas en la población general (30% frente a 1-2%) (De Michele et al., 1996). Si bien los estudios de gemelos homocigóticos no mostraron inicialmente una concordancia para el desarrollo de EP mayor que la de los hermanos no gemelos (Tanner et al., 1999), en un estudio con <sup>18</sup>F-fluorodopa PET (tomografía por emisión de positrones) en gemelos clínicamente discordantes para la EP, se encontró una mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos (Piccini, Burn, Ceravolo, Maraganore, & Brooks, 1999). En los últimos 15 años ha habido un gran avance en el conocimiento de los factores genéticos asociados a la EP (Singleton, Farrer, & Bonifati, 2013). Desde que en 1997 se descubrieran por primera vez las mutaciones en el gen SNCA que codifica la alfa-sinucleína (principal componente de los CL), se han identificado hasta 16 loci relacionados con la EP y, entre ellos, al menos 5 genes causantes de formas monogénicas de EP (SNCA [PARK1/PARK4]), parkina (PARK2), PINK1[PARK6], DJ-1 [PARK7] y LRRK2 [PARK8]) (Polymeropoulos et al., 1997; Kitada et al., 1998; Bonifati et al.,



---

2003; Valente et al., 2004; Paisan-Ruiz et al., 2004). Las mutaciones en el gen SNCA y LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2) se segregan de forma autosómica dominante y las mutaciones restantes de forma autosómica recesiva. Aunque la mayoría de estas mutaciones son poco frecuentes, las mutaciones en LRRK2, particularmente la mutación G2019S, son responsables de alrededor del 10% de los casos de EP familiar (Di Fonzo et al., 2005).

### ***1.3. Neuropatología de la EP***

El proceso patológico de la EP se caracteriza principalmente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la SN (SNc) y por la acumulación progresiva y anormal de alfa-sinucleína hiperfosforilada y otros agregados de proteínas, que en condiciones fisiológicas tienen diversas funciones (proteínas estructurales, chaperonas, asociadas a la sinapsis, a la fosforilación, a la proteólisis mediada por la ubiquitina y al estrés) (Shults, 2006), en forma de inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas (neuritas de Lewy (NL) y cuerpos de Lewy (CL)) (Hughes et al., 1992; Spillantini et al., 1997). Dichas inclusiones se encuentran principalmente en la SNc y otros núcleos troncoencefálicos como el locus coeruleus, el núcleo basalis de Meynert o los núcleos del rafe e incluso en la corteza motora y en el hipotálamo, aunque también se han observado agregados de alfa-sinucleína en otras estructuras cerebrales como el sistema nervioso autónomo o el bulbo olfatorio (Ferrer, 2009).

La presencia de CL en la SNc ha sido considerada como el marcador histopatológico característico de la EP. La descripción anatomopatológica realizada por Braak et al. (2003) en función de la presencia cerebral de los CL y NL ha permitido un estadiaje patológico de la EP (Figura 1). Según estos autores, la aparición de CL sigue una progresión caudo-rostral que es clasificada en seis estadios según la alteración de las siguientes estructuras: I) núcleo motor dorsal del vago, bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, II) núcleos caudales del rafe, núcleo reticular gigantocelular y locus ceruleus, III) núcleo central de la amígdala, núcleos magnocelulares del prosencéfalo y SNc, IV) mesocórtex anteromedial temporal, V) áreas de asociación sensitiva y áreas prefrontales del neocórtex, y VI) áreas primarias de asociación

sensitiva, áreas premotoras, y ocasionalmente, áreas sensoriales primarias y áreas motoras primarias.

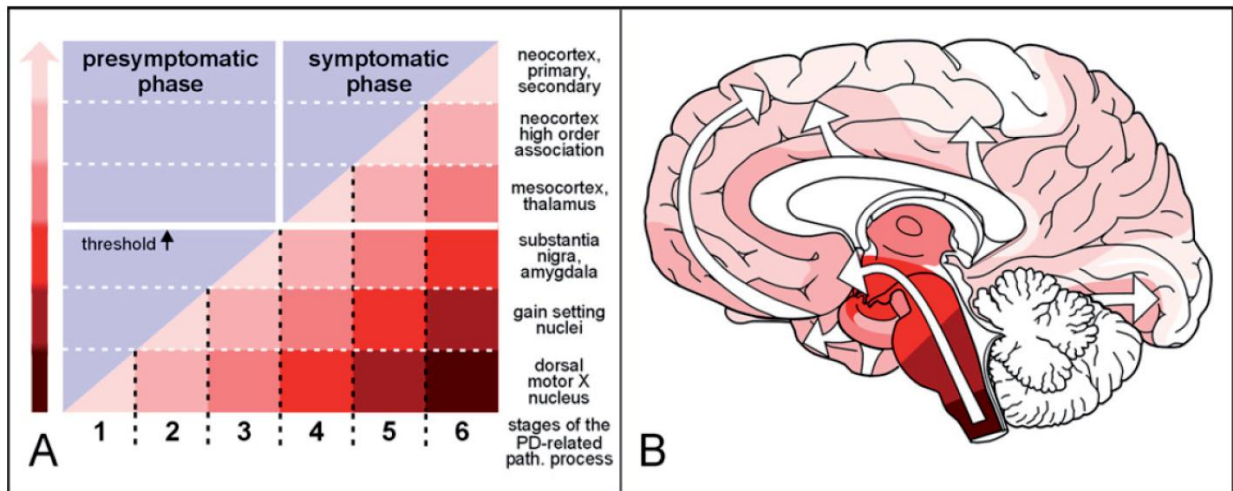


Figura 1. Progresión de la presencia de CL en el cerebro de los pacientes con EP (Braak et al., 2003)

Siguiendo los estadios de Braak et al. (2003), la afectación de las estructuras mencionadas en los dos primeros estadios se correlacionaría clínicamente con manifestaciones no motoras como disautonomía, hiposmia, TCREM, depresión, ansiedad y trastornos del ánimo. A partir del estadio III-IV, es cuando se afectaría la SNc y comenzarían a aparecer los signos motores de la enfermedad. En los últimos estadios (V y VI) se harían evidentes las alteraciones cognitivas y la demencia.

No obstante, este modelo ha recibido críticas, puesto que no se conoce su significado fisiopatológico exacto (McNaught & Jenner, 2001; McNaught, Olanow, Halliwell, Isacson, & Jenner, 2001). En primer lugar, es un estadiaje basado en la presencia de CL y NL pero no en la degeneración neuronal que en muchas estructuras esta disociada de la existencia de estos cuerpos de inclusión. En segundo lugar, la relación entre el depósito de alfa-sinucleína y la disfunción neuronal, y entre los CL y la muerte celular no es del todo clara. De hecho, si los CL tienen un papel causal, protector o neutral en la muerte celular es materia de intenso debate. Además, no siempre existe una correlación entre los estadios de Braak y los síntomas expuestos. Por otra parte, parece que el depósito de alfa-sinucleína por sí mismo no es suficiente para provocar una disfunción. Algunos estudios neuropatológicos realizados en

---

adultos sanos han mostrado que hasta el 30% de los adultos mayores tienen sinucleinopatía en ausencia de sintomatología neurológica clara (Jellinger, 2004; Markesbery, Jicha, Liu, & Schmitt, 2009). Además, todos los pacientes con EP sufren una pérdida neuronal en la SNc, pero no todos tienen CL, especialmente en las formas genéticas, como algunos casos de EP asociada a mutaciones en la parkina (Mori et al., 1998; Hayashi et al., 2000; Farrer et al., 2001; van de Warrenburg et al., 2001) o en el gen LRRK2 (Gilks et al., 2005; Gaig et al., 2007; Marti-Masso et al., 2009).

#### ***1.4. Fisiopatología de la EP***

La pérdida de neuronas en la SNc es responsable de la deficiencia de dopamina en el estriado, estando más afectado el putamen que el núcleo caudado, y en particular, la región dorsal del putamen, que se corresponde con el circuito motor de los ganglios basales, y por tanto interviene en el control de las funciones motoras. Su alteración, por la pérdida de la innervación dopaminérgica, da lugar a los signos motores clásicos de la EP (acinesia/bradicinesia, rigidez y temblor en reposo). Los signos motores aparecen cuando se ha degenerado el 70-80% de las terminales dopaminérgicas estriatales en su porción dorsolateral (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, Jellinger, & Seitelberger, 1973), lo que equivale a la muerte del 50-60% de las neuronas dopaminérgicas de la SNc (Hirsch, Graybiel, & Agid, 1988; Fearnley & Lees, 1991).

La pérdida celular en esta enfermedad afecta también, aunque en menor medida, a neuronas dopaminérgicas que se encuentran fuera del sistema nigroestriado y a neuronas no-dopaminérgicas. Las vías neuronales dopaminérgicas extra-nigroestriatales que se afectan son la vía dopaminérgica mesolímbica y la vía mesocortical que tienen su origen en el área tegmental ventral. La pérdida neuronal dentro de estas vías dopaminérgicas contribuye a las alteraciones del ánimo (vía mesolímbica) y los trastornos cognitivos (vía mesocortical).

La degeneración de otras neuronas catecolaminérgicas no dopaminérgicas participa en la aparición de una serie de características tanto motoras como no motoras. La degeneración noradrenérgica corticolímbica de las vías neuronales ascendentes que se originan en el locus coeruleus, la afectación de los núcleos del rafe (sistema serotoninérgico), y las neuronas

---

septohipocámpicas y de proyección del núcleo basal de Meynert (sistema colinérgico) tienen un papel en los trastornos afectivos, los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo (Rodríguez-Oroz et al., 2009).

Además, pueden estar afectados los sistemas dopaminérgicos fuera del mesencéfalo. Así, las neuronas paratalámicas que se proyectan hacia la médula espinal podrían estar relacionadas con el síndrome de piernas inquietas y las neuronas hipotalámicas podrían ser causantes de alteraciones endocrinas. Las neuronas catecolaminérgicas situadas fuera del sistema nervioso central también pueden degenerar. En concreto las neuronas dopaminérgicas del intestino (plexo mesentérico) y las terminaciones nerviosas noradrenérgicas del corazón (dando lugar a denervación simpática cardíaca). Se asume que estas alteraciones patológicas intervienen en los síntomas disautonómicos, como la hipotensión ortostática neurogénica y los trastornos de la motilidad gastrointestinal.

### **1.5. *Síntomas no motores de la EP***

Los pacientes con EP pueden experimentar una variedad de síntomas no motores que afectan a la función autonómica, las capacidades cognitivas, el estado afectivo, el sueño, y el sistema somato-sensorial (Ziemssen & Reichmann, 2007; Simuni & Sethi, 2008; Wolters, 2009; Hwynn et al., 2011) (ver tabla 1). Estos síntomas no motores presentan una respuesta variable al tratamiento dopaminérgico y tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (Chaudhuri, Yates, & Martinez-Martin, 2005). Algunos, son más frecuentes conforme avanza la enfermedad (por ejemplo, la demencia y los síntomas psicóticos), pero otros, pueden estar presentes desde el inicio de la enfermedad o antes de la aparición del trastorno motor y del diagnóstico de la enfermedad. Otros síntomas no motores, como el trastorno de control de impulsos (hipersexualidad, juego patológico, compras excesivas, atracones de comida y “punding” o conductas estereotipadas sin finalidad), las alucinaciones y los delirios, habitualmente suelen aparecer de forma secundaria al tratamiento farmacológico.

Las alteraciones autonómicas, entre las que destacan el estreñimiento, la sialorrea, la urgencia urinaria y la nicturia, son frecuentes desde las fases iniciales de la enfermedad, pudiendo aparecer en el 46-60% de los pacientes (Kim et al., 2009; Khoo et al., 2013; Duncan

et al., 2014). Concretamente, el estreñimiento es el síntoma autonómico más común de la EP, y puede afectar hasta un 80% de los pacientes (Verbaan et al., 2007). Frecuentemente, este síntoma se presenta de forma temprana e incluso puede preceder en algunos años a los signos motores (Mostile & Jankovic, 2009). La disfunción cardiovascular es uno de los síntomas no motores más debilitantes para el paciente, contribuyendo a una serie de síntomas que van desde mareos e hipotensión ortostática a disnea de esfuerzo y fatiga, y que son más frecuentes conforme avanza la enfermedad (Sung & Nicholas, 2013).

Tabla 1. Síntomas no motores en la EP

<b>Categoría</b>	<b>Sub-categoría</b>	<b>Síntomas</b>
Disfunción autonómica	Gastrointestinal	Estreñimiento Lentitud del vaciamiento gástrico Sialorrea/babeo Incontinencia fecal
	Genitourinaria	Urgencia urinaria Incontinencia urinaria Disfunción sexual
	Cardiovascular	Hipotensión ortostática/mareos Disnea de esfuerzo Fatiga Hipersudoración
Alteraciones cognitivas		Bradifrenia Disfunción ejecutiva Demencia
Trastornos del sueño		Trastorno de conducta de sueño REM (TCREM) Síndrome de piernas inquietas Movimiento periódicos de miembros Somnolencia diurna Insomnio
Trastornos afectivos y conductuales		Depresión Ansiedad Apatía
Dolor		Parestesias Dolor de miembros Dolor articular Dolor visceral
Alteraciones sensoriales	Olfato	Hiposmia
	Visuales	Percepción del color, fotofobia, lagrimeo, sequedad ocular, ojo rojo y dolor ocular

(Adaptación de Sung y Nicholas, 2013)

Los trastornos del sueño que se asocian típicamente a la EP son el TCREM, el síndrome de piernas inquietas, los movimientos periódicos de miembros, el insomnio y la somnolencia diurna (Stocchi, Barbato, Nordera, Berardelli, & Ruggieri, 1998). Pueden aparecer precozmente en el curso de la enfermedad, pero son también característicos de fases avanzadas. Según un estudio internacional, el 37% de los pacientes con EP refieren algún trastorno del sueño (Martinez-Martin et al., 2007). El TCREM puede incluso anteceder en años la aparición de los signos motores (Monderer & Thorpy, 2009; Postuma & Montplaisir, 2009). El TCREM se caracteriza por la falta de atonía durante la fase REM del sueño, presentando el paciente somniloquios durante los que realiza actos motores y vocalizaciones, llegando incluso a gritar según el contenido del sueño (Schenck, Bundlie, Patterson, & Mahowald, 1987).

La hiposmia es uno de los síntomas no motores característicos entre los pacientes con EP, con una prevalencia que puede llegar hasta el 80-90% (Doty, Deems, & Stellar, 1988; Hawkes, Shephard, & Daniel, 1997). La alteración de olfato puede estar presente desde las primeras fases de la enfermedad, incluso en pacientes no tratados (Doty, Stern, Pfeiffer, Gollomp, & Hurtig, 1992; Tissingh et al., 2001), presentando dificultades en la capacidad para detectar, identificar y discriminar olores (Doty et al., 1992).

Las alteraciones cognitivas, que incluyen el deterioro cognitivo leve y la demencia, y los trastornos afectivos, conductuales y psicóticos serán descritos con detalle en el siguiente apartado, dado que son el tema central de esta Tesis Doctoral.

## ***2. Características neuropsicológicas de la EP***

Las alteraciones cognitivas, aunque poco estudiadas durante largo tiempo, son actualmente reconocidas como uno de los síntomas no motores más importantes de la EP. Los déficits cognitivos en la EP pueden presentarse tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad, en forma de alteraciones cognitivas sutiles, deterioro cognitivo leve (EP-DCL) o demencia (EP-Demencia); ésta última más frecuente en las fases avanzadas de la enfermedad. Entre los trastornos afectivos y psicóticos más destacados de la EP, se encuentran la depresión, la apatía, la ansiedad y las alucinaciones.

## **2.1. *Disfunción cognitiva en la EP***

En un estudio epidemiológico poblacional se observó que el 36% de los pacientes con EP *de novo* tenían algún tipo de alteración cognitiva (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004). En trabajos posteriores se ha podido evidenciar que los pacientes con EP inicial tienen un desempeño por debajo de los rangos de la normalidad en la mayoría de medidas neuropsicológicas, pero especialmente en las tareas de atención, velocidad psicomotora, memoria episódica, función ejecutiva y fluencias categoriales (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Elgh et al., 2009). Además, se ha descrito que la presencia de deterioro cognitivo se duplica en los pacientes *de novo* respecto a controles (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes, & Alves, 2009). La disfunción cognitiva, además de estar más extendida de lo que se pensaba en las fases iniciales de la enfermedad, no sólo se limita a la función ejecutiva, más relacionada desde el punto de vista fisiológico con la función dopaminérgica, sino que se ven afectadas también la atención, la velocidad psicomotora, la memoria o la función visuoespacial (Aarsland et al., 2009). Es más, otras funciones como la toma de decisiones (Perretta, Pari, & Beninger, 2005; Kobayakawa, Koyama, Mimura, & Kawamura, 2008) o el reconocimiento de emociones (Sprengelmeyer et al., 2003) también pueden verse alteradas en las fases tempranas de la enfermedad.

### **2.1.1. *Deterioro Cognitivo Leve***

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) fue definido por primera vez en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, como una entidad diagnóstica para identificar a aquellos sujetos con alteraciones cognitivas incipientes pero anormales, que representan un estado cognitivo intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen, 2004). Así, el DCL se define como la existencia de un deterioro cognitivo superior al esperable para la edad y nivel educativo del paciente sin que exista repercusión en sus actividades de la vida diaria. Posteriormente, este concepto se ha aplicado a otras enfermedades que también asocian demencia, como es la EP, como una fase de transición entre el estado cognitivo normal y la demencia (Caviness et al., 2007).

---

Se han propuesto distintos criterios para el diagnóstico de DCL en la población general y en la EP, teniendo en cuenta la preocupación del paciente o el informador respecto a un cambio en la cognición en comparación con el estado previo del paciente, y distinguiendo entre diferentes subtipos, dependiendo de si la memoria se encuentra alterada o no (amnésico o no-amnésico) y del número de dominios afectados (uni-dominio o multi-dominio) (Winblad et al., 2004; Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Caviness et al., 2007; Fischer et al., 2007; Aarsland et al., 2010; Albert et al., 2011). Sin embargo, desde el 2012 se dispone de unos criterios diagnósticos específicos para DCL en la EP (Litvan et al., 2012) que fueron consensuados por un grupo de estudio designado por la MDS (*Movement Disorders Society Task Force*) para este fin. Según los criterios de la MDS, la EP-DCL se define por la existencia de un declive cognitivo insidioso causado por la propia enfermedad, que es referido por el propio paciente, el informador, u observado por el clínico, y que es detectado en la evaluación neuropsicológica, pero no llega a interferir de forma significativa en las actividades de la vida diaria del paciente (Litvan et al., 2012). Esta guía establece recomendaciones específicas de nivel I (evaluación abreviada) y nivel II (evaluación completa) para el diagnóstico de EP-DCL, en función de los métodos de evaluación, nivel de certeza de diagnóstico y el grado de caracterización de los déficits cognitivos (ver tabla 2). Así, los criterios del nivel II permiten clasificar en diferentes subtipos de EP-DCL según el número de dominios afectados (uni-dominio y multi-dominio) y el tipo de dominio cognitivo afectado (atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, lenguaje, memoria, función visuoespacial). A diferencia de los criterios previos, se recomienda especificar el dominio cognitivo afectado en lugar de usar la terminología amnésico o no-amnésico, por lo que se pueden estudiar potenciales diferencias entre los distintos subtipos (Litvan et al., 2012). Por otro lado, el uso de dos tests por dominio cognitivo en los criterios de nivel II, permite estudiar todas las funciones cognitivas equitativamente (Litvan et al., 2012).



Tabla 2. Recomendaciones específicas para el diagnóstico de EP-DCL nivel I y nivel II MDS

---

A. Nivel I
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteración en un test de cribado de la capacidad cognitiva global validado en pacientes con EP ó</li><li>• Rendimientos alterados en al menos dos tests, cuando se usa una batería neuropsicológica reducida (esto es, la batería está formada por menos de dos test en cada dominio cognitivo, o se evalúan menos de cinco dominios cognitivos)</li></ul>
B. Nivel II
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación neuropsicológica que incluye dos tests en cada uno de los cinco dominios evaluados (esto es, atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, memoria, lenguaje y función visuoespacial)</li><li>• Alteración en al menos dos tests neuropsicológicos, o bien dos test de un mismo dominio, o bien un test alterado en dos dominios diferentes.</li><li>• La alteración en los tests neuropsicológicos se define como:<ul style="list-style-type: none"><li>- Rendimiento por debajo de 1 a 2 DS respecto a datos normativos apropiados para la población.</li><li>- Declive significativo que se pueda objetivar en valoraciones neuropsicológicas consecutivas en el tiempo.</li><li>- Declive significativo respecto a los rendimientos neuropsicológicos premórbidos.</li></ul></li></ul>

---

(adaptación de Litvan et al., 2012)

---

En cuanto a la prevalencia de DCL en la EP, el meta-análisis realizado por el grupo de estudio de EP-DCL de la MDS previo a la publicación de los criterios diagnósticos, indicaba que el 30% de los pacientes con EP presentaban DCL (Litvan et al., 2011), siendo el dominio ejecutivo el más afectado. Sin embargo, los porcentajes de prevalencia e incidencia de DCL variaban de un estudio a otro, bien por la heterogeneidad de la enfermedad o por las diferencias en los test, el tipo de estudio, o las poblaciones estudiadas desde el punto de vista cognitivo. En el estudio CamPAING observaron que a los 3,5 años del inicio de la enfermedad un 57% de

---

los pacientes cumplía criterios de DCL (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). En el trabajo de Caviness et al. (2007), el 21% de los pacientes fue diagnosticado de DCL, siendo la función ejecutiva el dominio cognitivo más afectado (33%) seguido por la función mnésica (22%). En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 1346 pacientes (Aarsland et al., 2010), observaron una prevalencia de EP-DCL del 25.8%, entre los cuales, el 11.3% fueron clasificados como DCL no-amnésico de único-dominio, el 8.9% amnésico de único-dominio, el 4.8% amnésico de múltiple-dominio y el 1.3% no-amnésico de múltiple dominio. Además, en este estudio encontraron que la memoria era la función cognitiva que se afectaba con mayor frecuencia (13.3%), seguido de la función visuoespacial (11%) y la función ejecutiva y atencional (10.1%) (Aarsland et al., 2010).

Como se ha mencionado, los criterios y métodos de evaluación que se han usado anteriormente para diagnosticar DCL en la EP han sido muy variables y han podido interferir en los resultados obtenidos. El porcentaje de pacientes con EP-DCL en una misma cohorte puede ser del 14% o del 89% dependiendo de si se usan criterios diagnósticos más estrictos (dos puntuaciones por debajo de 2 DS por dominio cognitivo) o más permisivos (una puntuación por debajo de 1 DS por dominio cognitivo) (Dalrymple-Alford et al., 2011). En este mismo estudio (Dalrymple-Alford et al., 2011) evaluaron diferentes criterios para el diagnóstico de EP-DCL, y propusieron que los criterios más equilibrados, en cuanto a la sensibilidad y la especificidad, eran aquellos que requerían tener al menos 2 test alterados con puntuaciones inferiores a 1,5DS en un único dominio o 1 test alterado (-1.5DS) en varios dominios cognitivos. Empleando estos criterios, la prevalencia de EP-DCL se situaba en torno al 30%-37% (Dalrymple-Alford et al., 2011). En el estudio ICICLE-PD (Yarnall et al., 2014), usando los criterios diagnósticos de la MDS para DCL, observaron una prevalencia del 42.5% en pacientes con EP *de novo*, y la memoria fue la función que se afectaba con mayor frecuencia. En un trabajo similar (Broeders et al., 2013), usando estos mismos criterios en pacientes con EP *de novo*, identificaron un 35% de EP-DCL en la visita basal y un 50% a los 5 años de seguimiento, donde la mayoría fueron clasificados como múltiple-dominio desde la primera visita. Además, observaron que estos criterios eran fáciles de aplicar y tenían una buena fiabilidad inter-observador ( $\kappa=0.91$ ) e intra-observador (0.85-0.96).

### 2.1.2. Demencia

La demencia se define como un deterioro en el funcionamiento cognitivo que impide desarrollar de forma autónoma las actividades de la vida diaria e interfiere en el contexto personal, laboral, familiar y social de la persona que la sufre. Actualmente, se dispone de criterios específicos para el diagnóstico de la demencia en la EP desarrollados por un grupo de trabajo de la MDS (Emre et al., 2007). Según estos criterios diagnósticos, existen dos niveles dependiendo del escenario clínico, el tiempo disponible y los conocimientos del evaluador (Dubois et al., 2007). En el nivel I está dirigido a los clínicos que no están especialmente entrenados en la evaluación neuropsicológica y permite realizar el cribado de demencia mediante un conjunto de pruebas más reducido, fácil, y rápido de administrar. El nivel II de valoración sirve para confirmar el diagnóstico y obtener información más detallada sobre el patrón de alteraciones cognitivas y la gravedad de la demencia. No obstante, es habitual encontrar estudios que han empleado otros criterios diagnósticos para la EP-Demencia como los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) o de la Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la Salud (CIE-10), junto con la administración del Mini Mental State Examination (MMSE), sobre todo en los estudios realizados con anterioridad a los criterios de la MDS.

La demencia, aparece sobre todo, en las fases avanzadas de la enfermedad, afectando a distintas funciones cognitivas y frecuentemente acompañada por alteraciones afectivas, conductuales y psiquiátricas como la depresión, la ansiedad, la apatía, las alucinaciones y los delirios (Emre et al., 2007). Las características neuropsicológicas de la demencia asociada a la EP son similares a la demencia por Cuerpos de Lewy e incluyen alteraciones que afectan principalmente a la memoria de reconocimiento, la atención y la función visuoperceptiva/visuoespacial, además de la disfunción ejecutiva y las alteraciones en la fluencia verbal (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Kehagia, Barker, & Robbins, 2013); pero a diferencia de la demencia por Cuerpos de Lewy, es más habitual que aparezcan años después del inicio de los signos motores. Tradicionalmente, el sustrato neuropatológico de la demencia se ha relacionado con la degeneración de núcleos catecolaminérgicos subcorticales (núcleo basal de Meynert y locus coeruleus además de la propia SNc) y la extensión del proceso patológico con la presencia de CL en el sistema límbico (amígdala e hipocampo) y el neocortex

---

(corteza asociativa frontal, lóbulos temporal y parietal), en estadios más avanzados de Braak, junto a la coexistencia de patología tipo Alzheimer y patología vascular (Masliah et al., 2001; Jellinger, Seppi, Wenning, & Poewe, 2002; Irwin et al., 2012; Halliday, Leverenz, Schneider, & Adler, 2014). No obstante, los procesos patofisiológicos subyacentes a la EP-Demencia son complejos y en él intervienen diversos factores neuropatológicos y genéticos que contribuyen a la heterogeneidad de síntomas clínicos y hallazgos patológicos (Gratwicke, Jahanshahi, & Foltynie, 2015).

Según los datos de una revisión (Aarsland & Kurz, 2010), los estudios poblacionales ponen de manifiesto que la prevalencia de la demencia en la EP es cercana al 30-40% y la incidencia es 4-6 veces mayor que en los controles (Hobson & Meara, 2004; Athey, Porter, & Walker, 2005; de Lau, Schipper, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2005; Aarsland, Zaccai, & Brayne, 2005). El tiempo de evolución de la enfermedad influye en la probabilidad de que aparezca la demencia en los pacientes con EP (Aarsland et al., 2005). Los estudios longitudinales han permitido conocer que la prevalencia acumulada es del 46-48% a los 10-15 años de duración de la enfermedad (Hely, Morris, Reid, & Trafficante, 2005; Williams-Gray et al., 2013), llegando al 80% a los 20 años de enfermedad (Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008). Algunos estudios con un seguimiento de 8-12 años en pacientes con edades más avanzadas (64-75 años) y varios años de evolución en el inicio del estudio, muestran una cifras de prevalencia más elevadas (60-78.2%) (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003; Buter et al., 2008).

En cuanto a los factores que mejor predicen la futura conversión a demencia, se encuentran la edad, principalmente en pacientes mayores de 70 años (Williams-Gray et al., 2009; Reid, Hely, Morris, Loy, & Halliday, 2011), la alteración motora que cursa con inestabilidad postural y trastorno de la marcha (Williams-Gray et al., 2009), el fenotipo motor rígido-acinético (Aarsland et al., 2003), las alucinaciones (Aarsland et al., 2003), la alteración cognitiva “cortical posterior” (fluencia semántica y copia de pentágonos) y el genotipo MAPT (H1/H1) (Williams-Gray et al., 2009; Williams-Gray et al., 2013).

## **2.2. Alteraciones afectivas y neuropsiquiátricas en la EP**

Los trastornos afectivos más característicos en la EP son la depresión, la ansiedad, la apatía y los síntomas psicóticos, y es frecuente encontrar alguno de estos síntomas en más del 60% de los pacientes (Aarsland & Karlsen, 1999; Gallagher & Schrag, 2012). Además, la frecuencia y la gravedad de estas alteraciones, principalmente las alucinaciones y la apatía (Bronnick, Aarsland, & Larsen, 2005), aumenta en los pacientes con EP que sufren alteraciones cognitivas y demencia. En un estudio con paciente con EP-Demencia, el 89% de los pacientes tenía al menos una alteración neuropsiquiátrica en el cuestionario *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), y entre ellos, en un 60%, estos síntomas representaban alteraciones clínicamente significativas (Aarsland et al., 2007).

### **2.2.1. Depresión**

Los síntomas depresivos se encuentran entre los síntomas neuropsiquiátricos más comunes de la EP (Weintraub, Moberg, Duda, Katz, & Stern, 2003). Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes sufren este trastorno (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008), pero la prevalencia de la depresión varía en función de los estudios, con un rango que varía entre un 2.7% hasta más del 90%, dependiendo de los criterios diagnósticos y los métodos de evaluación. Según datos de una revisión sistemática (Reijnders et al., 2008) la prevalencia media de un trastorno depresivo mayor sería del 17%, de la depresión menor del 22% y de la distimia del 13% en los pacientes con EP.

Los síntomas depresivos son habituales en otras enfermedades y en personas mayores sanas, pero los estudios que se han realizado en diferentes poblaciones indican que la depresión en la EP es más frecuente que en individuos sanos y en pacientes con otras enfermedades crónicas e incapacitantes (Nilsson, Kessing, Sorensen, Andersen, & Bolwig, 2002). Las características clínicas de la depresión en la EP son las típicas que se encuentran en el trastorno depresivo mayor: estado anímico bajo y anhedonia. La presencia de otros síntomas puede ser más variables, pero la mayoría, como la falta de apetito, dificultades relacionadas con el sueño, cambio de peso, pérdida del interés sexual, lentitud, dificultad en recordar cosas y pérdida de energía, son síntomas que se solapan con la propia sintomatología de la EP,

---

haciendo difícil el diagnóstico de depresión en la EP (Aarsland, Marsh, & Schrag, 2009). Por otra parte, y a diferencia de lo que ocurre en la depresión primaria, ciertos síntomas como la disforia y la irritabilidad, la falta de concentración o las alteraciones en el sueño son más frecuentes en la EP con depresión. Por el contrario, los sentimientos de culpa, inutilidad y la ideación suicida se dan con menor frecuencia (Lemke et al., 2004; Ehrt, Bronnick, Leentjens, Larsen, & Aarsland, 2006). Las evidencias actuales apuntan a que su origen tiene relación con una base neuropatológica primaria relacionada con la propia enfermedad de EP, que probablemente incluye alteraciones patofisiológicas de mecanismos dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos, y que no se trata de un estado reactivo secundario a la situación de enfermedad (Lemke et al., 2004; Ravina et al., 2009; Aarsland et al., 2009).

### ***2.2.2. Ansiedad***

Los trastornos de ansiedad en la EP tienen una prevalencia del 20% al 40% (Walsh & Bennett, 2001; Shulman, Taback, Bean, & Weiner, 2001; Martinez-Martin et al., 2007; Riedel et al., 2010) y comprenden el trastorno generalizado de ansiedad, los ataques de pánico y la fobia social, siendo el primero el más frecuente (34%) (Leentjens et al., 2011a). El trastorno generalizado de ansiedad se caracteriza por una preocupación excesiva e incontrolada, acompañada por síntomas fisiológicos como la tensión muscular. Con frecuencia, estos síntomas aparecen junto con las fluctuaciones no motoras, especialmente durante los periodos de bajo tono dopaminérgico (“off”) (Weintraub & Burn, 2011; Burn et al., 2012). Igual que en otras patologías y en población normal, la ansiedad en la EP se encuentra fuertemente relacionada con los síntomas depresivos (Starkstein et al., 2014). Se ha observado que la prevalencia de ansiedad en la EP es mayor que en otras enfermedades de características similares (Burn et al., 2012). Tal y como ocurre con la depresión, es complicado determinar el sustrato patofisiológico de la ansiedad en la EP, pero se considera que estaría relacionado con alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico), en lugar de representar una situación reactiva a la enfermedad (Aarsland et al., 2009).

### **2.2.3. Apatía**

La apatía se define como una disminución en la motivación y la capacidad de iniciación para llevar a cabo conductas dirigidas a una meta y es habitual en diferentes enfermedades neurodegenerativas como la demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con Cuerpos de Lewy y la EP (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006; Starkstein et al., 2009). La apatía habitualmente se acompaña de una ausencia de la conciencia de éste déficit, y por ello suele ser el cuidador quien pone sobre aviso al clínico y no el propio paciente. Durante mucho tiempo, la apatía ha sido asociada a la depresión. Sin embargo, se ha demostrado que la apatía puede aparecer en ausencia de depresión en la EP. Los síntomas de apatía en ausencia de depresión aparecen entre el 4% y el 30% (14% de prevalencia media) de los pacientes con EP (Kirsch-Darrow et al., 2006; Dujardin et al., 2007; Aarsland et al., 2009). Por otra parte, la apatía ha sido asociada a la demencia en la EP, hasta en un 50%-60% de los pacientes (Aarsland & Karlsen, 1999; Aarsland et al., 2007; Starkstein et al., 2009), no obstante algunos autores demuestran que la apatía puede darse en ausencia de demencia (Dujardin et al., 2007; Starkstein & Leentjens, 2008). Además, la apatía ha sido relacionada con el trastorno de control de impulsos. Ambos síntomas son la cara opuesta de la conducta motivacional y los estudios de imagen sugieren que estarían relacionados con la hipo e hiper estimulación dopaminérgica de un mismo sustrato patológico (Sierra et al., 2015). Así, los síntomas de apatía en la EP estarían asociados con los déficits en la inervación dopaminérgica de la vías mesolímbicas y mesocorticales (Pagonabarraga, Kulisevsky, Strafella, & Krack, 2015).

### **2.2.4. Alucinaciones y síntomas psicóticos**

A diferencia de los anteriores, estos síntomas aparecen frecuentemente como efecto secundario de la toma de fármacos dopaminérgicos, habitualmente en fases avanzadas de la enfermedad. Afectan a más del 60% de los pacientes con EP (Ravina et al., 2007; Forsaa et al., 2010; Fenelon & Alves, 2010), aunque no se conoce bien cuál es su prevalencia. Recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos para psicosis en la EP NINDS-NIMH “Diagnostic Criteria for Psychosis in PD” (Ravina et al., 2007) que pueden ayudar a definir la epidemiología de estos síntomas (Emre et al., 2007).

---

Las alucinaciones visuales son el síntoma psicótico más habitual en la EP. La intensidad de las mismas puede variar desde las ilusiones visuales relacionadas con alteraciones en la percepción, hasta las alucinaciones visuales bien formadas que habitualmente consisten en alteraciones en la percepción de objetos o personas. El paciente percibe que los objetos, cortinas o bolsas se mueven (alucinaciones de pasaje), o experimenta sensaciones de presencia (cree que alguien pasa a su lado o le tocan el hombro). En las alucinaciones visuales bien formadas, el paciente ve personas, animales u objetos que en realidad no están. Las alucinaciones en otras modalidades sensoriales (auditivas, táctiles u olfatorias) también pueden ocurrir, pero son menos frecuentes (Fenelon & Alves, 2010; Fenelon, Soulas, Zenasni, & Cleret de, 2010). Las alucinaciones visuales tienden a producirse de forma intermitente, ya sea al final del día o en condiciones de poca luz y puede durar de segundos a varios minutos. La frecuencia también puede variar, apareciendo sólo ocasionalmente o varias veces por semana, pero en estadios más avanzados, pueden producirse hasta varias veces al día. La crítica del paciente con EP sobre la naturaleza de las alucinaciones y las ilusiones visuales suele estar preservada, a diferencia de los pacientes psicóticos.

La prevalencia de las alucinaciones visuales complejas están presentes entre el 7% y el 25% de los pacientes con EP, pero en los pacientes con EP-Demencia este porcentaje puede llegar a ser hasta del 41%-87% (Aarsland & Karlsen, 1999; Fenelon & Alves, 2010). Entre los factores de riesgo relacionados con las alucinaciones visuales se encuentra el deterioro cognitivo (Factor et al., 2003). A su vez, la presencia de alucinaciones visuales es un factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Bronnick, Emre, Tekin, Haugen, & Aarsland, 2011). Otros factores que aumentan el riesgo de sufrir alucinaciones visuales son la duración de la enfermedad (Fenelon, Mahieux, Huon, & Ziegler, 2000; de Maindreville, Fenelon, & Mahieux, 2005), la gravedad de la enfermedad (Pacchetti et al., 2005), una edad de inicio más avanzada (Forsaa et al., 2010), la depresión y el TCREM (Pacchetti et al., 2005). Los procesos neuropatológicos que intervienen en las alucinaciones visuales en la EP son complejos y se sugiere que dependen de diferentes sistemas de neurotransmisión además del sistema dopaminérgico (Ueda, Koyama, & Okubo, 2010; Hepp et al., 2013).



### ***3. Fase Prodrómica de la EP***

Los estudios clínicos, epidemiológicos, neuropatológicos y de neuroimagen sugieren que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNc en la EP podría anteceder aproximadamente en unos 4 ó 6 años al desarrollo de los signos motores clásicos (Tolosa, Gaig, Santamaria, & Compta, 2009). Se estima que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNc es cercana al 50% en el momento en que se detectan los primeros signos motores de la enfermedad (Fearnley & Lees, 1991). Las evidencias acumuladas en los últimos años sugieren que ciertos síntomas no motores como la pérdida de olfato, la disfunción autonómica, las alteraciones de sueño, las alteraciones cognitivas y conductuales, y algunas alteraciones motoras sutiles pueden anteceder al diagnóstico de la EP (Stern & Siderowf, 2010; Berg et al., 2013b; Berg et al., 2014). La hipótesis de que éstos síntomas no motores preceden a los signos motores sería compatible con los estadios propuestos por Braak et al., (2003), según los cuales, éstos síntomas no motores serían el resultado de la alteración caudo-rostral de estructuras no-dopaminérgicas del sistema nervioso central a través del depósito de NL y CL en los distintos núcleos troncoencefálicos, que pueden ocurrir antes de que la SNc se vea comprometida. Además, los signos motores sutiles y la alteración en la función ejecutiva estarían relacionados con la disfunción dopaminérgica nigroestriatal y la alteración de las vías fronto-estriatales. Aunque existe cierta controversia sobre el nombre de esta fase patológica-clínica que antecede a las manifestaciones motoras cardinales de la EP y por ende al diagnóstico, un término muy extendido ha sido fase prodrómica, y es el que se empleara en este trabajo de tesis doctoral para referirnos a este periodo.

Según los resultados de los estudios poblacionales, los síntomas clínicos y las características conductuales que pueden aparecer en la fase prodrómica de la EP tienen una sensibilidad y especificidad variable, y a menudo, también están presentes en el envejecimiento “normal” o como pródromo de otras enfermedades neurodegenerativas (Doty, 2009; Lang, 2011). Las técnicas de imagen para medir la integridad del sistema dopaminérgico pueden ser útiles para detectar la fase prodrómica de la EP, pero desgraciadamente, estas pruebas son excesivamente costosas y complejas como para ser aplicadas de manera generalizada en una población de individuos sanos y su valor predictivo positivo no es bien conocido (Marek &

---

Jennings, 2009). Además, el tiempo que puede transcurrir entre la aparición de los diferentes síntomas prodrómicos y el diagnóstico de EP con signos motores definidos no es bien conocido (Berg & Poewe, 2012). No obstante, los resultados de algunos estudios poblacionales como el HAAS (Honolulu Asia Aging Study), y de otros más específicos que evalúan factores de riesgo para la EP, como el PRISP (Prospective Evaluation of Risk Factor for Idiopathic Parkinson's Syndrome), han permitido observar que la combinación de diferentes marcadores aumenta el valor predictivo positivo comparado con la utilización de un único marcador prodrómico (Berg, Marek, Ross, & Poewe, 2012). Al mismo tiempo, es necesario encontrar marcadores que no tengan un coste elevado y que sean rápidos y fáciles de administrar. Por último, los estudios en sujetos con un riesgo elevado de desarrollar EP podrían ayudar a entender mejor la fase prodrómica de la enfermedad y planificar ensayos clínicos que pongan a prueba tratamientos de neuroprotección que modifiquen el curso de la enfermedad.

En este contexto, varios autores proponen utilizar una metodología multi-fásica para el screening de sujetos que progresaran a EP, teniendo en cuenta datos genéticos, síntomas clínicos y marcadores de neuroimagen (Berendse & Ponsen, 2009; Siderowf & Lang, 2012; Berg et al., 2013a). Los marcadores clínicos y genéticos, preferiblemente de manera combinada, podrían ser útiles para realizar un primer cribado de los sujetos con alto-riesgo de padecer EP, y en un segundo paso, se emplearían técnicas de imagen junto con otros marcadores más específicos (Cummings et al., 2011).

Algunos de los estudios más representativos, como el estudio PARS (Parkinson Associated Risk Study) y el estudio TREND (Tübingen evaluation of Risk factors for the Early detection of NeuroDegeneration) tienen en cuenta la presencia de síntomas no motores para definir a los grupos de sujetos con un riesgo elevado de padecer EP. En el primero, partiendo de una muestra de 5000 sujetos que fueron estudiados mediante cuestionarios que se enviaron a sus casas, se realizó un primer cribado teniendo en cuenta la alteración de olfato y la historia familiar. En un segundo paso, se realizaron estudios del transportador de dopamina (DAT) mediante SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón simple) y se valoraron otros marcadores clínicos (evaluación motora, autonómica y cognitiva) y marcadores biológicos (genética, análisis de RNA, uratos). En el estudio TREND, se tuvieron en cuenta diferentes

---

perfiles de sujetos con riesgo elevado de EP, definido por la presencia de hiposmia, depresión o TCREM. Posteriormente, se evaluaron la hiperecogenicidad de la SN, así como alteraciones motoras sutiles, el estado cognitivo, las alteraciones visuales, la disfunción autonómica y datos bioquímicos (DNA, suero), y para finalizar, con el objetivo de confirmar el diagnóstico, se aplicaron los estudios de imagen DAT o la autopsia. En el caso de la cohorte de sujetos con riesgo elevado de EP estudiada en Barcelona (Iranzo et al., 2010), se seleccionó a un grupo de pacientes con TCREM idiopática, y según los trabajos publicados hasta el momento, se realizó un seguimiento de los mismos aplicando una prueba de imagen DAT SPECT a los 1.5 y 3 años.

Otros estudios se centran en investigar la fase prodrómica en sujetos portadores de mutaciones genéticas autosómico-dominantes, y por tanto, tienen un riesgo elevado de progresar a EP. Los portadores "asintomáticos", que en esta tesis doctoral son definidos como aquellos sujetos que no presentan los signos motores cardinales de la EP, al tener una probabilidad mayor de desarrollar EP a lo largo de su vida, brindan la posibilidad de evaluar de forma prospectiva y desde los estadios más iniciales el proceso patológico subyacente a la EP (fase prodrómica), y los marcadores del desarrollo de la sintomatología no motora y motora. En los últimos años se están llevando a cabo diferentes iniciativas para aglutinar un mayor número de sujetos con mutaciones LRRK2 y se han puesto en marcha estudios multicéntricos a nivel internacional como el PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) que actualmente están en desarrollo.

### ***3.1. Marcadores clínicos de la fase prodrómica***

Los síntomas no motores que se han descrito de forma más consistente son la alteración de olfato, el TCREM, el estreñimiento, y la depresión. También se han descrito la presencia de síntomas motores sutiles, alteraciones cognitivas, principalmente la disfunción ejecutiva, y la aparición de ciertos rasgos de personalidad característicos, pero su sensibilidad y especificidad todavía son poco conocidas (Postuma et al., 2012).

A continuación se describe cada uno de los síntomas clínicos, aportando los datos recopilados en diferentes estudios epidemiológicos, así como los resultados que se obtienen cuando se combinan diferentes marcadores.

### **3.1.1. Alteración de olfato**

Varios estudios han descrito una relación entre la alteración de olfato y el riesgo de desarrollar EP (Ponsen et al., 2004; Ross et al., 2008; Berg et al., 2012; Siderowf et al., 2012). En el estudio poblacional HAAS, los sujetos que obtuvieron puntuaciones que se situaban en el cuartil más bajo en el test de identificación olfativa BSIT, tenían una probabilidad 5,2 veces mayor de padecer EP (Ross et al., 2008). En el estudio PRIPS, dirigido a evaluar diferentes factores de riesgo para la EP en una cohorte inicial de 1847 sujetos (Berg et al., 2012), la alteración de olfato se asociaba con una probabilidad 3,94 veces mayor de desarrollar EP. Sin embargo el riesgo absoluto de EP asociado a la pérdida de olfato no es alto y se sitúa alrededor del 7%-12.5% a los 4-5 años de seguimiento (Haehner et al., 2007; Ponsen, Stoffers, Wolters, Booi, & Berendse, 2010). Estos datos sugieren que la alteración de olfato es poco específica para predecir la progresión a EP (Postuma et al., 2012), ya que su etiología frecuentemente se asocia a otras causas que no tienen que ver con la EP (Gao, Cui, & An, 2014). Sin embargo, puede ser de utilidad si se combina con otros marcadores clínicos y de imagen (Siderowf & Lang, 2012).

Así, los sujetos con hiposmia tienen una mayor denervación dopaminérgica (Sommer et al., 2004; Ponsen et al., 2004; Berendse & Ponsen, 2009). Algunos estudios estiman que el riesgo de padecer EP en sujetos con antecedentes familiares de EP y con hiposmia es del 10% a los dos años de seguimiento (Ponsen et al., 2004) y del 12,5% a los cinco años de seguimiento (Ponsen et al., 2010). En el estudio PARS, la alteración de olfato se hallaba relacionada con otros marcadores potenciales de la fase prodrómica de la EP, como son, el estreñimiento, la ansiedad, la depresión, trastornos del sueño y síntomas motores sutiles (Siderowf et al., 2012). Concretamente, se ha encontrado que los sujetos con TCREM tienen mayor alteración de olfato que los controles (Stiasny-Kolster et al., 2005), y que la alteración de olfato en estos individuos, aumenta el riesgo de desarrollar EP o demencia con Cuerpos de Lewy (Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins, & Montplaisir, 2011; Mahlke et al., 2015).

### **3.1.2. Trastorno de conducta del sueño en fase REM (TCREM)**

De todos los marcadores clínicos, la presencia de TCREM es el que tiene una mayor asociación con la progresión a EP (Goldman & Postuma, 2014). Se ha demostrado que los

---

sujetos con TCREM tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, particularmente EP y demencia con Cuerpos de Lewy (Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996; Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009). Uno de los primeros trabajos en describir el TCREM como marcador prodrómico mostraba que el 38% de los sujetos (26 hombres  $\geq 50$  años) con este trastorno progresaba a EP (Schenck et al., 1996). Después de 16 años de seguimiento (Schenck, Boeve, & Mahowald, 2013), el 81% (21/26) de los pacientes con TCREM tenían alguna enfermedad neurodegenerativa (13 EP, 3 demencia con Cuerpos de Lewy, 1 demencia sin especificar, 2 atrofia multisistémica, 2 enfermedad de Alzheimer con patología alzheimer y CL confirmada mediante autopsia) y el intervalo medio entre el inicio de TCREM y la aparición de EP era de 14 años con un rango máximo de hasta 29 años. En el estudio prospectivo de Barcelona (Iranzo, 2013), los ratios de supervivencia libre de enfermedad neurológica fueron del 65.2% a los 5 años de seguimiento, del 26.6% a los 10 años y del 7.5% a los 14 años. En esta cohorte, al cabo de 14 años, la mayoría de los sujetos con TCREM (82%) fueron diagnosticados con una enfermedad neurodegenerativa, principalmente EP (16/44) y demencia con Cuerpos de Lewy (14/44), pero también hubo 5/44 pacientes que fueron diagnosticados de DCL y un paciente con atrofia multisistémica. En una cohorte más grande de 93 sujetos con TCREM (Postuma et al., 2009), el riesgo estimado para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa fue algo más baja (17.7% a los 5 años de seguimiento, 40.6% a los 10 años y 52.4% a los 12 años) que en los estudios que hemos mencionado anteriormente. De forma similar, en la cohorte de Hong Kong (Wing et al., 2012) se constató un riesgo del 38% a los 9 años de seguimiento.

Se ha propuesto que los pacientes con TCREM pueden ser unos buenos candidatos para estudiar la fase prodrómica de enfermedades que cursan con patología Lewy, principalmente EP y demencia con Cuerpos de Lewy (Postuma, Lang, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2012; Iranzo, 2013). Varios estudios señalan que estos sujetos tienen una mayor reducción dopaminérgica (Stiasny-Kolster et al., 2005; Iranzo et al., 2010; Iranzo, 2013; Wing et al., 2015), menor hiperecogenicidad de la SN (Iranzo et al., 2010), mayor alteración de olfato (Stiasny-Kolster et al., 2005; Postuma et al., 2011; Wing et al., 2015), disminución en la habilidad para discriminar los colores (Postuma et al., 2011) y alteraciones motoras sutiles (Postuma et al., 2012). En un reciente estudio (Mahlknecht et al., 2015), los sujetos con

---

TCREM idiopática confirmada por polisomnografía y puntuaciones bajas en el test de olfato Sniffin Sticks test tenían un riesgo 7.3 veces mayor de progresar a EP.

### **3.1.3. Estreñimiento**

Las evidencias acumuladas en la literatura indican que el estreñimiento es el síntoma autonómico más consistente de la fase prodrómica de la EP (Abbott et al., 2001). En el estudio poblacional *Honolulu Heart Program* (Abbott et al., 2001) encontraron que los hombres con menos de una deposición al día tenían mayor riesgo (2.7 veces más) de EP que los hombres con más de una deposición al día; y un riesgo aumentado 4.1 veces mayor que los hombres con más de dos deposiciones diarias. En esta misma cohorte observaron que el 24% de pacientes con estreñimiento (<1 deposición al día) tenía CL incidentales en la autopsia (presencia de CL en sujetos sin signos motores de EP), mientras que éste porcentaje era de la mitad (12%) en la población de estudio (Abbott et al., 2007). Un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de más de 100,000 personas, ha constatado que el riesgo de EP a los 6 años en sujetos con una o menos de una deposición cada tres días es del 4.98 en hombres y de 2.15 en mujeres (Gao, Chen, Schwarzschild, & Ascherio, 2011). En otro estudio más reciente, se han descrito depósitos de alfa-sinucleína en el colon de tres pacientes con EP en colonoscopias realizadas 2-5 años antes del diagnóstico de EP (Shannon, Keshavarzian, Dodiya, Jakate, & Kordower, 2012). En definitiva, las evidencias acumuladas apoyan el papel del estreñimiento como marcador prodrómico. Sin embargo, al igual que ocurre con la alteración de olfato, la especificidad de este marcador es baja, ya que el estreñimiento es bastante común (alrededor del 25%) en la población general.

### **3.1.4. Depresión, ansiedad y características de personalidad**

La depresión, la ansiedad y ciertas características de personalidad han mostrado una relación relativamente modesta pero consistente con la progresión a EP. Diversos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre la depresión y el riesgo de EP (Shiba et al., 2000; Nilsson, Kessing, & Bolwig, 2001; Schuurman et al., 2002; Leentjens, van den Akker, Metsemakers, Lousberg, & Verhey, 2003). Se ha observado que los pacientes con EP, en el momento de ser diagnosticados, tienen una probabilidad 2.4 veces mayor de sufrir depresión (Leentjens et al., 2003). En un estudio retrospectivo sobre la asociación entre el uso de

---

antidepresivos y el riesgo de EP que incluía 999 sujetos con EP y 6261 controles, se mostró que la iniciación del tratamiento antidepresivo se relacionaba con una mayor prevalencia de EP (RR: 1.85), sobre todo en los dos años posteriores (RR: 2.19) a la prescripción del tratamiento (Alonso, Rodríguez, Logroscino, & Hernan, 2009). Según los datos de seguimiento obtenidos del estudio poblacional “National Institute of Healthy-American Association of Retired Persons Diet and Health”, los pacientes diagnosticados con EP tenían una mayor probabilidad de haber sufrido depresión en los 1-5 años precedentes a la EP (OR=2.7), y dicha relación, aunque más modesta, se observó incluso 15 años antes del diagnóstico de EP (OR=1.7) (Fang et al., 2010). Sin embargo, la especificidad de este marcador es baja. Concretamente en un estudio (Leentjens et al., 2003), en el momento del diagnóstico de EP sólo el 9.2% de los pacientes tenían historia de depresión en comparación al 4% de los controles.

En menor medida, la ansiedad también ha sido relacionada con un mayor riesgo de EP. En un estudio prospectivo llevado a cabo en 35,815 hombres, el índice de ansiedad fóbica Crown-Crisp (puntuación >4) y la iniciación del tratamiento ansiolítico se asociaba con un riesgo aumentado de EP (OR=1.5 y 1.6 respectivamente) (Weisskopf, Chen, Schwarzschild, Kawachi, & Ascherio, 2003). Similarmente, las puntuaciones altas en la escala *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* se han asociado con un mayor riesgo de EP (OR=1.6) (Bower et al., 2010).

Además, se ha postulado la existencia de una personalidad parkinsoniana premórbida. Se ha sugerido que los pacientes con EP se caracterizan por un carácter más introvertido, cauteloso, nervioso, obsesivo-compulsivo, inflexible y con menor tendencia a asumir riesgos (Menza, Golbe, Cody, & Forman, 1993; Ishihara & Brayne, 2006; Evans et al., 2006). Sin embargo, estas características son poco específicas y otros estudio no han encontrado la misma relación (Arabia et al., 2010).

### **3.1.5. Alteraciones en la función ejecutiva**

Es bien conocido que la disfunción ejecutiva puede estar presente desde fases muy tempranas de la EP (Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005), tal como se ha mencionado previamente, y se ha planteado que estas alteraciones pueden considerarse como síntomas de la

---

fase prodrómica de la EP (Goldman, Williams-Gray, Barker, Duda, & Galvin, 2014). En un amplio estudio poblacional llevado a cabo en 8,166 individuos con EP y 46,755 controles donde se analizaron diversos síntomas prodrómicos, en los dos años anteriores al diagnóstico, las quejas de memoria fueron más frecuentes en el grupo de EP que en los controles (Schrag, Horsfall, Walters, Noyce, & Petersen, 2015). De forma similar, otro estudio señala que las quejas de memoria e inatención ocurren frecuentemente en los dos años previos al diagnóstico de EP (Pont-Sunyer et al., 2015). Los ítems cognitivos de la escala de depresión MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), especialmente “dificultades en la concentración”, han mostrado correlación con la actividad dopaminérgica del putamen y el caudado (Koerts, Leenders, Koning, Portman, & van, 2007).

Distintos estudios realizados en población general (estudio HAAS) (Ross, Abbott, Petrovitch, Tanner, & White, 2012), sujetos con hiposmia y DAT beta-CIT SPECT alterado (estudio PARS) (Hawkins, Jennings, Marek, Siderowf, & Stern, 2010), y portadores asintomáticos de la mutación G2019S (Thaler et al., 2012), indican que en algunos sujetos existe una disfunción ejecutiva antes del diagnóstico de EP. La disfunción ejecutiva estaría relacionada con la depleción dopaminérgica en el estriado, principalmente en la cabeza del caudado y la parte anterior del putamen, interfiriendo en la red frontoestriatal. El circuito cognitivo frontoestriatal está implicado en algunos aspectos de la función ejecutiva (Grahn, Parkinson, & Owen, 2008), en concreto la capacidad de planificación, flexibilidad mental, memoria de trabajo y atención (Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 1999; Lewis, Dove, Robbins, Barker, & Owen, 2004). En este sentido, varios estudios han demostrado que los pacientes experimentan una mejoría en la flexibilidad mental y la planificación (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2003), en la inhibición de respuestas (Pessiglione et al., 2005) y en la memoria de trabajo (Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, & Owen, 2005; Costa, Peppe, Dell'Agnello, Caltagirone, & Carlesimo, 2009) con el tratamiento de reposición dopaminérgica.

La idea de que la degeneración en el sistema nigroestriatal juega un papel importante en las alteraciones cognitivas en la EP se ve reforzada si se repasa en los resultados obtenidos con modelos animales. Mediante la experimentación con un modelo de parkinsonismo lentamente



---

progresivo, se demostró que los monos tratados con MPTP desarrollaban una serie de alteraciones conductuales y cognitivas (déficits en la persistencia de tareas y el componente cognitivo de la recuperación de objetos) que precedían a los signos motores (Schneider & Pope-Coleman, 1995). En otro estudio posterior (Tadaiesky et al., 2008), se describió que la degeneración dopaminérgica parcial de estriado y cortex prefrontal podía causar déficits cognitivos, concretamente en el aprendizaje procedimental en un modelo de fase premotora en rata lesionada 6-OHDA.

### ***3.1.6. Alteraciones motoras sutiles***

Varios años antes de que el paciente reúna criterios diagnóstico de EP, pueden aparecer algunas alteraciones motoras sutiles en forma de quejas motoras, enlentecimiento de los movimientos manuales, cierta rigidez, o una reducción en el balanceo de los brazos (de Lau, Koudstaal, Hofman, & Breteler, 2006). En el estudio epidemiológico caso-control llevado a cabo por Schrag et al., (2015), se observó que en los pacientes con EP se había recogido una mayor presencia de temblor 5 y 10 años antes del diagnóstico (RR=13.7 y RR=7.59, respectivamente), y de inestabilidad, 5 años antes (RR=2.19). Aun teniendo en cuenta que estos signos motores sutiles se asocian con una mayor riesgo de EP, su especificidad es baja y es necesario seguir investigando en métodos de evaluación que permitan discriminar a aquellos sujetos que progresarán a EP.

En un estudio prospectivo de pacientes con TCREM idiopática (Postuma et al., 2012), se observaron algunas alteraciones motoras sutiles relacionadas con la acinesia en la voz y en la cara, seguidos por una mayor rigidez, alteraciones en la marcha o bradicinesia, 4.5 años antes del diagnóstico de la EP. Además, se hallaron evidencias que indicaban que la utilización de ciertas pruebas motoras cronometradas podría ser de utilidad para cuantificar estas alteraciones motoras sutiles y ser detectados años antes que la valoración subjetiva de los signos motores. En este sentido, en un estudio con portadores asintomáticos de la mutación G2019S (Mirelman et al., 2011), se encontraron diferencias en pruebas duales cognitivo-motoras que cuantifican aspectos concretos de la marcha como la variabilidad entre los pasos.

### 3.2. Estudio "in vivo" del sistema dopaminérgico

Las pruebas DAT SPECT y tomografía por emisión de positrones (PET) con [<sup>18</sup>F]DOPA, son los métodos de imagen más utilizados para estudiar la pérdida de neuronas dopaminérgicas en pacientes con EP. Estas pruebas nos permiten conocer la densidad de las terminales dopaminérgicas presinápticas *in vivo*, midiendo la densidad del transportador de dopamina (DAT) presináptico mediante diversos radioligandos que se unen al mismo, o cuantificando el déficit en la síntesis de dopamina mediante un trazador que se une a la dihydroxyphenylalanine (DOPA) decarboxilasa, que es el enzima responsable de la transformación de levodopa en dopamina. Entre estos, el radiotrazador más utilizado es [<sup>18</sup>F]DOPA, que refleja la síntesis de dopamina a través de la DOPA-decarboxilasa, y es una herramienta útil para valorar la integridad del sistema dopaminérgico. Sin embargo, el empleo del PET con [<sup>18</sup>F]DOPA en la práctica clínica es muy limitado por su elevado coste y su complejidad técnica (Morrish, Sawle, & Brooks, 1995; Whone et al., 2003). En este sentido, el SPECT tiene un coste menor que el PET y actualmente es el más utilizado para el diagnóstico de la EP (Vlaar, van Kroonenburgh, Kessels, & Weber, 2007; Fuente-Fernandez, 2012). En los estudios con SPECT se usan radioligandos que se unen al DAT como son [<sup>123</sup>I]FP-CIT, [<sup>123</sup>I]β-CIT, [<sup>123</sup>Tc]TRODAT-1, [<sup>123</sup>I]PE2, y [<sup>123</sup>I]altropane, y entre ellos, los dos primeros son los más utilizados. Su reducción correlaciona con la pérdida de dopamina presináptica.

Los estudios que se han realizado en sujetos con un riesgo elevado de padecer EP, como son los individuos con TCREM idiopática (Stiasny-Kolster et al., 2005; Iranzo et al., 2010; Iranzo et al., 2011), alteración de olfato idiopática (Sommer et al., 2004), los familiares de EP con alteración del olfato (Berendse et al., 2001; Berendse & Ponsen, 2009), y los sujetos con mutaciones asociadas a EP (Sierra et al., 2013) muestran que el DAT SPECT es útil para detectar la degeneración dopaminérgica en el estriado. Los últimos resultados de imagen del estudio PARS publicados recientemente (Jennings et al., 2014), muestran que la combinación de ser hipósmico, hombre y sufrir estreñimiento aumenta la probabilidad de que un sujeto tenga un déficit dopaminérgico, definido como una alteración >40%, en DAT SPECT.

En los últimos años se conoce que en un 5-10% de pacientes con EP, la causa de ésta es genética habiéndose identificado varios genes asociados. Algunos estudios con [<sup>18</sup>F]DOPA PET muestran que existe una disfunción dopaminérgica en sujetos asintomáticos portadores de mutaciones en PARK6 (gen PINK 1) (Khan et al., 2002), PARK 8 (gen LRRK2) (Adams et al., 2005; Nandhagopal et al., 2008) y PARK 2 (gen Parkina) (Pavese et al., 2009). En este último estudio, las imágenes de [<sup>18</sup>F]DOPA evidenciaban una reducción en la síntesis de dopamina en portadores asintomáticos del gen de la Parkina, pero la progresión a EP fue más pausada que en la EP esporádica, habiendo algunos sujetos que no llegaron a desarrollar parkinsonismo. Khan et al., (2002) estudiaron pacientes afectos y familiares no afectos con mutación en el PARK6. Observando que la reducción dopaminérgica era del 20-30% en los portadores asintomáticos, y que seguía un patrón de pérdida dopaminérgica más homogénea que en la EP-i para ambos núcleos del estriado. Los cambios neuroquímicos que se producen en la EP-LRRK2, evaluados con PET, son similares al perfil de neurodegeneración dopaminérgica observada en la EP-i (Adams et al., 2005), lo que supone que puede ser un buen modelo para estudiar la progresión del proceso de neurodegeneración de la EP (ver sección más adelante).

## **4. EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2**

### **4.1. El gen LRRK2**

El descubrimiento del gen LRRK2 fue propiciado por la descripción de varias familias con varios miembros con EP que no estaba relacionada con ninguna de las mutaciones descritas anteriormente (SNCA [PARK1/PARK4], parkina (PARK2), PINK1 [PARK6] o DJ-1 [PARK7]). En el 2002, fruto de los resultados de un análisis de ligamiento de todo el genoma, se identificó un nuevo locus llamado PARK8, en el cromosoma 12 (12p11.2-q13.1), que contenía 116 genes, y se asociaba a una forma de parkinsonismo con patrón de herencia autosómico dominante en una familia japonesa (“Sagamihara kindred”) con 31 miembros en cuatro generaciones (Funayama et al., 2002). Los afectos por la enfermedad en esta familia presentaban un fenotipo similar a la EP-i, con un inicio alrededor de los 50 años y buena respuesta a levodopa. Este trabajo permitió que, dos años más tarde, en 2004, se clonara por primera vez el gen causante de la enfermedad (LRRK2), identificándose dos mutaciones

puntuales (R1441G y Y1699C) en cuatro familias españolas procedentes del País Vasco y en una familia británica (Paisan-Ruiz et al., 2004). Al mismo tiempo, otro grupo (Zimprich et al., 2004) identificó la mutación Y1699C en una familia con antepasados Germano-Canadienses, y la mutación R1441C. Más tarde, fue descrita la mutación I2020T en la familia japonesa que originalmente sirvió para la identificación del PARK8 (Funayama et al., 2005). En el 2005, diversos grupos identificaron otra mutación en este gen, llamada G2019S (Di Fonzo et al., 2005; Gilks et al., 2005; Kachergus et al., 2005; Nichols et al., 2005). Esta mutación (G2019S) también fue identificada en pacientes sin antecedentes familiares de EP (Kachergus et al., 2005). Posteriormente se han detectado otras dos mutaciones patogénicas como son la R1441H (Ross et al., 2009), localizada en el mismo codón que la R1441G y la R1441C, y la mutación N1437H (Aasly et al., 2010). Hasta la fecha, se han identificado más de 100 mutaciones en este gen, considerándose patogénicas siete de ellas: R1441G, R1441C, Y1699C, I2020T, G2019S, R1441H, y N1437H. Por último, varios estudios han comprobado que la mutación G2385R en la población china se asocia a EP y puede considerarse una enfermedad monogénica de baja penetrancia (Tan et al., 2010; Xie et al., 2014), mientras que la otra mutación (R1628P) observada también en la población china es responsable de un número mucho menor de pacientes (Tan et al., 2010). (Figura 2)

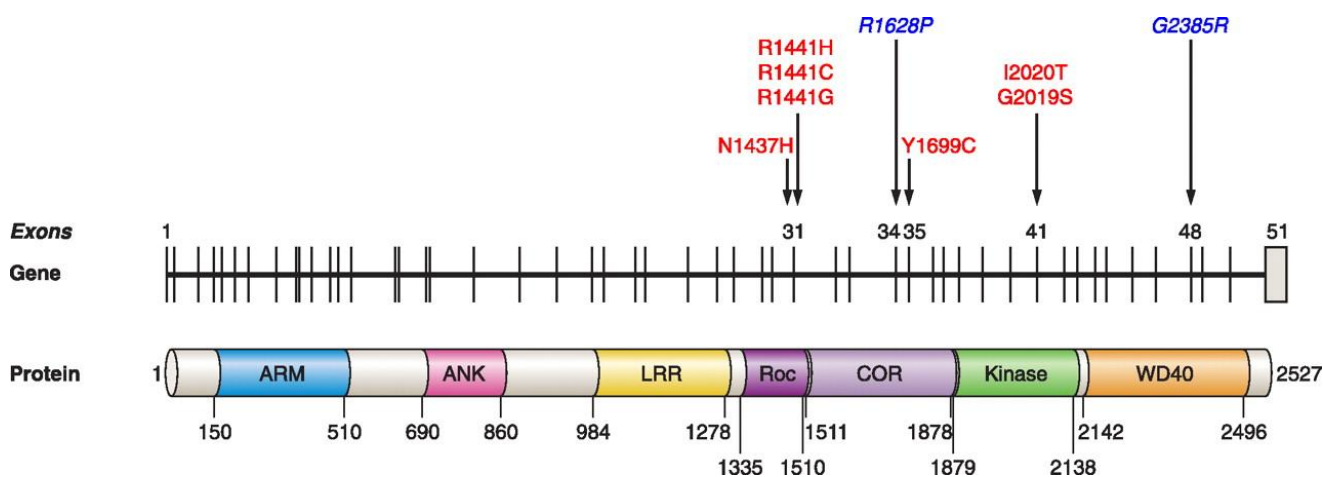


Figura 2. Representación esquemática del gen LRRK2 y la proteína con las siete mutaciones patogénicas y las dos mutaciones de riesgo asiáticas. (Corti, Lesage, & Brice, 2011)

---

El gen *LRRK2* contiene 51 exones y codifica una proteína multidominio inusualmente grande, de 2527 aminoácidos, denominada dardarina. Esta proteína pertenece al grupo de las proteínas ROCO, de la superfamilia Ras guanosina trifosfatasa (Ras/GTPasa), implicadas en la apoptosis, en la regulación del citoesqueleto y en la quimiotaxis. *LRRK2* es una proteína compleja que presenta los siguientes dominios de N-terminal a C-terminal (Bonifati, 2007): dominio rico en repeticiones de ankirina (“ankirin repeat” o ANK), dominio rico en repeticiones de leucina (“leucin-rich repeat” o LRR), dominio ROC (“ras of complex proteins”), dominio COR (“C-terminal of Roco”), dominio MAPKKK (“mitogen-activated protein kinase kinase kinase”) y una región C-terminal WD40 (Bonifati, 2007).

Las mutaciones R1441G, R1441C, R1441H y N1437H se sitúan en el dominio ROC-GTPasa, afectando principalmente al codón Arginina-1441. Se piensa que las mutaciones en este dominio disminuyen la actividad GTPasa del dominio ROC, que modificaría a su vez la actividad quinasa del dominio MAPKKK. La mutación Y1699C se sitúa en el dominio COR y las mutaciones G2019S e I2020T se localizan en el dominio MAPKKK. En este último caso los codones afectados son Glicina-2019 e Isoleucina-2020 y se piensa que estas mutaciones actúan por un mecanismo de ganancia de función, introduciendo nuevos sitios de fosforilación en la proteína y favoreciendo tanto la autofosforilación como la fosforilación de nuevos sustratos (West et al., 2005).

*LRRK2* se expresa en la mayoría de las regiones cerebrales, siendo especialmente abundante en las zonas de inervación dopaminérgica tales como el estriado y el córtex. También se expresa en órganos periféricos como corazón, hígado, riñón y pulmón así como en leucocitos, aunque con niveles de expresión más bajos que en el cerebro (Melrose, 2008). El estudio de la expresión de la proteína en humanos ofrece resultados dudosos debido a la distinta especificidad de los anticuerpos empleados y las diferentes técnicas de fijación utilizadas, aunque se dispone de los datos obtenidos en ratones transgénicos R1441C/G (Li et al., 2007). Estos estudios han puesto de manifiesto unos niveles elevados del ARNm de *LRRK2* y de la proteína dardarina en el estriado, córtex y cerebelo, y en menor medida en la zona subventricular y en el *girus dentatus*.

#### **4.2. Prevalencia y penetrancia de la EP asociada a mutaciones en LRRK2**

Las mutaciones en el gen LRRK2 son la causa genética más frecuente de EP, pero su prevalencia puede variar en función de la mutación, el origen étnico y geográfico.

Concretamente, la mutación G2019S es la más frecuente entre las formas genéticas de la EP, siendo responsable del 5-6% de las EP familiares y 1-2% de las EP esporádicas en población europea y norteamericana (Nichols et al., 2005; Di Fonzo et al., 2005; Gilks et al., 2005; Kachergus et al., 2005; Aasly et al., 2005; Gaig et al., 2006; Ferreira et al., 2007; Sierra et al., 2011), pero su prevalencia es especialmente alta entre la población árabe norteafricana y los judíos Ashkenazis (29.7-40% en la EP familiar y 6-20% en la EP esporádica) (Lesage et al., 2005; Saunders-Pullman et al., 2006; Hulihan et al., 2008; Thaler, Ash, Gan-Or, Orr-Urtreger, & Giladi, 2009). Los datos de prevalencia sugieren la presencia de un haplotipo común con origen de la mutación en Medio Oriente (Ozelius et al., 2006).

La penetrancia de la mutación G2019S es variable (Kachergus et al., 2005) y aumenta con la edad. Se ha descrito una penetrancia del 67% en formas familiares de EP G2019S, mientras que en las formas esporádicas, la penetrancia de la mutación es del 17% (Latourelle et al., 2008). En un estudio multicéntrico internacional (Healy et al., 2008), hallaron una penetrancia del 28% a los 59 años, que se incrementaba hasta un 51% a los 69 años, y un 74% a los 79 años de edad. De forma similar, algunos autores refieren un 20% de penetrancia a los 50 años y un 80% a los 70 años de edad (Hulihan et al., 2008). Sin embargo otros, encuentran valores más bajos que se sitúan alrededor del 30% a los 75 años de edad (Goldwurm et al., 2007).

La mutación R1441G es especialmente frecuente en población vasca, concretamente en Guipúzcoa, en base a un posible efecto fundador por la presencia de un haplotipo común (Simon-Sanchez et al., 2006). La prevalencia de esta mutación es del 46% en las formas familiares de EP y del 2.5% en las formas esporádicas en pacientes de origen vasco en Guipúzcoa (Gorostidi, Ruiz-Martinez, Lopez de Munain, Alzualde, & Marti Masso, 2009). La mutación R1441G ha sido identificada también en Vizcaya (Gonzalez-Fernandez et al., 2007) y en otras regiones cercanas al país vasco con una prevalencia del 2.2% en Asturias (Mata et al.,

---

2006), 1% en Cantabria (Sierra et al., 2011) y 0.7% en Cataluña (Gaig et al., 2006), con un posible gradiente “norte-sur” dado que es menos habitual a medida que descendemos en la península, con casos aislados en Andalucía, que también compartían el mismo haplotipo. En un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo observamos que la penetrancia de la mutación R1441G, se incrementa con la edad, con cifras del 12.8% a los 65 años, del 50.2 a los 70 años, llegando hasta el 83.4% a los 80 años de edad (Ruiz-Martinez et al., 2010).

Recientemente se ha descrito una familia japonesa con la mutación R14141G con características clínicas algo diferentes, ya que dos de ellos se presentan a una edad relativamente joven (28 y 34 años), pero con parkinsonismo que respondió al tratamiento con levodopa, y con un haplotipo diferente al de la población vasca (Hatano et al., 2014).

Las otras mutaciones en LRRK2 mencionadas anteriormente, son menos comunes y han sido identificadas en un reducido número de pacientes. En la población china las mutaciones G2385R y la R1628P se asocian con un aumento de riesgo de contraer la EP (Tan et al., 2010).

#### **4.3. Estudios neuropatológicos**

Como hemos mencionado anteriormente, los estudios neuropatológicos en pacientes con mutaciones LRRK2 muestran que la presencia de CL no es constante. La mayoría de los estudios neuropatológicos proceden de pacientes con la mutación G2019S, y describen la típica despoblación neuronal de la SNc, con la presencia característica de CL en la SNc, locus coeruleus, e incluso en la corteza entorrinal (Gilks et al., 2005; Ross et al., 2006; Giasson et al., 2006; Gaig et al., 2008; Gomez & Ferrer, 2010; Vitte et al., 2010; Pouloupoulos et al., 2012), pero otros sólo encuentran una degeneración nigral pura (Giasson et al., 2006; Gaig et al., 2007). De forma similar, en la mutación R1441G se han podido realizar dos estudios neuropatológicos, uno de ellos publicado (Marti-Masso et al., 2009), donde únicamente se apreciaba una leve pérdida neuronal nigroestriada, sin la presencia de inclusiones positivas para alfa-sinucleína en forma de CL o NL. Esta variabilidad en los resultados histopatológicos también se ha observado en pacientes portadores de otras mutaciones en LRRK2. Recientemente ha sido publicado un estudio (Kalia et al., 2015) que recopila 37 casos (33 previamente publicados en la literatura) con mutaciones patogénicas en el gen LRRK2 y

---

muestra los resultados sobre la presencia o no de CL, y su correlación con datos clínicos. En esta revisión encontraron que 17 de los 37 casos recogidos tenían CL, pero no existían evidencias patológicas de CL en los 20 restantes. La presencia de CL no estaba relacionada con el sexo, el tiempo de duración de la enfermedad y la edad de fallecimiento, y otras características motoras de la enfermedad. Sin embargo, encontraron una asociación entre la presencia de CL y algunos síntomas no-motores como son el deterioro cognitivo/demencia, la ansiedad y la hipotensión ortostática.

Por otra parte, se ha descrito la presencia de inclusiones no relacionadas con patología de CL en los pacientes con EP asociadas a distintas mutaciones en LRRK2. Se han hallado inclusiones positivas para ubiquitina en pacientes con la mutación N1437H (Puschmann et al., 2012), agregados de tau (relacionados con Parálisis Supranuclear Pogrésiva) en pacientes con la mutación G2019S (Rajput et al., 2006; Goldwurm et al., 2006; Ruffmann et al., 2012) y la mutación R1441C (Wszolek et al., 2004), y agregados de alfa-sinucleína (relacionados con Atrofia Multisistémica) en pacientes con la mutación I2020T (Hasegawa et al., 2009). Por tanto, la EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2 se distingue por tener características neuropatológicas típicas de la EP esporádica, pero también por hallazgos atípicos como la ausencia de CL, y la presencia de otro tipo de inclusiones no relacionadas en principio con la EP (Kalia & Kalia, 2015).

#### **4.4. *Manifestaciones clínicas***

Las características clínicas de la EP-G2019S son muy similares a la EP-i (Aasly et al., 2005; Gaig et al., 2006; Goldwurm et al., 2006; Healy et al., 2008; Marras et al., 2011). Algunos estudios sugieren que la evolución de estos pacientes es más benigna, con una edad de inicio discretamente más temprana, y que la forma de presentación más frecuente es un parkinsonismo asimétrico de tipo tremórico, con buena respuesta a la levodopa (Healy et al., 2008; Marras et al., 2011; Brockmann et al., 2011). Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo en pacientes judíos Ashkenazi portadores de esta mutación comparados con pacientes sin causa genética conocida, la edad de inicio era parecida en ambos grupos, pero en los EP-G2019S, a diferencia de los pacientes con EP-i, la forma de inicio más común afectaba a las



---

extremidades inferiores y la presencia de inestabilidad postural y alteración de la marcha era más común (Alcalay et al., 2013).

Respecto a los síntomas no motores en la EP-G2019S, aunque se observan ciertas variaciones en el grado de presentación, son similares o más leves que en la EP-i (Healy et al., 2008; Marras et al., 2011). En un reciente estudio realizado en pacientes con EP-G2019S (Gaig et al., 2014), los síntomas disautonómicos y las alteraciones de sueño (TCREM y somnolencia) fueron igual de frecuentes que en la EP-i, pero estos pacientes tenían una menor alteración de olfato. En la misma línea que este estudio, en algunos estudios se ha encontrado una menor alteración de olfato en los pacientes con EP-G2019S (Gao et al., 2009; Silveira-Moriyama et al., 2010; Saunders-Pullman et al., 2011; Marras et al., 2011; Valldeoriola et al., 2011; Sierra et al., 2013; Johansen, Waro, & Aasly, 2014; Saunders-Pullman et al., 2014). Otros en cambio, no refieren diferencias en la afectación de olfato entre la EP-G2019S y EP-i (Ferreira et al., 2007; Silveira-Moriyama et al., 2008; Trinh et al., 2014). Además, se han descrito pequeñas variaciones en otros síntomas no motores con una mayor frecuencia de estreñimiento, aunque no había diferencias significativas, un mayor número de errores en el test de discriminación cromática y más síntomas depresivos en el cuestionario de depresión de Beck en los pacientes con EP-G2019S (Marras et al., 2011). En el estudio de la vía simpática mediante gammagrafía cardíaca, se ha observado que la disfunción autonómica cardíaca en los pacientes con EP-G2019S es menor que en la EP-i (Quattrone et al., 2008; Valldeoriola et al., 2011).

En cuanto a la mutación R1441G, clínicamente, los aspectos motores de la EP asociada a esta mutación son muy similares a la EP-i. Las primeras publicaciones indicaban que se trataba de una EP con una edad de inicio que se sitúa alrededor de los 60 años, con un fenotipo frecuentemente con una forma de inicio de predominio tremórico y asimétrico, y con buena respuesta al tratamiento dopaminérgico (Paisan-Ruiz et al., 2004; Paisan-Ruiz et al., 2005). En los estudios realizados posteriormente, se ha comprobado que predomina el temblor de reposo asimétrico como síntoma de inicio (60%), y que las complicaciones motoras clásicas (fluctuaciones en 63.5%, discinesias en 56.5%) se dan en el plazo habitual de la EP-i (Ruiz Martínez, 2012). En cuanto a los síntomas no motores en los pacientes con la mutación

---

R1441G, la hiposmia y la denervación simpática cardiaca son menos frecuentes que en los pacientes con EP-i que han tenido una progresión clínica parecida (Ruiz-Martinez et al., 2011).

#### **4.5. *Características cognitivas***

En los últimos años ha ido emergiendo un interés creciente por determinar las características cognitivas de los pacientes con EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2. No obstante, todavía no se conoce bien el perfil cognitivo de estos pacientes, y los resultados que han obtenido los estudios realizados hasta el momento son heterogéneos.

En los primeros estudios descriptivos que se realizaron en los pacientes EP-G2019S se sugería que estos pacientes tenían una menor afectación cognitiva en comparación a la EP-i (Aasly et al., 2005; Lesage et al., 2005; Healy et al., 2008). Posteriormente, se han publicado varios estudios en los que se ha realizado una valoración neuropsicológica más detallada. Algunos, no han encontrado diferencias entre pacientes con EP-G2019S y EP-i (Goldwurm et al., 2006; Belarbi et al., 2010; Shanker et al., 2011; Alcalay et al., 2013). En cuanto al perfil neuropsicológico de los pacientes, predominaban la disfunción ejecutiva (Goldwurm et al., 2006; Belarbi et al., 2010; Ben et al., 2012) y las alteraciones visuoespaciales (Ben et al., 2012). Otros, indican que la alteración cognitiva es menor en la EP-G2019S comparada con la EP-i con la misma duración de la enfermedad (Brockmann et al., 2011; Srivatsal et al., 2015).

Según los datos de una revisión (Kasten et al., 2010), la cognición en la EP asociada a mutaciones en LRRK2 es uno de los síntomas no motores que se estudia más frecuentemente. Según esta revisión, la presencia de demencia ha sido evaluada aproximadamente en el 65% de los pacientes en los estudios realizados en EP LRRK2, y se ha estimado una prevalencia del 11% en estos pacientes. Esta cifra se encuentra por debajo de los datos que se han descrito en la EP-i (25-30%) (Aarsland et al., 2005; Healy et al., 2008), pero no se puede descartar que estas diferencias sean debidas a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

En este sentido, aunque se ha hipotetizado que los síntomas cognitivos en la EP-R1441G son más leves que en la EP-i (Paisan-Ruiz et al., 2005), no se había realizado ningún estudio que evaluara de forma sistemática el rendimiento en las diferentes funciones cognitivas,

así como la prevalencia de EP-DCL. No obstante, coincidiendo con la fase final de redacción de esta tesis doctoral, se ha publicado un estudio en el que se explora el estado cognitivo de pacientes con EP asociada a mutaciones en LRRK2, donde se compara conjuntamente a pacientes con las mutaciones R1441G (n=15) y G2019S (n=15) con pacientes con EP-i, mostrando que los primeros tienen mejores rendimientos cognitivos (Somme et al., 2015).

#### **4.6. *Alteraciones afectivas y síntomas neuropsiquiátricos***

Las alteraciones afectivas y/o conductuales son frecuentes en la EP-G2019S. En la cohorte de pacientes con EP-G2019S estudiada por Goldwurm et al. (2006) se encontró que la mayoría de sujetos (14/16) tenían alguna alteración afectiva o conductual en la escala NPI-12, principalmente, depresión, ansiedad, irritabilidad o alucinaciones.

Según una revisión realizada en pacientes con parkinsonismo genético (Kasten et al., 2010), la prevalencia de depresión es del 30% en la EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2, aunque en los estudios con EP-G2019S se ha llegado a determinar una prevalencia del 50-65% (Goldwurm et al., 2006; Belarbi et al., 2010). De la misma manera, existe cierta variabilidad en los estudios clínicos que se han llevado a cabo comparando a pacientes con EP-G2019S y EP-i. En algunos casos no se han encontrado diferencias (Pankratz et al., 2008; Shanker et al., 2011; Alcalay et al., 2013; Gaig et al., 2014; Alcalay et al., 2015), mientras que en otros se observan más síntomas depresivos en los pacientes con EP-G2019S (Marras et al., 2011).

Con respecto a la ansiedad, Belarbi et al. (2010) refieren un porcentaje de ansiedad (medida a través del NPI) del 69%, pero no había diferencias significativas respecto a la EP-i (56%). En este mismo estudio, se constató además una alta frecuencia de apatía (56% vs. 35%), irritabilidad (34% vs. 20%), trastornos del sueño (65% vs. 39%) y alucinaciones (26% vs. 6%) comparados con los pacientes EP-i, aunque sólo existían diferencias significativas en el caso de la depresión y la ansiedad. Sin embargo, en el trabajo realizado por Somme et al., (2015) se recoge una menor prevalencia de alucinaciones y apatía (en el NPI) en los pacientes con mutaciones en LRRK2 (R1441G y G2019S) comparados con los pacientes con EP-i. Y otros (Gaig et al., 2014), no encuentran diferencias entre EP-G2019S y EP-i en la presencia de

---

alucinaciones, ansiedad y depresión. Por otra parte, en un estudio se ha sugerido una relación entre el trastorno bipolar y el gen LRRK2 (Shanker et al., 2011).

En la EP asociada a la mutación R1441G todavía no se han realizado estudios que describan con detalle la presencia de síntomas depresivos y de ansiedad.

#### **4.7. Fase prodrómica en portadores asintomáticos de mutaciones en el gen LRRK2**

La identificación de portadores de esta mutación con degeneración dopaminérgica pero sin signos motores típicos de EP ha sido analizada en estudios con PET y SPECT. Como se ha mencionado anteriormente, los estudios con [<sup>18</sup>F]DOPA PET muestran que existe una disfunción dopaminérgica en sujetos asintomáticos portadores de mutaciones LRRK2 (Adams et al., 2005; Nandhagopal et al., 2008). Por primera vez, Sierra et al., (2013) publicaron resultados de DAT SPECT en familiares asintomáticos de la mutación G2019S LRRK2. En este estudio se constató que el 43.7% de los portadores asintomáticos estudiados presentaba una disminución en la captación dopaminérgica estriatal. En cuanto a los portadores asintomáticos de la mutación R1441G, todavía no ha sido publicado ningún trabajo sobre la integridad dopaminérgica del estriado.

La sonografía transcraneal es un método no invasivo y accesible, que puede ayudar en el proceso diagnóstico de la EP. Aunque su significado patológico no es conocido, la hiperecogenicidad de la SN registrada mediante esta técnica es un signo típico de EP, presente en algunas series hasta en el 90% de los individuos afectados (Berg et al., 2002). Los estudios de sonografía transcraneal en portadores asintomáticos de la mutación G2019S han mostrado que la hiperecogenicidad de la SN en estos sujetos es mayor que en la población control y algo menor que en los sujetos con EP (Brockmann et al., 2011; Bruggemann et al., 2011). Sierra et al., (2013) pudieron determinar que el 85% de los portadores asintomáticos de la mutación G2019S, de entre 40 y 86 años de edad, mostraban una hiperecogenicidad de la SN. Sin embargo, en este mismo estudio el porcentaje de familiares asintomáticos sin la mutación que tenían hiperecogenicidad de la SN llegaba hasta un 41%. En los portadores asintomáticos de la mutación R1441G el estudio de sonografía de la SN no mostró diferencias respecto a los

---

familiares no-portadores de la mutación (Ruiz-Martínez, 2012). Ello haría suponer que la hiperecogenicidad de la SN no es un biomarcador útil en el estudio de esta población.

La alteración de olfato es uno de los síntomas no motores más estudiados en los portadores asintomáticos de mutaciones en el gen LRRK2, pero al igual que ocurre en las publicaciones realizadas en pacientes con EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2, los resultados son heterogéneos. En un estudio con portadores asintomáticos de la mutación G2019S, se describió una mayor frecuencia de individuos hiposmicos respecto a la población normal (Saunders-Pullman et al., 2011), aunque posteriormente otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambas poblaciones (Marras et al., 2011; Sierra et al., 2013; Johansen et al., 2014; Saunders-Pullman et al., 2014).

Respecto a otros síntomas no motores en portadores asintomáticos de la mutación G2019S, se ha descrito una mayor frecuencia de estreñimiento, dificultades en la discriminación de colores, problemas urinarios y alteraciones de sueño (Marras et al., 2011; Johansen, White, Farrer, & Aasly, 2011).

Las dificultades motoras, principalmente el temblor y la bradicinesia, también aparecen en los sujetos asintomáticos con la mutación G2019S (Johansen et al., 2011; Marras et al., 2011). Un estudio prospectivo llevado a cabo con 5 portadores asintomáticos de la mutación G2019S reveló que ciertas alteraciones motoras sutiles en la UPDRS-III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora) podían ser detectadas antes del diagnóstico de EP (San Luciano et al., 2010). En la misma línea, los resultados de otro estudio sugieren que las pruebas complejas que implican capacidades cognitivo-motoras en tareas de la marcha pueden ser útiles para cuantificar cambios motores en la fase prodrómica de la EP-G2019S (Mirelman et al., 2011).

La depresión y los cambios de personalidad han sido propuestos como síntomas prodrómicos de la EP. En el estudio de Shanker et al. (2011) se observó que las alteraciones afectivas premórbidas ocurrían más frecuentemente en los pacientes con EP-G2019S, aunque el efecto no fue estadísticamente significativo. Los estudios que se han realizado hasta el momento en portadores con la mutación G2019S no han encontrado diferencias respecto a los

---

sujetos sanos sin mutación en los síntomas depresivos medidos a través del cuestionario *Beck Depression Inventory* (BDI) (Lohmann et al., 2009) y la escala *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Thaler et al., 2012).

La cognición como síntoma de la fase prodrómica en sujetos portadores de la mutación G2019S ha sido estudiada en varios trabajos (Lohmann et al., 2009; San Luciano et al., 2010; Thaler et al., 2012). Thaler et al., (2012) encontraron rendimientos más bajos en tareas de función ejecutiva, específicamente en el test Stroop, en los portadores asintomáticos de la mutación G2019S comparados con los no-portadores. En los otros dos estudios, los tamaños muestrales eran pequeños (San Luciano et al., 2010: n=6; Lohman et al., n=12), y los métodos de evaluación empleados (MMSE o Montreal Cognitive Assessment (MOCA)), poco sensibles para detectar diferencias en la cognición en estos sujetos, o se trataba de baterías reducidas dirigidas a medir algunos aspectos concretos de la función ejecutiva, como la atención alternante (Trail Making Test parte B).

Las características cognitivas, afectivas y de personalidad, y las habilidades motoras complejas de los portadores asintomáticos de la mutación R1441G todavía no han sido estudiadas.

## ***HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***





---

## ***PLANTEAMIENTO***

Las características clínicas motoras de los pacientes con EP-R1441G son similares a la EP-i. Sin embargo, en los estudios realizados en nuestro grupo de trabajo se han observado diferencias en las prevalencias de algunos síntomas no motores, siendo estos en general menos frecuentes. Así mismo, se ha sugerido que la presencia de demencia es menor que en la EP-i; sin embargo las características neuropsicológicas, así como la prevalencia de EP-DCL y EP-Demencia no se conocen bien.

Los portadores asintomáticos de la mutación, que no han desarrollado los signos motores cardinales de la EP, nos brindan la posibilidad de evaluar, de forma prospectiva, los estadios más iniciales (fase prodrómica) de la EP y estudiar la utilidad de posibles marcadores. Hasta el momento, los resultados obtenidos en el estudio de síntomas no-motores en portadores asintomáticos de la mutación LRRK2-G2019S (hiposmia, TCREM, estreñimiento, y síntomas cognitivos y psiquiátricos), así como la presencia de las alteraciones motoras sutiles, no son concluyentes. En los portadores asintomáticos de la mutación R1441G del gen LRRK2 no existen estudios que permitan conocer si en la fase prodrómica existen alteraciones motoras sutiles o no motoras, entre ellas las neuropsicológicas, o del sistema dopaminérgico.

La disponibilidad de un número importante de pacientes con la mutación R1441G y de sus familiares, muchos de ellos portadores asintomáticos, nos permite abordar estos estudios. Ello ofrece la posibilidad de compararlos con pacientes con EP-i y con pacientes con EP-G2019S

***HIPÓTESIS***

1. Los pacientes con EP asociada a la mutación R1441G en el gen LRRK2 tienen menos alteraciones cognitivas que los pacientes con EP-i, y tal vez que los EP-G2019S.
2. En portadores asintomáticos de la mutación R1441G en el gen LRRK2 existen alteraciones neuropsicológicas, fundamentalmente en la función ejecutiva, y alteraciones motoras sutiles, así como una denervación dopaminérgica subclínica, que pueden ser indicativos del comienzo de la enfermedad en su fase prodrómica.
3. Existe una correlación entre el rendimiento motor y cognitivo, fundamentalmente en función ejecutiva, y el estado dopaminérgico de los portadores asintomáticos de la mutación R1441G del gen LRRK2

---

## **OBJETIVOS**

El objetivo de esta tesis es conocer la afectación cognitiva asociada a la mutación LRRK2 R1441G tanto en pacientes con EP como en portadores asintomáticos de la misma, y la posible correlación de esta afectación con el estado dopaminérgico en los individuos asintomáticos.

1. Establecer el perfil neuropsicológico de los pacientes con mutación R1441G en el gen LRRK2 y compararlo con el de la EP-i y EP-G2019S
  - a. Explorar el estado cognitivo global, de los pacientes con EP-R1441G y compararlos con pacientes con EP-G2019S y pacientes con EP-i.
  - b. Analizar el perfil cognitivo y afectivo de la EP-R1441G y compararlo con un grupo de pacientes con EP-i emparejados previamente por sus características clínicas.
2. Encontrar posibles marcadores neuropsicológicos en la fase prodrómica de la EP por esta mutación en el gen LRRK2 mediante el estudio de portadores asintomáticos.
  - a. Estudiar las características cognitivas, de personalidad y las habilidades motoras complejas mediante test y escalas neuropsicológicas en los portadores asintomáticos de la mutación R1441G.
  - b. Evaluar si los portadores con síntomas no motores prodrómicos (TCREM, etc.) tienen características neuropsicológicas (cognitivas, de personalidad y habilidades motoras complejas) diferentes.
  - c. Estudiar la integridad de la vía nigro-estriatal mediante DAT-SPECT en los portadores asintomáticos de la mutación R1441G y su correlación con los hallazgos motores, neuropsicológicos.



## ***MATERIAL Y MÉTODOS***



## **1. Sujetos de estudio**

Todos los participantes fueron informados de los objetivos de la investigación y los métodos que serían utilizados, así como los posibles beneficios y riesgos que conllevarían. Una vez expuestas y aclaradas las dudas, accedieron de forma voluntaria a colaborar y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Donostia. Para asegurar el anonimato de los individuos incluidos en los estudios, los datos clínicos y neuropsicológicos, las muestras de sangre y DNA, y las imágenes de DAT-SPECT fueron identificados con un código. Los estudios se realizaron entre mayo de 2011 y junio de 2013, en las consultas externas de la Unidad de Neurología del Hospital Universitario Donostia.

### **1.1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G y G2019S) y EP-i**

La población de estudio provenía de la base de datos del proyecto “LRRK2 Cohort Consortium” liderado y patrocinado por la Fundación Michel J. Fox y del que el Hospital Universitario Donostia forma parte. Los centros que participaron en este consorcio están en la tabla 3.

A fecha de 1 de julio de 2013, se habían registrado datos en este consorcio de 1563 pacientes con EP. El diagnóstico de EP se realizó en cada uno de los centros por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, siguiendo los criterios del Banco de Cerebros de Londres. Del total de pacientes registrados, 777 tenían algún tipo de mutación en el gen LRRK2 y 765 eran pacientes con EP sin mutación (Figura 3).

---

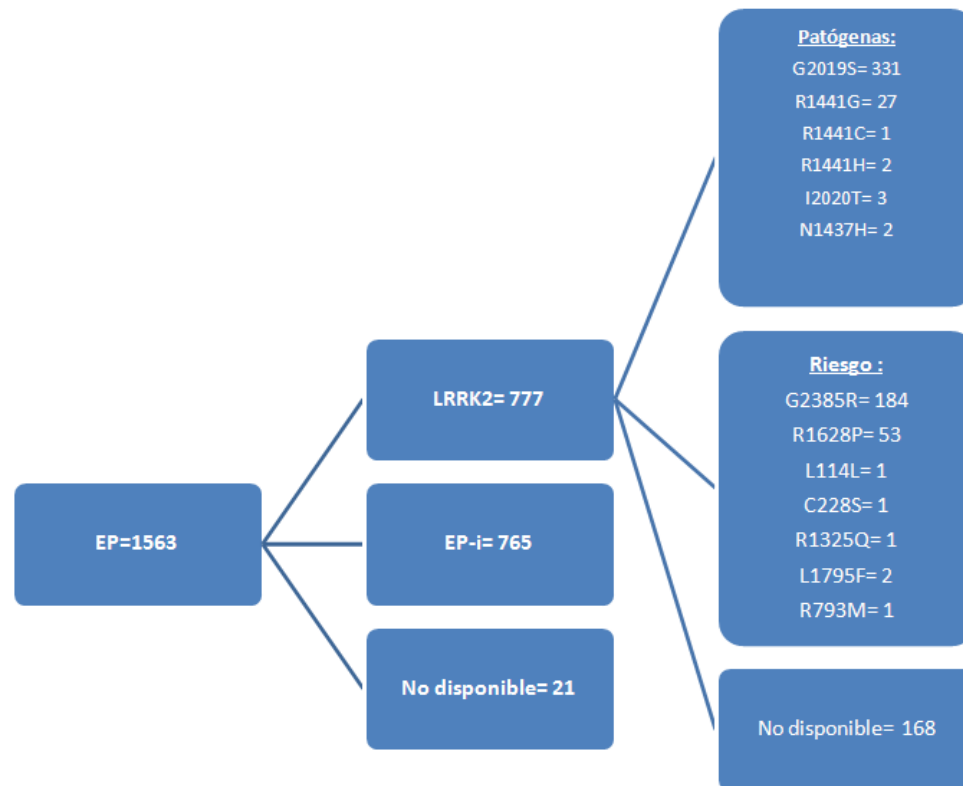
Tabla 3. Centros participantes de “LRRK2 Cohort Consortium”

---

<b>Localización</b>	<b>Centro</b>
<b>Canada</b>	
<b>Edmonton, Alberta</b>	University of Alberta
<b>Toronto, Ontario</b>	Toronto Western Hospital
<b>China</b>	
<b>Beijing</b>	Xuanwu Hospital of Capital Medical University
<b>Francia</b>	
<b>Paris</b>	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
<b>Alemania</b>	
<b>Tübingen</b>	University of Tübingen
<b>Israel</b>	
<b>Tel Aviv</b>	Tel Aviv Sourasky Medical Center
<b>Noruega</b>	
<b>Trondheim</b>	University Hospital - Norwegian University of Science and Technology
<b>España</b>	
<b>Barcelona</b>	Hospital Clinic de Barcelona
<b>San Sebastian</b>	Hospital Universitario Donostia
<b>Estados Unidos</b>	
<b>Baltimore, MD</b>	University of Maryland
<b>Indianapolis, IN</b>	Indiana University Medical Center
<b>Iowa City, IA</b>	University of Iowa Hospitals
<b>Kansas City, KS</b>	Kansas University Medical Center
<b>New York, NY</b>	Beth Israel Medical Center
<b>New York, NY</b>	Columbia University Medical Center
<b>Omaha, NE</b>	University of Nebraska
<b>Portland, OR</b>	Oregon Health and Sciences University
<b>Sunnyvale, CA</b>	The Parkinson's Institute
<b>Toledo, OH</b>	Medical University of Ohio
<b>Weston, FL</b>	Cleveland Clinic Florida

---





**Figura 3.** Distribución de la muestra con EP del proyecto “LRRK2 Cohort Consortium”

Dado que el objetivo de este estudio era analizar el rendimiento cognitivo global de los pacientes con EP-R1441G comparado con otras formas de EP con mutaciones en LRRK2 y EP sin mutación, se seleccionó a aquellos individuos que habían completado el test MOCA que evalúa la función cognitiva global. En total 687 pacientes con EP sin mutación, 275 pacientes con EP-G2019S y 26 pacientes con EP-R1441G tenían la puntuación total del MOCA. El número de individuos que tenían las puntuaciones correspondientes a cada ítem del test y los índices que se calculan a partir de los anteriores (función ejecutiva/visuoespacial, identificación, atención, lenguaje, abstracción, memoria, orientación) era menor; concretamente la muestra se componía de 54 pacientes con EP sin mutación, 116 pacientes con EP-G2019S y 26 pacientes con EP-R1441G, y se emplearon para un análisis más detallado que se expone en el apartado de resultados 1.3.

### ***1.2. Estudio de caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G***

Los participantes de este estudio eran pacientes con EP de acuerdo a los criterios del Banco de Cerebros de Londres que fueron seleccionados de la base de datos de la Unidad de Trastornos de Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Donostia, hospital terciario de la provincia, según los criterios definidos más abajo. En su mayoría fueron pacientes que procedían originariamente de dicha unidad y en algunos casos de los Hospitales comarcales de Mendara y Zumárraga y el centro de especialidades de la comarca de Tolosa, y que habían sido referidos a la Unidad especializada en trastornos del movimiento.

En primer lugar, se identificaron los pacientes con mutación R1441G y se contactó con ellos para explicar el estudio e invitarles a participar. En total 30 pacientes con la mutación R1441G accedieron a participar en el estudio neuropsicológico. El siguiente paso fue seleccionar un grupo de 30 pacientes con EP-i, sin mutaciones en LRRK2 (R1441G y G2019S), emparejados con el grupo EP-R1441G. Las variables demográficas y clínicas que se utilizaron para emparejar a los pacientes fueron las siguientes: edad (+/- 3 años), sexo, nivel educativo, edad de inicio de la EP (+/- 3 años) y tiempo de evolución de la EP (+/- 3 años).

### ***1.3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G***

Los participantes de este estudio fueron familiares asintomáticos en primer grado (padres, hermanos o hijos) de pacientes con EP asociada a la mutación R1441G que fueron estudiados entre los años 2000 y 2010 en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Donostia. Los familiares asintomáticos fueron identificados a partir de los datos ofrecidos por el individuo probando. En el estudio sólo fueron incluidos sujetos mayores de 35 años que no tuvieran EP de acuerdo con los criterios diagnósticos actuales (Hughes et al., 1992). Estar bajo tratamiento dopaminérgico o antidopaminérgica o estar tomando cualquier medicamento que afectara al DAT o al estado cognitivo fue un motivo de exclusión. Todos ellos fueron examinados por un neurólogo experto en trastornos del movimiento que constató la ausencia de signos parkinsonianos.

En total 63 familiares asintomáticos cumplieron el estudio neuropsicológico y la valoración clínica de signos motores y síntomas no motores, así como la extracción de sangre para el análisis genético. De éstos, 46 accedieron a realizarse la prueba de DAT SPECT que tuvo lugar entre una semana y un mes después de la valoración clínica. Una vez finalizada la fase de valoración y los análisis genéticos, los sujetos se dividieron en dos grupos: el primero, estaba constituido por 34 portadores de la mutación R1441G y el segundo por 29 no-portadores. De ellos, el estudio de imagen DAT SPECT se realizó en 27 portadores-R1441G y 19 no-portadores. Los investigadores fueron ciegos al estatus genético de los participantes durante la recogida y el análisis de datos. Así mismo, las imágenes del DaTSCAN fueron analizadas por un investigador que no tenía acceso a los datos genéticos y clínicos.

## **2. Evaluación clínica**

### **2.1. Evaluación Clínica de los Pacientes con EP**

La valoración clínica de los pacientes con EP incluía la recogida de datos socio-demográficos, la edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, una exploración neurológica que incluía la escala Hoehn & Yahr (H&Y) (Hoehn & Yahr, 2001) y la parte motora (III) de la UPDRS (Fahn & Elton, 1987) en estado “ON”, y la administración de cuestionarios de síntomas no motores. Las valoraciones fueron llevadas a cabo por un neurólogo especializado en trastornos de movimiento.

En el primer estudio (función cognitiva global), el tratamiento farmacológico de la EP se valoró mediante una clasificación de la respuesta a la levodopa o a los agonistas dopaminérgicos: no respuesta (0%), mejoría de los síntomas entre 1%-49% y mejoría de los síntomas superior al 50%. La independencia en las actividades de la vida diaria se evaluó mediante la escala modificada de Schwab y England (*Modified Schwab & England Activities of Daily Living Scale*) (Schwab & England, 1969). Para la valoración de síntomas no motores se utilizaron un cuestionario de TCREM (ver anexos), el test de olfato *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT, Haddon Heights, NJ: Sensonics) y la escala de depresión GDS (Sheikh & Yesavage, 1986).

En el segundo estudio de pacientes con EP (caracterización neuropsicológica de los pacientes con mutación R1441G), se recogió el signo motor predominante del inicio de la enfermedad (rigidez/acinesia, temblor o inestabilidad postural y trastorno de la marcha). Para poder analizar el tratamiento dopaminérgico se realizó el cálculo de L-dopa equivalente (Grosset, Needleman, MacPhee, & Grosset, 2004): Dosis diaria equivalente de L-dopa= agonistas dopaminérgicos + L-dopa. La dosis de L-dopa/día (mg) se calculó de la siguiente manera:  $L\text{-Dopa (mg)} + L\text{-dopa retard (mg)} \times 0.77$ . En caso de coadministración de entacapone/tolcapone, la dosis de L-Dopa se multiplicó por 1.33. Agonistas dopaminérgicos= Equivalencia de L-Dopa de los agonistas dopaminérgicos. Se utilizó esta fórmula:  $[\text{rotigotine (mg)} \times 10] + [\text{ropinirole (mg)} \times 20] + [\text{pramipexole (mg)} \times 67] + [\text{cabergoline (mg)} \times 67] + [\text{pergolide (mg)} \times 100]$ . La autonomía en las actividades de la vida diaria básicas e instrumentales se evaluó mediante el IDDD (The Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia) (Teunisse & Derix, 1991). La depresión se valoró mediante el cuestionario BDI (Beck & Steer, 1993) y la ansiedad con la puntuación de ansiedad de la escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)(Zigmond & Snaith, 1983). Para determinar la presencia/ausencia de sintomatología depresiva clínicamente relevante se utilizó un punto de corte de 14 en el BDI (Visser, Leentjens, Marinus, Stiggelbout, & van Hilten, 2006) y un punto de corte de 11 en la parte de ansiedad de la escala HADS (Leentjens et al., 2011b). Además, quedó registrado si los pacientes estaban o no siendo tratados con medicación antidepresiva o con ansiolíticos.

## **2.2. Evaluación Clínica de los familiares asintomáticos**

En la valoración clínica se descartó la presencia de parkinsonismo mediante una exploración neurológica. Se administró un protocolo clínico extenso que contenía: (1) parte motora (parte III) de la UPDRS; (2) Test de olfato UPSIT; (3) Evaluación Autonómica: Criterios Roma para el estreñimiento (Longstreth et al., 2006), escala *Bristol Stool scale* (Lewis & Heaton, 1997) y el cuestionario SCOPA-AUT (Visser, Marinus, Stiggelbout, & van Hilten, 2004); (4) Alteraciones del sueño: Criterios diagnósticos de TCREM (American Academy of Sleep Medicine, 2001); Somnolencia diurna y alteraciones del sueño nocturno: escala de somnolencia diurna de Tandberg (Gjerstad, Aarsland, & Larsen, 2002) y el índice *Pittsburg*

*Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse, Reynolds, III, Monk, Berman, & Kupfer, 1989); (5) Evaluación de la ansiedad y depresión mediante el cuestionario HADS (Zigmond & Snaith, 1983) y criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Para el estudio sobre portadores asintomáticos de esta tesis doctoral, se seleccionaron los indicadores más característicos de síntomas no motores, que fueron la presencia de depresión evaluada a través de los criterios DSM-IV, estreñimiento según criterios “Roma”, TCREM siguiendo criterios de la *American Academy of Sleep Medicine* (2001) y el grado de alteración de olfato mediante el test UPSIT.

### **3. Evaluación neuropsicológica**

Las pruebas fueron administradas de forma ciega a la condición genética de los pacientes y familiares que participaron en los estudios. Las valoraciones neuropsicológicas realizadas a pacientes con EP se completaron siempre en su estado “ON”.

#### **3.1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G y G2019S) y EP-i**

En este estudio todos los centros que participaban en el “LRRK2 Cohort Consortium” utilizaron el test MOCA (Nasreddine et al., 2005) para valorar la cognición. En nuestro centro, se utilizó la versión traducida al español (versión 22 de septiembre, 2006).

#### **3.2. Estudio de caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G**

El protocolo de evaluación siguió un orden predeterminado de administración, intercalando pruebas de mayor exigencia cognitiva con otras más sencillas, para evitar el cansancio del participante (ver tabla 4). La exploración se llevó a cabo en una sola sesión de aproximadamente una hora.

Tabla 4. Listado de pruebas neuropsicológicas según el orden de administración

MMSE
SCOPA-COG
Recuerdo inmediato de la lista de palabras RAVLT (Rey's Auditory Verbal Learning Test)
Trail Making Test A y B
Test Stroop
Letras y Números (WAIS-III)
Decisión de Objeto (VOSP)
Localización de Número (VOSP)
Aprendizaje total (suma ensayos 1-5 del recuerdo inmediato) RAVLT
Recuerdo diferido RAVLT
Semejanzas (WAIS-III)
Denominación de Boston (15 items)
Fluencia verbal fonética (FAS) y semántica (animales)

### Diagnóstico clínico del estado cognitivo

El diagnóstico de EP-DCL y EP-Demencia se realizó siguiendo los criterios establecidos por la "Movement Disorders Society", se basó en la evaluación de cinco funciones cognitivas (atención, función ejecutiva, memoria, lenguaje y función visuoespacial), cada una de ellas compuesta por dos test neuropsicológicos (tabla 5).

Tabla 5. Test neuropsicológico empleados para el diagnóstico clínico del estado cognitivo

Atención	Trail making test A Números y letras (WAIS-III)
Función ejecutiva	Stroop palabra-color Fluencia verbal fonética (FAS)
Memoria	Aprendizaje total (RAVLT) Recuerdo diferido (RAVLT)
Lenguaje	Fluencia verbal semántica (animales) Denominación de Boston (15 items)
Visuoperceptivo/visuoespacial	Decisión de objeto (VOSP) Localización de número (VOSP)

El deterioro cognitivo leve asociado a la EP (EP-DCL) se diagnosticó según las directrices de nivel II para el diagnóstico de EP-DCL publicados por la MDS (Litvan et al

2012). La EP-DCL se dividió entre EP-DCL de único dominio y la EP-DCL de múltiple dominio. El primero, se daba cuando en una misma función cognitiva los dos test neuropsicológicos estaban alterados. El segundo, se definió siempre que la alteración, por lo menos en dos test neuropsicológicos, se daba en dos o más funciones cognitivas. Para objetivar un rendimiento deficitario en un test neuropsicológico se adoptó un punto de corte de 1,5 desviación estándar por debajo de los datos normativos según la edad y el nivel educativo del paciente (Schmidt, 1996; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999; Calero, Arnedo, Navarro, Ruiz-Pedrosa, & Carnero, 2002; Pena-Casanova et al., 2009a; Pena-Casanova et al., 2009b; Pena-Casanova et al., 2009c; Pena-Casanova et al., 2009d). Además de tener rendimientos deficitarios en los test neuropsicológicos, debían existir quejas subjetivas cognitivas que podían ser expresadas por el propio paciente, por el acompañante o por el clínico que realiza la valoración. Sin embargo, estas dificultades no llegaban a interferir de manera significativa en las actividades de la vida diaria del paciente.

El diagnóstico de demencia asociada a la EP se estableció según los criterios de la MDS (Emre et al., 2007). Así, los pacientes diagnosticados con EP-Demencia debían tener rendimientos alterados en los test neuropsicológicos y debían haber perdido autonomía para realizar independientemente las actividades de la vida diaria (AVD). El grado de independencia en las actividades de la vida diaria (AVD) se evaluó a través del cuestionario IDDD con un punto de corte de 39 (Teunisse & Derix, 1991). Una puntuación superior a este punto de corte sería indicativa de pérdida de autonomía en las AVD.

Por último, los pacientes que no cumplían criterios de EP-DCL o EP-Demencia se consideraron cognitivamente normales.

### ***3.3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G***

En este estudio se evaluaron la función cognitiva, características neuropsiquiátricas y de personalidad y la función motora. La exploración neuropsicológica se llevó a cabo en una sola sesión de dos horas aproximadamente, ofreciendo un tiempo de descanso una vez transcurrida la primera hora de valoración en los casos que fuera necesario. El listado de las pruebas y su

---

orden de administración se pueden ver en la tabla 6, y las hojas de recogida de datos de los cuestionarios están disponibles en el apartado II del anexo.

---

Tabla 6. Listado de pruebas según el orden de administración

---

**Evaluación neuropsiquiátrica**

Derogatis Symptom Checklist (SCL-90-R)

Subescala para la “novelty or sensation seeking” del “Temperament and Character Inventory-Revised” (TCI-R)

**Evaluación cognitiva**

SCOPA-COG

Fluencia verbal semántica (animales)

Dígitos (WAIS-III)

Aritmética (WAIS-III)

Letras y Números (WAIS-III)

MMSE

Copia de la Figura Compleja de Rey

Semejanzas (WAIS-III)

Recuerdo de la Figura Compleja de Rey

Recuerdo inmediato Texto A (WMS-III)

Denominación de Boston (15 items)

Fluencia verbal fonética (FAS)

Fluencia verbal de acciones

Test Stroop

Trail Making Test A y B

Decisión de Objeto (VOSP)

Localización de Número (VOSP)

Recuerdo diferido Texto A (WMS-III)

Reconocimiento Texto A (WMS-III)

**Evaluación motora mediante test cronometrados**

Grooved Pegboard Test

Electronic Tapping Test

Alternate Tapping Test

Timed Up and Go test

---



---

#### **4. Descripción de los test y cuestionario empleados**

Se trata de test neuropsicológicos estandarizados que se utilizan ampliamente para la valoración cognitiva. Todos ellos cumplen adecuadamente los criterios psicométricos de fiabilidad y validez, siendo útiles para la distinción entre el rendimiento normal y deficitario.

##### **Test MOCA**

El MOCA es un test válido para evaluar las disfunciones cognitivas leves. Es un instrumento que examina la atención, función ejecutiva (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. Las tareas que componen el MOCA son el Trail Making B reducido, copia de un cubo, dibujo de un reloj, denominación de tres animales, aprendizaje y recuerdo de cinco palabras, span de dígitos directo e inverso, prueba de atención con la letra A, resta de 7, repetición de dos frases, fluencia verbal fonética (palabras por "P"), abstracción y orientación en día, fecha, mes, año, lugar y ciudad. A partir de estos ítems se pueden calcular los índices de función ejecutiva/visuoespacial (Trail Making B reducido, cubo y reloj), identificación (denominación de tres animales), atención (span de dígitos, letra A y resta de 7), lenguaje (repetición y fluencia verbal), abstracción y orientación. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos. La puntuación máxima es de 30 y un valor igual o superior a 26 se considera normal. Si la persona valorada tiene 12 años o menos de escolaridad (si el MOCA es inferior a 30) se añade un punto a la puntuación total.

##### **MMSE**

El MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) es el instrumento de screening más utilizado para valorar el estado mental del paciente. Su administración es rápida, aproximadamente 10 minutos, y sencilla. Tiene una puntuación máxima de 30 puntos, considerándose una puntuación inferior a 24 como indicativa de deterioro cognitivo. Evalúa diferentes funciones cognitivas como son la orientación temporal y espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas.

---

### **SCOPA-Cog**

La prueba SCOPA-Cog (SCales for Outcomes of PArkinson's disease-cognition) (Marinus et al., 2003) es una escala validada para valorar la cognición global en los pacientes con EP. Las pruebas que componen el test se dividen en las siguientes áreas: aprendizaje, atención, función ejecutiva, función visuoespacial y memoria. La puntuación total máxima es de 43 puntos.

### **Semejanzas (WAIS-III)**

Es una de las subescalas de la batería *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Wechsler, 1997a) y evalúa la formación de conceptos verbales. El sujeto debe determinar en qué se parecen o qué tienen en común dos palabras que representan objetos o conceptos comunes. Los elementos se presentan de forma oral. Tal como lo indica el manual de la prueba, se comienza la aplicación por el elemento 6. Si el sujeto obtiene la máxima puntuación (2 puntos) en los elementos 6 y 7, se concede 1 punto a todos los elementos anteriores (1 a 5). Si el sujeto puntúa 0 ó 1 en los elementos 6 ó 7, se le aplican los elementos 1 a 5 en orden inverso hasta que obtiene dos aciertos consecutivos. Se concede la puntuación máxima a todos los elementos de la secuencia inversa que quedan sin aplicar, una vez que el sujeto haya acertado dos elementos consecutivos. La prueba finaliza cuando el sujeto comete cuatro errores consecutivos. La puntuación máxima es de 33 puntos.

Es una prueba excelente para evaluar la habilidad mental general, aunque muestra mayor implicación en el factor verbal (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

### **Dígitos (WAIS-III)**

La subescala de dígitos de la batería WAIS-III consta de dos partes que se aplican de forma independiente, Dígitos en orden directo y Dígitos en orden inverso, los cuales están formados por secuencias de números aleatorios de una longitud creciente. El examinador lee en voz alta la secuencia, a una velocidad de un número por segundo. El participante debe repetir los números, en la primera parte en el mismo orden en que se le han presentado, y en la segunda, en orden inverso. Cada secuencia de dígitos tiene dos intentos y se aplican los dos

---

incluso si el sujeto realiza correctamente el primer intento. Recibe un punto por cada secuencia que haya realizado de forma correcta. La administración finaliza cuando el paciente comete dos errores consecutivos en ambos intentos de la misma secuencia de dígitos.

Las tareas de dígitos directos y dígitos inversos requieren habilidades diferentes. Los Dígitos Directos, constituyen un test básicamente de atención que demanda al paciente prestar atención a una lista de dígitos y mantenerlos en la memoria a corto plazo para poder repetirlos en el mismo orden. Los Dígitos Inversos requieren mayor nivel de atención y de memoria de trabajo, ya que ha de manipular la información para poder repetir los dígitos en orden inverso.

### **Letras y Números (WAIS-III)**

La subescala letras y números de la batería WAIS-III es una prueba válida para la evaluación de la atención y memoria de trabajo.

El evaluador lee una combinación de letras y números, para que el sujeto repita la secuencia aplicando un orden concreto, mencionando primero los números en orden ascendente y luego, las letras en orden alfabético. Cada elemento consta de tres intentos, cada uno con sus números y letras. El evaluador interrumpirá la tarea si el sujeto obtiene 0 puntos en los tres intentos de un elemento. Por cada secuencia correcta se concede 1 punto y la puntuación máxima es 21 puntos.

### **Aritmética (WAIS-III)**

El subtest aritmética es una prueba que evalúa la capacidad de razonamiento y resolución de problemas aritméticos, además de la memoria de trabajo y concentración.

El sujeto debe resolver mentalmente, sin papel ni lápiz, una serie de problemas numéricos y responder oralmente en un tiempo límite determinado. La prueba comienza por el elemento 5. Si puntúa correctamente (1 punto) en los elementos 5 y 6, se concede también 1 punto a los elementos 1 a 4. Si el sujeto obtiene 0 puntos en el elemento 5 o en el 6, se le aplican los anteriores (1 a 4) en orden inverso hasta que realiza correctamente dos consecutivos. Se concede la puntuación máxima (1 punto) a los elementos de la secuencia inversa que quedan sin aplicar. Se continúa la aplicación hasta que se el sujeto falla cuatro

elementos consecutivos. En cada elemento se pone en marcha el cronómetro inmediatamente después de leer el problema, pero puede volver a leerse el problema si el sujeto lo solicita o si se tienen indicios de que no ha entendido adecuadamente la tarea. Los tiempos límite para cada elemento se indican en el cuadernillo de anotación y puede obtener bonificaciones por tiempo en los elementos 19 y 20.

### **Trail Making Test**

El Trail Making Test (Reitan, 1958) está compuesto por dos formas, A y B. En la parte A, se presenta una hoja con números del 1 al 25 insertados en unos círculos y el sujeto debe unirlos en orden creciente dibujando una línea. En la parte B se presenta una hoja con números (1-13) y letras (A-L), que deben ser unidos de manera alternante (1-A-2-B, etc.). Además, se instruye al sujeto para que lo haga en el menor tiempo posible. Si comete algún error, se le comunica a fin de que continúe desde el punto en que realizó el error. Si el sujeto no cumplimenta la prueba en 5 minutos (forma A) o 10 minutos (forma B), se abandona la administración. La puntuación final es el tiempo total empleado en completar el test, incluido el tiempo que utiliza para corregir los errores.

Es un test ampliamente utilizado para valorar la búsqueda y secuenciación visuomotora, la atención dividida y la flexibilidad cognitiva. La puntuación de la diferencia B-A o el ratio B:A hacen referencia especialmente a las habilidades requeridas en el TMT B, la atención dividida y la secuenciación alternante, además de un componente de velocidad de procesamiento de la información (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Considerando que el rendimiento en TMT está fuertemente influenciado por la edad, la educación y la inteligencia, el ratio B:A es más eficaz a la hora de regular la variabilidad intraindividual, utilizando al sujeto como propio control (Martin, Hoffman, & Donders, 2003).

### **Stroop Palabra-Color**

El test de colores y palabras Stroop (Stroop, 1935) es una prueba de atención selectiva, funciones ejecutivas y flexibilidad cognitiva (resistencia a la interferencia). Evalúa la capacidad del Paciente o Voluntario para inhibir una respuesta automática y para seleccionar una respuesta en base a un criterio arbitrario.

La prueba consta de tres láminas en total y se presentan siempre en el mismo orden: Palabra, Color y Palabra-Color. En la primera lámina (palabra), el sujeto debe leer las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar que suman un total de 100 palabras y están distribuidas en cuatro columnas, lo más rápido que pueda de arriba abajo y durante un tiempo limitado de 45 segundos. La segunda lámina (color), contiene 100 elementos iguales (XXXX) impresos en tinta azul, rojo o verde y el sujeto debe nombrarlos de arriba abajo lo más rápido que pueda durante 45 segundos. Por último, la tercera lámina (palabra-color) consta de una lista que está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” pero escritas en un color diferente del significado, es decir, que no coinciden en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra. En este caso, el sujeto deberá nombrar el color de la tinta en el que está impresa la palabra (en lugar de leer la palabra) lo más rápidamente posible en 45 segundos.

### **Fluencia Fonética (FAS)**

Se pide al participante que genere tantas palabras como pueda que comiencen por una letra dada, excepto nombres propios, números y palabras derivadas (Lezak et al., 2012). En este caso, se utilizó la tarea “palabras por F, A y S en un minuto”. Es una prueba que evalúa la capacidad para planificar estrategias de búsqueda y organización, para generar el máximo de palabras con sentido, evitando repetir las que ya se han dicho. Además es necesaria la flexibilidad mental para poder cambiar de una subcategoría a otra, para optimizar el rendimiento.

### **Fluencia semántica**

Es una prueba consistente en generar tantas palabras pertenecientes a una categoría semántica como sea posible, en un tiempo determinado (Lezak et al., 2012). La tarea que más habitualmente se utiliza es nombrar “animales en un minuto”. Es una prueba muy extendida en las valoraciones neuropsicológicas por su fácil y rápida administración, así como por su sensibilidad ante una gran variedad de alteraciones cognitivas. La fluidez verbal mide la velocidad y facilidad de producción verbal; disponibilidad para iniciar una conducta en respuesta a una tarea novedosa; funciones de lenguaje, denominación, almacén léxico semántico; mecanismos de recuperación, organización mental, estrategias de búsqueda y memoria de trabajo (Ramirez, Ostrosky-Solis, Fernandez, & Ardila-Ardila, 2005). Su

---

alteración se ha asociado con la progresión del deterioro cognitivo a demencia en la EP (Williams-Gray et al., 2007).

### **Fluencia de acciones**

La fluencia de acciones está considerada como una medida del funcionamiento ejecutivo de gran utilidad como indicador de rendimientos frontales, en diferentes poblaciones clínicas (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998; Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Troster, 1999). Valora la capacidad que tiene el sujeto de evocar palabras que designan una acción verbal, en un tiempo determinado, habitualmente un minuto. A pesar de su aparente simplicidad, se trata de una tarea cognitiva compleja que precisa de la intervención de procesos lingüísticos (procesamiento léxico y fonológico), memoria de trabajo y fundamentalmente funcionamiento ejecutivo frontal (iniciación, atención sostenida, estrategias de búsqueda), y que se utiliza de forma habitual en la evaluación neuropsicológica. Además de la sensibilidad al funcionamiento ejecutivo frontal, se trata de una prueba fácil de aplicar, ya que no requiere de instrumento alguno. Se pide al sujeto que genere «cosas que una persona puede hacer», tan rápido como le sea posible y en un tiempo determinado, normalmente un minuto.

### **Denominación de Boston**

Es una prueba de vocabulario de amplio rango que consta de 60 figuras, ordenadas desde la más fácil a la más difícil (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). En los estudios de esta tesis doctoral se utilizó la versión española abreviada de 15 estímulos. Se presentaron las imágenes permitiéndose un tiempo de hasta 20 segundos en cada imagen para la respuesta. Si el sujeto proporcionaba una respuesta que constituía una percepción errónea de la figura, se le administraba una clave semántica (p.ej., “Es algo para comer”, ante la zanahoria). Si respondía correctamente, se le concedía un punto. Cada vez que no respondía o respondía erróneamente, se utilizaba una clave fonética (p. ej., za/ ante zanahoria). Para calcular la puntuación final, se tuvieron en cuenta las respuestas correctas emitidas espontáneamente y el número de respuestas correctas después de una clave semántica. La versión corta de 15 ítems ha demostrado una razonable sensibilidad clínica (Calero et al., 2002).

---

### **Textos A I y II (WMS-III)**

El subtest Textos I y II de la Wechsler Memory Scale third edition (WMS-III) (Wechsler, 1997b) es útil para valorar la memoria inmediata y diferida. Se trata de recordar el mayor número de ideas de dos textos que son leídos por el evaluador (Texto A, se lee una vez y Texto B se lee dos veces). En la prueba Textos II, tras un intervalo de tiempo (25-35 minutos), el sujeto debe recordar los dos textos leídos, y a continuación, en la prueba de reconocimiento, responder a preguntas sobre los textos. En esta tesis doctoral sólo se utilizó el Texto A en su versión Texto I (recuerdo inmediato) y Texto II (recuerdo diferido y reconocimiento).

### **Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT)**

Es un test que permite valorar la memoria de trabajo, la memoria largo plazo y la memoria auditiva-verbal de reconocimiento (Schmidt, 1996). La prueba consta de dos listas de 15 palabras, lista A y lista B (de interferencia). En este estudio no se aplicó la lista B que se suele utilizar para valorar el fenómeno de interferencia. La lista A es la lista de aprendizaje y de la que se obtienen los índices principales del test. En primer lugar se realizan cinco ensayos consecutivos en los cuales se lee la lista al paciente, y al terminar, se solicita el recuerdo de todas las palabras que pueda recordar, en cualquier orden. La puntuación que se obtiene de la suma de los cinco ensayos es el índice de aprendizaje. Tras un intervalo de 20 minutos aproximadamente, se realiza el ensayo de recuerdo diferido, en el cual se vuelve a pedir al paciente que diga las palabras de la lista. Por último, se aplica la tarea de reconocimiento, donde se presentan palabras de la lista original mezcladas con otras nuevas y el paciente debe discriminar si pertenece o no a la lista anterior.

### **Figura Compleja de Rey**

Es una prueba que consiste en copiar y después reproducir de memoria un dibujo geométrico complejo, con el fin de evaluar la percepción visual, la capacidad constructiva y la memoria visual inmediata y demorada (Knight & Kaplan, 2003). La figura que el sujeto debe copiar y recordar reúne las siguientes características: Ausencia de significado evidente, fácil realización gráfica y estructura de conjunto lo bastante complicada para exigir una actividad analítica y organizadora. El tiempo de administración aproximado de la copia es de 5-10 minutos,

y la reproducción de memoria a los 3 minutos y a los 30 minutos dura entre 3 y 5 minutos. Para la corrección cuantitativa de la figura se valoran las 18 unidades numeradas en las que se divide el dibujo según la calidad del dibujo y la posición, dando una puntuación de 0,0.5, 1 ó 2 a cada elemento. La puntuación máxima para cada reproducción (copia, recuerdo inmediato y recuerdo demorado) será de 36. En los estudios que conforman esta tesis doctoral se administraron la copia y el recuerdo inmediato a los 3 minutos.

### **Decisión de Objeto (VOSP)**

El test Decisión de Objeto pertenece a la batería *The Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP) (Warrington & James, 1991). Es una prueba diseñada para evaluar la función visuoperceptiva. Este test consta de 20 láminas cada una con 4 formas de color negro. Una de las cuatro formas corresponde a un objeto real y las otras 3 son formas sin significado que funcionan como elementos distractores. La prueba consiste en que el sujeto señale el objeto real sin necesidad de que lo nombre correctamente. Se concede un punto por cada respuesta correcta, siendo la puntuación máxima de 20 puntos.

### **Localización de Número (VOSP)**

Este test forma parte de la batería VOSP. Es una prueba que valora la función visuoespacial. Este test consta de 2 láminas de ejemplo y 10 láminas de evaluación. Cada lámina tiene dos recuadros, situados uno arriba y otro abajo. El recuadro de arriba contiene números en diferentes posiciones y el de abajo, tiene un punto que en cada lámina aparece en una posición distinta. Para cada lámina, se pide al sujeto que identifique el número del recuadro de arriba que ocupa la misma posición que el punto en el recuadro de abajo. La puntuación máxima es de 10 puntos, 1 punto por cada lámina resuelta correctamente.

### **Derogatis Symptom Checklist (SCL-90-R)**

Este inventario ha sido desarrollado para evaluar patrones de síntomas presentes en individuos (Derogatis, 1994). Cada uno de los 90 ítems se responde sobre la base de una escala de cinco puntos (0-4). Se evalúa e interpreta en función de nueve dimensiones primarias y tres índices globales de malestar psicológico: 1) Somatizaciones, 2) Obsesiones y compulsiones, 3) Sensitividad interpersonal, 4) Depresión, 5) Ansiedad, 6) Hostilidad, 7) Ansiedad fóbica, 8)



---

Ideación paranoide, 9) Psicoticismo; Índice Global de Severidad, Índice Positivo de Malestar, Total de Síntomas Positivos.

Generalmente el test puede ser auto administrado pero en caso de que el sujeto tenga dificultades lectoras es aconsejable que el examinador le lea cada uno de los ítems en voz alta. El tiempo de administración es aproximadamente de 15 minutos. A la persona evaluada se le pide que responda en función de cómo se ha sentido durante los últimos siete días, incluyendo el día de hoy (el de la administración) en cada pregunta del test.

Las nueve dimensiones de síntomas se definen de la siguiente manera:

*Somatizaciones:* Evalúa la presencia de malestares que la persona percibe relacionados con diferentes disfunciones corporales (cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios).

*Obsesiones y Compulsiones:* Incluye pensamientos, acciones e impulsos que son vivenciados como imposibles de evitar o no deseados.

*Sensitividad Interpersonal:* Se focaliza en detectar la presencia de sentimientos de inferioridad e inadecuación, en especial cuando la persona se compara con sus semejantes

*Depresión:* Los ítems que integran esta subescala representan una muestra representativa de las principales manifestaciones clínicas de un trastorno de tipo depresivo: estado de ánimo disfórico, falta de motivación, poca energía vital, sentimientos de desesperanza, ideaciones suicidas.

*Ansiedad:* Evalúa la presencia de signos generales de ansiedad tales como nerviosismo, tensión, ataques de pánico, miedos.

*Hostilidad:* Esta dimensión hace referencia a pensamientos, sentimientos y acciones característicos de la presencia de afectos negativos de enojo.

*Ansiedad Fóbica:* Este malestar alude a una respuesta persistente de miedo (a personas específicas, lugares, objetos, situaciones) que es en sí misma irracional y desproporcionada en relación con el estímulo que la provoca.

*Ideación paranoide:* Evalúa comportamientos paranoides fundamentalmente en tanto desórdenes del pensamiento: pensamiento proyectivo, suspicacia, temor a la pérdida de autonomía.

*Psicoticismo:* Esta dimensión incluye síntomas referidos a estados de soledad, estilo de vida esquizoide, alucinaciones y control del pensamiento.

*Ítems adicionales:* El SCL-90-R incluye siete ítems que no se incorporan a las nueve dimensiones ya mencionadas pero que tienen relevancia clínica: 19: Poco apetito, 44: Problemas para dormir, 59: Pensamientos acerca de la muerte o el morir, 60: Comer en exceso, 64: Despertarse muy temprano, 66: Sueño intranquilo, 89: Sentimientos de culpa.

Los índices globales son los siguientes:

1) *Índice de Severidad Global:* es un muy buen indicador del nivel actual de la severidad del malestar. Combina el número de síntomas reconocidos como presentes con la intensidad del malestar percibido. Se calcula sumando las puntuaciones obtenidas en las nueve dimensiones de síntomas y en los ítems adicionales, y dividiendo ese número por el total de respuestas dadas (90 si contestó a todas)

2) *Total de síntomas positivos (STP):* se estima contando el total de ítems que tienen una respuesta positiva (mayor que cero). En sujetos de población general, puntuaciones brutas iguales o inferiores a 3 en varones e iguales o inferiores a 4 en mujeres son consideradas como indicadoras de un intento consciente de mostrarse mejores de lo que realmente están (imagen positiva).

Puntuaciones brutas superiores a 50 en varones y a 60 en mujeres indican lo contrario: tendencia a exagerar sus patologías.

3) *Índice de Malestar Positivo (PSDI):* pretende evaluar el estilo de respuesta indicando si la persona tiende a exagerar o a minimizar los malestares que lo aquejan.

Se calcula dividiendo la suma total de las respuestas dadas a los ítems por el valor obtenido en Síntomas Totales Positivos. (STP) Puntuaciones extremas en este índice también sugieren patrones de respuestas que deben analizarse en términos de actitudes de fingimiento.

En el manual original de la prueba están referenciados los estudios sobre su validez estructural y convergente así como su consistencia interna y fiabilidad test-retest (Derogatis, 1994).

### **Subescala “Novelty or Sensation Seeking” del “Temperament and Character Inventory-Revised” (TCI-R)**

El inventario TCI-R (Cloninger, 1999) es una prueba auto administrada que se compone de 235 ítems más 5 de validez. Cada ítem se responden según una escala Likert de 5 opciones

(1: muy en desacuerdo; 2: moderadamente en desacuerdo; 3: ni de acuerdo ni en desacuerdo; 4: moderadamente de acuerdo; 5: muy de acuerdo). Mide cuatro dimensiones temperamentales: Búsqueda de Novedad (NS), Evitación del Daño (HA), Dependencia de Recompensa (RD) y Persistencia (PE), y tres caracteriales: Autodirección (SD), Cooperatividad (CO) y Autotrascendencia (ST), cada una de ellas con un número variable de subescalas, entre 3 y 5.

Utilizamos la versión española de la subescala “Novelty or Sensation Seeking”, que contiene 35 ítems y que a su vez se divide en 4 índices o subescalas, como son “Excitabilidad Exploratoria”, “Impulsividad”, “Extravagancia” y “Desorden”. Las puntuaciones se obtienen según el método de cálculo propuesto por Cloninger, mediante la suma del valor correspondiente a cada ítem (1-5, directamente o tras la inversión en los ítems formulados en negativo).

### **Grooved Pegboard Test**

El Grooved Pegboard es una prueba útil para valorar la destreza manipulativa y requiere de habilidades de coordinación visuomotora complejas (Lezak et al., 2012). El test consta de un tablero que tiene 25 agujeros con ranuras en posiciones diferentes y clavijas con la misma forma de los huecos (un lado redondo y otro cuadrado) que hay que rotar y manipular para poder insertarlas correctamente en las ranuras. Se instruye al individuo para que vaya introduciendo las clavijas lo más rápido que pueda, de una en una (sólo se puede coger una clavija en la mano cada vez) y siguiendo un orden. Primero, se empieza con la mano dominante, y después con la no-dominante y se realizan dos ensayos con cada mano. Si es ambidiestro, primero con la mano derecha y luego con la izquierda. Si se empieza con la mano derecha, el sujeto tendrá que poner las clavijas desde el lado izquierdo hacia el derecho, empezando por la primera fila y siguiendo el orden de cada agujero de forma consecutiva, sin dejarse ninguno. Por la mano izquierda se procede al revés. Las clavijas se tienen que posicionar en el tablero en el orden exacto y en la dirección correcta lo más rápido posible. Se registra el tiempo que tarda en colocar las 25 clavijas y se anota también el número de “drops” o caídas no intencionadas de una clavija y el número de clavijas colocadas correctamente en los agujeros. La puntuación total de cada ensayo es la suma de estos tres elementos. La puntuación

final para cada mano (dominante y no-dominante) es la media de los dos ensayos realizados con cada mano.



**Figura 4. Tablero Grooved Pegboard Test**

### **WPS Tapping Test Electrónico**

Es una prueba que evalúa una medida simple de la velocidad motora y del control motor. El sujeto utilizando su dedo índice debe golpear el pulsador electrónico tan rápido como le sea posible durante 10 segundos. Una vez transcurrido este tiempo, en la pantalla del aparato sale el número de pulsaciones. Se realizan dos ensayos con cada mano y la puntuación final es la media de los dos valores para cada mano.



**Figura 5. Aparato WPS Electronic Tapping Test**

### **Tapping Alternante**

El tapping alternante es una medida de velocidad motora que requiere una capacidad moderada de coordinación y precisión (Nutt, Lea, Van, Schuff, & Sexton, 2000; Lezak et al., 2012). El sujeto utilizando su dedo índice debe tocar de forma alternante y lo más rápido que pueda, dos puntos que están a una distancia de 30 centímetros encima de la mesa. Se realizaron dos ensayos con cada mano y se recogió el tiempo necesitado para completar 20 ciclos. La puntuación final fue la media de los dos ensayos para cada mano.

### **Timed up and go test**

En esta prueba, se indicó al sujeto que estando sentado confortablemente debía de levantarse de la silla, caminar 7 metros, girarse y volver a sentarse lo más rápidamente posible. Se calculó el tiempo que tardaba desde que se daba la orden hasta que volvía a estar completamente sentado. También se contaron el número de pasos, incluido el giro. Se realizaron dos ensayos. Finalmente se obtuvo la media de tiempo y la media de pasos de los dos ensayos.

## ***5. Valoración de la vía nigro-estriatal mediante DAT-SPECT en los familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G***

Se realizó un DAT-SPECT con  $^{123}\text{I}$ -Ioflupano a los familiares asintomáticos portadores de la mutación R1441G y no portadores. Los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado específico para este estudio, que fue aprobado por el comité ético. Todas las pruebas de DAT SPECT se realizaron en un margen de tiempo no superior a los 3 meses desde la valoración clínica y neuropsicológica. Se utilizaron procedimientos estandarizados y la prueba fue administrada siempre por los mismos investigadores que eran ciegos a la condición genética de los participantes. Los resultados DAT-SPECT se analizaron con una evaluación cuantitativa.

El procedimiento para realizar el DaTSCAN® consistía en primer lugar en la administración de una solución de Lugol 1% (Hi-Tech Pharmaceuticals, Norcross, GA, USA) 15 gotas 24 horas antes y otras 15 gotas 60 minutos antes de la administración intravenosa de

185 MBq de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (DaTSCAN, GE Healthcare, Eindhoven, Netherlands). La adquisición de imágenes SPECT se realizó aproximadamente 4 horas después de la inyección intravenosa, con una espiral multicorte SPECT / CT (Infinia Hawkeye 4, GE Healthcare) equipado con bajo consumo de energía, colimadores LEHR de alta resolución. Los parámetros de adquisición fueron radio de giro variable, órbita circular; zoom 1,0; tamaño de matriz de  $128 \times 128$  pixels, tamaño de píxel de 2.42 mm<sup>2</sup>; 120 proyecciones, 25 s por cada proyección; y la ventana de energía del 20% con respecto a 159 KeV. En todos los casos se obtuvieron al menos 2 millones de conteos por adquisición. La reconstrucción de dos dimensiones se llevó a cabo mediante el uso del algoritmo de retroproyección filtrada con un filtro de Butterworth (décimo orden, frecuencia de corte 0,64 / cm) y la corrección de atenuación (método de Chang,  $\mu = 0,11$  / cm). Cada imagen se normalizó a una plantilla de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT (tamaño de voxel  $2 \times 2 \times 2$  mm<sup>3</sup>). Los volúmenes prismáticos de interés (área mm<sup>2</sup>, altura 32 mm) se colocaron en el putamen y el núcleo caudado de las imágenes normalizadas. Como referencia, se utilizó la corteza occipital en ambos hemisferios, dibujando un volumen de interés irregular (área de 27.24 mm<sup>2</sup>, altura 32 mm). Se calcularon los ratios de captación entre el cuerpo estriado y el cortex occipital para el putamen, núcleo caudado, y todo el cuerpo estriado en cada hemisferio y de forma bilateral. El estriado total se calculó a través de la media de la captación en el putamen y el núcleo caudado.

## 6. *Estudio genético*

Los estudios genéticos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Neurogenética del Instituto Biodonostia. Se obtuvieron muestras de sangre (30 ml.) de los participantes para el estudio genómico. Se extrajo el ADN de las células de la sangre mediante un procedimiento estándar y en todos ellos se analizaron las mutaciones (4321C>G (R1441G) y 6055G>A (G2019S) en el gen LRRK2 mediante el “*TaqMan single-nucleotide-polymorphism assay*” y la PCR cuantitativa StepOne (Applied Biosystems). Las muestras biológicas se almacenan en forma de ADN en suspensión a -80°C en el nodo de Donostia, dentro del Biobanco Vasco de ADN.

## 7. *Análisis de datos*

El análisis estadístico fue llevado a cabo con el software SPSS (versión 21.00). Para comprobar la normalidad de la distribución de las variables se realizó el test Kolmogorov-Smirnov o el test Shapiro-Wilk. Los datos descriptivos se reflejaron con la media y desviación estándar y/o rango para las variables paramétricas y en el caso de las variables no-paramétricas, se usó la mediana y el rango intercuartil (IQ, percentil 25-75). La descripción de los datos cualitativos se hizo mediante la n (%) correspondiente a cada nivel.

Para evaluar diferencias entre grupos en las variables paramétricas se utilizó el test *t*-Student o ANOVA y en el caso de variables no-paramétricas se utilizó el test Mann-Whitney cuando se comparaban dos grupos y el test Kruskal-Wallis para comparar las distribuciones de las variables en más de dos grupos. Los datos cualitativos se examinaron mediante el test exacto de Fisher's o la prueba  $\chi^2$ , según fuera apropiado. El nivel de significación fue corregido por comparaciones múltiples siguiendo el método Bonferroni en cada apartado ( $p \times$  el número de variables introducidas en cada análisis). No obstante, teniendo en cuenta el carácter exploratorio de los objetivos definidos en esta tesis doctoral, las variables que obtuvieron un nivel de significación  $p < 0.05$  en la comparación entre grupos, fueron analizadas en más detalle aplicando regresiones lineales múltiples ajustadas por los factores demográficos y clínicos que pudieran interferir en cada caso.

En el estudio de caracterización neuropsicológica de los pacientes con EP-R1441G comparados con un grupo pareado de EP-idiopática, para comparar la proporción de pares discordantes entre los grupos en el diagnóstico cognitivo, se empleó el test McNemar para muestras pareadas.

En los diferentes estudios que se han realizado en la tesis doctoral, con el objetivo de conocer la asociación entre los resultados en pruebas neuropsicológicas y el estatus genético, determinadas variables clínicas y datos obtenidos de las imágenes de DAT SPECT, según de qué estudio se tratara, se aplicaron pruebas de correlación, regresión múltiple o regresión logística y modelos lineales generalizados. En el primer estudio de este trabajo de tesis doctoral, con motivo de evaluar las diferencias entre los grupos controlando las variables clínicas y demográficas, y a su vez conocer la asociación de éstas variables con las

---

puntuaciones del MOCA, se aplicaron modelos logísticos binarios para los ítems categóricos y una regresión lineal múltiple (mediante el método “hacia adelante”) para el índice de memoria al tratarse de una variable continua. En el estudio de familiares asintomáticos, con el objetivo de conocer el valor predictivo de los test neuropsicológicos sobre los valores del putamen más bajo y el caudado más bajo, en primer lugar, se realizaron varios análisis de correlación y comparaciones entre medias, y a continuación, las variables que obtuvieron un valor de significación inferior a 0.1, fueron introducidas en una regresión múltiple utilizando el método de introducción de variables “hacia atrás”.



## ***RESULTADOS***



## **1. Estudio comparativo de la cognición global en la EP LRRK2 (R1441G Y G2019S) Y EP-i**

En este estudio fueron incluidos todos aquellos pacientes con EP que habían completado el test MOCA y tenían la puntuación total del test. En total 687 pacientes con EP-i, 275 pacientes con EP-G2019S y 26 pacientes con EP-R1441G cumplían estos criterios.

### **1.1. Características demográficas y clínicas de los tres grupos**

En la tabla 7 se resumen las características demográficas y clínicas de los tres grupos de pacientes. Existían diferencias significativas entre los grupos en la distribución por sexos, en la educación (nivel educativo y años de escolaridad), la edad de inicio y, el tiempo de evolución de la EP, la escala “Modified Schwab and England”, el cuestionario TCREM, el test de olfato UPSIT y el cuestionario de depresión GDS.

#### **1.1.1. Características demográficas**

En el grupo EP-i el porcentaje de varones era mayor (59.2%) que en el grupo EP-G2019S (50.9%) y EP-R1441G (50%), pero la diferencia sólo fue significativa entre los dos primeros grupos ( $p=.02$ ). La mayoría de pacientes con EP-R1441G tenían un nivel educativo básico/medio (84.6%), mientras que el 60% de los EP-G2019S y aproximadamente el 70% de los EP-i tenían estudios superiores. Las diferencias entre los tres grupos en el nivel educativo fueron estadísticamente significativas (EP-R1441G y EP-G2019S  $p<.001$ ; EP-R1441G y EP-i  $p<.001$ ; EP-G2019S y EP-i  $p<.001$ ). Así mismo, hubo diferencias significativas en los años de escolaridad ( $p<.001$ ). Los pacientes con EP-R1441G tenían menos años de escolaridad que los pacientes con EP-G2019S ( $p=.001$ ) y EP-i ( $p<.001$ ). A su vez, los pacientes con EP-G2019S tenían menos años de escolaridad que los pacientes con EP-i ( $p=.034$ ).

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de cada grupo de pacientes con EP asociada a mutaciones en el gen LRRK2 (G2019S y R1441G) y EP-i

	EP-i (a) (n= 687)	EP-G2019S (b) (n= 275)	EP-R1441G (c) (n=26)	ANOVA/ $\chi^2$ Valor <i>p</i>	Comparaciones por parejas Valor <i>p</i> ajustada
Edad	66 (11, 26-90) (n= 682)	66 (10, 34-90) (n= 274)	69 (12, 35-85) (n=24)	.42	
Sexo (M/H)	280 (40.8%) / 407 (59.2%)	135 (49.1%) / 140 (50.9%)	13 (50%) / 13 (50%)	<b>.049</b>	b-a=.02
Nivel educativo n (%)	n= 493	n= 268	n= 26	<b>&lt;.001</b>	c-a<.001; c-b<.001; b-a<.001
Básico/medio	15 (3 %)	50 (18.7 %)	22 (84.6 %)		
Superior	112 (22.7 %)	60 (22.4 %)	2 (7.7 %)		
Universitario	152 (30.8 %)	80 (29.9 %)	2 (7.7 %)		
Postgraduado	214 (43.4 %)	78 (29.1 %)	0 (0 %)		
Años de escolaridad	13 (4, 6-22) (n= 53)	12 (5,4-22) (n= 111)	8 (4, 4-20)	<b>&lt;.001</b>	a-b=.034; a-c<.001; b-c=.001
Edad de inicio de los síntomas	59 (12, 15-89) (n= 680)	56 (11, 23-83) (n= 267)	56 (10, 30-71) (n= 24)	<b>.004</b>	a-b=.004
Tiempo de evolución de EP	7 (6, 1-39) (n= 675)	10 (6, 1-29) (n= 266)	12 (6, 2-25) (n= 22)	<b>&lt;.001</b>	a-b<.001; a-c=.003
H&Y <sup>a</sup>	2 (2-3) (n= 422)	2 (2-3) (n= 265)	2 (2-3)	.169	
<i>Modified Schwab and England</i> (ON) <sup>a</sup>	90 (80-100) (n= 412)	90 (80-100) (n= 217)	80 (70-90) (n= 25)	<b>.001</b>	b-a=.06; c-a=.002; c-b=.05
Respuesta a la l-dopa >50%, n (%)	552 (91.5 %)	245 (95.3 %)	26 (100%)	0.051	
UPDRS-III (ON)	21 (12, 2-63) (n= 379)	21 (13, 2-74) (n= 229)	20 (11, 1-47)	.88	
Cuestionario TCREM	5 (3, 1-133-7) (n= 53)	4 (3, 0-11) (n= 107)	3 (2, 0-8)	<b>&lt;.001</b>	a-b=.002; a-c<.001
Test UPSIT	19 (7, 2-37) (n= 157)	22 (9, 0-39)(n= 228)	21 (6, 12-35) (n= 25)	<b>.001</b>	a-b=.001
Cuestionario GDS	5 (4, 0-15) (n= 650)	4 (4, 0-14) (n= 259)	5 (4, 0-15)	<b>.005</b>	a-b=.002

Los datos descriptivos son la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Mediana (rango IQ) y test Kruskal-Wallis. H: Hombres; M: Mujeres; H&Y, *Hoehn and Yahr Scale*; UPDRS-III, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III, motor examination*; UPSIT, *the University of Pennsylvania Smell Inventory*; TCREM, Trastorno de la Conducta de Sueño REM; GDS, *Geriatric Depression Scale*.

### ***1.1.2. Características clínicas***

En cuanto a las características clínicas, había diferencias significativas en la edad de inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad. Los pacientes con EP-G2019S y EP-R1441G tenían una edad de inicio más temprana que el grupo EP-i ( $p=.004$ ). Respecto al tiempo de evolución, los pacientes con EP por mutaciones LRRK2 tenían más años de evolución que los pacientes con EP-i (EP-R1441G vs. EP-i,  $p=.003$ ; EP-G2019S vs. EP-i,  $p<.001$ ).

La escala Schwab and England modificada de actividades de la vida diaria, evidenció que las puntuaciones eran significativamente más bajas, indicando un peor estado funcional, en el grupo EP-R1441G ( $p= 0.05$  y  $p=.002$ , respecto a EP-i y EP-G2019S respectivamente).

En el aspecto motor, no hubo diferencias significativas en el estadio H&Y y la escala UPDRS-III, a pesar de la diferencia entre los años de evolución de la enfermedad en los 3 grupos, si bien hay que tener en cuenta que esta escala estaba evaluada en “On”, y por tanto no refleja el grado de afectación basal de la enfermedad.

La respuesta a la levodopa se valoró mediante una clasificación basada en la impresión clínica (no respuesta 0%, mejoría de los síntomas entre 1%-49% y mejoría de los síntomas superior al 50%). En el 88% de los pacientes con EP-i se conoce la respuesta a la levodopa, que fue superior al 50% en el 91% de ellos. En el grupo de los EP-G2019S (datos disponibles en el 93% de los casos) la respuesta a la levodopa fue superior al 50% en un 95% de los pacientes y en el R1441G en el 100%.

#### ***1.1.2.1. Síntomas no motores***

Los pacientes con EP-R1441G y el EP-G2019S obtuvieron puntuaciones más bajas en el cuestionario de TCREM que el grupo EP-i ( $p<.001$  y  $p=.002$ , respectivamente), indicando que tenían menos características compatibles con este trastorno del sueño.

Las puntuaciones del test de olfato UPSIT fueron similares en los dos grupos de pacientes con mutación en LRRK2 y mejores que en los pacientes con EP-i, pero sólo alcanzaron significación estadística las diferencias entre EP-G2019S y EP-i ( $p=.001$ ).

La presencia de síntomas depresivos (GDS) en el grupo EP-G2019S fue menor que en el grupo EP-i ( $p=.002$ ), sin diferencias entre el resto de grupos. Teniendo en cuenta un punto de corte igual o superior a 5 en la escala GDS para el diagnóstico clínico de depresión, el porcentaje de pacientes con sintomatología depresiva fue inferior en el grupo EP-G2019S ( $n=89$ , 34.4%) comparado con el grupo EP-i ( $n=290$ , 44.6%; test Exacto de Fisher  $p=.005$ ) y EP-R1441G ( $n=11$ , 42.3%; test Exacto de Fisher  $p=.52$ ).

### 1.2. Comparación de la puntuación total del MOCA entre los tres grupos

En los dos grupos con mutaciones en LRRK2 las puntuaciones medias del MOCA fueron significativamente más altas que en el grupo EP-i ( $F=30.52$ ,  $p<.001$ ). La media±DS del grupo EP-R1441G ( $22\pm5$ , rango: 8-29) fue más baja que en el grupo EP-G2019S ( $25\pm4$ , rango: 5-30), con una diferencia significativa ( $p=.03$ ), y mayor que en el grupo EP-i ( $20\pm10$ , rango: 1-30) (diferencia no significativa:  $p=.14$ ). Así mismo, los pacientes con EP-i obtuvieron puntuaciones más bajas que los pacientes con EP-G2019S ( $p<.001$ ) (Figura 6). En resumen, solo los pacientes con EP-G2019S se diferenciaron estadísticamente del resto de grupos por tener mejores puntuaciones en el MOCA.

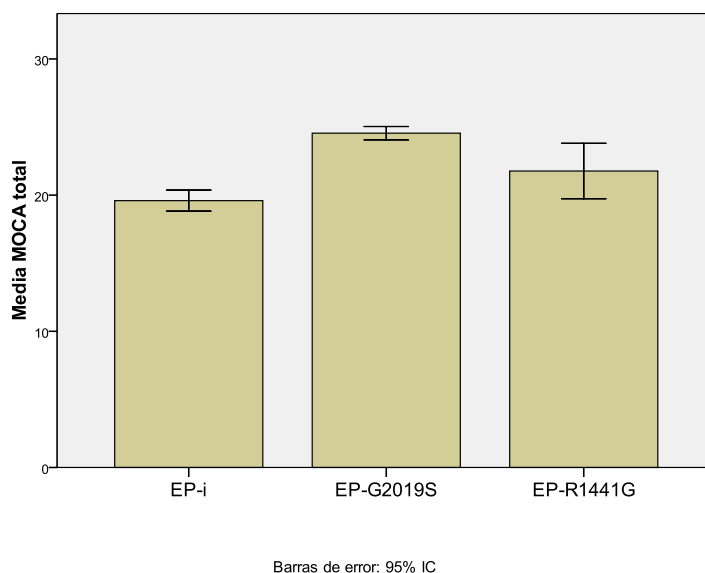


Figura 6. Puntuación total del MOCA en el grupo EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G

### ***1.2.1. Regresión lineal entre el MOCA total y las variables clínicas y demográficas***

Después de realizar un análisis de regresión lineal múltiple ajustando la edad y el nivel educativo, las diferencias entre los grupos en la puntuación total del test MOCA dejaron de ser significativas ( $p=.55$ ). El tener menos edad ( $\beta=-0.14$ ,  $t(778)=-11.03$ ,  $p<.001$ ) y un mayor nivel educativo ( $\beta=0.49$ ,  $t(778)=6.64$ ,  $p<.001$ ) explicaban el 17% de la varianza de la puntuación total del MOCA ( $R^2=.17$ ,  $F(2,778)=83.03$ ,  $p<.001$ ).

En un segundo paso, se introdujeron ciertas variables clínicas junto con la edad, el nivel educativo y el tipo de EP, puesto que algunas características clínicas como el tener un mayor tiempo de evolución, una edad de inicio más tardía, un peor estado motor, la sintomatología depresiva, la presencia de TCREM o el déficit en la capacidad olfativa pueden estar relacionadas con un peor estado cognitivo y en este caso con puntuaciones más bajas en el test MOCA. El análisis mostró que el nivel educativo ( $\beta=1.03$ ,  $t(136)=3.53$ ,  $p=.001$ ), la edad ( $\beta=-0.09$ ,  $t(136)=-3.06$ ,  $p=.003$ ), la escala GDS ( $\beta=-0.21$ ,  $t(136)=-2.10$ ,  $p=.037$ ) y el test UPSIT ( $\beta=0.10$ ,  $t(136)=2.09$ ,  $p=.038$ ) eran significativos y explicaban aproximadamente el 25% de la varianza de la puntuación total del MOCA ( $R^2=.26$ ,  $F(4,136)=11.59$ ,  $p<.001$ ). La edad de inicio ( $p=.213$ ), el tiempo de evolución ( $p=.795$ ), el tipo de EP ( $p=.06$ ), la UPDRS-III ( $p=.758$ ) y el cuestionario de TCREM ( $p=.975$ ) no fueron significativos.

### ***1.3. Comparación de los índices cognitivos y los ítems del test MOCA***

Con el objetivo de conocer los rendimientos en los distintos ítems del MOCA, se analizaron las subpuntuaciones que componen el test. En muchos de los pacientes con EP-i ( $n=633$ ) y EP-G2019S ( $n=159$ ) no se disponía de esta información puesto que no fue registrada en la base de datos de la “LRRK2 Cohort Consortium”. Por esta razón, en este apartado se vuelven a describir las características demográficas y clínicas de estos subgrupos junto con la puntuación total y las subpuntuaciones del MOCA.

#### ***1.3.1. Características demográficas y clínicas de los subgrupos***

En la tabla 8 se exponen las características demográficas y clínicas de los subgrupos EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G. Esta vez sólo se encontraron diferencias significativas en el nivel

---

educativo y los años de escolarización, el tiempo de evolución de la enfermedad, el cuestionario de TCREM y se sumó una diferencia significativa entre los grupos en la escala UPDRS-III.

#### *1.3.1.1. Características demográficas*

No hubo diferencias significativas en edad ni sexo, entre los grupos. La variable de nivel educativo fue transformada para poder realizar el análisis estadístico  $\chi^2$  y pasó de tener 4 niveles (básico/medio, superior, universitario y postgraduado) a tener 2 niveles (básico/medio y superior/universitario). La distribución del nivel educativo y las diferencias en los años de escolaridad eran similares a las que observamos en el apartado anterior con los grupos completos.

#### *1.3.1.2. Características clínicas*

El tiempo de evolución de la enfermedad de los subgrupos siguió el mismo patrón de la población total de pacientes, pero sólo obtuvo diferencias significativas entre el grupo EP-i y EP-R1441G ( $p=.04$ ) teniendo el grupo R1441G mas años de evolución. No hubo diferencias en la edad de inicio de la enfermedad.

Los pacientes con EP-i tenían puntuaciones peores en la parte motora de la UPDRS comparados con los pacientes con EP-G2019S ( $p=.005$ ) y EP-R1441G ( $p=.016$ ). El estadio H&Y resultó ser similar en los tres grupos.

#### *Síntomas no motores*

En el cuestionario TCREM los resultados fueron similares a los de la población general descrita previamente. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en las puntuaciones del UPSIT y la GDS.



Tabla 8. Características demográficas y clínicas de los subgrupos EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G

	EP-i (a) (n=54)	EP-G2019S (b) (n=116)	EP-R1441G (c) (n= 26)	ANOVA Comparaciones por parejas	
				<i>chi</i> <sup>2</sup> Valor <i>p</i>	Valor <i>p</i> ajustada
Edad	62 (12, 26-83)	64 (12, 36-89)	69 (12, 35-85) (n=24)	.075	
Sexo (M/H), n (%)	21 (38.9%) / 33 (61.1%)	57 (49.1%) / 59 (50.9%)	13 (50%) / 13 (50%)	.42	
Nivel educativo, n (%)					
Básico/Medio	10 (18.5 %)	48 (41.7 %)	22 (84.6 %)	<b>&lt;.001</b>	a-c<.001; b-c<.001; a-b=.003
Superior/Universitario	44 (81.5 %)	68 (58.3 %)	4 (15.4 %)		
Años escolarización	13 (4, 6-22) (n=53)	12 (5, 4-22) (n=111)	8 (4, 4-20)	<b>&lt;.001</b>	a-b=.034; a-c<0.001; b-c=.001
Edad de inicio	53 (11, 20-69) (n=49)	54 (12, 23-82) (n=111)	56 (10, 30-71) (n=24)	.694	
Tiempo de evolución de EP	9 (5, 1-20) (n=49)	10 (6, 1-24) (n=111)	12 (6, 2-25) (n=22)	<b>.05</b>	a-c=.04
H&Y <sup>a</sup>	2 (2-3) (n=53)	2 (2-3) (n=115)	2 (2-3)	.62	
<i>Modified Schwab and England ON</i> <sup>a</sup>	90 (80-90) (n=38)	90 (70-90) (n=76)	80 (70-90) (n=25)	.21	
Respuesta a la l-dopa, n %					
No prueba de l-dopa adecuada	n=10	n=10	n= 0		
Mejoría <50%	0 (0 %)	1 (9 %)	0 (0%)	NA	NA
Mejoría >50%	44 (100 %)	106 (99.1 %)	26 (100%)		
UPDRS-III (ON)	28 (10, 8-54) (n=45)	22 (13, 2-74) (n=96)	20 (12, 2-47)	<b>.003</b>	a-b=.005; a-c=.016
Cuestionario TCREM	5 (3, 1-13) (n=53)	4 (3, 0-11) (n=108)	3 (2, 0-8)	<b>&lt;.001</b>	a-b=.002; a-c<.001
UPSIT total	19 (8, 2-33) (n=43)	21 (9, 0-38) (n=110)	21 (6, 12-35) (n=25)	.253	
GDS total	3 (3, 0-11) (n=53)	4 (4, 0-14) (n=110)	5 (4, 0-15)	.116	

Los datos descriptivos son la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Mediana (rango IQ) y test Kruskal-Wallis. H: Hombres; M: Mujeres; H&Y, *Hoehn and Yahr Scale*; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UPDRS-III, *UPDRS part III motor examination*; UPSIT, *the University of Pennsylvania Smell Inventory*; TCREM, Trastorno de la Conducta de Sueño REM; GDS, *Geriatric Depression Scale*.

---

Resumiendo, el número de pacientes que tenían información sobre las puntuaciones de los ítems del MOCA era menor que en la población inicial del estudio y por consiguiente algunas características clínicas y demográficas variaron. En el primer análisis (todos los pacientes con puntuación total del MOCA) se observó que había diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo, el nivel educativo y años de escolaridad, la edad de inicio, y el tiempo de evolución de la enfermedad, la escala Schwab and England, el cuestionario TCREM, el test UPSIT y la escala GDS. En la comparación de los subgrupos que tenían los datos completos del MOCA, sólo se encontraron diferencias significativas en el nivel educativo y años de escolaridad, tiempo de evolución de la EP, la UPDRS-III y el cuestionario de TCREM. Tanto en el primer análisis como en el segundo, los pacientes con EP-R1441G en comparación con los pacientes con EP-i tenían un nivel educativo más bajo, un tiempo de evolución más largo y menos síntomas en el cuestionario de TCREM. En el segundo análisis, además tenían una puntuación más baja en la UPDRS-III, indicando menor gravedad de los signos motores. Los pacientes con EP-G2019S comparados con el grupo EP-i tenían puntuaciones más bajas en la UPDRS-III, el cuestionario TCREM y GDS, mejores puntuaciones en el test UPSIT, a pesar de tener un tiempo de evolución ligeramente superior y una edad de inicio más baja. Además, existía una pequeña diferencia en la distribución de los sexos. El grupo EP-R1441G y EP-G2019S sólo diferían en el nivel educativo y los años de escolaridad y en la puntuación de la escala Schwab and England modificada de los grupos completos.

### ***1.3.2. Análisis de las subpuntuaciones del MOCA***

La puntuación total del MOCA en el subgrupo de pacientes EP-i que tenían todas las subpuntuaciones del MOCA (n=54; Media±DS=26±5, rango=3-30) fue más alta que en los pacientes que tenían sólo la puntuación total (n=633; Media±DS=20±10, rango=1-30) ( $p<.001$ ). En el grupo EP-G2019S apenas hubo variaciones entre el subgrupo con todas las subpuntuaciones (n=116; Media±DS=24±5, rango=5-30) y los pacientes con sólo puntuación total (n=159; Media±DS=25±4, rango=12-30). En el grupo EP-R1441G todos los pacientes tenían el desglose de las subpuntuaciones del MOCA. Por lo tanto, los resultados de las comparaciones con el grupo EP-i deben ser interpretados con cautela, puesto que el subgrupo no es representativo del total de pacientes con EP-i estudiado.

Los resultados de las subpuntuaciones del MOCA se muestran en la tabla 9. Los pacientes con EP-R1441G obtuvieron rendimientos más bajos que el grupo EP-i en la copia del cubo ( $p=.007$ ), atención ( $p=.008$ ), dígitos directos ( $p<.001$ ), lenguaje ( $p<.001$ ), la repetición de frases ( $p<.001$ ), la denominación de “rinoceronte” ( $p=.004$ ) y el recuerdo libre de las 5 palabras ( $p<.001$ ). Así mismo, los pacientes EP-R1441G rindieron por debajo de los pacientes con EP-G2019S en las tareas de dígitos directos ( $p=.002$ ), y el lenguaje ( $p<.001$ ), concretamente en la repetición de frases ( $p<.001$ ) y denominación de “rinoceronte” ( $p=.012$ ). En el resto de ítems, los rendimientos de los pacientes con EP-R1441G y EP-G2019S fueron similares.

En el caso de los pacientes con EP-G2019S, éstos tuvieron un peor rendimiento en la función visuoespacial ( $p=.02$ ), particularmente en la copia del cubo ( $p=.005$ ), y en el recuerdo de las cinco palabras ( $p<.001$ ) en comparación con el grupo EP-i.

En general los pacientes con EP-i tenían puntuaciones más altas que los EP-G2019S y EP-R1441G en todas las tareas.

Tabla 9. Subpuntuaciones del test MOCA en cada grupo

	EP-i (n= 54) (a)	EP-G2019S (n= 116) (b)	EP-R1441G (n=26) (c)	Valor <i>p</i>	Comparaciones por parejas Valor <i>p</i> ajustada
<b>Función Visuoespacial</b>	4 (3-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	<b>.017</b>	<b>b-a=.02</b>
Cubo	44 (81.5%)	69 (59.5%)	13 (50%)	<b>.005</b>	<b>b-a=.005; c-a=.007</b>
Reloj (3 puntos)	42 (77.8%)	75 (64.7%)	17 (65.4%)	.22	
<b>Función Ejecutiva</b>	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	.05	
Trail Making	44 (81.5%)	78 (67.2%)	17 (65.4%)	.13	
Fluencia verbal "P"	38(70.4%)	74(63.8%)	14(53.8%)	.34	
Abstracción (2 puntos)	31(57.4%)	57(49.1%)	9(34.6%)	.34	
<b>Atención</b>	6 (5-6)	6 (4-6)	5 (4-6)	<b>.009</b>	<b>c-a=.008</b>
Dígitos Directos	51(94.4%)	98(84.5%)	14(53.8%)	<b>&lt;.001</b>	<b>c-a&lt;.001; c-b=.002</b>
Dígitos Inversos	44(81.5%)	90(77.6%)	22(84.6%)	.66	
Letra "A"	50(92.6%)	107(92.2%)	21(80.8%)	.16	
Serie 7 (3 puntos)	42(77.8%)	73(62.9%)	15(57.7%)	.42	
<b>Lenguaje</b>	5 (5-5)	5 (4-5)	4 (3-4)	<b>&lt;.001</b>	<b>c-b&lt;.001; c-a&lt;.001</b>
Repetición (2 puntos)	43(79.6%)	82(70.7%)	7(26.9%)	<b>&lt;.001</b>	<b>c-a&lt;.001; c-b&lt;.001</b>
Denominación "león"	54(100%)	114(98.3%)	25(96.2%)	.40	
Denominación "rinoceronte"	51(94.4%)	104(89.7%)	18(69.2%)	<b>.004</b>	<b>c-a=.004; c-b=.012</b>
Denominación "camello"	54(100%)	113(97.4%)	25(96.2%)	.42	
<b>Memoria (recuerdo libre 5 palabras)<sup>a</sup></b>	3.28 (1.58)	2.29 (1.68)	1.88 (1.58)	<b>&lt;.001</b>	<b>b-a&lt;.001; c-a&lt;.001</b>
<b>Orientación</b>	6 (6-6)	6 (6-6)	6 (6-6)	.34	

Los datos corresponden a la n (%) de aciertos o la mediana (rango IQ). <sup>a</sup> Los datos corresponden a la media (DS).

### 1.3.2.1. Regresión entre los ítems del MOCA y las variables demográficas y clínicas

Con el objetivo de identificar cuáles son las características clínicas y demográficas que explican mejor las diferencias que encontradas entre los grupos en los ítems del MOCA, en función del tipo de variable (categórica o cuantitativa) se llevaron a cabo modelos logísticos binarios o lineales. El tipo de EP, la edad, el nivel educativo (básico/medio vs. superior), el tiempo de evolución de la EP, las puntuaciones en la UPDRS-III, el test UPSIT y la escala GDS y el cuestionario de TCREM fueron introducidos como predictores.

Tabla 10. Resultados de los modelos lineales generalizados para los ítems del MOCA

Modelo logístico binario			
	B(SE)	95 % IC	<i>p</i>
<b>Copia del Cubo</b>			
Nivel educativo	1.20(0.46)	0.59-2.11	.001
<b>Denominación (“rinoceronte”)</b>			
Nivel educativo	1.77(0.80)	1.22-28.26	.027
<b>Span dígitos directos</b>			
Nivel educativo	1.45(0.60)	0.27-2.63	.016
<b>Repetición de frases*</b>			
Nivel educativo	1.87 (0.57)	0.75-2.98	.001
Tipo de EP (respecto a EP-i)			
EP-G2019S	-1.17(0.88)	-2.89-0.56	.18
EP-R1441G	-2.84(1.05)	-4.9-0.78	.007
Modelo lineal			
	B	T	<i>p</i>
<b>Memoria</b>			
Edad	-0.05(0.01)	-4.90	<.001
Nivel educativo	0.21(0.10)	2.98	.038
UPSIT	0.04(0.02)	2.03	.034

OR: Odds ratio; 95% IC: intervalo de confianza 95%; B, coeficiente beta no estandarizado

Como se puede observar en la tabla 10, tener un nivel educativo más bajo aumentaba la probabilidad de fallar en todos los ítems analizados. En la repetición de frases, además del nivel educativo, la condición de EP-R1441G estaba asociada a un peor rendimiento. En la tarea de memoria, la edad, el nivel educativo y el UPSIT fueron las variables independientes que mejor predecían el resultado en esta prueba.

## 2. Caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G

### 2.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EP-R1441G y EP-i

Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se muestran en la Tabla 11. Los dos grupos de pacientes tenían características demográficas y clínicas similares ya que los pacientes habían sido emparejados previamente por edad, sexo, nivel educativo, edad de inicio de la EP y tiempo de evolución de la EP, de acuerdo con el diseño del estudio. Se observó que teniendo un tiempo de evolución parecido, los pacientes con EP-R1441G tenían una mejor puntuación en la escala UPDRS-III y consumían una dosis equivalente diaria de L-dopa ligeramente inferior que el grupo con EP-i, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 11. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EP-R1441G y EP-i

	EP-R1441G n= 30	EP-i n=30	t / U	p	p <sub>aj</sub> *
Edad	69.97 (10.64, 44-86)	70.10 (10.02, 42-84)	0.05	.96	>.99
Sexo (H/M) <sup>b</sup>	14/16	13/17		>.99	>.99
Educación (años) <sup>a</sup>	8 (6.75-10)	8 (6.75-11.25)	439	.86	>.99
Edad de Inicio EP (años)	59.87 (9.56, 39-78)	60.33 (9.36, 40-80)	0.19	.84	>.99
Tiempo de evolución EP (años)	10.13 (5.71, 1-23)	9.83 (5.86, 1-26)	-0.20	.84	>.99
Signo inicial principal, n (%) <sup>c</sup>			0.36	.83	>.99
Temblor	15 (50%)	16 (53.3%)			
RA	12 (40%)	10 (33.3%)			
Alteración de la marcha	3 (10%)	4 (13.3%)			
Dosis equivalente L-dopa	666.60 (335.91, 50-1200)	835.87 (410.60, 50-1600)	1.580	.11	>.99
H&Y	2.33 (0.87, 1-4)	2.48 (0.74, 1-4)	0.69	.48	>.99
UPDRS-III (ON)	18.86 (10.61, 2-46) (m=1)	21.17 (12.56, 5-58) (m=2)	0.75	.45	>.99
Beck Depression Inventory <sup>a</sup>	6 (2-12.25) (n=22)	7.5 (5-10.75) (n=20)	201.5	.64	>.99
HADS-Anxiety <sup>a</sup>	3 (1-5) (n=22)	3 (1.25-5) (n=20)	216	.91	>.99
IDDD	35.97 (6.64, 33-63)	38.35 (6.88, 33-63)	1.30	.19	>.99

Los valores descriptivos son la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> El valor *p* corresponde al test de Mann-Whitney, los datos descriptivos son la mediana (rango IQ); <sup>b</sup> Test Exacto de Fisher; <sup>c</sup> chi2; RA, rigido -acinéutico; H: Hombres; M: Mujeres; H&Y, estadio Hoehn y Yahr; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; IDDD, *The Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia*; m, datos perdidos.

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni (*p* x 12)

## 2.2. *Ansiedad y depresión*

La puntuación mediana en los cuestionarios de depresión y ansiedad en el grupo EP-R1441G y EP-i fue similar (Tabla 11). La prevalencia del síndrome depresivo, establecido por un punto de corte de 14 en el BDI, fue del 31.8% (n=7/22) en los pacientes con EP-R1441G y del 25% (n=5/20) en la EP-i (Test Exacto de Fisher,  $p=.74$ ). En cuanto a la sintomatología ansiosa (punto de corte de 11 en la escala HADS-ansiedad), ésta era del 4,5% (n=1/22) en los pacientes con EP-R1441G y del 15% (n=3/20) en los pacientes con EP-i (Test Exacto de Fisher,  $p=.33$ ). El porcentaje de pacientes que tomaba medicación antidepresiva era algo menor en el grupo de EP-R1441G (18.2%, n=4/22) comparado con el grupo de EP-i (45%, n=9/20) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Test Exacto de Fisher,  $p=.093$ ). El número de pacientes bajo tratamiento ansiolítico era parecido en los dos grupos (EP-R1441G: 27.3%, n=6/22 y EP-i: 35%, n=7/20; Test Exacto de Fisher,  $p=.74$ ).

## 2.3. *Resultados cognitivos*

Los test neuropsicológicos empleados para medir la cognición global, la atención, la función ejecutiva, la memoria, el lenguaje y la capacidad visuoperceptiva/visuoespacial no ofrecieron resultados significativamente diferentes entre los dos grupos, a excepción de la prueba de denominación de Boston abreviada ( $p=.033$ ), donde los pacientes con EP-R1441G obtuvieron resultados más bajos que los EP-i (tabla 12). Aunque teniendo en cuenta la  $p$  corregida por comparaciones múltiples esta diferencia en denominación de Boston desaparecía, se procedió a realizar un segundo análisis ajustado por covariables para obtener más información.

La tarea de denominación de Boston consiste en nombrar diferentes objetos ordenados según el grado de familiaridad validada en población española. La diferencia que se ha encontrado entre los grupos en el rendimiento de este test podría estar mediada por factores como la edad, los años de escolaridad y el grado de conocimiento del idioma en que se administra. La mayoría de los pacientes con EP-R1441G son euskaldunes y el dominio sobre el castellano es más bajo. En el grupo con EP-R1441G el 75% de los pacientes eran menos fluentes en castellano que en euskera, mientras que en el grupo EP-i suponían el 30% de los pacientes. Con el propósito de averiguar si este factor influía en los resultados, se llevó a cabo

un análisis de regresión lineal múltiple introduciendo el estatus genético, la edad, y el nivel de fluidez en castellano (bajo vs. alto) como variables predictoras. Los resultados mostraron que los años de escolaridad ( $\beta=0.29$ ,  $p=.007$ ) y el nivel de fluencia en castellano ( $\beta=-2.65$ ,  $p<.001$ ) eran variables independientes que explican aproximadamente el 56% de la varianza del test de denominación de Boston. La edad ( $\beta=0.05$ ,  $p=.13$ ) y el estatus genético ( $\beta=-0.34$ ,  $p=.57$ ) no fueron significativos.

Tabla 12. Resultados de la valoración neuropsicológica en el grupo EP-R1441G y EP-i

	EP-R1441G n= 30	EP-i n=30	t/ U	p	p ajust*
MMSE	26 (24-27)	25 (23-28)	304	.58	>.99
SCOPA-Cog	19 (17-24)	18 (14-29.5)	274	.58	>.99
Aprendizaje	6 (4-8)	6 (5-9)	236	.55	>.99
Atención	3 (2-4)	2 (1-4)	311	.26	>.99
Función Ejecutiva	7 (6-9)	7 (5-10)	279.50	.70	>.99
Visuoespacial	4 (3-4)	3 (2-4)	275	.58	>.99
Memoria	0 (0-0)	0 (0-1)	214	.17	>.99
Atención					
Stroop Palabras	81.28 (22.63, 26-122)	78.82 (22.51, 33-132)	-0.41	.68	>.99
Stroop Color	53.83 (15.36, 14-77)	50.21 (16.18, 20-80)	-0.86	.39	>.99
Trail Making Test A <sup>a</sup>	64 (43-111)	78 (46-127)	327	.42	>.99
Números-Letras (WAIS-III) <sup>a</sup>	4.5 (3-6.75)	4 (2-8.5)	276	.71	>.99
Función ejecutiva					
Stroop palabra-color <sup>a</sup>	26.17 (11.18, 4-41)	21.76 (11.33, 5-47)	-1.50	.13	>.99
Fluencia fonética (FAS) <sup>a</sup>	23.36 (15.65, 0-62)	22.86 (15.31, 1-54)	-0.11	.91	>.99
Semejanzas	9 (6-12)	8 (7-16)	359.50	.46	>.99
Trail Making Test B	300 (135-324)	287 (122.50-500)	288	.28	>.99
Memoria					
RAVLT aprendizaje <sup>a</sup>	28.03 (11.12, 3-53)	30.53 (11.41, 10-58)	.85	.39	>.99
RAVLT recuerdo diferido <sup>a</sup>	4.97 (3.76, 0-13)	4.47 (3.61, 0-15)	-0.52	.60	>.99
Lenguaje					>.99
Fluencia semántica <sup>a</sup>	15 (6.23, 4-32)	16.47 (7.09, 5-36)	0.85	.39	>.99
Denominación Boston (15) <sup>a</sup>	7.66 (2.38, 4-13)	9.27 (3.20, 3-15)	2.19	.033	.63
Visuoperceptivo/visuoespacial					
Decisión Objeto (VOSP) <sup>a</sup>	14.27 (2.75, 8-20)	14.21 (3.20, 6-19)	-0.067	.94	>.99
Localización Número (VOSP) <sup>a</sup>	9 (6-10)	8 (7-10)	303	.20	>.99

Los valores descriptivos corresponden a la media  $\pm$ desviación estándar (rango) o la mediana (rango IQ); t, t de Student; U M-W, U de Mann-Whitney; SCOPA-Cog: *Scales for Outcomes of Parkinson's disease-cognition* WAIS-III, *Wechsler Adult Intelligence Scale third edition*; RAVLT, *Rey's Auditory Verbal Learning Test*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*.

<sup>a</sup> Test empleados para el diagnóstico de EP-DCL y EP-Demencia

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 21$ )



### 2.3.1. Diagnóstico clínico del estado cognitivo

En el grupo EP-R1441G el 56.7% de los pacientes (n=17) eran cognitivamente normales, el 30% (n=9) fueron diagnosticados de EP-DCL y un 13.3% (n=4) como EP-Demencia. Entre los pacientes con EP-i, el 43.3% (n=13) eran cognitivamente normales, el 30% (n=9) cumplían criterios de EP-DCL y el 26.7% (n=8) de EP-Demencia.

Aunque el porcentaje de pacientes con EP cognitivamente normales y con DCL era similar entre el grupo EP-R1441G y EP-i, se observó que los pacientes con EP-Demencia en el grupo EP-R1441G eran la mitad que en el grupo de pacientes con EP-i. Para contrastar si la diferencia en la distribución de EP-Demencia observada entre los grupos era estadísticamente significativa, se optó por realizar el test de McNemar para muestras pareadas. El resultado obtenido mostró que la proporción de pares discordantes cuando la EP-Demencia estaba presente en el grupo EP-i pero no en el grupo EP-R1441G, era del 23.3%. Y al revés, cuando los pacientes con EP-R1441G habían sido diagnosticados de EP-Demencia y su par en el grupo EP-i no lo había sido, la discrepancia era del 10%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (McNemar,  $p=.34$ ) (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis pareado de la asociación entre el estatus genético y la EP-Demencia

		EP-R1441G			McNemar valor $p$
		EP-No Demencia	EP-Demencia	Total	
EP-i	EP-No Demencia	19 (63.3%)	3 (10%)	22 (73.3%)	.34
	EP-Demencia	7 (23.3%)	1 (3.3%)	8 (26.7%)	
	Total	26 (86.7%)	4 (13.3%)		

#### 2.3.1.1. Pacientes con EP-Deterioro Cognitivo Leve

El tipo y el número de funciones cognitivas que se veían alteradas en los pacientes con EP-DCL era similar en el grupo EP-R1441G y EP-i. En ambos grupos, la función ejecutiva, seguida por la memoria y la atención eran las más afectadas (Figura 7). Respecto al número de funciones afectadas en cada paciente la distribución de EP-DCL único dominio y multi-dominio fue similar en los dos grupos (Test Exacto de Fisher,  $p=1$ ). Entre los EP-R1441G había 2 pacientes diagnosticados como EP-DCL único dominio (20%), mientras que 7 pacientes (80%) tenían una alteración cognitiva multi-dominio. En cuanto a los pacientes con

EP-i, un paciente (11.1%) tenía EP-DCL de único dominio y el resto, 8 pacientes (88.9%), EP-DCL multi-dominio. Así mismo, el número de dominios afectados en cada grupo fue similar (U M-W=39.5,  $p=.93$ ) (Figura 8).

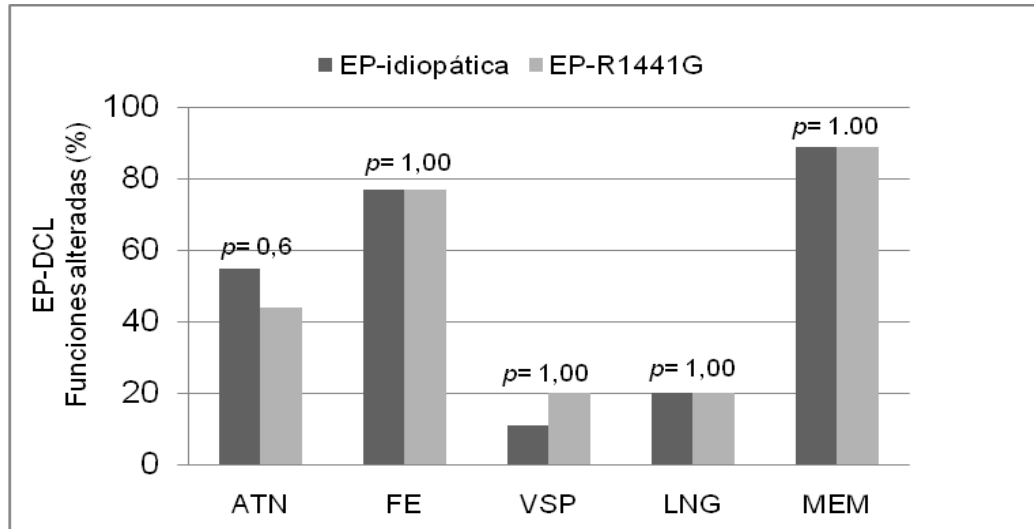


Figura 7. Porcentaje de alteración de las funciones cognitivas en los pacientes con EP-DCL en cada grupo (EP-i y EP-R1441G)

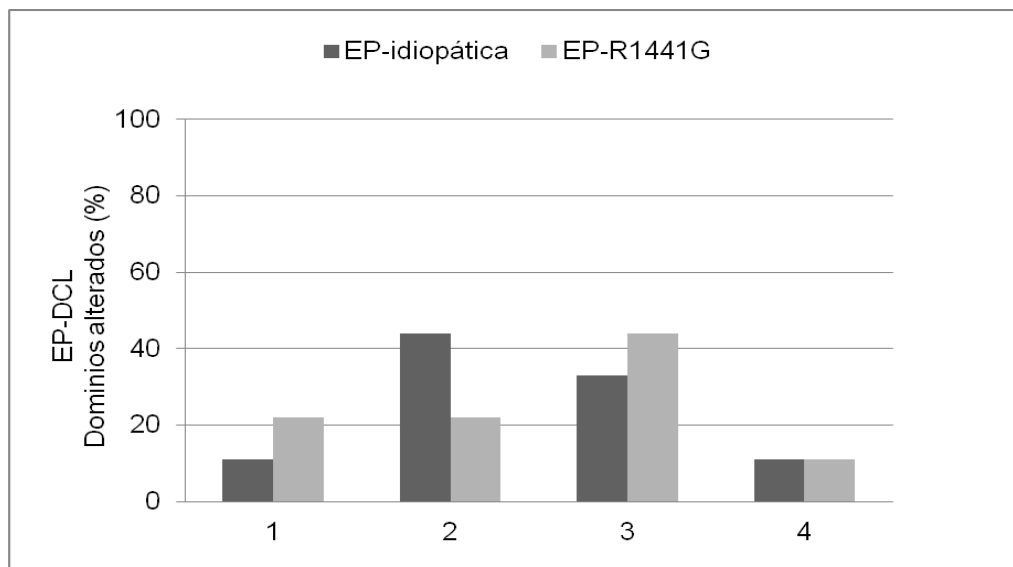


Figura 8. Número de dominios afectados en los pacientes con EP-DCL en cada grupo

### 2.3.1.2. Pacientes con EP-Demencia

En los pacientes diagnosticados de EP-Demencia, como se puede observar en la figura 9, la alteración cognitiva era más generalizada tanto en el grupo EP-R1441G como en el grupo EP-i y a la afectación de la atención, función ejecutiva y memoria observadas en los pacientes con EP-DCL, en los pacientes con demencia se sumaban la alteración en la función visuoespacial y el lenguaje. Concretamente, en los pacientes con EP-R1441G con demencia, la atención y la memoria estaban alteradas en todos los casos (4/4 pacientes), seguida por la función ejecutiva y la función visuoespacial (3/4) y el lenguaje en la mitad de ellos (2/4). En los pacientes con EP-i, la memoria (8/8 pacientes) y la función visuoespacial (7/8) eran las que más frecuentemente se alteraban, seguida de la función ejecutiva (6/8), la atención (5/8) y el lenguaje (4/8). El número de funciones cognitivas alteradas en el grupo EP-R1441G (4, 4-4) y EP-i (4, 3-4) con demencia fue similar ( $U\text{ M-W}=412.5, p=.57$ ).

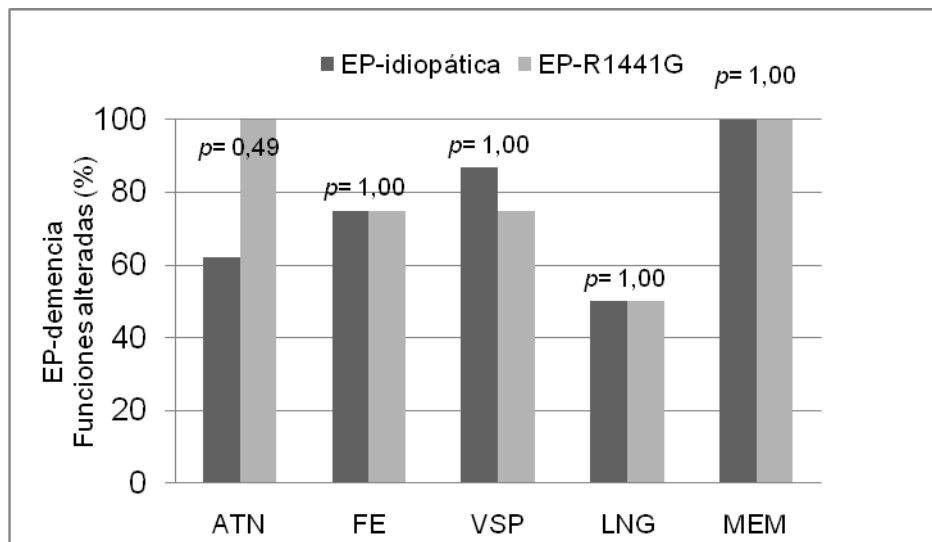


Figura 9. Porcentaje de alteración de las funciones cognitivas en los pacientes con EP-Demencia de cada grupo (EP-i y EP-R1441G)

### 3. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G

#### 3.1. Características clínicas

La muestra estaba compuesta por 34 portadores asintomáticos de la mutación R1441G y 29 familiares asintomáticos no-portadores de la mutación. No había diferencias estadísticamente significativas en la edad, la distribución de los sexos y los años de escolaridad (tabla 14). La puntuación en la UPDRS-III fue más alta en los portadores-R1441G que en los no portadores pero la diferencia no fue significativa ( $p=.054$ ). Cinco portadores-R1441G (14.7%) reunían criterios de TCREM mientras que ninguno de los no-portadores lo tenía, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=.056$ ). No se observaron diferencias significativas en la presencia de depresión, la frecuencia de estreñimiento y la puntuación en el test UPSIT entre los dos grupos.

Tabla 14. Características demográficas y clínicas de los sujetos asintomáticos portadores-R1441G y no-portadores

	No-portadores n= 29	Portadores-R1441G n= 34	t/U/ Chi <sup>2</sup>	p	p ajust.*
Edad	54.52 (10.81, 36-79)	51.59 (10.42, 34-77)	-1.09	.28	>.99
Sexo (H/M), n	9/20	16/18	1.68 <sup>a</sup>	.19	>.99
Años de escolaridad años	10.93 (4.33, 2-20)	11.62 (3.91, 3-18)	0.66	.51	>.99
UPDRS-III (ON)	0 (0-2)	1.5 (0-4)	363 <sup>b</sup>	.05	.43
UPSIT Olfato	29.41 (5.37, 17-37)	30.53 (3.75, 22-36) (n=32)	0.95	.35	>.99
Estreñimiento (Rome), n(%)	3 (10.3%)	2 (5.9%)		.65 <sup>c</sup>	>.99
TCREM, n (%)	0 (0%)	5 (14.7%)		.05 <sup>c</sup>	.45
Depresión (DSM-IV), n (%)	2 (6.9%)	5 (14.7%)		.44 <sup>c</sup>	>.99

Los datos descriptivos se muestran como la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Chi cuadrado de Pearson; <sup>b</sup> Corresponde a la U de Mann Whitney y los valores descriptivos a la mediana (rango IQ); <sup>c</sup> Test Exacto de Fisher. H, hombres; M, mujeres; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de conducta del sueño en fase REM; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*.

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 8$ )

### 3.2. Características neuropsicológicas y motoras

#### 3.2.1. Evaluación Cognitiva

Los resultados obtenidos en los test cognitivos tanto en portadores como en no-portadores se muestran en la tabla 15. No existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la escala de cognición global SCOPA-Cog, los test de denominación visuoverbal, memoria verbal y visual, y función visuoperceptiva y visuoespacial.

Tabla 15. Resultados de los test cognitivos en el grupo de portadores-R1441G y no portadores

	No-portadores (n=29)	Portadores-R1441G (n= 33)	t / U	p	p ajust.*
SCOPA-Cog Total	25 (20-32)	27 (22.5-31.5)	403.5	.50	>.99
SC-aprendizaje <sup>a</sup>	8 (5.5-10.5)	9 (6.5-10)	419.5	.40	>.99
SC-atención <sup>a</sup>	4 (2-4)	4 (3.5-4)	331.50	.01	.27
SC-función ejecutiva <sup>a</sup>	10 (7-11)	10 (8-11)	451.50	.70	>.99
SC-visuoespacial <sup>a</sup>	5 (4-5)	5 (4-5)	476	.97	>.99
SC-memoria <sup>a</sup>	0 (0-1)	0 (0-1)	465.50	.83	>.99
Semejanzas <sup>a</sup>	13.5 (10.5-21.75) (m=1)	19 (14-23.5)	343.5	.08	>.99
Digit Forward <sup>a</sup>	8 (7-9)	8 (7-9.5)	445	.63	>.99
Digit Backward	5.45 (1.78, 2-9)	5.70 (2.24, 2-11)	-0.48	.63	>.99
Aritmética WAIS-III	11.03 (4.35, 5-18)	13.39 (4.15, 6-20)	-2.18	.03	.81
Letras y Números	7.90 (3.15, 3-14)	9.27 (2.97, 3-14)	-1.77	.08	>.99
Trail Making Test A <sup>a</sup>	31 (24-49.25) (m=5)	32.5 (24.25-40) (m=1)	384	>.99	>.99
Trail Making Test B <sup>a</sup>	83.5(51.5-180.25) (m=5)	60.5 (48-103.25) (m=1)	316.50	.26	>.99
Stroop palabra	102.07 (17.51, 61-137) (m=1)	110.47(17.07, 78-140) (m=1)	1.85	.07	>.99
Stroop color	67.46 (12.15, 47-88)(m=1)	72.94 (11.21, 48-95) (m=1)	1.81	.08	>.99
Stroop palabra-color	35.42 (12.94, 12-58)(m=1)	39.96 (13.19, 11-69) (m=1)	1.31	.19	>.99
Fluencia fonética (FAS total)	28.25 (14.71, 8-51) (m=1)	33.45 (11.75, 9-60)	1.50	.14	>.99
Fluencia semántica (animales)	19.43 (7.23, 7-33) (m=1)	21.39 (5.71, 11-35)	1.18	.24	>.99
Fluencia acciones	13.12 (7.16, 4-31) (m=4)	15.67 (6.71, 3-32) (m= 6)	1.32	.19	>.99
Denominación Boston (15)	10.31 (3.32, 5-15)	11.18 (2.58, 5-15)	-1.16	.25	>.99
Recuerdo inmediato WMS-III	15.46 (5.68, 2-26) (m=1)	17.15 (6.05, 5-27)	-1.11	.27	>.99
Recuerdo diferido WMS-III	13.82 (6.04, 2-24) (m=1)	16.30 (6.18, 6-26)	1.57	.12	>.99
Reconocimiento WMS-III	10.36 (2.30, 7-14) (m=1)	11.06 (2.71, 5-15)	-1.08	.28	>.99
FCR Copia <sup>a</sup>	34 (29-35)	34 (32.5-36)	380	.15	>.99
FCR Recuerdo 3 minutos	15.98 (7.57, 4-31)	17.06 (5.75, 6.5-30)	-0.64	.53	>.99
Decisión de Objeto (VOSP) <sup>a</sup>	17 (15-18.75) (m=1)	16 (14.25-17) (m=2)	344	.12	>.99
Localización Número (VOSP) <sup>a</sup>	10 (9-10) (m=1)	10 (9-10) (m=2)	409	.67	>.99

Los datos descriptivos se muestran como la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Corresponde al test Mann-Whitney y los datos descriptivos a la mediana y el rango IQ; m: datos perdidos; SCOPA-Cog: *Scales for Outcomes of Parkinson's disease-cognition*; WAIS-III, *Wechsler Adult Intelligence Scale third edition*; WMS-III: *Wechsler Memory Scale third edition*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*. Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 27$ )

En cuanto a la atención y función ejecutiva, los portadores-R1441G obtuvieron puntuaciones más altas que los no-portadores en la subpuntuación de atención del SCOPA-Cog

y en la subescala aritmética (WAIS-III), aunque estas diferencias dejaron de ser significativas tras el ajuste estadístico. Sin embargo, dado el carácter exploratorio del estudio se procedió a realizar un subanálisis controlando covariables. Los resultados de las variables atención (SCOPA-Cog) y aritmética (WAIS-III) fueron analizadas controlando la edad y los años de escolaridad puesto que los rendimientos en estos test están fuertemente relacionados con éstos factores y, aunque no había diferencias significativas, los portadores eran ligeramente más jóvenes y con más tiempo de educación. En el caso del subtest de atención (Scopa-Cog) se realizó una regresión logística binaria, dado que la variable no cumplía las asunciones para realizar una regresión lineal múltiple. Para ello, la variable fue categorizada en dos niveles, agrupando por un lado las puntuaciones de 0 a 3 y por otro lado las puntuaciones de 4. En la tabla 16 se muestran los resultados de la regresión logística para el subtest de atención (Scopa-Cog).

Tabla 16. Resultados de la regresión logística y regresión lineal múltiple para la atención SCOPA-Cog

	Modelo logístico		
	OR	95 % IC	<i>p</i>
<b>Atención (Scopa-Cog)</b>			
Edad	1.01	0.93-1.09	.87
Años de escolaridad	1.53	1.17-2.01	<b>.002</b>
Status genético	3.41	0.88-13.18	.07

OR, *Odds Ratio*; IC, intervalo de confianza; en negrita los valores significativos

El modelo de regresión logística alcanzó una precisión de 77.4% en la clasificación global. Los análisis mostraron que los participantes que tenían menos años de escolaridad tenían más probabilidades de tener puntuaciones bajas en el subtest atención (Scopa-Cog) ( $p=.002$ ). Sin embargo, la edad y el estatus genético no alcanzaron la significación estadística ( $p=.87$  y  $p=.07$ , respectivamente).

En cuanto a la subescala aritmética (WAIS-III), se llevó a cabo una regresión múltiple introduciendo las variables predictoras (estatus genético, edad y años de escolaridad) mediante el método pasos sucesivos (tabla 17). En el primer modelo los años de escolaridad explicaban alrededor del 50% de la varianza de los resultados en aritmética WAIS-III ( $R^2=0.52$ ,  $F(1.61)=65.07$ ,  $p<.001$ ). El segundo modelo incluye los años de escolaridad y el estatus genético, y el valor de la varianza explicada aumenta en un 4% ( $R^2=0.56$ ,  $F(2.61)=37.87$ ,  $p<.001$ ) al incluir esta última variable. Aunque los años de escolaridad explicaban el 50% de la varianza, el hecho de ser portador o no-portador de la mutación R1441G fue significativo

( $p=.021$ ) para predecir los resultados en el test aritmética (WAIS-III). La edad no fue significativa ( $p=.78$ ).

Tabla 17. Resultados de la regresión lineal múltiple entre el test Aritmética WAIS-III y el estatus genético, la edad y los años de escolaridad

	B	SE B	$\beta$	P
<b>Aritmética (WAIS-III)</b>				
<b>Modelo 1</b>				
Constante	3.59	1.15		
Años de escolaridad	0.77	0.09	0.72	<b>&lt;.001</b>
<b>Modelo 2</b>				
Constante	2.87	1.14		<b>.015</b>
Años de escolaridad	0.75	0.09	0.70	<b>&lt;.001</b>
Estatus genético	1.79	0.75	0.20	<b>.021</b>

B, coeficiente beta no estandarizado; SE B, error estándar del coeficiente beta no estandarizado;  $\beta$ , coeficiente beta estandarizado; en negrita los valores significativos

### 3.2.2. Características de personalidad y síntomas neuropsiquiátricos

La escala SCL-90-R que mide 9 dimensiones de la personalidad (somatizaciones, obsesiones y compulsiones, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, ansiedad fóbica, hostilidad, ideación paranoide y psicoticismo) y recoge 3 índices (índice global de severidad, índice positivo de malestar y total de síntomas positivos) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre portadores de la mutación R1441G y el grupo de no-portadores (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados de la escala SCL-90-R en portadores-R1441G y no-portadores

	No-Portadores n= 29	Portadores-R1441G n= 34	T	p	p ajust.*
Somatizaciones	0.36 (0.33, 0-1.1)	0.49 (0.43, 0-1.7)	-1.25	.22	>.99
Obsesiones y Compulsiones	0.60 (0.40, 0-1.5)	0.75 (0.51, 0-2.3)	-1.29	.20	>.99
Sensib. Interpersonal	0.43 (0.40, 0-1.6)	0.63 (0.56, 0-2)	-1.64	.11	>.99
Depresión	0.47 (0.41, 0-1.8)	0.57 (0.49, 0-2.1)	-0.90	.37	>.99
Ansiedad	0.39 (0.40, 0-1.7)	0.37 (0.30, 0-1.2)	0.19	.85	>.99
Hostilidad	0.48 (0.58, 0-2)	0.40 (0.32, 0-1.2)	0.67	.51	>.99
Ansiedad fóbica	0.08 (0.21, 0-1)	0.08 (0.08, 0-0.2)	0.12	.91	>.99
Ideación paranoide	0.45 (0.56, 0-1.8)	0.36 (0.47, 0-2)	0.69	.49	>.99
Psicoticismo	0.15 (0.28, 0-1.3)	0.15 (0.25, 0-1.2)	0.04	.97	>.99
Items adicionales	3.97 (3.72, 0-13)	3.70 (2.57, 0-12)	0.33	.74	>.99
Índice global de severidad	0.40 (0.31, 0.04-1.4)	0.46 (0.28, 0.06-1.2)	-0.75	.46	>.99
Índice positivo de malestar	23.97 (16.41, 4-81)	28.42 (14.34, 5-60)	-1.14	.26	>.99
Total de síntomas positivos	1.46 (0.38, 1-2.38)	1.40 (0.31, 1-2.05)	0.76	.45	>.99

Los valores se muestran como la media (desviación estándar, rango); D, mano dominante;ND, mano no-dominante

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 13$ )

En la tabla 19 se muestran los resultados de la subescala “Búsqueda de Sensaciones Novedosas” del cuestionario “TCI-R” que recoge la puntuación total de esta dimensión y 4 facetas o índices como son la “excitabilidad exploratoria”, “impulsividad”, “extravagancia” y “desorden”. Los portadores-R1441G tuvieron puntuaciones más altas que los no-portadores en la puntuación total ( $p=.05$ ) y en el índice “extravagancia” ( $p=.05$ ), indicando un mayor grado de características de personalidad relacionadas con la búsqueda de sensaciones novedosas. Sin embargo, tras controlar la edad y los años de escolaridad en una regresión lineal múltiple, las diferencias entre los grupos no fueron significativas (puntuación total  $p=.11$ ; índice “extravagancia”  $p=.80$ ). Así mismo, las diferencias desaparecían tras el ajuste estadístico por comparaciones múltiples.

Tabla 19. Resultados de la subescala Búsqueda de Sensaciones Novedosas (TCI-R) en portadores-R1441G y no-portadores

	No-Portadores n= 29	Portadores-R1441G n= 34	T	p	p ajust.*
Total	87.79 (13.97, 58-106)	95.17 (15.70, 72-137)	-1.95	.05	.25
Excitabilidad exploratoria	26.86 (6.38, 11-36)	27.82 (7.17, 10-45)	-0.55	.58	>.99
Impulsividad	22.03 (6.91, 9-39)	24.26 (7.23, 13-39)	-1.24	.22	>.99
Extravagancia	24.38 (4.85, 14-31)	27 (5.40, 17-40)	-2	.05	.25
Desorden	14.59 (3.45, 7-20)	16.08 (4.47, 9-26)	-1.47	.15	.75

Los valores se muestran como la media (desviación estándar, rango)

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 5$ )

### 3.2.3. Rendimientos en test motores cronometrados

El test Grooved Pegboard, la prueba de tapping electrónico, el tapping alternante y el test Up and Go (tiempo y pasos) no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de portadores-R1441G y no-portadores (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados de los test motores cronometrados en portadores-R1441G y no-portadores

	No-Portadores n= 29	Portadores-R1441G n= 33	T	p	p ajust.*
Grooved Pegboard (D)	102.69 (22.27, 80-175)	101.37 (27.94, 77-213)	0.20	.84	>.99
Grooved Pegboard (ND)	114.48 (27.52, 85-184)	108.81 (33.95, 82-261)	0.71	.48	>.99
Tapping electrónico (D)	62.76 (10.14, 42-84)	65.85 (11.63, 35-86)	-1.09	.28	>.99
Tapping electrónico (ND)	59.31 (10.71, 39-92)	60.98 (11.82, 35-80)	-0.57	.57	>.99
Tapping alternante (D)	10.34 (1.97, 7-15)	10.30 (3.17, 6-22)	0.06	.95	>.99
Tapping alternante (ND)	11.57 (1.94, 8-16)	11.20 (3.77, 6-23)	0.48	.64	>.99
Up and Go (Segundos)	7.98 (1.79, 5-12)	8.98 (4.12, 6-29)	-1.18	.24	>.99
Up and Go (Pasos)	17.69 (2.88, 12-23)	17.87 (4.66, 12-38)	-0.17	.87	>.99

Los valores se muestran como la media (desviación estándar, rango); D, mano dominante; ND, mano no-dominante

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples de Bonferroni ( $p \times 8$ )



### 3.3. Características neuropsicológicas de los portadores-R1441G con síntomas prodrómicos

En este apartado se muestran los resultados de los test neuropsicológicos de los portadores-R1441G que tenían algún síntoma no motor de la fase prodrómica de la EP. Se analizaron los datos de los sujetos con TCREM (n=5) y de los sujetos con depresión DSM-IV (n=5), comparando en cada caso con los portadores-R1441G que no tenían ese síntoma no motor.

#### 3.3.1. Portadores-R1441G con y sin TCREM

Las características de los dos grupos de portadores-R1441G con y sin TCREM se resumen en la tabla 21. El rango de edad de los portadores con TCREM era desde los 34 años hasta los 77 (edades: 34, 36, 38, 69, 77). De forma similar, en los portadores sin TCREM la edad mínima era 36 y la máxima 64. No había diferencias significativas en el resto de características clínicas y demográficas pero se pudo apreciar que los portadores-R1441G con TCREM tenían puntuaciones más altas en la UDPRS-III y un MMSE más bajo.

Tabla 21. Características clínicas y demográficas de portadores-R1441G con y sin TCREM

	No TCREM (n= 29)	Si TCREM (n= 5)	U	p	p ajust.*
Edad	52 (47-56)	38 (36-69)	59	.51	>.99
Sexo (H/M) <sup>a</sup>	13/16	3/2		.65	>.99
Años escolaridad	12 (8-15)	12 (8-13)	55	.39	>.99
MMSE	29 (27-30) (n=28)	27 (27-29)	59	.57	>.99
UPDRS-III	1 (0-2.5)	4 (0-6)	54.5	.36	>.99
UPSIT total	31 (28-33) (n=28)	31 (27-35) (n=4)	54.5	.93	>.99
Estreñimiento <sup>a</sup>	1 (3.4%)	1 (20%)		.28	>.99
Depresión (DSM-IV) <sup>a</sup>	4 (13.8%)	1 (20%)		>.99	>.99

Los valores descriptivos se muestran como la mediana (rango IQ) <sup>a</sup> Test Exacto de Fisher. H, hombres; M, mujeres; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de conducta del sueño en fase REM; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*.

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni (p x 8)

La comparación de los rendimientos neuropsicológicos entre ambos grupos, reveló que existían diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) en ciertas pruebas que miden la función visuoespacial, la atención y la memoria de trabajo.

Los rendimientos en el test de función visuoespacial “Localización de Número (VOSP)” fueron inferiores en el grupo de portadores con TCREM (Mdn=8, IQR=6-9) que en el grupo de

portadores sin TCREM (Mdn=10, IQR=9-10), siendo la diferencia estadísticamente significativa (U de M-W= 18.5,  $p=.006$ ). Así mismo, la comparación de la distribución de puntuaciones del subtest función visuoespacial (SCOPA-Cog) mostró diferencias significativas (U de M-W= 32.5,  $p=.038$ ) entre los portadores con TCREM (Mdn=4, IQR=3.5-4) y los portadores sin TCREM (Mdn=5, IQR=4-5), donde los primeros tenían un rendimiento inferior.

En cuanto a la atención y memoria de trabajo, se encontraron diferencias en la parte “colores” del test Stroop (U de M-W= 24,  $p=.024$ ) y el span de dígitos inversos (U de M-W= 32,  $p=.05$ ). Los portadores con TCREM tenían rendimientos más bajos que los portadores sin TCREM en la parte “Colores” del test Stroop (Mdn=63, IQR=55-71 vs. Mdn=76, IQR=66-83) y en el span de dígitos inversos (Mdn=4, IQR=2-5 vs. Mdn=6, IQR=5-8).

En los test motores cronometrados, observamos que los portadores-R1441G con TCREM necesitaban más tiempo (Mdn=107.5, IQR=101-156.25) que los portadores-R1441G sin TCREM (Mdn=99, IQR= 92.5-108) para introducir todas las clavijas en el tablero del Grooved Pegboard con la mano no-dominante, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (U de M-W= 32.5,  $p=.07$ ).

Sin embargo, estas diferencias desaparecieron tras controlar por el número de comparaciones, ya que ninguna alcanzó el nivel de significación ajustado ( $p$  ajustada= 0.002).

### **3.3.2. Portadores-R1441G con y sin depresión (DSM-IV)**

Las características demográficas y clínicas de los portadores-R1441G con depresión según criterios DSM-IV ( $n= 5$ ) y sin depresión ( $n= 29$ ) fueron similares (tabla 22).

Tabla 22. Características clínicas y demográficas de portadores-R1441G con y sin depresión

	No Depresión (n=29)	Si Depresión (n= 5)	U	p	p ajust.*
Edad	52 (42-56)	48 (47-53)	69.5	.88	>.99
Sexo (H/M) <sup>a</sup>	14/15	2/3		>.99	>.99
Años escolaridad	12 (8-14)	10 (5-12)	46.5	.20	>.99
MMSE	29 (27-30) (n=28)	27 (26-29)	44.5	.18	>.99
UPDRS-III	1 (0-3.5)	1 (0-5)	69.5	.88	>.99
UPSIT total	31 (27-33) (n=28)	34 (30-36) (n=4)	33	.18	>.99
TCREM <sup>a</sup>	4 (13.8%)	1 (20%)		>.99	>.99
Estreñimiento <sup>a</sup>	1(3.4%)	1 (20%)		.28	>.99

Los valores descriptivos se muestran como la mediana (rango IQ) a Test Exacto de Fisher. H, hombres; M, mujeres; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de conducta del sueño en fase REM; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition*. \*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 8$ )

La comparación de las puntuaciones obtenidas en la escala SCL-90-R entre los portadores-R1441G con y sin depresión mostró que, como era de esperar, los primeros tenían más síntomas y de mayor gravedad en los índices “obsesiones y compulsiones” ( $p=.002$ ), “sensibilidad interpersonal” ( $p=.005$ ), “depresión” ( $p=.001$ ), “ansiedad” ( $p=.03$ ), características de “psicoticismo” ( $p=.001$ ), y también en los ítems adicionales de la escala ( $p=.001$ ), en el índice global de severidad de estos síntomas ( $p=.001$ ), el índice positivo de malestar ( $p=.001$ ) y en el total de síntomas positivos ( $p=.02$ ) (tabla 23). Después de realizar el ajuste de Bonferroni por comparaciones múltiples, los índices de obsesiones y compulsiones, depresión, psicoticismo, los ítems adicionales y los índices de severidad y malestar continuaron siendo significativos. No se observaron diferencias significativas en el subtest “Novelty and sensation seeking” de la escala TCI-R. Tampoco hubo diferencias en los test cognitivos y en las pruebas motoras cronometradas.

Tabla 23. Puntuaciones en la escala SCL-90-R de portadores-R1441G con y sin depresión

	Depresión No (n= 28)	Depresión Si (n=5)	U M-W	p	p ajust.*
Somatizaciones	0.33 (0.17-0.67)	0.50 (0.25-1.67)	43	.17	>.99
Obsesiones y Compulsiones	0.60 (0.32-0.87)	1.60 (1-2.05)	8.5	.002	<b>.02</b>
Sensib interpersonal	0.33 (0.22-0.67)	1.56 (0.78-1.78)	14	.005	.06
Depresión	0.35 (0.23-0.60)	1.46 (0.96-1.88)	3.5	.001	<b>.01</b>
Ansiedad	0.30 (0.12-0.50)	0.60 (0.35-1.05)	26.5	.02	.26
Hostilidad	0.33 (0.17-0.62)	0.33 (0.08-0.92)	63.5	.74	>.99
Ansiedad fóbica	0 (0-0.17)	0.17 (0.08-0.17)	41.5	.09	>.99
Ideación paranoide	0.17 (0- 0.50)	0.50 (0.17-1.5)	40	.11	>.99
Psicoticismo	0 (0-0.10)	0.40 (0.25-0.90)	8.5	.001	<b>.01</b>
Ítems adicionales	3 (1.25-4.75)	7 (5.5-9.5)	6.5	.001	<b>.01</b>
Índice global de severidad	0.35 (0.24-0.50)	0.93 (0.84-1.07)	2	.001	<b>.01</b>
Índice positivo de Malestar	26.5 (13-31.75)	52 (45-56)	2	.001	<b>.01</b>
Total de síntomas positivos	1.32 (1.08-1.59)	1.65 (1.45-1.98)	24.5	.02	.26

Los datos corresponden a la mediana (rango IQ); \*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 13$ ); en negrita los valores significativos

### 3.4. Integridad de la vía nigroestriatal valorada mediante DaTSCAN en familiares asintomáticos

#### 3.4.1. Características demográficas y clínicas de los sujetos con estudio DaTSCAN

27 portadores de la mutación R1441G y 19 no-portadores realizaron la prueba DaTSCAN. Las características demográficas y clínicas de este subgrupo se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Características demográficas y clínicas de los portadores-R1441G y no-portadores con estudio DaTSCAN

	No-portadores n= 19	Portadores-R1441G n= 27	t/ U/ Chi <sup>2</sup>	p	p ajust.*
Edad	55.26 (11.5, 36-79)	51.48 (11.4, 34-77)	1.100	.28	>.99
Sexo (H/M), n	7/12	13/14	.580	.45 <sup>a</sup>	>.99
Años de escolaridad	8 (8-13)	12 (8-14)	203.5	.23 <sup>b</sup>	>.99
UPDRS-III (ON)	0 (0-2)	2 (0-4)	183.5	.086 <sup>b</sup>	.64
UPSIT	28.63 (5.12, 17-37)	30.62 (3.77, 22-36) (n=26)	-1.497	.14	>.99
Estreñimiento (Rome), n(%)	2 (10.5%)	1 (3.7%)		.56 <sup>c</sup>	>.99
TCREM, n (%)	0 (0%)	5 (18.5%)		.067 <sup>c</sup>	.53
Depresión (DSM-IV), n (%)	0 (0%)	4 (14.8%)		.13 <sup>c</sup>	>.99

Los datos descriptivos se muestran como la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Pearson Chi-Square; <sup>b</sup> Corresponde a la U de Mann Whitney y los valores descriptivos a la mediana (rango IQ); <sup>c</sup> Test Exacto de Fisher. H, hombres; M, mujeres; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de la conducta de sueño REM. \*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 8$ )

No se encontraron diferencias significativas en la edad, el sexo y los años de escolaridad ni tampoco en las escalas motoras y no-motoras, pero al igual que en la comparación general de los dos grupos, se pudo apreciar que los portadores R1441G tenían una puntuación más alta que los no portadores en la UPDRS-III ( $p = .086$ ) y eran los únicos que tenían TCREM ( $p = .067$ ), aunque las diferencias no fueron significativas.

Como se ha explicado anteriormente, algunos sujetos no participaron en la prueba de DAT-SCAN (7 portadores-R1441G y 10 no-portadores). Por ello, antes de seguir analizando los resultados neuropsicológicos en relación a los resultados de DAT-SCAN se comprobó si este subgrupo de pacientes era representativo o no de la totalidad del grupo. Se pudo constatar que no había diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y clínicas de los sujetos que completaron todo el protocolo (n=46) y los que no accedieron a

realizar la prueba DAT-SCAN (n=17) (tabla 25). Por lo tanto, consideramos que el subgrupo de portadores-R1441G y no-portadores con estudio de DaTSCAN era representativo de la población total de familiares asintomáticos estudiados.

Tabla 25. Características demográficas y clínicas de los sujetos con y sin estudio DaTSCAN

	Con DAT-SCAN n= 46	Sin DAT-SCAN n= 17	t/ U/ Chi <sup>2</sup>	P	p ajust.*
Edad	53 (11.5, 34-79)	52.6 (8, 36-73)	0.15	.88	>.99
Sexo (H/M), n	20/26	5/12	1.03	.31 <sup>a</sup>	>.99
Años de escolaridad	10 (8-14)	13 (11-15)	270.5	.06 <sup>b</sup>	.48
UPDRS-III	1 (0-4)	0 (0-2)	314	.20 <sup>b</sup>	>.99
UPSIT Olfato	29.8 (4.5, 17-37) (n=45)	30.6 (5.1, 21-37)	-0.63	.53	>.99
Estreñimiento (Rome), n(%)	3 (6.5%)	2 (11.8%)		.60 <sup>c</sup>	>.99
TCREM, n (%)	5 (10.9%)	0 (0%)		.31 <sup>c</sup>	>.99
Depresión (DSM-IV), n (%)	4 (8.7%)	3 (17.6%)	1.01	.32 <sup>a</sup>	>.99

Los datos descriptivos se muestran como la media (desviación estándar, rango); <sup>a</sup> Chi cuadrada de Pearson; <sup>b</sup> Corresponde a la U de Mann Whitney y los valores descriptivos a la mediana (rango IQ); <sup>c</sup> Test Exacto de Fisher.

H: Hombres; M: Mujeres; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de la conducta de sueño REM. \*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni ( $p \times 8$ ); en negrita los valores significativos

### 3.4.2. Resultados del DaTSCAN en portadores-R1441G y no-portadores

En la tabla 26 se muestran los valores de DaTSCAN en el caudado, putamen y el estriado total de cada grupo. Los valores que reflejan la unión del radioligando al transportador de dopamina en el estriado, caudado y putamen izquierdos y derechos fueron más bajos en el grupo de portadores-R1441G que en los no portadores. Así mismo, había diferencias entre los dos grupos en los valores más bajos del putamen y del caudado. Sin embargo, teniendo en cuenta el ajuste por comparaciones múltiples, únicamente el putamen global, el putamen derecho y los valores más bajos del putamen alcanzaron la significación estadística. La diferencia entre grupos en el ratio caudado/putamen y la asimetría lado izquierdo/lado derecho de los núcleos no fue estadísticamente significativa. En el 79% (n=15) de los no-portadores y el 78% de los portadores-R1441G, el valor más bajo del putamen correspondía al lado izquierdo.

Tabla 26. Resultados de la prueba DaTSCAN en portadores y no-portadores de la mutación R1441G

	No-Portadores n= 19	Portadores-R1441G n= 27	t	p	p ajust.*
<b>Lado izquierdo</b>					
Estriado	3.42 (0.45, 2.58-4.19)	3.01 (0.48, 1.64-3.80)	2.92	.005	.08
Caudado	3.68 (0.55, 2.77-4.59)	3.27 (0.51, 1.91-4.11)	2.63	.012	.96
Putamen	3.17 (0.39, 2.37-3.96)	2.76 (0.50, 1.37-3.81)	2.96	.005	.08
Ratio caudado/putamen	1.16 (0.10, 1-1.41)	1.19 (0.13, 0.95-1.54)	-0.89	.38	>.99
<b>Lado derecho</b>					
Estriado	3.40 (0.49, 2.53-4.18)	3.01 (0.45, 1.88-3.62)	2.77	.008	.14
Caudado	3.49 (0.62, 2.26-4.65)	3.13 (0.52, 1.81-4.21)	2.17	.035	.59
Putamen	3.31 (0.42, 2.66-4.32)	2.90 (0.45, 1.90-3.53)	3.12	.003	<b>.05</b>
Ratio caudado/putamen	1.05 (0.12, 0.81-1.26)	1.08 (0.14, 0.81-1.42)	-0.78	.44	>.99
<b>Global</b>					
Estriado	3.42 (0.47, 2.56-4.18)	3.02 (0.46, 1.76-3.63)	2.88	.006	.10
Caudado	3.59 (0.57, 2.52-4.53)	3.20 (0.49, 1.86-3.96)	2.50	.016	.27
Putamen	3.24 (0.39, 2.59-4.07)	2.83 (0.46, 1.66-3.63)	3.17	.003	<b>.05</b>
Ratio caudado/putamen	1.10 (0.08, 0.95-1.22)	1.13 (0.09, 1-1.36)	-1.09	.28	>.99
<b>Asimetría</b>					
Estriado	1.01 (0.04, 0.94-1.07)	0.99 (0.06, 0.87-1.11)	0.53	.59	>.99
Caudado	1.06 (0.09, 0.88-1.23)	1.05 (0.10, 0.88-1.36)	0.43	.67	>.99
Putamen	0.96 (0.06, 0.85-1.07)	0.95 (0.10, 0.70-1.14)	0.24	.81	>.99
<b>Valores más bajos</b>					
Putamen	3.14 (0.37, 2.37-3.83)	2.71 (0.48, 1.37-3.44)	3.28	.002	<b>.03</b>
Caudado	3.44 (0.56, 2.26-4.41)	3.06 (0.46, 1.81-3.70)	2.51	.016	.27

Los datos descriptivos se muestran como la media (desviación estándar, rango)

\*Nivel de significación ajustado por comparaciones múltiples Bonferroni (p x 17); en negrita los valores significativos

### 3.4.3. Relación entre los valores del DaTSCAN y las variables clínicas

Con el objetivo de conocer la asociación entre los valores del estriado con las características clínicas de los participantes, se realizaron varios análisis de correlación con las variables continuas, y comparaciones de medias en el caso de las variables categóricas (sexo, TCREM, depresión DSM-IV y estreñimiento) (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre las variables demográficas y clínicas y los valores de DaTSCAN del estriado, caudado y putamen globales y caudado y putamen más bajo

	Estriado global	Caudado global	Putamen global	Putamen más bajo	Caudado más bajo
<b>Análisis de correlación</b>					
Edad	<b>-.43/.003</b>	<b>-.42/.002</b>	<b>-.41/.005</b>	<b>-.41/.004</b>	<b>-.40/.005</b>
UPDRS-III <sup>a</sup>	-.20/.18	-.17/.27	-.26/.08	<b>-.29/.05</b>	-.14/.35
UPSIT	.18/.22	.18/.25	.18/.23	.18/.24	.16/.30
<b>Comparación de medias</b>					
Sexo, valor <i>p</i>	.27	.33	.24	.21	.26
Hombre, media (SD)	3.08(0.52)	3.27(0.60)	2.90(0.47)	2.79(0.49)	3.12(0.59)
Mujer, media (SD)	3.25(0.48)	3.43(0.52)	3.08(0.46)	2.97(0.48)	3.30(0.48)
TCREM, valor <i>p</i>	.37	.36	.36	.32	.37
Si, media (SD)	2.83(0.86)	2.99(0.89)	2.66(0.83)	2.50(0.88)	2.89(0.83)
No, mean(SD)	3.23(0.43)	3.41(0.50)	3.05(0.41)	2.94(0.41)	3.26(0.48)
Depresión, valor <i>p</i>	.12	.12	.13	.13	.13
Si, media (SD)	2.80(0.73)	2.95(0.78)	2.66(0.69)	2.54(0.80)	2.83(0.74)
No, media (SD)	3.22(0.47)	3.40(0.52)	3.04(0.45)	2.92(0.44)	3.25(0.50)
Estreñimiento, valor <i>p</i>	.64	.61	.35	.72	.26
Si, media (SD)	2.89(0.98)	3.03(1.01)	2.76(0.97)	2.64(1.12)	2.88(0.93)
No, media (SD)	3.20(0.46)	3.38(0.52)	3.02(0.44)	2.91(0.43)	3.24(0.50)

Coeficiente de correlación de Pearson/valor *p*; <sup>a</sup> Coeficiente de correlación de Spearman/ valor *p*; UPDRS-III (ON), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte motora en ON medicación; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*; TCREM: Trastornos de la conducta de sueño REM.

La edad correlacionaba significativamente con todos los valores del DaTSCAN (estriado, caudado y putamen globales; y valores más bajos del putamen y del caudado), de manera que los sujetos con mayor edad tenían puntuaciones más bajas. La UPDRS-III obtuvo una correlación media con los valores del putamen más bajo.

### 3.4.4. Relación entre los valores de DaTSCAN y las variables neuropsicológicas y motoras

A continuación se llevaron a cabo los análisis de correlación con las variables cognitivas, las escalas de personalidad y los test motores cronometrados.

#### 3.4.4.1. Correlaciones entre las variables cognitivas y los valores DaTSCAN

Como se puede observar en la tabla 28, las variables cognitivas no obtuvieron ninguna correlación significativa con los valores del DaTSCAN analizados.

Tabla 28. Correlación entre las variables cognitivas y valores DAT-SCAN

	Estriado global	Caudado global	Putamen global	Caudado más bajo	Putamen más bajo
Scopa-Cog Total	.18/.022	.18/.24	.18/.23	.18/.23	.18/.24
Semejanzas <sup>a</sup>	-.05/.72	-.08/.61	-.02/.90	-.06/.68	-.04/.80
Digitos directos WAIS-III <sup>a</sup>	.06/.68	.12/.44	-.01/.95	.12/.44	-.02/.87
Digitos inversos WAIS-III	.14/.34	.14/.35	.14/.35	.15/.32	.15/.32
Aritmética WAIS-III	-.14/.36	-.11/.46	-.16/.29	-.11/.47	-.17/.27
Letras y Números WAIS-III	.12/.41	.14/.34	.09/.54	.14/.33	.09/.57
Trail Making Test A <sup>a</sup>	-.10/.53	-.10/.54	-.13/.41	-.08/.63	-.11/.51
Trail Making Test B <sup>a</sup>	.01/.97	-.01/.94	.01/.95	-.03/.83	.03/.84
Stroop palabra	.17/.26	.20/.19	.13/.40	.21/.18	.15/.34
Stroop color	.02/.87	.06/.72	-.01/.95	.07/.65	.03/.84
Stroop palabra-color	.19/.21	.22/.15	.14/.34	.22/.15	.16/.30
Fluencia fonética (FAS total)	.02/.87	.04/.79	.01/.97	.03/.83	.02/.90
Fluencia semántica (animales)	.18/.23	.17/.26	.18/.22	.16/.30	.20/.18
Fluencia acciones	-.03/.82	-.04/.79	-.02/.87	-.02/.90	-.02/.91
Denominación Boston (15)	.13/.40	.17/.27	.07/.65	.15/.32	.07/.64
Recuerdo inmediato Texto A WMS-III	.06/.69	.03/.84	.09/.55	.04/.81	.09/.56
Recuerdo diferido Texto A WMS-III	.01/.93	-.01/.94	.04/.78	-.01/.97	.05/.74
Reconocimiento Texto A WMS-III	.08/.60	.06/.69	.10/.52	.06/.67	.11/.47
FCR Copia <sup>a</sup>	.07/.64	.09/.54	.02/.87	.08/.58	.01/.98
FCR Recuerdo 3 minutos	.16/.27	.21/.16	.10/.49	.18/.23	.11/.46
Decisión de Objeto (VOSP) <sup>a</sup>	.12/.44	.16/.30	.09/.54	.11/.46	.10/.51
Localización Número (VOSP) <sup>a</sup>	.06/.71	.06/.69	.05/.75	.09/.56	.04/.80

Coeficiente de correlación de Pearson/valor p; <sup>a</sup> Coeficiente de correlación de Spearman/ valor p. SCOPA-Cog: *Scales for Outcomes of Parkinson's disease-cognition*; WAIS-III, *Wechsler Adult Intelligence Scale third edition*; WMS-III: *Wechsler Memory Scale third edition*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*.



### 3.4.4.2. Correlaciones entre las escalas de personalidad y los valores DaTSCAN

El índice de Somatizaciones correlacionó significativamente con los valores del putamen más bajo; esto es, a mayor número de síntomas somáticos, menor ratio de captación en el putamen más bajo (Tabla 29). No se encontraron correlaciones significativas entre las otras dimensiones de personalidad de la escala SCL-90-R y la Subescala de Búsqueda de Sensaciones Novedosas del TCI-R y los valores del DaTSCAN.

Tabla 29. Correlación entre las escalas de personalidad y los valores DaTSCAN

	Estriado global	Caudado global	Putamen global	Caudado más bajo	Putamen más bajo
<b>SCL-90-R</b>					
Somatizaciones	-.24/.10	-.21/.16	-.28/.06	-.20/.18	-.25/.12
Obsesiones y Compulsiones	-.07/.64	-.09/.57	-.05/.74	-.08/.60	-.01/.95
Sensit interpersonal	-.13/.37	-.15/.32	-.11/.46	-.15/.31	-.13/.39
Depresión	-.12/.41	-.15/.31	-.08/.58	-.16/.30	-.08/.58
Ansiedad	.02/.89	-.04/.76	.10/.52	-.05/.75	.14/.35
Hostilidad	.05/.72	-.03/.85	.14/.34	-.05/.78	.17/.27
Ansiedad fóbica	.07/.64	.01/.94	.13/.37	.02/.89	.16/.30
Ideación paranoide	.13/.38	.06/.67	.20/.18	.07/.66	.21/.16
Psicoticismo	.10/.49	.04/.77	.17/.27	.05/.72	.20/.18
Items adicionales	.09/.54	.06/.70	.13/.40	.07/.64	.16/.29
Índice global de severidad	-.08/.60	-.12/.42	-.03/.84	-.12/.42	-.01/.93
Índice positivo de Malestar	-.05/.72	-.10/.49	.01/.96	-.09/.55	.02/.87
Total de síntomas positivos	-.10/.52	-.09/.54	-.10/.50	-.12/.41	-.10/.52
<b>TCI-R</b>					
Total	.14/.35	.19/.21	.08/.59	.16/.29	.08/.60
Excitabilidad exploratoria	.05/.73	.03/.84	.08/.60	.01/.93	.07/.67
Impulsividad	.16/.29	.22/.14	.08/.59	.20/.18	.08/.59
Extravagancia	.12/.43	.21/.16	.01/.94	.22/.15	.01/.93
Desorden	.01/.95	-.01/.99	.02/.88	-.04/.79	.04/.82

Coefficiente de correlación de Pearson/valor p. SCL-90-R: *Derogatis Symptoms Checklist-90* items revisado; TCI-R: *Temperament and Character Inventory-Revisado*

### 3.4.4.3. Correlaciones entre los test motores cronometrados y los valores DaTSCAN

Encontramos correlaciones significativas con el Grooved Pegboard test y el tapping alternante de una intensidad media y moderada y diversas medidas de DAT estriatales (tabla 30). A medida que los ratios de captación del DaTSCAN en el putamen y el caudado eran más bajos, peor era la ejecución de estos test motores tanto con la mano dominante como con la no-dominante. Así mismo, encontramos una fuerte correlación entre el tiempo y el número de pasos del test “Up and Go” con todos los valores del estriado, caudado y putamen analizados.

Tabla 30. Correlación entre los test motores cronometrados y los valores del DaTSCAN

	Estriado contralateral	Caudado contralateral	Putamen Contralateral	Caudado más bajo	Putamen más bajo
Grooved Pegboard Dominante	<b>.32/.03</b>	<b>-.32/.03</b>	<b>-.30/.04</b>	-27/.07	<b>-.35/.02</b>
Grooved Pegboard No-Dominante	<b>-.32/.03</b>	-25/.09	<b>-.36/.02</b>	<b>-.24/.11</b>	<b>-.37/.01</b>
Tapping Dominante	.13/.39	.11/.47	.15/.34	.02/.90	.15/.32
Tapping No-Dominante	.16/.29	.10/.50	.22/.15	.18/.24	.29/.06
Tapping alternante Dominante	<b>.54/&lt;.001</b>	<b>-.58/&lt;.001</b>	<b>-.45/&lt;.002</b>	<b>-.53/&lt;.001</b>	<b>-.48/&lt;.001</b>
Tapping alternante No-Dominante	<b>-.42/.004</b>	<b>-.41/.005</b>	<b>-.39/.008</b>	<b>-.46/&lt;.001</b>	<b>-.41/.005</b>
	Estriado global	Caudado global	Putamen global	Estriado global	Caudado global
Up and Go tiempo (segundos)	<b>-.54/&lt;.001</b>	<b>-.56/&lt;.001</b>	<b>-.49/.001</b>	<b>-.54/&lt;.001</b>	<b>-.52/&lt;.001</b>
Up and Go (número pasos)	<b>-.46/.002</b>	<b>-.46/.002</b>	<b>-.44/.003</b>	<b>-.45/.003</b>	<b>-.46/.002</b>

Coeficiente de correlación de Pearson/valor p

### 3.4.5. Regresión lineal múltiple entre los valores del putamen y caudado más bajos en DaTSCAN y las variables clínicas y neuropsicológicas

Teniendo en cuenta que los valores más bajos del putamen y del caudado (independientemente de la lateralidad) pueden ser los indicadores más sensible de la degeneración dopaminérgica en el estriado, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para analizar el valor predictivo de las variables que obtuvieron una  $p < 0.1$  en la correlación, junto con la edad y el estatus genético (portador vs. no-portador) para cada uno de los núcleos.

El modelo de regresión que obtuvimos explicaba el 65% de la varianza del putamen más bajo (tabla 32). El hecho de ser portador de la mutación R1441G y tener rendimientos más bajos en el tapping alternante (mano no-dominante) y el Up and Go (pasos) y el test Grooved Pegboard (con mano dominante y no-dominante) predecían significativamente unos valores más bajos en el putamen. En el caso del caudado más bajo, el modelo de regresión explicaba el 49% de la varianza (tabla 31). El estatus de portador de la mutación R1441G y tener rendimientos más bajos en el tapping alternante (mano no-dominante) y el test Up and Go (tiempo) predecían significativamente tener valores más bajos en el caudado.

Tabla 31. Resultados de los análisis de regresión múltiple para el putamen y el caudado más bajos

	B	SE B	<i>B</i>	<i>p</i>
<b>Putamen más bajo <sup>a</sup></b>				
R <sup>2</sup> =0.69, R <sup>2</sup> ajustado=0.65				
Estatus portador R1441G	-0.55	0.10	-0.55	<.001
Tapping alternante no-dominante	-0.07	0.02	-0.41	.001
Up and Go (pasos)	-0.03	0.01	-0.30	.008
Grooved Pegboard dominante	0.01	0.01	0.61	.02
Grooved Pegboard no-dominante	-0.01	0.01	-0.72	.004
<b>Caudado más bajo <sup>b</sup></b>				
R <sup>2</sup> =0.53, R <sup>2</sup> ajustado=0.49				
Estatus portador R1441G	-0.35	0.13	-0.32	.01
Tapping alternante no-dominante	-0.08	0.02	-0.04	.005
Up and Go Time	-0.05	0.02	-0.31	.01

<sup>a</sup> El modelo fue ajustado por el estatus de portador R1441G, edad, tapping alternante dominante y no-dominante, Up and Go tiempo y pasos, y Grooved Pegboard dominante y no-dominante. <sup>b</sup> Para el caudado se introdujeron las mismas variables excepto el tapping no-dominante. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación; B: coeficiente beta no estandarizado; *B*: coeficiente beta estandarizado



## ***DISCUSIÓN***



## **1. Características neuropsicológicas de los pacientes con EP-R1441G**

Los resultados de este estudio indican que la cognición global de los pacientes con EP-R1441G no difiere significativamente de la de los pacientes con EP-G2019S y EP-i una vez que se controlan la edad y el nivel educativo, y que los factores que mejor predicen las puntuaciones bajas en la función cognitiva global, además de la edad y el nivel educativo, son los síntomas depresivos y la alteración de olfato. Por otra parte, los pacientes con EP-R1441G y EP-i tras ser emparejados por sus características demográficas y clínicas, no muestran diferencias en el rendimiento en los test neuropsicológicos o en la presencia de depresión y ansiedad. Además, aplicando los criterios diagnósticos de la “MDS Task Force” para la detección de DCL y demencia, no se han encontrado diferencias entre las dos poblaciones, si bien se observó una menor prevalencia de EP-Demencia en los R1441G, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística.

### **1.1. Función Cognitiva en la EP-R1441G**

Los rendimientos neuropsicológicos de los pacientes estudiados con EP-R1441G y EP-i son similares. Esto concuerda con algunos estudios en pacientes con EP asociada a la mutación G2019S (Goldwurm et al., 2006; Lohmann et al., 2009; Alcalay et al., 2010; Belarbi et al., 2010; Shanker et al., 2011; Ben et al., 2012; Alcalay et al., 2013) en los que no han encontrado diferencias con la EP-i, observando incluso que la función ejecutiva es la más afectada, al igual que en los pacientes con EP-i (Goldwurm et al., 2006; Belarbi et al., 2010). Lesage et al., (2005) mostraron que los pacientes con EP-G2019S tenían puntuaciones más bajas en el MMSE comparados con los pacientes con EP-i, pero esta diferencia desaparecía después de aplicar una corrección estadística por comparaciones múltiples. Sin embargo, otros autores han encontrado que los pacientes con mutaciones LRRK2 (G2019S y R1441G) tienen rendimientos cognitivos más altos y una menor prevalencia de demencia que los EP-i (Healy et al., 2008; Srivatsal et al., 2015; Somme et al., 2015; Alcalay et al., 2015).

Así, en pacientes con EP-G2019S se han encontrado rendimientos más altos en el MMSE (Srivatsal et al., 2015) y en función ejecutiva, en tests que evaluaban la memoria de trabajo y la atención (Srivatsal et al., 2015; Alcalay et al., 2015), y una menor prevalencia de

demencia (Srivatsal et al., 2015). Una de las hipótesis (Alcalay et al., 2015) para explicar este hallazgo es que los posibles mecanismos compensatorios que han sido sugeridos en portadores asintomáticos de la mutación G2019S (van Nuenen et al., 2012b; Thaler et al., 2013), pueden estar interviniendo también en la capacidad ejecutiva y atencional de los pacientes con EP y dicha mutación. Otra de las hipótesis propuestas está relacionada con la menor carga de patología Lewy que han evidenciado algunos estudios neuropatológicos en estos pacientes (Gaig et al., 2007; Marti-Masso et al., 2009). Sin embargo, en el estudio de Alcalay et al. (2015) la alteración de la marcha es más prevalente en la población de pacientes con EP-G2019S, lo cual llama la atención puesto que la alteración de la marcha ha sido relacionada con peor rendimiento cognitivo y mayor prevalencia de demencia en la EP (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen, & Aarsland, 2006; Anang et al., 2014). Por otro lado, este dato no encajaría con los estudios que sugieren que los pacientes con EP LRRK2 se caracterizan por un fenotipo motor similar a la EP-i o incluso más benigno (Paisan-Ruiz et al., 2005; Brockmann et al., 2011; Srivatsal et al., 2015) por lo que debe ser interpretado con cautela.

Recientemente, ha sido publicado un estudio sobre cognición en pacientes con EP-R1441G (Somme et al., 2015). En él, los pacientes con EP-R1441G fueron agrupados con los EP-G2019S, al no encontrar diferencias neuropsicológicas entre ellos, y fueron comparados con pacientes EP-i. A diferencia de nuestro estudio, encontraron que los pacientes LRRK2 tenían mejores resultados que los EP-i en función ejecutiva y memoria. Es posible que las variaciones en edad, años de escolaridad, la agrupación de las dos mutaciones de LRKK2 en el mismo grupo, u otras características clínicas sean responsables de las diferencias entre las poblaciones de estudio.

Uno de los puntos que tienen en común los estudios que muestran mejores rendimientos de los pacientes con mutación G2019S y R1441G (Somme et al., 2015; Srivatsal et al., 2015; Alcalay et al., 2015) es que estos pacientes tienen un nivel educativo mayor que los pacientes que participaron en el presente trabajo de tesis (Strival et al.:  $16.3 \pm 2.7$ ; Alcalay et al.:  $15.9 \pm 3.3$ ; Some et al.:  $9 \pm 2.8$  vs. EP-R1441G (Gipuzkoa):  $8 \pm 4$ ), que presentan una media más baja y una mayor variabilidad en la desviación estándar. Es posible que los pacientes con mutaciones LRRK2 y un nivel educativo alto comparados con pacientes con EP-i con el mismo nivel educativo tengan rendimientos más altos en los test, pero que ésta diferencia no se observe en los que tienen un nivel educativo más bajo como sería el caso. En este sentido, Belarbi et al.,



(2010) analizaron de forma separada los rendimientos de los pacientes con un nivel educativo alto y bajo encontrando que no había diferencias entre EP-G2019S y EP-i, salvo en los pacientes EP-G2019S con nivel educativo bajo que tenían puntuaciones más bajas en el MMSE sin que existieran diferencias en los que tenían un nivel educativo medio/alto.

### **1.2. Prevalencia de EP-DCL y EP-Demencia en la EP-R1441G**

De acuerdo con la literatura, un tercio de los pacientes con EP-R1441G y EP-i de la muestra de estudio reunían criterios de EP-DCL. La prevalencia de DCL en la EP es cercana al 25 % (Aarsland et al., 2010) pero varía según el estudio (18.9%-38.2%), debido a la heterogeneidad de los criterios y métodos de evaluación que se han usado para diagnosticar DCL en la EP (Litvan et al., 2011). En este sentido, los criterios diagnósticos de EP-DCL de la “MDS Task Force”, que se han utilizado en el presente trabajo, pueden ayudar a reducir esta variabilidad entre los estudios futuros. Un dato relevante fue el número de pacientes con EP-DCL de tipo multi-dominio tanto en un grupo como en otro (80% de EP-R1441G y 88.9% de EP-idiopática), en consonancia con el estudio de Marras et al., (2013) en pacientes con la mutación G2019S donde el 93% de los pacientes con EP-DCL presentaban un patrón multi-dominio usando los criterios de EP-DCL de la “MDS Task Force”. En los dos grupos de nuestro estudio, EP-R1441G y EP-i, las funciones cognitivas que se vieron alteradas con más frecuencia fueron la memoria, la función ejecutiva y la atención. Este resultado concuerda con el patrón de afectación fronto-estriatal con alteración de la atención y función ejecutiva (Williams-Gray et al., 2009; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010; Aarsland et al., 2010) y alteración de memoria (recuerdo libre) (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011) que se encuentra típicamente en los pacientes con EP-DCL (Gasca-Salas et al., 2014).

En las primeras descripciones que se realizaron sobre los pacientes con la mutación R1441G, basándose en la observación clínica, se sugirió que la frecuencia de demencia es más baja en estos pacientes que en los pacientes con EP-i (Paisán-Ruiz et al., 2005). En el mismo sentido, un estudio multicéntrico que evaluaba la función cognitiva global y estudios empleando baterías neuropsicológicas más detalladas para el diagnóstico de EP-DCL y EP-Demencia, encontraron que la demencia aparece con menos frecuencia en la EP-G2019S

(Healy et al., 2008; Srivatsal et al., 2015; Somme et al., 2015) y en la EP-R1441G (Somme et al., 2015) que en la EP-i.

En cuanto a la prevalencia de EP-Demencia observada en esta tesis doctoral, es importante señalar que, mientras que 8 pacientes (26.6%) del grupo EP-i fueron diagnosticados de demencia, en el grupo EP-R1441G sólo 4 pacientes (13.3%) cumplían los criterios de demencia. De acuerdo con nuestros resultados, la revisión de Aarsland y Kurz (2010) refleja que los estudios poblacionales registran una prevalencia de demencia cercana al 30% en la EP-i. Sin embargo, el porcentaje de pacientes EP-R1441G con demencia es la mitad de la observada en el primer grupo, y aunque no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, se podría concluir que tiene cierta relevancia clínica. De hecho, algunos de los primeros estudios realizados en pacientes con mutaciones en LRRK2 sugirieron que las alteraciones en función ejecutiva y atención son frecuentes, pero que la demencia no es tan habitual en estos pacientes (Khan et al., 2005; Berg et al., 2005), y como hemos mencionado anteriormente, los estudios más recientes apuntan en el mismo sentido (Srivatsal et al., 2015; Somme et al., 2015). Nuestra experiencia clínica nos indica que varios pacientes con EP-R1441G de más de 20 años de evolución siguen sin demencia, algo no habitual en la EP-i. Respecto al perfil cognitivo de la EP-Demencia, tanto en el grupo de pacientes con EP-R1441G como en los EP-i, el grado y el tipo de deterioro en la EP-Demencia era más generalizado, y la frecuencia de pacientes con alteraciones en función visuoespacial y lenguaje fue particularmente mayor que en los pacientes con EP-DCL. Estos datos concuerdan con lo descrito en otras publicaciones que muestran que la EP-Demencia se caracteriza por la aparición de los déficits corticales posteriores que afectan a la función visuoespacial, lenguaje y memoria (Williams-Gray et al., 2009; Kehagia et al., 2010; Morley et al., 2012; Gasca et al., 2014), si bien son necesarios estudios prospectivos en cohortes grandes para confirmar estos hallazgos.

### ***1.3. Características sociodemográficas y clínicas relacionadas con los rendimientos en la cognición global y las distintas puntuaciones del test MOCA***

En los subanálisis del estudio de cognición global que se realizaron entre los grupos de EP controlando las características clínicas y demográficas, se encontró una relación entre la puntuación total del test de cognición global MOCA y el aumento de la edad, un nivel

---

educativo más bajo, un mayor número de síntomas depresivos (GDS) y unos peores resultados en el test de olfato UPSIT, pero no con el tipo de EP. Además de en la función cognitiva global, cuando se estudiaron los índices de este test que se dirigen a funciones cognitivas específicas, se observó que la memoria estaba relacionada con la edad, el nivel educativo y los rendimientos en el test UPSIT. En general, el nivel educativo era el factor que mejor explicaba los rendimientos en la copia del cubo, el span de dígitos directos, la repetición de frases, la denominación y la memoria, y solamente se observó asociación con el tipo de EP en la tarea de repetición de frases.

Es conocido que la edad es uno de los factores de riesgo más establecidos para la demencia en la EP junto con un peor estado motor (Hughes et al., 2000), la alteración de la marcha (Williams-Gray et al., 2013; Anang et al., 2014), el TCREM (Postuma et al., 2012; Nomura, Inoue, Kagimura, & Nakashima, 2013; Anang et al., 2014), la hiposmia (Baba et al., 2012) y los déficits cognitivos corticales-posteriores (Williams-Gray et al., 2007). En este contexto, un estudio reciente (Hu et al., 2014) evidencia que tener un nivel educativo más bajo, mayor edad, ser hombre y obtener peores resultados en las escalas motoras (H&Y, UPDRS-III, “Up and Go”, “Purdue Pegboard” y “Flamingo Balance”), el test de olfato (“Sniffin Sticks Odour Identification test”), y la escala de depresión y ansiedad (“Leeds Anxiety and Depression Scale”), predecían una puntuación total más baja en el test MOCA. Los resultados obtenidos en el presente trabajo son muy similares al estudio mencionado ya que salvo el sexo y las escalas motoras, el resto de variables predecían la puntuación del MOCA.

Del análisis realizado en esta tesis y de la literatura existente, se deriva que la escolarización tiene un gran impacto en la ejecución de los test cognitivos (Manly et al., 1999; Rosselli & Ardila, 2003), siendo el nivel educativo bajo un factor de riesgo para el deterioro cognitivo (Glatt et al., 1996). Así, una reciente revisión (Hindle, Martyr, & Clare, 2014) concluye que los pacientes con EP que tenían niveles educativos más altos rendían mejor en varios test de atención, función ejecutiva, memoria y función visuoespacial. La diferencia en los años de escolaridad fue especialmente notable cuando se comparó a los pacientes con EP-R1441G con los pacientes EP-i y EP-G2019S que participaban en el “LRRK2 Cohort Consortium”. Mientras que en la mayoría de pacientes EP-R1441G (aproximadamente el 85%) tenían un nivel de estudios básico o medio, cerca del 75% de los pacientes con EP sin

mutación y el 50% de los pacientes con EP-G2019S habían cursado estudios universitarios. Además hay que tener en cuenta que el nivel educativo habitualmente depende de otros factores socioeconómicos que condicionan el acceso a la educación, especialmente en la población de personas mayores de la zona donde se ha realizado el estudio. Los pacientes con EP-R1441G que han participado en este trabajo, en su mayoría residen en zonas rurales que hasta hace unas pocas décadas tenían un desarrollo socioeconómico más bajo y las oportunidades de educación superior eran escasas.

Zhou et al., (2014) realizaron un estudio para analizar la validez de la versión china del MOCA para detectar DCL-amnésico en una población de personas mayores que vivían en un entorno rural y la mayoría tenían un nivel educativo bajo. Los resultados de ese estudio mostraban que tener un nivel educativo bajo (0-6 años) se asociaba con una puntuación total 3.6 puntos más baja en el MOCA, mientras que el diagnóstico de DCL-amnésico se asociaba a una disminución de 2.4, indicando que el peso del nivel educativo sobre la puntuación final del MOCA es mayor que el del diagnóstico de MCI (Zhou et al., 2014). El test MOCA dispone de un ajuste en la puntuación mediante el cual se concede un punto más si los años de escolaridad son menos de 12, pero cada vez existen más estudios que subrayan la necesidad de utilizar diferentes puntos de corte y datos normativos teniendo en cuenta las diferencias culturales y lingüísticas (Wen, Zhang, Niu, & Li, 2008; Lu et al., 2011; Freitas, Simoes, Alves, & Santana, 2012; Yu, Li, & Huang, 2012; Gomez, Zunzunegui, Lord, Alvarado, & Garcia, 2013; Kenny et al., 2013; Narazaki et al., 2013; Ng, Chew, Narasimhalu, & Kandiah, 2013). De hecho, en los últimos años se han realizado varias adaptaciones del test a diferentes idiomas (portugués, árabe, chino, japonés, etc.) y se han creado versiones paralelas (ver [www.mocatest.com](http://www.mocatest.com)). En español existe la versión traducida del MOCA original y dos versiones paralelas que se han realizado en Méjico. La mayoría de los pacientes con EP-R1441G que se han estudiado en este trabajo procedían de Gipuzkoa y su lengua materna es el euskera. La versión española del MOCA que se ha utilizado en el estudio, es una versión traducida del inglés y por ello puede que tenga algunas limitaciones para valorar el estado cognitivo en nuestra población. Por ejemplo, en la tarea de memoria, observamos que el número de errores en el recuerdo de la palabra “rostro” (“face” en la versión inglesa) es llamativamente alto en el grupo EP-R1441G (19% de pacientes acertaron) comparado con los EP sin mutación (59%) y EP-G2019S (42%), dado que la frecuencia de uso de “rostro” es mínima en nuestro entorno en comparación a la

utilización de la palabra “face” en inglés que traducimos habitualmente por cara. En la tarea de identificación se hallaron diferencias significativas a la hora de denominar la imagen del “rinoceronte”, que fundamentalmente se explicaban por el nivel educativo. Mientras que la mayoría de los pacientes con EP sin mutación (94.4%) y EP-G2019S (89.7%) denominaban correctamente el dibujo del “rinoceronte”, en el grupo EP-R1441G el porcentaje de aciertos era menor (69.2%). Un estudio señalaba que los errores en la tarea de identificación del test MOCA, particularmente responder “hipopótamo” en lugar de “rinoceronte”, están relacionado con rendimientos más bajos en función ejecutiva, visuoespacial, atención y memoria (Armstrong et al., 2013). Sin embargo otros, indican que la tarea de identificación no ha sido validada adecuadamente (Chou et al., 2010) y que es poco útil para detectar pequeñas alteraciones de lenguaje, produciéndose un efecto techo (Damian et al., 2011). De la misma manera, la repetición de frases es una de las tareas en las que más fallaban los pacientes con EP-R1441G (26% de aciertos frente a aproximadamente el 70% de EP sin mutación y EP-G2019S). Los resultados de la regresión múltiple indicaron que las diferencias estaban justificadas por el nivel educativo y la pertenecía a este grupo de pacientes con EP-R1441G. Por tanto, además del nivel educativo, se podría hipotetizar que el idioma también juega un papel importante por las diferencias en las estructuras lingüísticas entre el castellano y el euskera. De hecho, en el estudio detallado de cognición encontramos que los EP-R1441G tenían puntuaciones más bajas en la denominación de Boston; una tarea que consiste en nombrar diferentes objetos ordenados según el grado familiaridad y que está validado en población española. En esta ocasión se pudo recoger la información sobre el dominio del idioma de los pacientes con EP-R1441G y EP-i y se demostró que la diferencia entre los grupos se explicaba por el grado de dominio del castellano y los años de escolaridad.

Un dato interesante que se ha encontrado en este estudio de tesis doctoral es que el índice de memoria del MOCA estaba relacionado con una puntuación más baja en el test UPSIT. La hiposmia es un síntoma habitual en la EP y se asocia con una mayor incidencia de deterioro cognitivo (Stephenson et al., 2010). Se han hallado diferencias entre pacientes con y sin alteraciones de olfato en la escala de cognición global SCOPA-Cog (Verbaan et al., 2008). La relación entre los rendimientos en los test de memoria episódica y las pruebas de olfato ha sido descrita en varios estudios (Bohnen et al., 2010; Postuma & Gagnon, 2010). En otro estudio observaron que además de los rendimientos en un test de memoria (HVLTL), los

rendimientos en el test de función ejecutiva “Tower of London” (TOL-DX) también tenía relación con el UPSIT (Morley & Duda, 2011). En nuestro estudio encontramos que el test UPSIT estaba relacionado con la puntuación de memoria. En este sentido, Bohnen et al. (2010) hallaron una correlación entre la disfunción olfativa y marcadores radiológicos de denervación colinérgica en el hipocampo y otras áreas corticales que explicarían la correlación entre el déficit de memoria y de olfato. Por tanto, nuestros resultados se alinean con la relación entre los rendimientos de memoria y olfato que se ha descrito anteriormente en la literatura, indicando que los pacientes que tienen hiposmia tienen peores rendimientos en memoria episódica. Este es un dato muy interesante puesto que estos pacientes podrían constituir un subtipo de EP que podría quizás identificarse desde el diagnóstico de la enfermedad.

#### **1.4. Alteraciones afectivas en la EP-R1441G**

La estimación de la prevalencia de los trastornos afectivos en la EP es compleja debido a que algunos síntomas afectivos, motores y cognitivos se solapan. Además, no existen publicaciones sobre la presencia de depresión o ansiedad en la EP-R1441G y los datos que aportan los estudios en pacientes con la mutación G2019S son discordantes.

En relación a la depresión, según un meta-análisis, su prevalencia en la EP varía entre un 13% y 89% con una media ponderada del 42% en los estudios que utilizan puntos de corte en escalas de depresión para realizar el diagnóstico (Reijnders et al., 2008). Algunos estudios señalan que la depresión en los pacientes con EP-G2019S es más frecuente que en la EP-i y su prevalencia puede llegar a ser del 65%-69% (Goldwurm et al., 2006; Belarbi et al., 2010) mientras que otros no han encontrado diferencias entre pacientes con EP-G2019S y EP-i (Shanker et al., 2011). En el presente estudio observamos que los pacientes con EP-G2019S tenían menos síntomas depresivos en el cuestionario GDS que los EP sin mutación y no había diferencias significativas con la EP-R1441G. Respecto a la ansiedad, Riedel et al. (2010) estudiaron una representativa muestra de 1449 pacientes con EP y concluyeron que los síntomas ansiosos aparecen aproximadamente en el 20% de los pacientes. La prevalencia de la ansiedad en la EP-G2019S ha sido menos estudiada y difiere de un estudio a otro (Belarbi et al., 2010; Shanker et al., 2011) en función del método usado y las características de la muestra analizada, pudiendo llegar hasta un 69 % cuando se utilizan cuestionarios como el NPI (Belarbi et al., 2010). En nuestro estudio con pacientes emparejados por sus características clínicas, no

encontramos diferencias significativas en la prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos entre la EP-R1441G y la EP-i. Aunque la prevalencia de los síntomas de depresión parece ser más bajo en la EP-i, hay que tener en cuenta que el número de pacientes bajo tratamiento antidepressivo en este grupo es mayor y que este hecho puede tener relación con el resultado obtenido.

### ***1.5. Limitaciones, fortalezas y líneas futuras en el estudio de la EP-R1441G***

Una de las limitaciones del estudio de cognición global de este trabajo de tesis doctoral es que el número de pacientes no fue proporcionado entre los tres grupos. Por contra, y en sentido positivo, pudimos contar con una muestra amplia de pacientes con EP-i y EP-G2019S aunque el número de pacientes EP-R1441G fue mucho más bajo, limitando el poder estadístico y pudiendo sobredimensionar o infravalorar algunas diferencias. Por otra parte, la comparación de los índices y subpuntuaciones del MOCA entre EP-i, EP-G2019S y EP-R1441G deben ser interpretados con cautela, puesto que el subgrupo EP-i que disponía de las subpuntuaciones del MOCA no era representativo del grupo total de pacientes con EP-i, ya que eran más altas.

Cabe mencionar que los pacientes con EP-R1441G tenían características clínicas algo diferentes al compararlos con los EP-i y EP-G2019S. El tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo EP-R1441G era mayor que en el grupo EP-G2019S y EP-i, pero a pesar de ello, sumaban una puntuación más baja en la UPDRS-III indicando menor gravedad de los signos motores, dato ya observado por Ruiz-Martínez en su tesis doctoral (2012). Tal y como se mostró en las primeras descripciones de la EP-R1441G (Paisán-Ruiz et al., 2004; Paisán-Ruiz et al., 2005), estos pacientes se caracterizan por tener una edad de inicio alrededor de los 60 años como ocurre en la EP-i, tienen curso clínico lentamente progresivo, en ocasiones más benigno, con predominio del temblor de reposo asimétrico como síntoma de inicio y buena respuesta al tratamiento dopaminérgico. De igual forma, la menor presencia de TCREM y de hiposmia valorada con el UPSIT en los pacientes con mutación ya fue observada por Ruiz-Martínez et al. (2011) así como la captación cardiaca de MIBG y la presencia de estreñimiento, se veían menos representadas en los pacientes con estas mutaciones en LRRK2. Los análisis realizados para comparar los rendimientos del MOCA entre los grupos fueron ajustados estadísticamente por todas estas variables clínicas, pero teniendo en cuenta que los tamaños

---

muestrales de los grupos no eran equilibrados, se podrían perder algunos efectos significativos. En el trabajo de caracterización neuropsicológica de la EP-R1441G, se diseñó un estudio emparejando a pacientes con EP-R1441G y EP-i por sus características demográficas (edad, sexo, años de escolaridad) y clínicas (edad de inicio y tiempo de evolución). En este estudio, se analizaron los datos de 30 pacientes con EP-R1441G y 30 pacientes con EP-i. Aunque ésta es una muestra relativamente grande de pacientes con EP asociada a la mutación R1441G, teniendo en cuenta que su prevalencia está asociada al origen étnico de los pacientes, creemos que el tamaño de la muestra sigue siendo relativamente pequeño en términos de poder estadístico.

En cuanto a las fortalezas, en primer lugar, hemos de señalar que ésta es la primera vez que se analizan de forma sistemática las características neuropsicológicas de los pacientes con EP-R1441G y que para ello se utilizó una batería de test neuropsicológicos para evaluar las diferentes funciones cognitivas, los síntomas de depresión y ansiedad. Además, se emplearon por primera vez los criterios diagnósticos de DCL y demencia de la MDS en esta población. Por otra parte, como ya hemos mencionado arriba, el estudio de caracterización neuropsicológica contaba con un diseño en el que los pacientes con EP-R1441G fueron emparejados con los pacientes EP-i por cada una de sus características demográficas y clínicas.

Como futuras líneas de investigación, sería interesante obtener datos longitudinales sobre la prevalencia acumulada de EP-DCL y EP-Demencia en estos pacientes, y compararla con la EP-i. Por otra parte, es necesario realizar estudios que correlacionen el funcionamiento cognitivo con la integridad estructural y funcional cerebral, y la acumulación patológica de proteínas, para poder entender mejor el sustrato neuropatológico y fisiológico de las alteraciones cognitivas en la EP-R1441G y compararla con la EP-i. En cuanto a las herramientas de valoración neuropsicológica, en vista del efecto que pueden tener las diferencias culturales y lingüísticas de las poblaciones estudiadas, los futuros estudios deberían tener en cuenta estas variables a la hora de estudiar la cognición. En lo que respecta al test MOCA, en los últimos años se está realizando una gran labor validando el test en diferentes poblaciones e idiomas. En este sentido, cabe proponer diseñar y validar una nueva versión del test en la población “euskaldun” que se adapte mejor a las características culturales y lingüísticas de nuestra población, y obtener datos normativos según el nivel educativo y la edad.



---

## **2. Estudio en familiares asintomáticos portadores y no-portadores de la mutación R1441G**

En este último apartado se han estudiado las características neuropsicológicas de los portadores asintomáticos R1441G comparados con un grupo de familiares no-portadores. Los resultados principales de este estudio son tres. En primer lugar, se ha encontrado que las características neuropsicológicas de los portadores-R1441G no difieren significativamente de los no-portadores en cuanto a las escalas de personalidad y los test cognitivos empleados, excepto en el subtest aritmética del WAIS-III, donde los portadores-R1441G obtuvieron mejores puntuaciones que los no-portadores y cuya significación desapareció tras el ajuste estadístico. Tampoco se encontraron diferencias en los test motores entre ambos grupos. En segundo lugar, los portadores-R1441G con TCREM tienen mayores dificultades en la función visuoespacial y en ciertas tareas de atención comparados con los portadores-R1441G sin TCREM, aunque las diferencias no superaron el ajuste estadístico por comparaciones múltiples. Y por último, los portadores-R1441G tienen una mayor denervación dopaminérgica en el estriado que los no-portadores, siendo el estatus de portador R1441G y un peor rendimiento en tareas motoras finas los factores que se asocian con la disminución en los niveles de captación striatal de DAT (<sup>123</sup>I-FP-CIT).

### **2.1. Rendimientos cognitivos en portadores-R1441G**

Los portadores-R1441G obtuvieron mejores rendimientos en aritmética (WAIS-III) comparados con los no-portadores, aunque las diferencias no fueron significativas después de corregir por comparaciones múltiples. No obstante, dado el carácter exploratorio de este estudio, se realizó un análisis de regresión ajustando por covariables para entender mejor estos resultados. Si bien es cierto que los años de escolaridad explicaban la mitad (50%) de la varianza en el subtest aritmética (WAIS-III), el hecho de ser portador de la mutación R1441G estaba relacionado con obtener mejores puntuaciones en este test. En general, los estudios que han analizado las características neuropsicológicas de los portadores asintomáticos LRRK2 no han encontrado diferencias cognitivas con los no-portadores (Lohmann et al., 2009; Marras et al.,

2011), o las diferencias que han descrito son limitadas (San Luciano et al., 2010; Thaler et al., 2012). Así, en un estudio longitudinal prospectivo de 6 portadores de la mutación G2019S observaron que estos tenían mejores rendimientos que los controles en la tarea TMT-B en la visita basal, pero que durante el seguimiento, y pese a que la diferencia no fue significativa, el declive en el TMT A y B fue más rápido en los portadores de la mutación que en los controles (San Luciano et al., 2010). Thaler et al. (2012) encontraron que los portadores asintomáticos de la mutación G2019S tenían rendimientos más bajos comparados con los no-portadores en una prueba computarizada de función ejecutiva, específicamente en el rendimiento total y en el tiempo de reacción de la tarea de interferencia del test Stroop. Posteriormente, este mismo grupo analizó los mecanismos neurales de activación en portadores LRRK2 durante la tarea de interferencia Stroop (Thaler et al., 2013). Como resultado de este estudio, encontraron que no había diferencias en el rendimiento del test entre portadores y no-portadores G2019S, argumentando que la tarea había sido modificada para la fMRI y el grupo de portadores LRRK2 era más joven que en el primer estudio, pero que aún así, los portadores G2019S tenían una mayor activación cerebral en la región parietal inferior derecha, el precuneus derecho y el giro fusiforme derecho durante la tarea (Thaler et al., 2013). En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en la tarea de interferencia del Stroop entre portadores-R1441G y no-portadores. Es posible que no se hayan observado diferencias puesto que no se trata de la misma versión que utilizaron en el estudio arriba mencionado (Thaler et al., 2012). Pero tampoco se podría descartar que, tal como y como ocurre en el estudio posterior de Thaler et al. (2013), existieran diferencias a nivel de activación cerebral.

Las funciones cognitivas implicadas en el subtest de aritmética del WAIS-III comprenden la capacidad para realizar cálculos que van incrementando en complejidad y la capacidad para mantener y manejar números en la memoria de trabajo. El cálculo es una función fundamentalmente parietal y la capacidad de realizar operaciones aritméticas se sustenta en estructuras frontales y parietales (Dehaene, Molko, Cohen, & Wilson, 2004; Davis et al., 2009). Concretamente, se ha descrito que las puntuaciones en la subescala aritmética del WAIS-III correlacionan significativamente con los valores de anisotropía fraccional (FA) de la sustancia blanca en regiones del lóbulo parietal inferior que comprenden el giro supramarginal, el giro angular y el surco intraparietal izquierdo (Barnea-Goraly, Eliez, Menon, Bammer, & Reiss, 2005). Además, los estudios de neuroimagen han mostrado que la activación del giro angular y

---

ACC/SMA (corteza cíngulo anterior y área motora suplementaria) aumenta proporcionalmente con la complejidad de los problemas aritméticos empleados (Grabner et al., 2009; Jost, Khader, Burke, Bien, & Rosler, 2011).

Recientemente, Helmich et al., (2015) han postulado que en la fase prodrómica de la EP existe una reorganización de los circuitos cortico-estriatales. En el trabajo realizado por estos autores se describe un aumento de la actividad del lóbulo parietal inferior que podría reflejar cambios en los mecanismos de compensación en los portadores asintomáticos de la mutación G2019S LRRK2 (Helmich et al., 2015). De hecho, algunos estudios de neuroimagen funcional que analizan las activación durante tareas de imaginación motora en pacientes con EP-i (Helmich, de Lange, Bloem, & Toni, 2007; van Nuenen et al., 2012a) y en portadores asintomáticos LRRK2 (van Nuenen et al., 2012b), sugieren que la alteración funcional del estriado estaría siendo compensada por una mayor activación y conectividad entre áreas de la corteza premotora dorsal y áreas sensoriales posteriores, y se ha planteado la mediación de mecanismos compensatorios que retrasan la aparición de los síntomas (Adams et al., 2005). Es posible que los resultados de esta tesis estén relacionados con este mecanismo compensatorio por el cual los portadores R1441G tienen rendimientos más altos en la subescala de aritmética (WAIS-III). Sin embargo, no se encontró correlación entre la subescala de aritmética (WAIS-III) y los valores de captación del DaTSCAN del estriado, que eran menores en el grupo de portadores-R1441G, si bien la relación entre estas dos variables puede que no sea lineal y que además esté mediada por otros factores. Algunos estudios realizados con PET han sugerido que la degeneración presináptica en el sistema dopaminérgico sigue un curso no lineal con un declive más pronunciado pocos años antes del diagnóstico de la EP (Fuente-Fernandez, Appel-Cresswell, Doudet, & Sossi, 2011). Esto sugiere que los procesos subyacentes a los mecanismos compensatorios requieren un análisis más complejo que tenga en cuenta diferentes factores y llevar a cabo estudios con técnicas complementarias a las aquí estudiadas (fMRI) y estudios longitudinales en cohortes similares para poder discernir las características del proceso degenerativo y la naturaleza de los mecanismos compensatorios.

## 2.2. *Rendimientos cognitivos en portadores-R1441G con TCREM*

Respecto a los sujetos con TCREM, aunque el tamaño de este grupo era reducido, todos pertenecían al grupo de portadores-R1441G. Varios estudios han descrito que los individuos con TCREM idiopática tienen una mayor probabilidad (superior al 50%) de desarrollar algún tipo parkinsonismo neurodegenerativo (EP, atrofia multisistémica o demencia con Cuerpos de Lewy) (Schenck et al., 1996; Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2009). En ese sentido, se ha encontrado que los sujetos con TCREM idiopática tienen niveles más bajos de captación  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT en el estriado y esta reducción es progresiva indicando una disfunción dopaminérgica nigroestriatal (Iranzo et al., 2010; Iranzo et al., 2011). Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en la captación del DaTSCAN entre los portadores con TCREM y sin TCREM, posiblemente debido al número reducido de sujetos que con TCREM. No obstante, no puede excluirse que el TCREM no se asocie con la denervación nigroestriada que recoge el DaTSCAN a pesar de poder preceder a la misma (Iranzo et al., 2006), lo que de modo indirecto sugeriría que el TCREM aparece más precozmente que la alteración nigroestriada en estos sujetos.

El TCREM se considera un marcador de un subtipo de EP caracterizado por una mayor neurodegeneración, signos motores rígido-acinéticos, disfunción autonómica y mayor alteración cognitiva (Postuma et al., 2012). Se ha descrito que los sujetos con TCREM idiopática tienen rendimientos más bajos que los controles en atención (Terzaghi et al., 2008; Gagnon et al., 2009), función ejecutiva (Massicotte-Marquez et al., 2008; Gagnon et al., 2009; Marques et al., 2010), memoria (Terzaghi et al., 2008; Massicotte-Marquez et al., 2008; Gagnon et al., 2009; Fantini et al., 2011), función visuoperceptiva (Marques et al., 2010; Plomhause et al., 2014), y función visuoconstructiva y visuoespacial (Ferini-Strambi et al., 2004; Fantini et al., 2011). Según los resultados de esta tesis, los portadores-R1441G con TCREM tenían rendimientos más bajos en la función visuoespacial y la atención, y aunque el número de sujetos era reducido (n=5) y las diferencias no alcanzaron la significación después del ajuste por comparaciones múltiples, las diferencias encontradas en la función visuoespacial fueron consistentes tanto en el test localización de número (VOSP), como en la subpuntuación de función visuoespacial del Scopa-Cog. Sin embargo, no encontramos diferencias en la función ejecutiva, la memoria y la función visuoperceptiva.

En contraposición a los estudios mencionados, Plomhouse et al. (2013) no encontraron asociación entre el TCREM y el deterioro cognitivo en pacientes con EP *de novo*. En este estudio, la cognición global fue evaluada mediante el MMSE y la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS), la función ejecutiva con el TMT-B, la memoria a través del recuerdo total de un test de recuerdo libre y facilitado, y el lenguaje mediante la denominación visuoverbal (Plomhouse et al., 2013). Sin embargo, no se exploró la función visuoespacial, ni tampoco se analizaron los test de atención y memoria de trabajo en los que hemos encontrado diferencias (Stroop color y span inverso WAIS-III). Como ya se ha mencionado anteriormente, las alteraciones en función visuoespacial, junto con los déficits en la fluencia verbal semántica se asocian con mayor riesgo de demencia en pacientes con EP. Por tanto, nuestros resultados en portadores con TCREM irían en la misma línea que los estudios publicados previamente, y podrían representar a un subtipo de sujetos con mayor riesgo de EP con deterioro cognitivo precoz y de DCL (Gagnon et al., 2009).

En cuanto a los test motores cronometrados, y en consonancia con los resultados de un estudio realizado en sujetos con TCREM idiopática que posteriormente progresaron a EP (Postuma et al., 2012), se observó que los portadores-R1441G con TCREM necesitaban más tiempo para realizar el test Grooved Pegboard con la mano no-dominante; si bien la diferencia no fue significativa ( $p=.07$ ), probablemente por el pequeño tamaño grupal y la heterogeneidad en la edad.

Así, en conjunto, los datos de los portadores con TCREM, apuntan a que este subgrupo puede tener un riesgo mayor de EP y de deterioro cognitivo por lo que podría tratarse de un biomarcador precoz de EP en esta población. Obviamente, el escaso tamaño muestral no permite encontrar diferencias estadísticamente significativas ni conclusiones preliminares, pero futuros estudios en esta y otras muestras permitirán obtener datos concluyentes en este sentido.

### **2.3. *Valores de DAT-SPECT en el estriado y su relación con características clínicas y las pruebas motoras y neuropsicológicas***

Los datos de esta tesis muestran que los portadores-R1441G asintomáticos (51.2 años de edad media) tienen una reducción del transportador de dopamina en el estriado años antes de la edad de inicio esperada para la EP-R1441G que se sitúa alrededor de los 59 años (Ruiz-Martinez et al., 2010). Esta alteración ha sido descrita en los individuos con TCREM antes de presentar los

signos motores parkinsonianos (Gaig & Tolosa, 2009) y en portadores de la mutación G2019S años antes de mostrar el parkinsonismo (Sierra et al., 2013). De acuerdo con la literatura (Varrone et al., 2013), hemos observado una fuerte correlación entre los ratios de captación  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en el estriado y la edad en este grupo de sujetos. No obstante, los resultados de la regresión lineal múltiple para el putamen más bajo demostraron que las variables que mejor predecían la degeneración dopaminérgica fueron el ser portador de la mutación R1441G, y tener rendimientos bajos en el test tapping alternante con mano no-dominante, el número de pasos en el test Up and Go y las puntuaciones del test Grooved Pegboard con mano dominante y no-dominante. En el caso del caudado más bajo, la variables predictoras fueron el estatus de portador de la mutación R1441G, el test tapping alternante con mano no-dominante y el tiempo empleado en el test Up and Go.

El tapping alternante y el test Grooved Pegboard son test motores que a su vez requieren la puesta en marcha de procesos atencionales y la planificación y la corrección de errores, y el test Up and Go consiste en llevar a cabo una tarea motora automática (la marcha) bajo un plan predefinido (levantarse de la silla, caminar una distancia determinada, dar la vuelta cuando llega a un punto determinado, y volver para sentarse otra vez). Por lo tanto, en la realización de estas tareas son necesarias las habilidades motoras y la función ejecutiva. Los núcleos del estriado participan en la ejecución de tareas motoras simples (putamen posterior) y complejas (putamen anterior) (Lehericy et al., 2005), así como en la realización de movimientos correctivos de los desajustes entre el programa motor eferente y el *feedback* sensorial aferente (caudado) (Anderson, Aldridge, & Murphy, 1979). Esto presupone que, la actividad del putamen y el caudado estaría implicada en la ejecución de las tareas motoras cronometradas que hemos mencionado arriba. En esta línea, los datos del presente estudio muestran que una ejecución más lenta de estos tests está asociada con una densidad más baja del transportador de dopamina en ambos núcleos estriatales, sin embargo no hemos observado esta relación en el caso del tapping test, un test motor que consiste en una repetición simple de un movimiento con el dedo. Teniendo en cuenta que en la EP los movimientos secuenciales y alternantes están más alterados que los movimientos simples, los movimientos complejos que requieren de la activación de regiones estriatales más amplias (motoras y asociativas) serían más sensibles a la denervación dopaminérgica.

Los test cronometrados podrían ser de interés en la detección de sujetos con degeneración dopaminérgica nigroestriatal previa al inicio de la sintomatología clínica típica de la EP y

---

podrían considerarse como biomarcadores tempranos de la enfermedad. Nuestros resultados concuerdan en parte con los resultados encontrados por Postuma et al. (2012) en los que, el Grooved Pegboard, el tapping alternante y el Up and Go pueden estar alterados en pacientes con TCREM antes de la identificación de los signos cardinales (temblor, rigidez y bradicinesia) de la EP (Postuma et al., 2012). En el mismo sentido, otros autores (Bohnen, Kuwabara, Constantine, Mathis, & Moore, 2007) han propuesto que el Grooved Pegboard puede ser un biomarcador de la denervación nigroestriatal en la EP, pero los resultados que obtuvieron en ese trabajo también reflejan ciertas limitaciones. Encontraron que los rendimientos en el Grooved Pegboard con la mano menos afectada correlacionaba fuertemente con los ratios de captación del DAT del estriado menos afectado, pero no encontraron correlación entre el rendimiento con la mano más afectada y lado del estriado más afectado. Una de las posibles explicaciones que ofrecen es que al tratarse de pacientes con EP puede haber un efecto techo y suelo en los análisis estadísticos.

En cuanto a los resultados que hemos extraído en relación al test Up and Go, un estudio anterior realizado en portadores asintomáticos de la mutación G2019S encontró que estos sujetos sólo mostraban dificultades en ciertos parámetros de la marcha bajo condiciones más exigentes como son las tareas duales y la marcha a ritmo más rápido (Mirelman et al., 2011), lo que implica un actividad no solo motora sino también en relación a tareas cognitivas, implicando al estriado motor y asociativo y posiblemente por ello más sensible.

Respecto a la función cognitiva, no se encontró ninguna correlación significativa entre la captación del DAT en el estriado y los test cognitivos. Este hallazgo contrasta en cierta medida con los conocimientos previos. De hecho, es sabido que la degeneración dopaminérgica en la vía nigroestriada contribuye a los cambios cognitivos tempranos relacionados con la función ejecutiva y la atención en la EP (Muller, Wachter, Barthel, Reuter, & von Cramon, 2000; Cheesman et al., 2005; Christopher et al., 2014). Así, en un reciente estudio realizado en pacientes con EP *de novo* (Siepel et al., 2014) observaron que existía una asociación entre la función ejecutiva y la captación de DAT en el estriado, y que esta relación se encontraba mediada por la edad.

La disfunción ejecutiva (i.e. planificación y resolución de problemas) estaría asociada con el déficit en el circuito asociativo de las vías dopaminérgicas cortico-estriatales en la que se encuentran involucrados principalmente el núcleo caudado y el cortex prefrontal (Rodríguez-

Oroz et al., 2009). No obstante, y aunque el papel del putamen en la función cognitiva es menos conocida, existen diversos estudios que avalan la implicación del putamen (principalmente la parte anterior) en tareas de memoria de trabajo verbal (Cheesman et al., 2005; Muller et al., 2000), estimación de tiempos (Nenadic et al., 2003), procesamiento sintáctico del lenguaje (Friederici, Ruschemeyer, Hahne, & Fiebach, 2003), fluencia verbal (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006) y tareas que exigen flexibilidad mental para cambiar de una categoría a otra (Muller et al., 2000; Monchi, Ko, & Strafella, 2006) y memoria lógica (Muller et al., 2000). Sin embargo, no hemos encontrado ninguna correlación significativa entre la captación de DAT en el estriado y los test cognitivos. Es posible que un rango de valores de captación del DAT más reducido y una mayor homogeneidad de las puntuaciones, contribuyan a que no se observe correlación entre ambos tipos de variables. En cualquier caso, este dato iría en contra de la existencia de alteraciones cognitivas en función ejecutiva precoces, antes de la existencia de alteraciones motoras en test complejos, y por tanto de su utilidad como un biomarcador temprano de EP.

#### ***2.4. Limitaciones, fortalezas y líneas futuras en el estudio de la fase prodrómica en portadores R1441G***

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el pequeño tamaño de la muestra, particularmente el de los análisis que se han hecho en el grupo de portadores con TCREM que sólo era de 5 sujetos, pudiendo haber repercutido en los resultados por una potencia estadística baja. Otra de las limitaciones podría ser que el grupo control estaba compuesto por familiares asintomáticos no-portadores de la mutación y no por sujetos controles sin parentesco familiar. De acuerdo con el diseño del estudio, se optó por estudiar a los familiares asintomáticos de pacientes con EP asociada a la mutación R1441G y una vez finalizada la fase de evaluación y los análisis genéticos, dividir a los sujetos entre portadores-R1441G y no-portadores. De esta manera se podrían estudiar las características clínicas y neuropsicológicas asociadas a un mayor riesgo de padecer EP por la mutación R1441G controlando el efecto de otras variables socio-culturales y ambientales, ya que todos procedían de las mismas familias y vivían en un entorno similar, y a la vez, controlar que los investigadores, que participaban en las diferentes fases de reclutamiento, evaluación y análisis de datos, fueran ciegos a la condición experimental. Sin embargo, los futuros estudios deberían contar con un grupo control para poder determinar puntos



---

de corte útiles de la densidad de DAT y los test motores cronometrados útiles para detectar a sujetos en fase prodrómica de EP.

Como fortaleza de este estudio, destacaríamos que se ha llevado a cabo un estudio clínico y neuropsicológico, así como una prueba de imagen ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) que ha permitido conocer las características motoras y no-motoras, y los ratios de captación de DAT en el estriado de los portadores-R1441G asintomáticos comparados con familiares no-portadores de la mutación. Y además, por vez primera, se ha estudiado la relación de posibles marcadores motores y no-motores de EP con el estado dopaminérgico en una muestra de portadores de mutaciones asociadas a la EP.

En definitiva, los portadores-R1441G asintomáticos con una edad media de 51 años, tienen una mayor denervación dopaminérgica nigroestriatal comparados con familiares asintomáticos no-portadores de la mutación. No se han encontrado diferencias neuropsicológicas entre portadores-R1441G y no-portadores. En el subtest aritmética del WAIS-III, aunque no alcanzó la significación después de ajustar por comparaciones múltiples, los portadores obtenían mejores rendimientos, posiblemente por mediación de mecanismos compensatorios que habría que investigar en futuras investigaciones.

Los análisis realizados en los portadores-R1441G con TCREM (sujetos posiblemente en la fase prodrómica de EP) revelaron que estos sujetos tienen un peor rendimiento en tareas de función visuoespacial y atención comparados con los portadores-R14441G sin TCREM, aunque la diferencia no fue significativa después del ajuste por comparaciones múltiples. En este sentido, sería interesante ampliar el grupo de portadores asintomáticos con TCREM y estudiar los aspectos motores y no motores incluidos en este trabajo de forma prospectiva para poder discernir si se trata de un subgrupo con mayor riesgo, desarrollo más precoz de la EP o incluso de un subtipo diferente de EP.

Por último, nuestros resultados muestran que el ser portador de la mutación R1441G y tener un peor rendimiento en el tapping alternante con mano no-dominante, el test Grooved Pegboard y el test Up and Go predicen significativamente la disminución de la captación del DAT en el putamen y el caudado. Todo ello permitiría sospechar que las tareas motoras cronometradas (tapping alternante y Up and Go) podrían ser útiles para detectar la EP antes de

---

que aparezcan los signos motores cardinales de la enfermedad. No obstante, todavía no está claro si estos cambios son específicos para la mutación R1441G del gen LRRK2 o pueden ser generalizados a otros grupos en riesgo de padecer la EP o a la EP esporádica. Por ello, es necesario llevar a cabo estudios longitudinales en esta cohorte y en otras similares para confirmar las hipótesis planteadas.

## ***CONCLUSIONES***



1. La cognición global de los pacientes con EP-R1441G es similar a la EP-G2019S y EP-i.
2. En los pacientes con EP, los resultados en cognición global se asocian con la edad, el nivel educativo, los síntomas depresivos y la hiposmia, independientemente del estatus genético (EP-R1441G, EP-G2019S o EP-i). Concretamente, los rendimientos más bajos en la tarea de memoria (MOCA) están relacionados con la alteración de olfato (UPSIT), la edad y el nivel educativo.
3. La prevalencia de demencia no fue estadísticamente diferente, si bien el porcentaje de pacientes con demencia es menor en los EP-R1441G que en los EP-i.
4. Los rendimientos neuropsicológicos en los diferentes dominios cognitivos y la prevalencia de DCL, así como los subtipos del mismo, y la gravedad de los síntomas depresivos y ansiosos no difiere entre pacientes EP-R1441G y EP-i que tienen las mismas características demográficas y clínicas.
5. Los familiares asintomáticos portadores-R1441G y no-portadores no difieren en características clínicas ni neuropsicológicas, a excepción del subtest aritmética del WAIS-III donde los portadores obtienen mejores rendimientos y cuya significación desaparece tras el ajuste estadístico.
6. Los portadores asintomáticos de la mutación R1441G que presentan TCREM, tienen un rendimiento más bajo en función visuoespacial y atención comparados con los portadores sin TCREM, cuya significación desaparece tras el ajuste estadístico.
7. Los portadores-R1441G asintomáticos, con una edad media de 51 años, tienen una mayor denervación dopaminérgica nigroestriatal, en putamen y caudado, medida con DaTSCAN que los familiares asintomáticos no-portadores de la mutación. Este déficit sólo fue significativo en el putamen tras el ajuste estadístico.

8. La condición de portador de la mutación R1441G y tener un peor rendimiento en tests cronometrados predicen significativamente la disminución de la captación del DAT en el putamen y caudado más bajo, explicando aproximadamente el 70% y el 50% de su varianza respectivamente.
9. Estos resultados permiten sugerir que las tareas motoras cronometradas (tapping alternante, Grooved Pegboard y Up and Go) pueden ser útiles para detectar denervación dopaminérgica estriatal antes de que aparezcan los signos motores cardinales de la enfermedad.

## ***BIBLIOGRAFÍA***





Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch.Neurol.*, *60*, 387-392.

Aarsland, D., Bronnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M. et al. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *78*, 36-42.

Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, *72*, 1121-1126.

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J. et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*, 1062-1069.

Aarsland, D. & Karlsen, K. (1999). Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr.Psychiatry Rep.*, *1*, 61-68.

Aarsland, D. & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J.Neurol.Sci.*, *289*, 18-22.

Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *24*, 2175-2186.

Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *20*, 1255-1263.

Aasly, J. O., Toft, M., Fernandez-Mata, I., Kachergus, J., Hulihan, M., White, L. R. et al. (2005). Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Ann.Neurol.*, *57*, 762-765.

Aasly, J. O., Vilarino-Guell, C., Dachsel, J. C., Webber, P. J., West, A. B., Haugarvoll, K. et al. (2010). Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *25*, 2156-2163.

Abbott, R. D., Petrovitch, H., White, L. R., Masaki, K. H., Tanner, C. M., Curb, J. D. et al. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, *57*, 456-462.

Abbott, R. D., Ross, G. W., Petrovitch, H., Tanner, C. M., Davis, D. G., Masaki, K. H. et al. (2007). Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord.*, *22*, 1581-1586.

Adams, J. R., van, N. H., Schulzer, M., Mak, E., Mckenzie, J., Strongosky, A. et al. (2005). PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain*, *128*, 2777-2785.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the

---

National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, 7, 270-279.

Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Mirelman, A., Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Palmese, C. et al. (2015). Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, 21, 106-110.

Alcalay, R. N., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rakitin, B., Rosado, L., Ross, B. et al. (2010). Self-report of cognitive impairment and mini-mental state examination performance in PRKN, LRRK2, and GBA carriers with early onset Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 32, 775-779.

Alcalay, R. N., Mirelman, A., Saunders-Pullman, R., Tang, M. X., Mejia, S. H., Raymond, D. et al. (2013). Parkinson disease phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord.*, 28, 1966-1971.

Alonso, A., Rodriguez, L. A., Logroscino, G., & Hernan, M. A. (2009). Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 80, 671-674.

Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 21, 1123-1130.

American Academy of Sleep Medicine (2001). *International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual*. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th ed.) Washington DC: APA.

Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M. et al. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83, 1253-1260.

Anderson, R. J., Aldridge, J. W., & Murphy, J. T. (1979). Function of caudate neurons during limb movements in awake primates. *Brain Res.*, 173, 489-501.

Arabia, G., Grossardt, B. R., Colligan, R. C., Bower, J. H., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E. et al. (2010). Novelty seeking and introversion do not predict the long-term risk of Parkinson disease. *Neurology*, 75, 349-357.

Armstrong, M. J., Duff-Canning, S., Tang-Wai, D. F., Fox, S., Zadikoff, C., Kennedy, N. et al. (2013). The meaning of a "hippo" response on the Montreal Cognitive Assessment in Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, 19, 463-465.

Athey, R. J., Porter, R. W., & Walker, R. W. (2005). Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing*, 34, 268-273.

Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S. et al. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*, 135, 161-169.

Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *12*, 896-900.

Barnea-Goraly, N., Eliez, S., Menon, V., Bammer, R., & Reiss, A. L. (2005). Arithmetic ability and parietal alterations: a diffusion tensor imaging study in velocardiofacial syndrome. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *25*, 735-740.

Beck, A. & Steer, R. (1993). *Manual for the Beck Depression Inventory*. TX, San Antonio: The Psychological Corporation.

Belarbi, S., Hecham, N., Lesage, S., Kediha, M. I., Smail, N., Benhassine, T. et al. (2010). LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *16*, 676-679.

Ben, S. S., Nabli, F., Hentati, E., Nahdi, H., Trabelsi, M., Ben, A. H. et al. (2012). Cognitive dysfunction in Tunisian LRRK2 associated Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *18*, 243-246.

Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-Gonzalez, J. M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S. et al. (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, *62*, 734-741.

Berendse, H. W., Booij, J., Francot, C. M., Bergmans, P. L., Hijman, R., Stoof, J. C. et al. (2001). Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann.Neurol.*, *50*, 34-41.

Berendse, H. W. & Ponsen, M. M. (2009). Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15 Suppl 3*, S26-S30.

Berg, D., Godau, J., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Lerche, S. et al. (2013a). The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur.J.Neurol.*, *20*, 102-108.

Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T. et al. (2013b). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.*, *12*, 514-524.

Berg, D., Marek, K., Ross, G. W., & Poewe, W. (2012). Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord.*, *27*, 656-665.

Berg, D. & Poewe, W. (2012). Can we define "pre-motor" Parkinson's disease? *Mov Disord.*, *27*, 595-596.

Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T. et al. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *29*, 454-462.

Berg, D., Roggendorf, W., Schroder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P. et al. (2002). Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch.Neurol.*, *59(6)*, 999-1005.

Berg, D., Schweitzer, K. J., Leitner, P., Zimprich, A., Lichtner, P., Belcredi, P. et al. (2005). Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease\*. *Brain*, *128*, 3000-3011.

Bergareche, A., De La Puente, E., Lopez de, M. A., Sarasqueta, C., de, A. A., Poza, J. J. et al. (2004). Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J.Neurol.*, *251*, 340-345.

Bermejo-Pareja, F. (2007). [Chronic neurological diseases: from the clinical setting to the population clinical setting]. *Neurología*, *22*, 236-248.

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J.Neurol.Sci.*, *20*, 415-455.

Bohnen, N. I., Kuwabara, H., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Grooved pegboard test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson's disease. *Neurosci.Lett.*, *424*, 185-189.

Bohnen, N. I., Muller, M. L., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L. et al. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, *133*, 1747-1754.

Bonifati, V. (2007). Genetics of parkinsonism. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *13 Suppl 3*, S233-S241.

Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E. et al. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, *299*, 256-259.

Bower, J. H., Grossardt, B. R., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Colligan, R. C., Geda, Y. E. et al. (2010). Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *25*, 2105-2113.

Braak, H., Del, T. K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging*, *24*, 197-211.

Brockmann, K., Groger, A., Di, S. A., Liepelt, I., Schulte, C., Klose, U. et al. (2011). Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord.*, *26*, 2335-2342.

Broeders, M., Velseboer, D. C., de, B. R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B. et al. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *19*, 695-708.

Bronnick, K., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr.Scand.*, *112*, 201-207.

Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, *25*, 114-124.

Bronnick, K., Emre, M., Tekin, S., Haugen, S. B., & Aarsland, D. (2011). Cognitive correlates of visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *26*, 824-829.

Bruggemann, N., Hagenah, J., Stanley, K., Klein, C., Wang, C., Raymond, D. et al. (2011). Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord.*, *26*, 885-888.

Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 547-558.

Burn, D. J., Landau, S., Hindle, J. V., Samuel, M., Wilson, K. C., Hurt, C. S. et al. (2012). Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.*, *27*, 379-386.

Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, *70*, 1017-1022.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., III, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*, *28*, 193-213.

Calero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., & Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia. *J.Gerontol.B Psychol.Sci.Soc.Sci.*, *57*, 187-191.

Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B. et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *22*, 1272-1277.

Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, *5*, 275-283.

Cheesman, A. L., Barker, R. A., Lewis, S. J., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Brooks, D. J. (2005). Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *76*, 1204-1210.

Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D. et al. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *25*, 2501-2507.

Christopher, L., Marras, C., Duff-Canning, S., Koshimori, Y., Chen, R., Boileau, I. et al. (2014). Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain*, *137*, 565-575.

Cloninger, C. (1999). *The Temperament and Character Inventory-Revised*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University.

Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1431-1441.

Corti, O., Lesage, S., & Brice, A. (2011). What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev.*, *91*, 1161-1218.

Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2009). Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia*, *47*, 1374-1381.

Cummings, J. L., Henchcliffe, C., Schaier, S., Simuni, T., Waxman, A., & Kemp, P. (2011). The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain*, *134*, 3146-3166.

Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, *122* ( Pt 10), 1973-1987.

Dalrymple-Alford, J. C., Livingston, L., MacAskill, M. R., Graham, C., Melzer, T. R., Porter, R. J. et al. (2011). Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *26*, 629-636.

Damian, A. M., Jacobson, S. A., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Sabbagh, M. N. et al. (2011). The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, *31*, 126-131.

Davis, N., Cannistraci, C. J., Rogers, B. P., Gatenby, J. C., Fuchs, L. S., Anderson, A. W. et al. (2009). The neural correlates of calculation ability in children: an fMRI study. *Magn Reson.Imaging*, *27*, 1187-1197.

de Lau, L. M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2006). Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. *Arch.Neurol.*, *63*, 362-365.

de Lau, L. M., Schipper, C. M., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2005). Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch.Neurol.*, *62*, 1265-1269.

de Maindreville, A. D., Fenelon, G., & Mahieux, F. (2005). Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.*, *20*, 212-217.

De Michele, G., Filla, A., Volpe, G., De, M., V, Gogliettino, A., Ambrosio, G. et al. (1996). Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord.*, *11*, 17-23.

de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M. et al. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*, S21-S23.

Dehaene, S., Molko, N., Cohen, L., & Wilson, A. J. (2004). Arithmetic and the brain. *Curr.Opin.Neurobiol.*, *14*, 218-224.

Derogatis, L. (1994). *SCL-90-R Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual*. Minneapolis: National Computer System.

Di Fonzo, A., Rohe, C. F., Ferreira, J., Chien, H. F., Vacca, L., Stocchi, F. et al. (2005). A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*, *365*, 412-415.

Dluzen, D. E. & McDermott, J. L. (2000). Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for Parkinson's disease. *J.Gend.Specif.Med.*, *3*, 36-42.

Doty, R. L. (2009). The olfactory system and its disorders. *Semin.Neurol.*, *29*, 74-81.

Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, *38*, 1237-1244.

Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 138-142.

Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A. et al. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.*, *22*, 2314-2324.

Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destee, A. et al. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *22*, 778-784.

Duncan, G. W., Khoo, T. K., Yarnall, A. J., O'Brien, J. T., Coleman, S. Y., Brooks, D. J. et al. (2014). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.*, *29*, 195-202.

Ehrt, U., Bronnick, K., Leentjens, A. F., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2006). Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, *21*, 252-258.

Elgh, E., Domellof, M., Linder, J., Edstrom, M., Stenlund, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur.J.Neurol.*, *16*, 1278-1284.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *22*, 1689-1707.

Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., MacGregor, L., Katzenschlager, R., Shaw, K. et al. (2006). Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *77*, 317-321.

Factor, S. A., Feustel, P. J., Friedman, J. H., Comella, C. L., Goetz, C. G., Kurlan, R. et al. (2003). Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*, *60*, 1756-1761.

Fahn, S. & Elton, R. (1987). UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S.Fahn, C. arsdén, D. alne, & M. oldstein (Eds.), *Recent Developments in Parkinson's Disease* (2nd ed., pp. 153-163-293-304). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.

Fang, F., Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A. et al. (2010). Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord.*, *25*, 1157-1162.

Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S. et al. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *34*, 619-625.

Farrer, M., Chan, P., Chen, R., Tan, L., Lincoln, S., Hernandez, D. et al. (2001). Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann.Neurol.*, *50*, 293-300.

Fearnley, J. M. & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, *114* ( Pt 5), 2283-2301.

Fenelon, G. & Alves, G. (2010). Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J.Neurol.Sci.*, *289*, 12-17.

Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, *123* ( Pt 4), 733-745.

Fenelon, G., Soulas, T., Zenasni, F., & Cleret de, L. L. (2010). The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.*, *25*, 763-766.

Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, *62*, 41-45.

Ferreira, J. J., Guedes, L. C., Rosa, M. M., Coelho, M., van, D. M., Schweiger, D. et al. (2007). High prevalence of LRRK2 mutations in familial and sporadic Parkinson's disease in Portugal. *Mov Disord.*, *22*, 1194-1201.

Ferrer, I. (2009). Early involvement of the cerebral cortex in Parkinson's disease: convergence of multiple metabolic defects. *Prog.Neurobiol.*, *88*, 89-103.

Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E. et al. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, *68*, 288-291.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, *12*, 189-198.

Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, *127*, 550-560.



Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Aarsland, D. et al. (2010). A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch.Neurol.*, *67*, 996-1001.

Freitas, S., Simoes, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment: influence of sociodemographic and health variables. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *27*, 165-175.

Friederici, A. D., Ruschemeyer, S. A., Hahne, A., & Fiebach, C. J. (2003). The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb.Cortex*, *13*, 170-177.

Fuente-Fernandez, R. (2012). Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*, *78*, 696-701.

Fuente-Fernandez, R., Appel-Cresswell, S., Doudet, D. J., & Sossi, V. (2011). Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Expert.Opin.Med.Diagn.*, *5*, 109-120.

Funayama, M., Hasegawa, K., Kowa, H., Saito, M., Tsuji, S., & Obata, F. (2002). A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann.Neurol.*, *51*, 296-301.

Funayama, M., Hasegawa, K., Ohta, E., Kawashima, N., Komiyama, M., Kowa, H. et al. (2005). An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family. *Ann.Neurol.*, *57*, 918-921.

Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M. et al. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, *66*, 39-47.

Gaig, C., Ezquerra, M., Marti, M. J., Munoz, E., Valdeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. *Arch.Neurol.*, *63*, 377-382.

Gaig, C., Ezquerra, M., Marti, M. J., Valdeoriola, F., Munoz, E., Llado, A. et al. (2008). Screening for the LRRK2 G2019S and codon-1441 mutations in a pathological series of parkinsonian syndromes and frontotemporal lobar degeneration. *J.Neurol.Sci.*, *270*, 94-98.

Gaig, C., Marti, M. J., Ezquerra, M., Rey, M. J., Cardozo, A., & Tolosa, E. (2007). G2019S LRRK2 mutation causing Parkinson's disease without Lewy bodies. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *78*, 626-628.

Gaig, C. & Tolosa, E. (2009). When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord.*, *24 Suppl 2*, S656-S664.

Gaig, C., Vilas, D., Infante, J., Sierra, M., Garcia-Gorostiaga, I., Buongiorno, M. et al. (2014). Nonmotor symptoms in LRRK2 G2019S associated Parkinson's disease. *PLoS.One.*, *9*, e108982.

Gallagher, D. A. & Schrag, A. (2012). Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol.Dis.*, *46*, 581-589.

Gao, L., Gomez-Garre, P., Diaz-Corrales, F. J., Carrillo, F., Carballo, M., Palomino, A. et al. (2009). Prevalence and clinical features of LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in southern Spain. *Eur.J.Neurol.*, *16*, 957-960.

Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2011). A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am.J.Epidemiol.*, *174*, 546-551.

Gao, X., Cui, N., & An, L. (2014). [Etiologies, treatment and prognosis of olfactory dysfunction]. *Lin.Chung Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi.*, *28*, 1623-1627.

Gasca-Salas, C., Estanga, A., Clavero, P., Aguilar-Palacio, I., Gonzalez-Redondo, R., Obeso, J. A. et al. (2014). Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *J.Parkinsons.Dis.*, *4*, 677-686.

Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch.Neurol.*, *56*, 33-39.

Giasson, B. I., Covy, J. P., Bonini, N. M., Hurtig, H. I., Farrer, M. J., Trojanowski, J. Q. et al. (2006). Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann.Neurol.*, *59*, 315-322.

Gilks, W. P., Abou-Sleiman, P. M., Gandhi, S., Jain, S., Singleton, A., Lees, A. J. et al. (2005). A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet*, *365*, 415-416.

Gjerstad, M. D., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*, *58*, 1544-1546.

Glatt, S. L., Hubble, J. P., Lyons, K., Paolo, A., Troster, A. I., Hassanein, R. E. et al. (1996). Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology*, *15*, 20-25.

Goldman, J. G. & Postuma, R. (2014). Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr.Opin.Neurol.*, *27*, 434-441.

Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord.*, *29*, 608-621.

Goldwurm, S., Zini, M., Di, F. A., De, G. D., Siri, C., Simons, E. J. et al. (2006). LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *12*, 410-419.

Goldwurm, S., Zini, M., Mariani, L., Tesei, S., Miceli, R., Sironi, F. et al. (2007). Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease. *Neurology*, *68*, 1141-1143.

Gomez, A. & Ferrer, I. (2010). Involvement of the cerebral cortex in Parkinson disease linked with G2019S LRRK2 mutation without cognitive impairment. *Acta Neuropathol.*, *120*, 155-167.

Gomez, F., Zunzunegui, M., Lord, C., Alvarado, B., & Garcia, A. (2013). Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, *28*, 813-820.

Gonzalez-Fernandez, M. C., Lezcano, E., Ross, O. A., Gomez-Esteban, J. C., Gomez-Busto, F., Velasco, F. et al. (2007). Lrrk2-associated parkinsonism is a major cause of disease in Northern Spain. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *13*, 509-515.

Gorostidi, A., Ruiz-Martinez, J., Lopez de Munain, A., Alzualde, A., & Marti Masso, J. F. (2009). LRRK2 G2019S and R1441G mutations associated with Parkinson's disease are common in the Basque Country, but relative prevalence is determined by ethnicity. *Neurogenetics.*, *10*, 157-159.

Grabner, R. H., Ansari, D., Koschutnig, K., Reishofer, G., Ebner, F., & Neuper, C. (2009). To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. *Neuropsychologia*, *47*, 604-608.

Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog.Neurobiol.*, *86*, 141-155.

Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, *138*, 1454-1476.

Grosset, K., Needleman, F., MacPhee, G., & Grosset, D. (2004). Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord.*, *19*, 1370-1374.

Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., & Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *22*, 839-842.

Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *29*, 634-650.

Hasegawa, K., Stoessl, A. J., Yokoyama, T., Kowa, H., Wszolek, Z. K., & Yagishita, S. (2009). Familial parkinsonism: study of original Sagami-hara PARK8 (I2020T) kindred with variable clinicopathologic outcomes. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15*, 300-306.

Hatano, T., Funayama, M., Kubo, S., Mata, I. F., Oji, Y., Mori, A. et al. (2014). Identification of a Japanese family with LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging*, *35*, 2656-23.

Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *62*, 436-446.

Hawkins, K., Jennings, D., Marek, K., Siderowf, A., & Stern, M. (2010). Cognitive deficits associated with dopamine transporter loss in the pre-motor subjects in PARS cohort. *25(Suppl 3):S690-S691*.

Ref Type: Generic

Hayashi, S., Wakabayashi, K., Ishikawa, A., Nagai, H., Saito, M., Maruyama, M. et al. (2000). An autopsy case of autosomal-recessive juvenile parkinsonism with a homozygous exon 4 deletion in the parkin gene. *Mov Disord.*, *15*, 884-888.

Healy, D. G., Falchi, M., O'Sullivan, S. S., Bonifati, V., Durr, A., Bressman, S. et al. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.*, *7*, 583-590.

Helmich, R. C., de Lange, F. P., Bloem, B. R., & Toni, I. (2007). Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *45*, 2201-2215.

Helmich, R. C., Thaler, A., van Nuenen, B. F., Gurevich, T., Mirelman, A., Marder, K. S. et al. (2015). Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. *Neurology*, *84*, 399-406.

Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.*, *20*, 190-199.

Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.*, *23*, 837-844.

Hepp, D. H., da Hora, C. C., Koene, T., Uitdehaag, B. M., van den Heuvel, O. A., Klein, M. et al. (2013). Cognitive correlates of visual hallucinations in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *19*, 795-799.

Hernan, M. A., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F., & Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, *52*, 276-284.

Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *20*, 1-7.

Hirsch, E., Graybiel, A. M., & Agid, Y. A. (1988). Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, *334*, 345-348.

Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, *68*, 326-337.

Hobson, P. & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.*, *19*, 1043-1049.

Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (2001). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*, *57*, S11-S26.

Hu, M. T., Szewczyk-Krolkowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Rolinski, M., Murray, C. et al. (2014). Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord.*, *29*, 351-359.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 181-184.

Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H. et al. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *54*, 1596-1602.

Hulihan, M. M., Ishihara-Paul, L., Kachergus, J., Warren, L., Amouri, R., Elango, R. et al. (2008). LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet Neurol.*, *7*, 591-594.

Hwynn, N., Haq, I. U., Malaty, I. A., Resnick, A. S., Okun, M. S., Carew, D. S. et al. (2011). The Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment. *Parkinsons.Dis.*, *2011*, 290195.

Iranzo, A. (2013). Parkinson disease and sleep: sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease; impaired olfaction and other prodromal features. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, *13*, 373.

Iranzo, A., Lomena, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M. et al. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol.*, *9*, 1070-1077.

Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M. J., Valldeoriola, F. et al. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.*, *5*, 572-577.

Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomena, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M. et al. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.*, *10*, 797-805.

Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van, D., V et al. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann.Neurol.*, *72*, 587-598.

Ishihara, L. & Brayne, C. (2006). What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord.*, *21*, 1066-1072.

Jafari, S., Etmnan, M., Aminzadeh, F., & Samii, A. (2013). Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.*, *28*, 1222-1229.

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.*, *21*, 1343-1349.

Jellinger, K. A. (2004). Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J.Neural Transm.*, *111*, 1219-1235.

Jellinger, K. A., Seppi, K., Wenning, G. K., & Poewe, W. (2002). Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J.Neural Transm.*, *109*, 329-339.

Jennings, D., Siderowf, A., Stern, M., Seibyl, J., Eberly, S., Oakes, D. et al. (2014). Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology*, *83*, 1739-1746.

Johansen, K. K., Waro, B. J., & Aasly, J. O. (2014). Olfactory dysfunction in sporadic Parkinson's Disease and LRRK2 carriers. *Acta Neurol.Scand.*, *129*, 300-306.

Johansen, K. K., White, L. R., Farrer, M. J., & Aasly, J. O. (2011). Subclinical signs in LRRK2 mutation carriers. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *17*, 528-532.

Jost, K., Khader, P. H., Burke, M., Bien, S., & Rosler, F. (2011). Frontal and parietal contributions to arithmetic fact retrieval: a parametric analysis of the problem-size effect. *Hum.Brain Mapp.*, *32*, 51-59.

Kachergus, J., Mata, I. F., Hulihan, M., Taylor, J. P., Lincoln, S., Aasly, J. et al. (2005). Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am.J.Hum.Genet.*, *76*, 672-680.

Kalia, L. V. & Kalia, S. K. (2015). alpha-Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr.Opin.Neurol.*, *28*, 375-381.

Kalia, L. V., Lang, A. E., Hazrati, L. N., Fujioka, S., Wszolek, Z. K., Dickson, D. W. et al. (2015). Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurol.*, *72*, 100-105.

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston naming test*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kasten, M., Kertelge, L., Bruggemann, N., van, d., V, Schmidt, A., Tadic, V. et al. (2010). Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch.Neurol.*, *67*, 670-676.

Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, *9*, 1200-1213.

Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener.Dis.*, *11*, 79-92.

Kenny, R. A., Coen, R. F., Frewen, J., Donoghue, O. A., Cronin, H., & Savva, G. M. (2013). Normative values of cognitive and physical function in older adults: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing. *J.Am.Geriatr.Soc.*, *61 Suppl 2*, S279-S290.

Khan, N. L., Jain, S., Lynch, J. M., Pavese, N., Abou-Sleiman, P., Holton, J. L. et al. (2005). Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain*, *128*, 2786-2796.

Khan, N. L., Valente, E. M., Bentivoglio, A. R., Wood, N. W., Albanese, A., Brooks, D. J. et al. (2002). Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann.Neurol.*, *52*, 849-853.

Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J. et al. (2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, *80*, 276-281.

Kiebertz, K. & Wunderle, K. B. (2013). Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.*, *28*, 8-13.

Kim, H. J., Park, S. Y., Cho, Y. J., Hong, K. S., Cho, J. Y., Seo, S. Y. et al. (2009). Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. *J.Neurol.Sci.*, *287*, 200-204.

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. H., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 33-38.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S. et al. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, *392*, 605-608.

Knight, J. & Kaplan, E. (2003). *The handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure usage: clinical and research applications*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

Kobayakawa, M., Koyama, S., Mimura, M., & Kawamura, M. (2008). Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord.*, *23*, 547-552.

Koerts, J., Leenders, K. L., Koning, M., Portman, A. T., & van, B. M. (2007). Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *Eur.J.Neurosci.*, *25*, 3132-3136.

Lang, A. E. (2011). A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord.*, *26*, 775-783.

Latourelle, J. C., Sun, M., Lew, M. F., Suchowersky, O., Klein, C., Golbe, L. I. et al. (2008). The Gly2019Ser mutation in LRRK2 is not fully penetrant in familial Parkinson's disease: the GenePD study. *BMC.Med.*, *6*, 32.

Leentjens, A. F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., & Starkstein, S. E. (2011a). Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord.*, *26*, 484-492.

Leentjens, A. F., Dujardin, K., Marsh, L., Richard, I. H., Starkstein, S. E., & Martinez-Martin, P. (2011b). Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord.*, *26*, 407-415.

Leentjens, A. F., van den Akker, M., Metsemakers, J. F., Lousberg, R., & Verhey, F. R. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.*, *18*, 414-418.

Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. et al. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *102*, 12566-12571.

Lemke, M. R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H. et al. (2004). Depression and Parkinson's disease. *J.Neurol.*, *251 Suppl 6*, VI/24-VI/27.

Lesage, S., Ibanez, P., Lohmann, E., Pollak, P., Tison, F., Tazir, M. et al. (2005). G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, *58*, 784-787.

Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur.J.Neurosci.*, *19*, 755-760.

Lewis, S. J. & Heaton, K. W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand.J.Gastroenterol.*, *32*, 920-924.

Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*, 823-832.

Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. (5th ed.) New York: Oxford University Press.

Li, X., Tan, Y. C., Poulouse, S., Olanow, C. W., Huang, X. Y., & Yue, Z. (2007). Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)/PARK8 possesses GTPase activity that is altered in familial Parkinson's disease R1441C/G mutants. *J.Neurochem.*, *103*, 238-247.

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B. et al. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.*, *26*, 1814-1824.

Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C. et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.*, *27*, 349-356.

Lohmann, E., Leclere, L., De, A. F., Lesage, S., Dubois, B., Agid, Y. et al. (2009). A clinical, neuropsychological and olfactory evaluation of a large family with LRRK2 mutations. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15*, 273-276.

Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, *130*, 1480-1491.

Lu, J., Li, D., Li, F., Zhou, A., Wang, F., Zuo, X. et al. (2011). Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, *24*, 184-190.



Mahlknecht, P., Iranzo, A., Hogl, B., Frauscher, B., Muller, C., Santamaria, J. et al. (2015). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, *84*, 654-658.

Manly, J. J., Jacobs, D. M., Sano, M., Bell, K., Merchant, C. A., Small, S. A. et al. (1999). Effect of literacy on neuropsychological test performance in nondemented, education-matched elders. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *5*, 191-202.

Marek, K. & Jennings, D. (2009). Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*, *72*, S21-S26.

Marinus, J., Visser, M., Verwey, N. A., Verhey, F. R., Middelkoop, H. A., Stiggelbout, A. M. et al. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, *61*, 1222-1228.

Markesbery, W. R., Jicha, G. A., Liu, H., & Schmitt, F. A. (2009). Lewy body pathology in normal elderly subjects. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, *68*, 816-822.

Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L. et al. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J.Neurol.*, *257*, 383-391.

Marras, C., Schule, B., Munhoz, R. P., Rogaeva, E., Langston, J. W., Kasten, M. et al. (2011). Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology*, *77*, 325-333.

Marti-Masso, J. F., Ruiz-Martinez, J., Bolano, M. J., Ruiz, I., Gorostidi, A., Moreno, F. et al. (2009). Neuropathology of Parkinson's disease with the R1441G mutation in LRRK2. *Mov Disord.*, *24*, 1998-2001.

Martin, T. A., Hoffman, N. M., & Donders, J. (2003). Clinical utility of the Trail Making Test ratio score. *Applied Neuropsychology*, *10*, 163-169.

Martinez-Martin, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G. et al. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.*, *22*, 1623-1629.

Masliah, E., Rockenstein, E., Veinbergs, I., Sagara, Y., Mallory, M., Hashimoto, M. et al. (2001). beta-amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *98*, 12245-12250.

Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B. et al. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *70*, 1250-1257.

Mata, I. F., Ross, O. A., Kachergus, J., Huerta, C., Ribacoba, R., Moris, G. et al. (2006). LRRK2 mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Eur.J.Neurol.*, *13*, 391-394.

McNaught, K. S. & Jenner, P. (2001). Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci.Lett.*, *297*, 191-194.

McNaught, K. S., Olanow, C. W., Halliwell, B., Isacson, O., & Jenner, P. (2001). Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat.Rev.Neurosci.*, *2*, 589-594.

Melrose, H. (2008). Update on the functional biology of Lrrk2. *Future.Neurol.*, *3*, 669-681.

Menza, M. A., Golbe, L. I., Cody, R. A., & Forman, N. E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology*, *43*, 505-508.

Mirelman, A., Gurevich, T., Giladi, N., Bar-Shira, A., Orr-Urtreger, A., & Hausdorff, J. M. (2011). Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Ann.Neurol.*, *69*, 193-197.

Monchi, O., Ko, J. H., & Strafella, A. P. (2006). Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [(11)C] raclopride PET study. *Neuroimage.*, *33*, 907-912.

Monderer, R. & Thorpy, M. (2009). Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, *9*, 173-180.

Mori, H., Kondo, T., Yokochi, M., Matsumine, H., Nakagawa-Hattori, Y., Miyake, T. et al. (1998). Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology*, *51*, 890-892.

Morley, J. F. & Duda, J. E. (2011). Neuropsychological correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J.Neurol.Sci.*, *310*, 228-230.

Morley, J. F., Xie, S. X., Hurtig, H. I., Stern, M. B., Colcher, A., Horn, S. et al. (2012). Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *27*, 512-518.

Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1995). Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *59*, 597-600.

Mostile, G. & Jankovic, J. (2009). Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15 Suppl 3*, S224-S232.

Muangpaisan, W., Mathews, A., Hori, H., & Seidel, D. (2011). A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J.Med.Assoc.Thai.*, *94*, 749-755.

Muller, U., Wachter, T., Barthel, H., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2000). Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J.Neural Transm.*, *107*, 303-319.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*, 1239-1245.

Nandhagopal, R., Mak, E., Schulzer, M., Mckenzie, J., McCormick, S., Sossi, V. et al. (2008). Progression of dopaminergic dysfunction in a LRRK2 kindred: a multitracer PET study. *Neurology*, *71*, 1790-1795.

Narazaki, K., Nofuji, Y., Honda, T., Matsuo, E., Yonemoto, K., & Kumagai, S. (2013). Normative data for the montreal cognitive assessment in a Japanese community-dwelling older population. *Neuroepidemiology*, *40*, 23-29.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I. et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J.Am.Geriatr.Soc.*, *53*, 695-699.

Nenadic, I., Gaser, C., Volz, H. P., Rammsayer, T., Hager, F., & Sauer, H. (2003). Processing of temporal information and the basal ganglia: new evidence from fMRI. *Exp.Brain Res.*, *148*, 238-246.

Ng, A., Chew, I., Narasimhalu, K., & Kandiah, N. (2013). Effectiveness of Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease in Singapore. *Singapore Med.J.*, *54*, 616-619.

Nichols, W. C., Pankratz, N., Hernandez, D., Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Halter, C. A. et al. (2005). Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet*, *365*, 410-412.

Nilsson, F. M., Kessing, L. V., & Bolwig, T. G. (2001). Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr.Scand.*, *104*, 380-386.

Nilsson, F. M., Kessing, L. V., Sorensen, T. M., Andersen, P. K., & Bolwig, T. G. (2002). Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr.Scand.*, *106*, 202-211.

Nobili, F., Campus, C., Arnaldi, D., De, C. F., Cabassi, G., Brugnolo, A. et al. (2010). Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naive Parkinson's disease patients: a [I-123]FP-CIT SPECT study. *Mov Disord.*, *25*, 35-43.

Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., & Nakashima, K. (2013). Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med.*, *14*, 131-135.

Nutt, J. G., Lea, E. S., Van, H. L., Schuff, R. A., & Sexton, G. J. (2000). Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord.*, *15*, 843-849.

Nuytemans, K., Theuns, J., Cruts, M., & Van, B. C. (2010). Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum.Mutat.*, *31*, 763-780.

Ozelius, L. J., Senthil, G., Saunders-Pullman, R., Ohmann, E., Deligtisch, A., Tagliati, M. et al. (2006). LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N.Engl.J.Med.*, *354*, 424-425.

Pacchetti, C., Manni, R., Zangaglia, R., Mancini, F., Marchioni, E., Tassorelli, C. et al. (2005). Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *20*, 1439-1448.

Pagonabarraga, J. & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol.Dis.*, *46*, 590-596.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.*, *14*, 518-531.

Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M. et al. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, *44*, 595-600.

Paisan-Ruiz, C., Saenz, A., Lopez de, M. A., Marti, I., Martinez, G. A., Marti-Masso, J. F. et al. (2005). Familial Parkinson's disease: clinical and genetic analysis of four Basque families. *Ann.Neurol.*, *57*, 365-372.

Pankratz, N., Marder, K. S., Halter, C. A., Rudolph, A., Shults, C. W., Nichols, W. C. et al. (2008). Clinical correlates of depressive symptoms in familial Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *23*, 2216-2223.

Pavese, N., Khan, N. L., Scherfler, C., Cohen, L., Brooks, D. J., Wood, N. W. et al. (2009). Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study. *Mov Disord.*, *24*, 2260-2266.

Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L. et al. (2009a). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *24*, 413-429.

Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D. et al. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *24*, 395-411.

Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L. et al. (2009c). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *24*, 321-341.

Pena-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quinones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M. et al. (2009d). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *24*, 355-370.

Perretta, J. G., Pari, G., & Beninger, R. J. (2005). Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav.Neurol.*, *18*, 185-192.

Pessiglione, M., Czernecki, V., Pillon, B., Dubois, B., Schupbach, M., Agid, Y. et al. (2005). An effect of dopamine depletion on decision-making: the temporal coupling of deliberation and execution. *J.Cogn Neurosci.*, *17*, 1886-1896.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J.Intern.Med.*, 256, 183-194.

Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Troster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J.Clin Exp.Neuropsychol.*, 21, 435-443.

Piccini, P., Burn, D. J., Ceravolo, R., Maraganore, D., & Brooks, D. J. (1999). The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann.Neurol.*, 45, 577-582.

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Defebvre, L., Derambure, P. et al. (2014). Impaired visual perception in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neuropsychology.*, 28, 388-393.

Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Derambure, P., Defebvre, L. et al. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson disease patients. *Sleep Med.*, 14, 1035-1037.

Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A. et al. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276, 2045-2047.

Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, 56, 173-181.

Ponsen, M. M., Stoffers, D., Wolters, E. C., Booij, J., & Berendse, H. W. (2010). Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 81, 396-399.

Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R. et al. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.*, 30, 229-237.

Postuma, R. & Gagnon, J. F. (2010). Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain*, 133, e160.

Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W. et al. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 27, 617-626.

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann.Neurol.*, 69, 811-818.

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72, 1296-1300.

Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, *135*, 1860-1870.

Postuma, R. B. & Montplaisir, J. (2009). Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15 Suppl 3*, S105-S109.

Poulopoulos, M., Cortes, E., Vonsattel, J. P., Fahn, S., Waters, C., Cote, L. J. et al. (2012). Clinical and pathological characteristics of LRRK2 G2019S patients with PD. *J.Mol.Neurosci.*, *47*, 139-143.

Puschmann, A., Englund, E., Ross, O. A., Vilarino-Guell, C., Lincoln, S. J., Kachergus, J. M. et al. (2012). First neuropathological description of a patient with Parkinson's disease and LRRK2 p.N1437H mutation. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *18*, 332-338.

Quattrone, A., Bagnato, A., Annesi, G., Novellino, F., Morgante, L., Savettieri, G. et al. (2008). Myocardial 123metaiodobenzylguanidine uptake in genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *23*, 21-27.

Rajput, A., Dickson, D. W., Robinson, C. A., Ross, O. A., Dachsel, J. C., Lincoln, S. J. et al. (2006). Parkinsonism, Lrrk2 G2019S, and tau neuropathology. *Neurology*, *67*, 1506-1508.

Ramirez, M., Ostrosky-Solis, F., Fernandez, A., & Ardila-Ardila, A. (2005). [Semantic verbal fluency in Spanish-speaking people: a comparative analysis]. *Rev.Neurol.*, *41*, 463-468.

Ravina, B., Elm, J., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J. et al. (2009). The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *24*, 1306-1311.

Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H. H., Friedman, J. H., McDonald, W., Murphy, D. et al. (2007). Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.*, *22*, 1061-1068.

Reid, W. G., Hely, M. A., Morris, J. G., Loy, C., & Halliday, G. M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *82*, 1033-1037.

Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *23*, 183-189.

Reitan, R. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271-276.

Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Forstl, H., Henn, F. et al. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J.Neurol.*, *257*, 1073-1082.

Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E. et al. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.*, *8*, 1128-1139.

Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism.Relat Disord., 18 Suppl 1*, S199-S202.

Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K. et al. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann.Neurol., 63*, 167-173.

Ross, O. A., Spanaki, C., Griffith, A., Lin, C. H., Kachergus, J., Haugarvoll, K. et al. (2009). Haplotype analysis of Lrrk2 R1441H carriers with parkinsonism. *Parkinsonism.Relat Disord., 15*, 466-467.

Ross, O. A., Toft, M., Whittle, A. J., Johnson, J. L., Papapetropoulos, S., Mash, D. C. et al. (2006). Lrrk2 and Lewy body disease. *Ann.Neurol., 59*, 388-393.

Rosselli, M. & Ardila, A. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: a critical review. *Brain Cogn, 52*, 326-333.

Ruffmann, C., Giaccone, G., Canesi, M., Bramerio, M., Goldwurm, S., Gambacorta, M. et al. (2012). Atypical tauopathy in a patient with LRRK2-G2019S mutation and tremor-dominant Parkinsonism. *Neuropathol.Appl.Neurobiol., 38*, 382-386.

Ruiz Martínez, J. (2012). *Enfermedad de Parkinson por mutación vasca de la dardarina (LRRK2): estudio epidemiológico, clínico y genético (Tesis Doctoral)*. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Donostia.

Ruiz-Martinez, J., Gorostidi, A., Goyenechea, E., Alzualde, A., Poza, J. J., Rodriguez, F. et al. (2011). Olfactory deficits and cardiac 123I-MIBG in Parkinson's disease related to the LRRK2 R1441G and G2019S mutations. *Mov Disord., 26*, 2026-2031.

Ruiz-Martinez, J., Gorostidi, A., Ibanez, B., Alzualde, A., Otaegui, D., Moreno, F. et al. (2010). Penetrance in Parkinson's disease related to the LRRK2 R1441G mutation in the Basque country (Spain). *Mov Disord., 25*, 2340-2345.

San Luciano, M., Lipton, R. B., Wang, C., Katz, M., Zimmerman, M. E., Sanders, A. E. et al. (2010). Clinical expression of LRRK2 G2019S mutations in the elderly. *Mov Disord., 25*, 2571-2576.

Saunders-Pullman, R., Lipton, R. B., Senthil, G., Katz, M., Costan-Toth, C., Derby, C. et al. (2006). Increased frequency of the LRRK2 G2019S mutation in an elderly Ashkenazi Jewish population is not associated with dementia. *Neurosci.Lett., 402*, 92-96.

Saunders-Pullman, R., Mirelman, A., Wang, C., Alcalay, R. N., San, L. M., Ortega, R. et al. (2014). Olfactory identification in LRRK2 G2019S mutation carriers: a relevant marker? *Ann.Clin.Transl.Neurol., 1*, 670-678.

Saunders-Pullman, R., Stanley, K., Wang, C., San, L. M., Shanker, V., Hunt, A. et al. (2011). Olfactory dysfunction in LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology, 77*, 319-324.

Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.*, *14*, 744-748.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, *46*, 388-393.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Patterson, A. L., & Mahowald, M. W. (1987). Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA*, *257*, 1786-1789.

Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. CA, Los Angeles: Western Psychological Services.

Schneider, J. S. & Pope-Coleman, A. (1995). Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of parkinsonism in the monkey. *Neurodegeneration.*, *4*, 245-255.

Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.*, *14*, 57-64.

Schuurman, A. G., van den Akker, M., Ensink, K. T., Metsemakers, J. F., Knottnerus, J. A., Leentjens, A. F. et al. (2002). Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*, *58*, 1501-1504.

Schwab, R. & England, A. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In F.Gillingham & I. Donaldson (Eds.), *Third Symposium on Parkinson's Disease* ( Edinburgh: E and S Livingstone.

Shanker, V., Groves, M., Heiman, G., Palmese, C., Saunders-Pullman, R., Ozelius, L. et al. (2011). Mood and cognition in leucine-rich repeat kinase 2 G2019S Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *26*, 1875-1880.

Shannon, K. M., Keshavarzian, A., Dodiya, H. B., Jakate, S., & Kordower, J. H. (2012). Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord.*, *27*, 716-719.

Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol.*, *5*, 772.

Sheikh, J. & Yesavage, J. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*, *5*, 165-173.

Shiba, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E. et al. (2000). Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.*, *15*, 669-677.

Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *16*, 507-510.



- Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 103, 1661-1668.
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K. A., Ascherio, A. et al. (2012). Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord.*, 27, 406-412.
- Siderowf, A. & Lang, A. E. (2012). Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord.*, 27, 608-616.
- Siepel, F. J., Bronnick, K. S., Booij, J., Ravina, B. M., Lebedev, A. V., Pereira, J. B. et al. (2014). Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 29, 1802-1808.
- Sierra, M., Carnicella, S., Strafella, A. P., Bichon, A., Lhommee, E., Castrioto, A. et al. (2015). Apathy and Impulsive Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *J.Parkinsons.Dis.*
- Sierra, M., Gonzalez-Aramburu, I., Sanchez-Juan, P., Sanchez-Quintana, C., Polo, J. M., Berciano, J. et al. (2011). High frequency and reduced penetrance of LRRK2 G2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain). *Mov Disord.*, 26, 2343-2346.
- Sierra, M., Sanchez-Juan, P., Martinez-Rodriguez, M. I., Gonzalez-Aramburu, I., Garcia-Gorostiaga, I., Quirce, M. R. et al. (2013). Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology*, 80, 621-626.
- Silveira-Moriyama, L., Guedes, L. C., Kingsbury, A., Ayling, H., Shaw, K., Barbosa, E. R. et al. (2008). Hyposmia in G2019S LRRK2-related parkinsonism: clinical and pathologic data. *Neurology*, 71, 1021-1026.
- Silveira-Moriyama, L., Munhoz, R. P., de, J. C., Raskin, S., Rogaeva, E., de, C. A. et al. (2010). Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. *Mov Disord.*, 25, 2879-2883.
- Simon-Sanchez, J., Marti-Masso, J. F., Sanchez-Mut, J. V., Paisan-Ruiz, C., Martinez-Gil, A., Ruiz-Martinez, J. et al. (2006). Parkinson's disease due to the R1441G mutation in Dardarin: a founder effect in the Basques. *Mov Disord.*, 21, 1954-1959.
- Simuni, T. & Sethi, K. (2008). Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, 64 Suppl 2, S65-S80.
- Singleton, A. B., Farrer, M. J., & Bonifati, V. (2013). The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.*, 28, 14-23.
- Somme, J. H., Molano, S. A., Gonzalez, A., Tijero, B., Berganzo, K., Lezcano, E. et al. (2015). Cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease patients with the G2019S and R1441G mutations of the LRRK2 gene. *Parkinsonism.Relat Disord.*, 21, 494-499.
- Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J. et al. (2004). Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.*, 19, 1196-1202.

Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*, 839-840.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Buttner, T. et al. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1047-1057.

Srivatsal, S., Cholerton, B., Leverenz, J. B., Wszolek, Z. K., Uitti, R. J., Dickson, D. W. et al. (2015). Cognitive profile of LRRK2-related Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *30*, 728-733.

Starkstein, S. E., Dragovic, M., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Pontone, G. M. et al. (2014). Anxiety has specific syndromal profiles in Parkinson disease: a data-driven approach. *Am.J.Geriatr.Psychiatry*, *22*, 1410-1417.

Starkstein, S. E. & Leentjens, A. F. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *79*, 1088-1092.

Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., & Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *24*, 1211-1216.

Stephenson, R., Houghton, D., Sundararajan, S., Doty, R. L., Stern, M., Xie, S. X. et al. (2010). Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *25*, 2099-2104.

Stern, M. B. & Siderowf, A. (2010). Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord.*, *25 Suppl 1*, S89-S93.

Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Moller, J. C., Hoffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H. et al. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, *128*, 126-137.

Stocchi, F., Barbato, L., Nordera, G., Berardelli, A., & Ruggieri, S. (1998). Sleep disorders in Parkinson's disease. *J.Neurol.*, *245 Suppl 1*, S15-S18.

Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford University Press, USA.

Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.

Sung, V. W. & Nicholas, A. P. (2013). Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol.Clin.*, *31*, S1-16.

Tadaiesky, M. T., Dombrowski, P. A., Figueiredo, C. P., Cargnin-Ferreira, E., Da, C. C., & Takahashi, R. N. (2008). Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, *156*, 830-840.

Tan, E. K., Peng, R., Teo, Y. Y., Tan, L. C., Angeles, D., Ho, P. et al. (2010). Multiple LRRK2 variants modulate risk of Parkinson disease: a Chinese multicenter study. *Hum.Mutat.*, *31*, 561-568.

Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M. et al. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ.Health Perspect.*, *119*, 866-872.

Tanner, C. M., Ottman, R., Goldman, S. M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R. et al. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, *281*, 341-346.

Taylor, K. S., Cook, J. A., & Counsell, C. E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *78*, 905-906.

Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V. et al. (2008). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med.*, *9*, 343-351.

Teunisse, S. & Derix, M. M. (1991). [Measurement of activities of daily living in patients with dementia living at home: development of a questionnaire]. *Tijdschr.Gerontol.Geriatr.*, *22*, 53-59.

Thaler, A., Ash, E., Gan-Or, Z., Orr-Urtreger, A., & Giladi, N. (2009). The LRRK2 G2019S mutation as the cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *J.Neural Transm.*, *116*, 1473-1482.

Thaler, A., Mirelman, A., Gurevich, T., Simon, E., Orr-Urtreger, A., Marder, K. et al. (2012). Lower cognitive performance in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers. *Neurology*, *79*, 1027-1032.

Thaler, A., Mirelman, A., Helmich, R. C., van Nuenen, B. F., Rosenberg-Katz, K., Gurevich, T. et al. (2013). Neural correlates of executive functions in healthy G2019S LRRK2 mutation carriers. *Cortex*, *49*, 2501-2511.

Tissingh, G., Berendse, H. W., Bergmans, P., DeWaard, R., Drukarch, B., Stoof, J. C. et al. (2001). Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord.*, *16*, 41-46.

Tolosa, E., Gaig, C., Santamaria, J., & Compta, Y. (2009). Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, *72*, S12-S20.

Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *14*, 167-177.

Trinh, J., Amouri, R., Duda, J. E., Morley, J. F., Read, M., Donald, A. et al. (2014). Comparative study of Parkinson's disease and leucine-rich repeat kinase 2 p.G2019S parkinsonism. *Neurobiol.Aging*, *35*, 1125-1131.

Ueda, S., Koyama, K., & Okubo, Y. (2010). Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease. *J.ECT.*, *26*, 111-115.

Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S. et al. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, *304*, 1158-1160.

Valdeoriola, F., Gaig, C., Muxi, A., Navales, I., Paredes, P., Lomena, F. et al. (2011). 123I-MIBG cardiac uptake and smell identification in parkinsonian patients with LRRK2 mutations. *J.Neurol.*, *258*, 1126-1132.

van de Warrenburg, B. P., Lammens, M., Lucking, C. B., Deneffe, P., Wesseling, P., Booij, J. et al. (2001). Clinical and pathologic abnormalities in a family with parkinsonism and parkin gene mutations. *Neurology*, *56*, 555-557.

Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A. et al. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am.J.Epidemiol.*, *157*, 1015-1022.

van Nuenen, B. F., Helmich, R. C., Buenen, N., van de Warrenburg, B. P., Bloem, B. R., & Toni, I. (2012a). Compensatory activity in the extrastriate body area of Parkinson's disease patients. *J.Neurosci.*, *32*, 9546-9553.

van Nuenen, B. F., Helmich, R. C., Ferraye, M., Thaler, A., Hendler, T., Orr-Urtreger, A. et al. (2012b). Cerebral pathological and compensatory mechanisms in the premotor phase of leucine-rich repeat kinase 2 parkinsonism. *Brain*, *135*, 3687-3698.

Varrone, A., Dickson, J. C., Tossici-Bolt, L., Sera, T., Asenbaum, S., Booij, J. et al. (2013). European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, *40*, 213-227.

Verbaan, D., Boesveldt, S., van Rooden, S. M., Visser, M., Marinus, J., Macedo, M. G. et al. (2008). Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology*, *71*, 1877-1882.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2007). Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, *69*, 333-341.

Visser, M., Leentjens, A. F., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2006). Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *21*, 668-672.

Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord.*, *19*, 1306-1312.

Vitte, J., Traver, S., Maues De, P. A., Lesage, S., Rovelli, G., Corti, O. et al. (2010). Leucine-rich repeat kinase 2 is associated with the endoplasmic reticulum in dopaminergic neurons and accumulates in the core of Lewy bodies in Parkinson disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, *69*, 959-972.

Vlaar, A. M., van Kroonenburgh, M. J., Kessels, A. G., & Weber, W. E. (2007). Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC.Neurol.*, *7*, 27.

Walsh, K. & Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad.Med.J.*, *77*, 89-93.

- Warrington, E. & James, M. (1991). *Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)*. Pearson.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale®*. (Third Edition (WAIS®-III) ed.) Pearson.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale (WMS-III)*. (3th ed.) Pearson.
- Weintraub, D. & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.*, *26*, 1022-1031.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2003). Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, *16*, 178-183.
- Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Kawachi, I., & Ascherio, A. (2003). Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *18*, 646-651.
- Wen, H. B., Zhang, Z. X., Niu, F. S., & Li, L. (2008). [The application of Montreal cognitive assessment in urban Chinese residents of Beijing]. *Zhonghua Nei Ke.Za Zhi.*, *47*, 36-39.
- West, A. B., Moore, D. J., Biskup, S., Bugayenko, A., Smith, W. W., Ross, C. A. et al. (2005). Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, *102*, 16842-16847.
- Whone, A. L., Watts, R. L., Stoessl, A. J., Davis, M., Reske, S., Nahmias, C. et al. (2003). Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann.Neurol.*, *54*, 93-101.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W. et al. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*, 2958-2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*, 1787-1798.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W. et al. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *84*, 1258-1264.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O. et al. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J.Intern.Med.*, *256*, 240-246.
- Wing, Y. K., Lam, S. P., Zhang, J., Leung, E., Ho, C. L., Chen, S. et al. (2015). Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression. *Neurology*, *84*, 516-522.

---

Wing, Y. K., Li, S. X., Mok, V., Lam, S. P., Tsoh, J., Chan, A. et al. (2012). Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *83*, 470-472.

Wolters, E. C. (2009). Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15 Suppl 3*, S6-12.

Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *75*, 637-639.

Wszolek, Z. K., Pfeiffer, R. F., Tsuboi, Y., Uitti, R. J., McComb, R. D., Stoessl, A. J. et al. (2004). Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology*, *62*, 1619-1622.

Xie, C. L., Pan, J. L., Wang, W. W., Zhang, Y., Zhang, S. F., Gan, J. et al. (2014). The association between the LRRK2 G2385R variant and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis based on 23 case-control studies. *Neurol.Sci.*, *35*, 1495-1504.

Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J. et al. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, *82*, 308-316.

Yu, J., Li, J., & Huang, X. (2012). The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study. *BMC.Psychiatry*, *12*, 156.

Zhou, S., Zhu, J., Zhang, N., Wang, B., Li, T., Lv, X. et al. (2014). The influence of education on Chinese version of Montreal cognitive assessment in detecting amnesic mild cognitive impairment among older people in a Beijing rural community. *ScientificWorldJournal.*, *2014*, 689456.

Ziemssen, T. & Reichmann, H. (2007). Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *13*, 323-332.

Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr.Scand.*, *67*, 361-370.

Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S. et al. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, *44*, 601-607.

# ***ANEXOS***





## **1. Descripción de las escalas motoras y no-motoras utilizadas en los diferentes estudios**

### ***Escala H&Y***

H&Y es una escala de estadificación descriptiva que combina la discapacidad y los signos de deterioro. Estos estadios proporcionan una buena base a la hora de estimar la gravedad del Parkinson. En la década de 1990, la escala de 5 puntos se amplió con incrementos adicionales de 1,5 y 2,5 con la intención de usarse en ensayos clínicos con mayor precisión.

- 0 - No hay signos de la enfermedad.
- 1 - Enfermedad exclusivamente unilateral.
- 1.5 - Afectación unilateral y axial.
- 2 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- 2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión.
- 3 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
- 4 - Incapacidad grave; aun capaz de caminar o permanecer en pie sin ayuda.
- 5 - Confinado en cama.

### ***UPDRS***

La Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS), fue desarrollada por los miembros del Comité de Desarrollo de la UPDRS, Stanley Fahn y David Marsden, entre otros. El objetivo de esta escala es supervisar la discapacidad y el deterioro de la enfermedad de Parkinson. Cuando mayor es la puntuación de UPDRS, mayor es la discapacidad. Se divide en cuatro secciones conforme a lo que se indica a continuación:

- I. Actividad mental, comportamiento y estado de ánimo. La puntuación máxima es de 16 puntos.
- II. Actividad de la vida cotidiana. La puntuación máxima es de 52 puntos.
- III. Exploración motora. La puntuación máxima es de 68 puntos.
- IV. Complicaciones del tratamiento. La puntuación máxima es de 23 puntos.

En el 2001 se creó un grupo de trabajo en la Movement Disorder Society para modificar la UPDRS. El resultado fue la versión actualizada MDS-UPDRS en la que se incorporan una serie de síntomas no motores. La nueva versión cubre 65 ítems de experiencia no motora en la vida cotidiana, experiencia motora en la vida cotidiana, exploración motora y complicaciones

motoras. Además, 20 preguntas que deben cumplimentar el paciente o el cuidador en relación a aspectos no motores de la experiencia de la vida cotidiana.

En los estudios que constituyen esta tesis doctoral se utilizó la parte III de la UPDRS original.

### ***Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England***

La escala Schwab y England ADL evalúa la capacidad de la persona para realizar las actividades de la vida diaria teniendo en cuenta la rapidez y el nivel de independencia. El porcentaje puede ser determinado por el clínico o por el propio paciente. El 100% indicaría total independencia y según bajan las puntuaciones, aumentaría el grado de dependencia:

- 100%-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.
- 90%-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.
- 80%-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.
- 70%-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.
- 60%-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.
- 50%-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.
- 40%-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.
- 30%-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.
- 20%-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.
- 10%-Totalmente dependiente.
- 0%-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

### ***Escala IDDD***

Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD)). El objetivo de esta escala es la evaluación de las actividades de la vida diaria en sus aspectos complejos (instrumentales) y básicos.

Contiene 33 ítems divididos en dos apartados. El primero hace referencia a las actividades básicas o de cuidado personal como son bañarse, secarse, vestirse, cepillarse los dientes, peinarse, etc. El segundo se centra en valorar las actividades instrumentales o complejas como comprar, pagar, interés por los periódicos, lenguaje comprensivo y expresivo, encontrar cosas, utilizar el teléfono, etc. La administración se realiza a través de una entrevista con el familiar o cuidador del paciente. Cada ítem se puntúa en una escala de 1 a 3 (1 punto: cuando el sujeto no necesita ayuda; 2 puntos: si en ocasiones necesita ayuda o más ayuda de la habitual; 3 puntos: si siempre o casi siempre necesita ayuda o mucha más ayuda que habitualmente). La puntuación final es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem, siendo la puntuación mínima de 33 y la máxima de 99 puntos. Cuanta más alta es la suma de las puntuaciones, peor es la capacidad para mantener la autonomía en las actividades de la vida diaria. El punto de corte establecido para identificar la pérdida de autonomía en las AVD fue 39.

#### ***Cuestionario de Screening del Trastorno de la Conducta del Sueño REM (TCREM)***

Este cuestionario evalúa la conducta del sujeto durante el sueño mediante 10 preguntas cortas que deben ser respondidas por un “sí” o un “no”. Aunque es preferible que el cuestionario sea respondido de forma conjunta por el paciente y su acompañante, no es obligatorio, ya que los pacientes no siempre tienen un acompañante que duerma con ellos. Los ítems del 1 al 4 valoran la frecuencia y el contenido de los sueños y la conducta y los movimientos nocturnos. El ítem 5 pregunta sobre lesiones que puede haber producido a su pareja o a sí mismo. El ítem 6 consiste en 4 subítems que evalúan más específicamente la conducta motora durante la noche: a) vocalizaciones; b) movimientos repentinos de las extremidades; c) movimientos más complejos como gestos; y d) caída de objetos alrededor de la cama (lámpara, etc.). Los ítems 7 y 8 tratan sobre los despertares nocturnos. El ítem 9 pregunta sobre trastornos del sueño en general, y el ítem 10 recoge la presencia o no de cualquier trastorno neurológico (Ictus, TCE, parkinsonismo, epilepsia, depresión, etc).

#### ***Test UPSIT***

El test de olfato “University of Pennsylvania Smell Identification Test” (UPSIT) consta de 40 ítems. La prueba puede ser autoadministrada. El sujeto debe rascar una casilla que libera un olor estándar y elegir la respuesta adecuada entre tres opciones. La puntuación final es la suma de olores correctamente identificados, que presenta un rango de 0 a 40. Cuanta más alta

---

sea la puntuación final, mejor capacidad de olfacción. Es una prueba que cuenta con una buena fiabilidad test-retest  $r=0.94$ .

### ***Escala GDS depresión***

La Escala de Depresión Geriátrica (GDS), creada por Yesavage et al., ha sido probada y usada extensamente con la población de adultos mayores. El cuestionario largo GDS es una herramienta breve de 30 puntos en el que los pacientes deben responder con una respuesta de sí o no cómo se sintieron en la última semana. La versión abreviada consiste en 15 preguntas. De los 15 puntos, 10 indicaban la presencia de depresión cuando se contesta afirmativamente, mientras que el resto (preguntas número 1, 5, 7, 11 y 13) indican depresión cuando se responde negativamente. Una puntuación entre 0-4 se considera normal; 5-8 indica depresión leve; 9-11 indica depresión moderada; y 12-15 indica depresión grave. El cuestionario corto resulta más sencillo de usar para los pacientes con afecciones físicas y pacientes con demencia leve a moderada. El tiempo de administración es de 5 a 7 minutos. En esta tesis doctoral se ha utilizado la versión abreviada de 15 ítems.

### ***Cuestionario de depresión Beck (BDI)***

El inventario de depresión de Beck es un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas de elección múltiple. Es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la gravedad de la depresión. Así mismo, es una escala ampliamente utilizada en la Enfermedad de Parkinson para el cribado y la evaluación de la gravedad de los síntomas depresivos. El punto de corte que se ha sugerido para el cribado de depresión en la EP es de 13/14 puntos, con una sensibilidad y especificidad aceptable (Visser M et al., 2006).

### ***Cuestionario de ansiedad y depresión HADS***

La escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) (Zigmond AS, et al. 1983), consta de 14 preguntas de múltiple elección. La mitad de las preguntas, están relacionadas con síntomas de ansiedad y las otras 7 se refieren a los síntomas depresivos. Cada ítem está graduado de 0 a 3, según la gravedad de los síntomas, y el paciente debe seleccionar el que mejor se adecúe a su situación. El punto de corte de la escala con fines de cribado para cada una de las partes, depresión y ansiedad, es de 10/11 y si el objetivo es de diagnóstico, el punto de corte que se sugiere es de 23/24. La consistencia interna y la fiabilidad test-retest de esta escala es buena en pacientes con EP (Leentjens et al., 2011).

---

## 2. Escalas y test neuropsicológicos

- MMSE
- SCOPA-Cog
- MOCA
- Dígitos WAIS-III
- Aritmética WAIS-III
- Letras y Números WAIS-III
- Semejanzas WAIS-III
- Stroop Test
- Decisión de Objeto (VOSP)
- Localización de Número (VOSP)
- RAVLT- *Rey Auditory Verbal Learning Test*
- TMT A y B
- Textos I y II (WMS-III)
- Denominación de Boston (abreviada)
- Figura Compleja de Rey-Osterreih
- Derogatis Symptoms Checklist (SCL-90-R)
- Subescala “Novelty or sensation seeking” (TCI-R)
- Test Grooved Pegboard
- WPS Tapping test
- Tapping alternante
- Test Up and Go

**MMSE****Orientación en tiempo:**

- |                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| 1. Qué día es hoy?          | 1 | 0 |
| 2. Qué año es?              | 1 | 0 |
| 3. Qué estación es?         | 1 | 0 |
| 4. Qué día de la semana es? | 1 | 0 |
| 5. Qué mes?                 | 1 | 0 |

Puntuación subtotal: \_\_\_\_\_

**Orientación en espacio:**

- |                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| 6. Nombre del hospital o lugar?  | 1 | 0 |
| 7. En qué piso o planta estamos? | 1 | 0 |
| 8. En qué ciudad?                | 1 | 0 |
| 9. En qué provincia o comarca?   | 1 | 0 |
| 10. En qué país?                 | 1 | 0 |

Puntuación subtotal: \_\_\_\_\_

**Memoria; Fijación:**

11. Repita estas tres palabras: "pelota", "bandera" i "árbol"

0 1 2 3

Puntuación subtotal: \_\_\_\_\_

Nº Ensayos: \_\_\_\_\_

**Atención y cálculo:**

12. A partir de 100 cuente hacia atrás, restando de 7 en 7;

93 86 79 72 65

O bien

Deletree la palabra MUNDO al revés:  O  D  N  U  M

Puntuación subtotal: \_\_\_\_\_

**Memoria; Recuerdo:**

13. Recuerda las tres palabras de antes?

“pelota”  “bandera”  “árbol”

0    1    2    3

Puntuación subtotal: \_\_\_\_\_

**Lenguaje:**

14. Nombrar un:

“reloj”

“bolígrafo”:

0    1    2

15. Repita: “Ni si, ni no, ni pero.”

0    1

16. Comprensión: Coja la hoja de papel con la mano derecha, dóblela y déjela en la mesa.

0    1    2    3

17. Lectura:

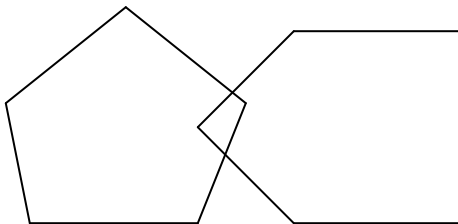
**CIERRE LOS OJOS**

0    1

18. Escritura:

0    1

**19. COPIA:**



0    1

**Puntuación TOTAL: \_\_\_\_\_ / 30**



## Escala cognitiva

Marque con una cruz si el paciente en el momento de la exploración está en

ON  OFF

## Memoria y aprendizaje

### 1. Recuerdo verbal:

(Nota: Se muestran 10 palabras repetidamente durante por lo menos 4 segundos. Permita al paciente leerlas en voz alta. El tiempo para recordar es ilimitado).

Instrucción al paciente: “ Lea las siguientes 10 palabras en alto y trate de recordar cuantas pueda.

Después de leerlas todas, dígame todas las palabras que recuerde. El orden palabras no es importante”

Puntuación: 10 correctas = 5; 8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3, 5 correctas = 2, 4 correctas = 1,  $\leq 3 = 0$ .

Puntuación...../5

### 2. Digit span a la inversa

(Nota: Pregunte al paciente sobre la serie de números en sentido inverso; los n° se leen en alto, 1 segundo por número; si se repiten incorrectamente, se presenta la alternativa en la segunda columna. Continuar hasta que 2 filas de números se repiten incorrectamente. Asegurarse de que el intervalo de tiempo entre los números es el mismo. Puntúa la serie de n° más grande que se repite al menos una vez correctamente. Dar un ejemplo: “ Si digo 2-7-3, entonces Ud. debe decir (3-7-2)”.

En orden reverso

Puntuación

2-4	5-8	= 1
6-2-9	4-1-5	= 2
3-2-7-9	4-9-6-8	= 3
1-5-2-8-6	6-1-8-4-3	= 4
5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6	= 5
8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3	= 7

Puntuación...../7

### 3. Indicar los cuadrados

(Nota: señale los cuadrados en el orden que se muestra abajo. El paciente debe imitar cada serie . Hacerlo lentamente. Dejar al paciente que realice la tarea con la mano que quiera).



1



2



3



4



- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Puntuación...../5

### **Atención**

4. Restar para atrás de 30 a 0, de 3 en 3

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no reconocer un número, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: “Usted debe restar de 3 en 3 empezando en 30, hasta 0”.

Puntuación : ( 0 errores = 2, 1 error = 1,  $\geq 2$  errores = 0 )

Puntuación...../2

5. Decir los meses en orden inverso

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no conocer el siguiente mes, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: “ Nombre los meses del año al revés, empezando desde el último mes del año”.

Dic.-Nov.-Oct.-Sept.-Ago.-Jul.-Jun.-May.-Abr.-Marz.-Feb.-Ene.

Puntuación : ( 0 errores = 2, 1 error = 1,  $\geq 2$  errores = 0 )

Puntuación...../2

### **Funciones ejecutivas**

6. Puño-canto- palma

(Nota: 1. el puño con la palma de la mano hacia abajo, 2. el canto con los dedos extendidos con el meñique hacia abajo, 3. palma hacia abajo con los dedos extendidos. Practique 5 veces, con ayuda verbal; ej.: puño-canto- palma, y anote el nº de veces que ha hecho correctamente la secuencia de un total de 10; el paciente elige que mano puede usar).

Puntuación : 10 correctas = 3, 9 correctas = 2, 8 correctas = 1,  $\leq 7$  correctas = 0.

Puntuación...../3

**7. Fluencia semántica**

Nota: instruya al paciente que diga animales durante un minuto. No se puede repetir o decir variaciones de palabras, por ejemplo león-leones, etc; se permiten categorías, pájaro y paloma son ambas correctas. Anote los animales nombrados correctamente.

Puntuación  $\geq 25$  correctas = 6, 20-24 = 5, 15-19 = 4, 10-14 = 3, 5-9 = 2, 1-4 = 1, 0 = 0.

Puntuación fluencia semántica ...../6
---------------------------------------

**8. Dado**

(Nota: use las 2 cartulinas, una con SI = par; NO = impar; la otra con SI = más alto, NO = más bajo). Ponga las cartulinas correspondientes de forma que puedan ser vistas por el paciente durante la explicación de cada una de las 2 pruebas, asegurándose de que no vea la cartulina que no corresponda. Corregir al paciente cuando sea necesario.

**La primera situación (1) no se puntúa.**

**Situación 1: SI = par, NO = impar**

Instrucción : “ Diga SI cuando vea un número par, y diga NO cuando vea un número impar”.

Pregunte después al paciente de acuerdo con este otro criterio: Si = más alto, No = más bajo. Se puntúa la primera respuesta. No se permite corregir al paciente.

**Situación 2: SI = más alto, NO = más bajo**

Instrucción: “ Diga SI cuando el número del dado es más alto que el anterior, y diga NO cuando el número del dado sea más bajo que el anterior”.

Puntuación = (10 correctas = 3, 9 correctas = 2, 8 correctas = 1,  $\leq 7$  correctas = 0)

Número de respuestas correctas ...../10

Puntuación...../3
-------------------

**Función visuoespacial****9. Composición de figuras**

(Nota: se le presentan al paciente 5 patrones y con 2 o 3 de las posibles alternativas mostradas (4 ó 5) debe componer una figura igual al modelo que figura en el lado izquierdo de la cartulina).

A:            B:            C:            D:            E:

Puntuación...../5
-------------------

**Memoria****10. Recuerdo tardío**

Instrucción “ Nombre todas las palabras que recuerde de las 10 palabras que usted aprendió al principio de la prueba”.

---

<b>Mantequilla</b>	
<b>Brazo</b>	
<b>Playa</b>	
<b>Carta</b>	
<b>Reina</b>	
<b>Cabina</b>	
<b>Palo</b>	
<b>Billete</b>	
<b>Hierba</b>	
<b>Motor</b>	
<b>Puntuación</b>	...../5

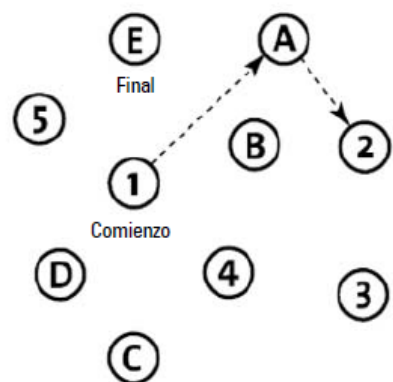
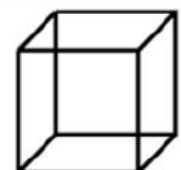

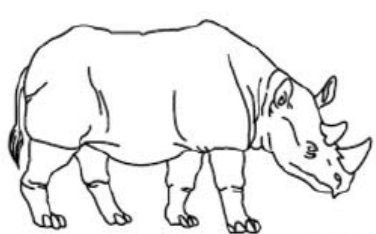
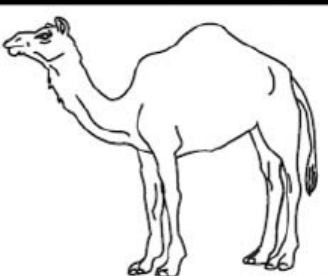
Puntuación :10 correctas = 5;8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3; 5 correctas = 2; 4 correctas = 1;  $\leq 3$  correctas = 0.

<b>Puntuación total SCOPA-COG ...../43</b>
--

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>							 Copiar el cubo	Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	<b>Puntos</b>	
[ ]		[ ]					[ ] [ ] [ ]			___/5
<b>IDENTIFICACIÓN</b>		  					[ ] [ ] [ ]			___/3
<b>MEMORIA</b>	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdelas 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos			
1er intento		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
2º intento		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
<b>ATENCIÓN</b>	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2					___/2				
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					___/1			
Restar de 7 en 7 empezando desde 100.		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3			
4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.										
<b>LENGUAJE</b>	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]					___/2				
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min.		[ ] _____ (N ≥ 11 palabras)					___/1			
<b>ABSTRACCIÓN</b>	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla					___/2				
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente			
Optativo		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
Pista de categoría										
Pista elección múltiple										
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Día del mes (fecha)	[ ] Mes	[ ] Año	[ ] Día de la semana	[ ] Lugar	[ ] Localidad	___/6			
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30			<b>TOTAL</b> ___/30		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios			

**DIGITOS WAIS-III**

<b>Orden Directo</b>	
1-7	0 1
6-3	0 1
5-8-2	0 1
6-9-4	0 1
6-4-3-9	0 1
7-2-8-6	0 1
4-2-7-3-1	0 1
7-5-8-3-6	0 1
6-1-9-4-7-3	0 1
3-9-2-4-8-7	0 1
5-9-1-7-4-2-8	0 1
4-1-7-9-3-8-6	0 1
5-8-1-9-2-6-4-7	0 1
3-8-2-9-5-1-7-4	0 1
2-7-5-8-6-2-5-8-4	0 1
7-1-3-9-4-2-5-6-8	0 1
<b>Puntuación total</b>	
<b>Puntuación span</b>	
<b>Puntuación z span</b>	

<b>Orden Inverso</b>	
2-4	0 1
5-7	0 1
6-2-9	0 1
4-1-5	0 1
3-2-7-9	0 1
4-9-6-8	0 1
1-5-2-8-6	0 1
6-1-8-4-3	0 1
5-3-9-4-1-8	0 1
7-2-4-8-5-6	0 1
8-1-2-9-3-6-5	0 1
4-7-3-9-1-2-8	0 1
9-4-3-7-6-2-5-8	0 1
7-2-8-1-9-6-5-3	0 1
<b>Puntuación total</b>	
<b>Puntuación Span</b>	
<b>Puntuación z Span</b>	

**ARITMÉTICA WAIS-III**

Retorno: Con 0 puntos en los elementos 5 o 6, aplicar elementos 1 al 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos.

Terminación: 4 puntuaciones consecutivas de 0

Puntuación: Elementos 1 a 18 0 o 1 punto

Elementos 19 y 20 0, 1 o 2 puntos

Elem.	Tiempo límite	Tiempo empleado	Respuesta correcta	Respuesta dada	Puntuación		
1	15"		3		0	1	
2	15"		7		0	1	
3	15"		5		0	1	
4	15"		2		0	1	
5	15"		9		0	1	
6	15"		4		0	1	
7	30"		150		0	1	
8	30"		6		0	1	
9	30"		8		0	1	
10	30"		49,5		0	1	
11	30"		10,5		0	1	
12	60"		186		0	1	
13	60"		83		0	1	
14	60"		3,60		0	1	
15	60"		750		0	1	
16	60"		51		0	1	
17	60"		13		0	1	
18	60"		5		0	1	
19	60"		¼		0	11"-60" 1	1"-10" 2
20	120"		96		0	11"-120" 1	1"-10" 2
<b>Puntuación directa (máxima= 22)</b>						<b>Total:</b>	

**LETRAS Y NÚMEROS WAIS-III**

**Terminación:** 0 puntos en los tres intentos de un elemento

**Puntuación:** 0 o 1 punto en cada respuesta.

Puntuación en cada elemento= Intento 1 + Intento 2 + Intento 3

Intento	Elemento	Respuesta correcta	Punt. intento	
1	<b>L-2</b>	2-L	0	1
2	<b>6-P</b>	6-P	0	1
3	<b>B-5</b>	5-B	0	1
1	<b>F-7-L</b>	7-F-L	0	1
2	<b>R-4-D</b>	4-D-R	0	1
3	<b>H-1-8</b>	1-8-H	0	1
1	<b>T-9-A-3</b>	3-9-A-T	0	1
2	<b>V-1-J-5</b>	1-5-J-V	0	1
3	<b>7-N-4-L</b>	4-7-L-N	0	1
1	<b>8-D-6-G-1</b>	1-6-8-D-G	0	1
2	<b>K-2-C-7-S</b>	2-7-C-K-S	0	1
3	<b>5-P-3-Y-9</b>	3-5-9-P-Y	0	1
1	<b>M-4-E-7-Q-2</b>	2-4-7-E-M-Q	0	1
2	<b>W-8-H-5-F-3</b>	3-5-8-F-H-W	0	1
3	<b>6-G-9-A-2-S</b>	2-6-9-A-G-S	0	1
1	<b>R-3-B-4-Z-1-C</b>	1-3-4-B-C-R-Z	0	1
2	<b>5-T-9-J-2-X-7</b>	2-5-7-9-J-T-X	0	1
3	<b>E-1-H-8-R-4-D</b>	1-4-8-D-E-H-R	0	1
1	<b>5-H-9-S-2-N-6-A</b>	2-5-6-9-A-H-N-S	0	1
2	<b>D-1-R-9-B-4-K-3</b>	1-3-4-9-B-D-K-R	0	1
3	<b>7-M-2-T-6-F-1-Z</b>	1-2-6-7-F-M-T-Z	0	1
<b>Puntuación directa (máxima=21)</b>				

**SEMEJANZAS WAIS-III**

		<b>Escribir la respuesta literal del sujeto</b>	<b>Punt.</b>		
1	Naranja-Pera		0	1	
2	Chaqueta-Pantalón		0	1	
3	Perro-León		0	1	
4	Calcetines-Zapatos		0	1	
5	Tenedor-Cuchara		0	1	
6	Mesa-Silla		0	1	2
7	Barco-Automóvil		0	1	2
8	Piano-Tambor		0	1	2
9	Ojo-Oído		0	1	2
10	Aire-Agua		0	1	2
11	Ordenador-Libro		0	1	2
12	Poema-Estatua		0	1	2
13	Mosca-Árbol		0	1	2
14	Huevo-Semilla		0	1	2
15	Vapor-Niebla		0	1	2
16	Amigo-Enemigo		0	1	2
17	Hibernación-Migración		0	1	2
18	Premio-Castigo		0	1	2
19	Trabajo-Juego		0	1	2
<b>Puntuación directa (máxima = 33)</b>					



**TEST DE STROOP****LECTURA DE PALABRAS**

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
ERRORES _____		CASI-ERRORES _____		TOTAL _____
<b>NOMBRAR COLORES</b>				
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	VERDE	VERDE	VERDE
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ERRORES _____		CASI-ERRORES _____		TOTAL _____

<b>PRUEBA DE INTERFERENCIA</b>				
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
<b>ERRORES</b> _____	<b>CASI-ERRORES</b> _____	<b>TOTAL</b> _____		

<b>RESULTADOS</b>		
	<b>PD</b>	<b>PT</b>
<b>P</b>		
<b>C</b>		
<b>PC</b>		
<b><math>P * C / P + C = PC'</math></b>		
<b><math>PC - PC' = \text{Interferencia}</math></b>		

**DECISIÓN DE OBJETO Y LOCALIZACIÓN DE NÚMERO (VOSP)**

	<b>DECISIÓN DE OBJETO (VOSP)</b>	
1.	(Jarra)	
2.	(Monedero)	
3.	(Cohecito)	
4.	(Cazuela)	
5.	(Piano)	
6.	(Camión)	
7.	(Autobús)	
8.	(Barco)	
9.	(Coche)	
10.	(Casa)	
11.	(Silla)	
12.	(Aceitera)	
13.	(Máquina Coser)	
14.	(Velero)	
15.	(Teléfono)	
16.	(Moto)	
17.	(Helicóptero)	
18.	(Carretilla)	
19.	(Tetera)	
20.	(Plancha)	
TOTAL		

	<b>LOCALIZACIÓN DE NÚMERO (VOSP)</b>	
Prac. 1	(1)	
Prac. 2	(5)	
1.	(7)	
2.	(4)	
3.	(3)	
4.	(7)	
5.	(8)	
6.	(2)	
7.	(6)	
8.	(4)	
9.	(8)	
10.	(5)	
TOTAL		

### Recuerdo diferido Rey Auditory Verbal Learning Test

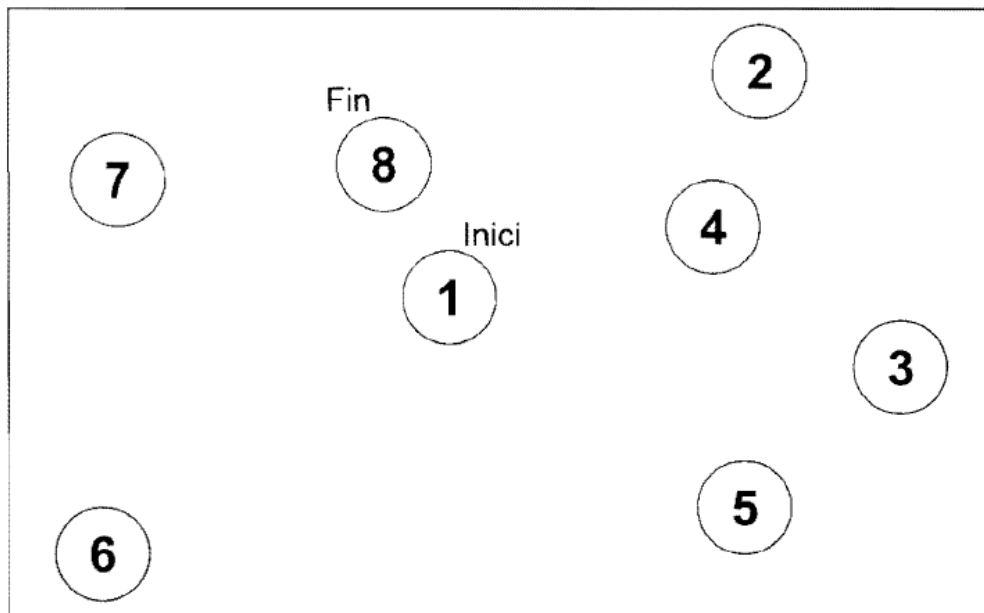
RECUERDO INMEDIATO						RECUERDO DIFERIDO	
<b>Tambor</b>						Tambor	
<b>Café</b>						Café	
<b>Luna</b>						Luna	
<b>Granjero</b>						Granjero	
<b>Color</b>						Color	
<b>Cortina</b>						Cortina	
<b>Escuela</b>						Escuela	
<b>Jardín</b>						Jardín	
<b>Nariz</b>						Nariz	
<b>Casa</b>						Casa	
<b>Campana</b>						Campana	
<b>Padre</b>						Padre	
<b>Sombrero</b>						Sombrero	
<b>Pavo</b>						Pavo	
<b>Río</b>						Río	
<b>TOTAL</b>						<b>Total</b>	

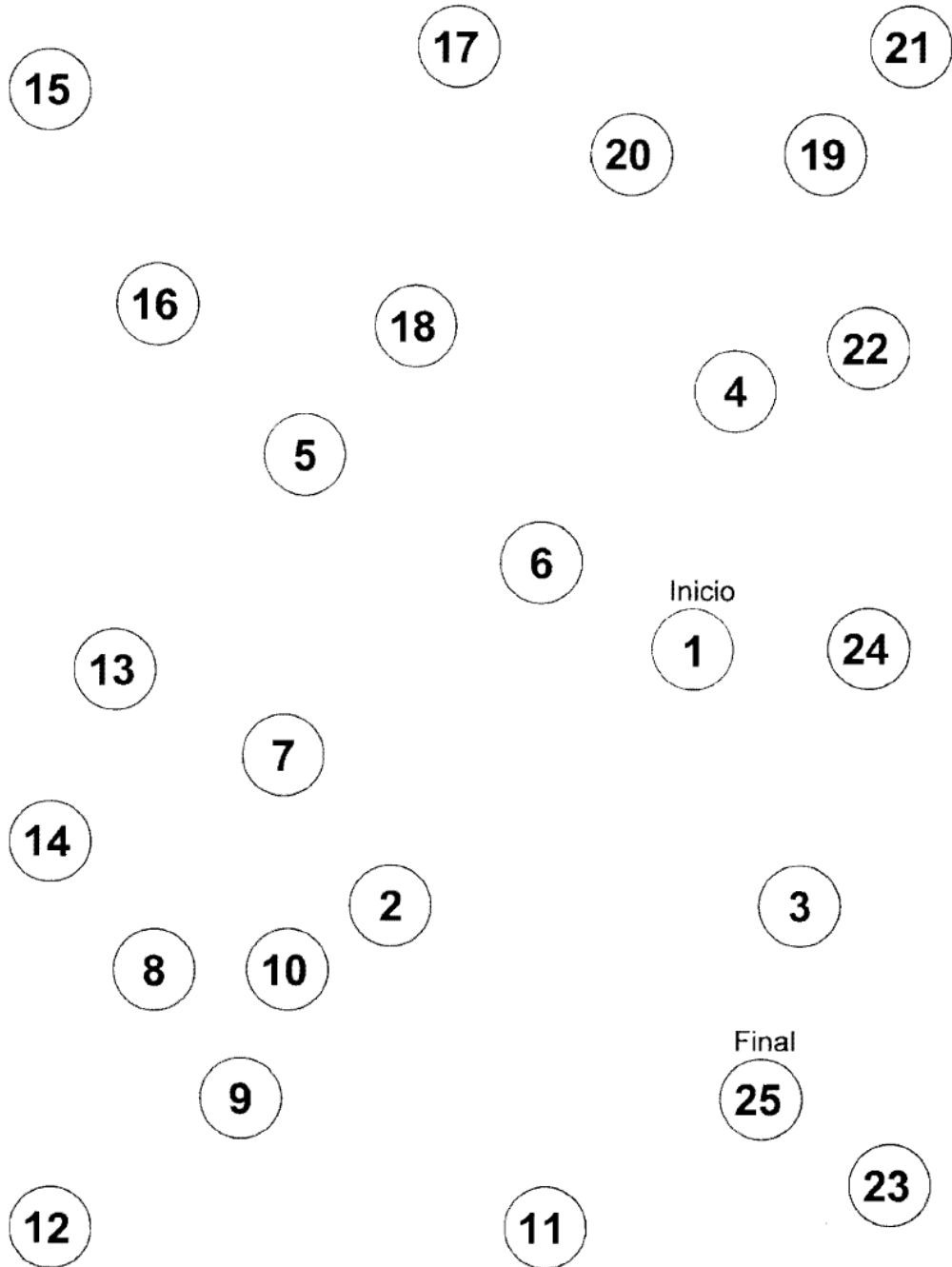
TAREA DE RECONOCIMIENTO										
Profesor	SI	NO		Remolacha	SI	NO		<b>Nariz</b>	SI	NO
<b>Río</b>	<b>SI</b>	NO		<b>Cortina</b>	<b>SI</b>	NO		<b>Escuela</b>	<b>SI</b>	NO
Puente	SI	<b>NO</b>		Suelo	SI	<b>NO</b>		<b>Campana</b>	<b>SI</b>	NO
<b>Granjero</b>	<b>SI</b>	NO		Soldado	SI	<b>NO</b>		Cara	SI	<b>NO</b>
Bolígrafo	SI	<b>NO</b>		<b>Tambor</b>	<b>SI</b>	NO		<b>Jardín</b>	<b>SI</b>	NO
Frente	SI	<b>NO</b>		<b>Café</b>	<b>SI</b>	NO		Clase	SI	<b>NO</b>
Pañuelo	SI	<b>NO</b>		Carretera	SI	<b>NO</b>		<b>Padre</b>	<b>SI</b>	NO
<b>Casa</b>	<b>SI</b>	NO		<b>Sombrero</b>	<b>SI</b>	NO		Niños	SI	<b>NO</b>
<b>Luna</b>	<b>SI</b>	NO		<b>Pavo</b>	<b>SI</b>	NO		Escoba	SI	<b>NO</b>
<b>Color</b>	<b>SI</b>	NO		Minuto	SI	<b>NO</b>		Agua	SI	<b>NO</b>
Total palabras reconocidas correctamente (ítems en negrita señalados) ( 0-15)										
Total palabras reconocidas incorrectamente (ítems sin negrita señalados) ( 0-15)										

---

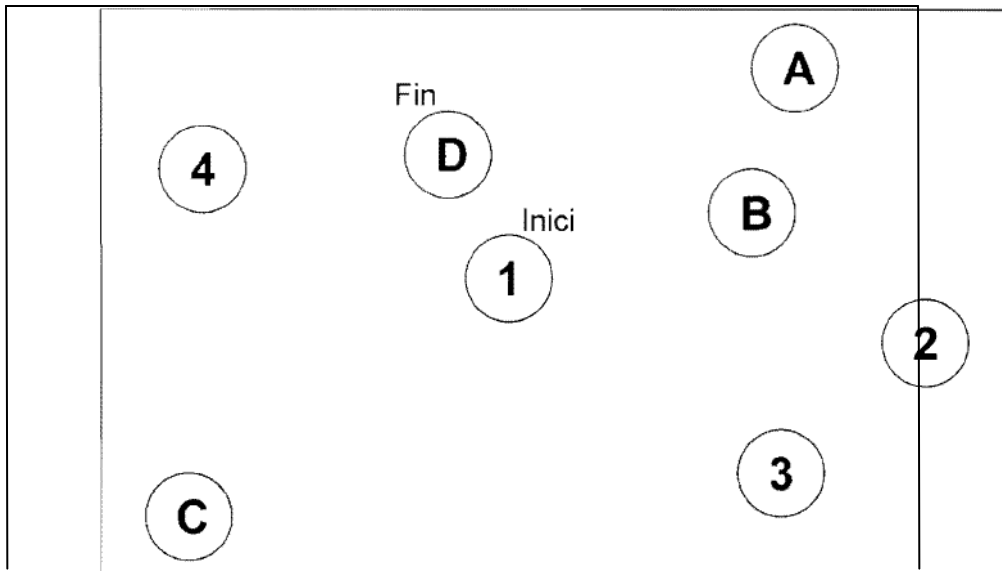
**TRAIL MAKING TEST**

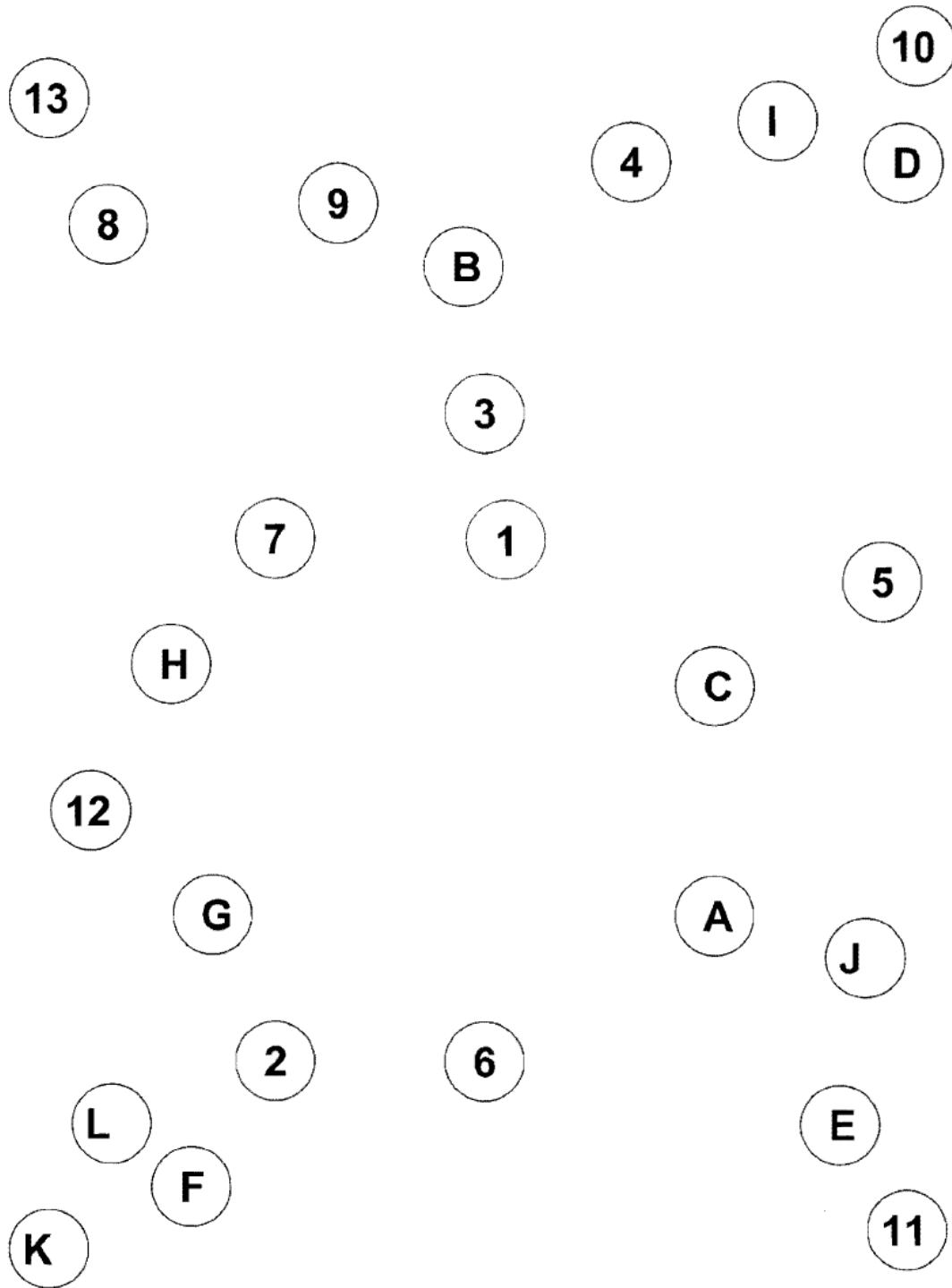
***Trail making test (test del rastreo) parte A***





## **Trail making test (test del rastreo) parte B**







**TEXTOS I (WMS-III)**

Texto A	Unidad		Tema	Criterio de puntuación
Ana	0	1		Ana, o una variante del nombre
López	0	1		Se exige López
de Sevilla	0	1		Sevilla (en cualquier contexto)
La Nueva,	0	1		La Nueva (en cualquier contexto)
			0 1	Indicación de una protagonista femenina
empleada	0	1		Indicación de que tiene trabajo
como cocinera	0	1		Cocinera u otra palabra similar
en la cafetería	0	1		Se exige cafetería
de una empresa,	0	1		Se exige empresa
			0 1	Indicación de que la protagonista está trabajando
denunció	0	1		Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad, en cualquier contexto
en la comisaría	0	1		Comisaría o palabra sinónima, en cualquier contexto
de policía	0	1		Policía (en cualquier contexto)
que había sido asaltada	0	1		Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc.
la noche anterior	0	1		Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior
frente al número 56	0	1		Número comprendido entre 49 y 60
de la calle Mayor	0	1		Calle Mayor (en cualquier contexto)
y que la habían robado su dinero	0	1		Indicación de que le robaron
			0 1	Indicación de que habían robado a la protagonista
Tenía cuatro	0	1		Se exige el número cuatro y la idea de que los niños eran suyos
niños pequeños,	0	1		Se exige niños o algún sinónimo
			0 1	Indicación de que la protagonista tenía hijos pequeños
no había podido pagar el alquiler	0	1		Cualquier frase que refleje esta idea
y llevaban dos días	0	1		Se exige la indicación de dos días o duración similar
sin comer,	0	1		Indicación de que la familia estaba sin comer
			0 1	Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda
La policía,	0	1		Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía, en cualquier contexto
conmovida por la historia de la mujer,	0	1		Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción
			0 1	Indicación de que la policía se conmovió con la historia de la mujer
realizó una colecta	0	1		Cualquier frase que indique la recogida de dinero
para ayudarla,	0	1		Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños
			0 1	Indicación de que la policía ayudó a la mujer
<b>Puntuación de unidades:</b>				<b>Puntuación de temas:</b>

Texto B	Unidad		Tema		Criterio de puntuación
A las ocho	0	1			Se exige la hora exacta
de la tarde	0	1			Tarde (en cualquier contexto)
del viernes	0	1			Se exige citar el viernes
Juan	0	1			Juan o una variante del nombre
Francisco	0	1			Francisco o una variante del nombre
Rodriguez	0	1			Se exige citar el apellido
			0	1	Indicación de un personaje principal masculino
escuchaba la radio	0	1			Indicación de que estaba oyendo la radio
mientras preparaba su maleta	0	1			Indicación de preparar la maleta
para viajar	0	1			Indicación de que pensaba ir de viaje
			0	1	Indicación de que el protagonista pensaba marcharse
Una noticia	0	1			Indicación de que había una información
llamó su atención:	0	1			Indicación de que captó su interés
			0	1	Indicación de que surge una noticia
Se había producido un accidente	0	1			Indicación de la existencia de un accidente
en la pista número 2	0	1			Debe aparecer el número de la pista
del aeropuerto de su ciudad.	0	1			Indicación de lugar del accidente
			0	1	Indicación de que se ha producido un accidente
El locutor informaba	0	1			Indicación de que alguien estaba dando la noticia
que no se habían producido víctimas,	0	1			Indicación de que no había habido muertos
aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas.	0	1			Mencionar el número de 15 personas heridas o afectadas
El incidente estaba provocando	0	1			Indicación de las consecuencias
entre 3 y 4 horas de retraso	0	1			Deben mencionarse las 3 ó 4 horas de retraso
en todos los vuelos	0	1			Se debe mencionar todos
internacionales.	0	1			Deben citarse los vuelos internacionales
			0	1	Indicación de los retrasos debidos al accidente
Juan decidió aplazar su viaje.	0	1			Indicación del aplazamiento
			0	1	Indicación del cambio de planes del personaje
Llamó a la compañía	0	1			Indicación de que se puso en contacto con la compañía
y reservó un vuelo	0	1			Indicación de que hizo una reserva
para la mañana siguiente	0	1			Se debe mencionar la mañana siguiente
			0	1	Indicación de que el personaje cambió su vuelo
<b>Puntuación de unidades:</b>					<b>Puntuación de temas:</b>

Texto B	Unidad		Tema		Criterio de puntuación
A las ocho	0	1			Se exige la hora exacta
de la tarde	0	1			Tarde (en cualquier contexto)
del viernes	0	1			Se exige citar el viernes
Juan	0	1			Juan o una variante del nombre
Francisco	0	1			Francisco o una variante del nombre
Rodriguez	0	1			Se exige citar el apellido
			0	1	Indicación de un personaje principal masculino
escuchaba la radio	0	1			Indicación de que estaba oyendo la radio
mientras preparaba su maleta	0	1			Indicación de preparar la maleta
para viajar	0	1			Indicación de que pensaba ir de viaje
			0	1	Indicación de que el protagonista pensaba marcharse
Una noticia	0	1			Indicación de que había una información
llamó su atención:	0	1			Indicación de que captó su interés
			0	1	Indicación de que surge una noticia
Se había producido un accidente	0	1			Indicación de la existencia de un accidente
en la pista número 2	0	1			Debe aparecer el número de la pista
del aeropuerto de su ciudad.	0	1			Indicación de lugar del accidente
			0	1	Indicación de que se ha producido un accidente
El locutor informaba	0	1			Indicación de que alguien estaba dando la noticia
que no se habían producido víctimas,	0	1			Indicación de que no había habido muertos
aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas.	0	1			Mencionar el número de 15 personas heridas o afectadas
El incidente estaba provocando	0	1			Indicación de las consecuencias
entre 3 y 4 horas de retraso	0	1			Deben mencionarse las 3 ó 4 horas de retraso
en todos los vuelos	0	1			Se debe mencionar todos
internacionales.	0	1			Deben citarse los vuelos internacionales
			0	1	Indicación de los retrasos debidos al accidente
Juan decidió aplazar su viaje.	0	1			Indicación del aplazamiento
			0	1	Indicación del cambio de planes del personaje
Llamó a la compañía	0	1			Indicación de que se puso en contacto con la compañía
y reservó un vuelo	0	1			Indicación de que hizo una reserva
para la mañana siguiente	0	1			Se debe mencionar la mañana siguiente
			0	1	Indicación de que el personaje cambió su vuelo
<b>Puntuación de unidades:</b>					<b>Puntuación de temas:</b>

**TEXTOS II RECUERDO (WMS-III)**

(¿Con ayuda? No)	Si	Unidad	Tema	Criterio de puntuación
<b>Texto A</b>				
Ana	0	1		Ana, o una variante del nombre
López	0	1		Se exige López
de Sevilla	0	1		Sevilla (en cualquier contexto)
La Nueva,	0	1		La Nueva (en cualquier contexto)
			0   1	<b>Indicación de una protagonista femenina</b>
empleada	0	1		Indicación de que tiene trabajo
como cocinera	0	1		Cocinera u otra palabra similar
en la cafetería	0	1		Se exige cafetería
de una empresa,	0	1		Se exige empresa
			0   1	<b>Indicación de que la protagonista está trabajando</b>
denunció	0	1		Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad, en cualquier contexto
en la comisaría	0	1		Comisaría o palabra sinónima, en cualquier contexto
de policía	0	1		Policía (en cualquier contexto)
que había sido asaltada	0	1		Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc.
la noche anterior	0	1		Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior
frente al número 56	0	1		Número comprendido entre 49 y 60
de la calle Mayor	0	1		Calle Mayor (en cualquier contexto)
y que la habían robado su dinero	0	1		Indicación de que le robaron
			0   1	<b>Indicación de que habían robado a la protagonista</b>
Tenía cuatro	0	1		Se exige el número cuatro y la idea de que los niños eran suyos
niños pequeños,	0	1		Se exige niños o algún sinónimo
			0   1	<b>Indicación de que la protagonista tenía hijos pequeños</b>
no había podido pagar el alquiler	0	1		Cualquier frase que refleje esta idea
y llevaban dos días	0	1		Se exige la indicación de dos días o duración similar
sin comer,	0	1		Indicación de que la familia estaba sin comer
			0   1	<b>Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda</b>
La policía,	0	1		Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía, en cualquier contexto
conmovida por la historia de la mujer,	0	1		Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción
			0   1	<b>Indicación de que la policía se conmovió con la historia de la mujer</b>
realizó una colecta	0	1		Cualquier frase que indique la recogida de dinero
para ayudarla,	0	1		Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños
			0   1	<b>Indicación de que la policía ayudó a la mujer</b>
<b>Puntuación de unidades:</b>				<b>Puntuación de temas:</b>

Texto B	Unidad		Tema	Criterio de puntuación
A las ocho	0	1		Se exige la hora exacta
de la tarde	0	1		Tarde (en cualquier contexto)
del viernes	0	1		Se exige citar el viernes
Juan	0	1		Juan o una variante del nombre
Francisco	0	1		Francisco o una variante del nombre
Rodriguez	0	1		Se exige citar el apellido
			0   1	Indicación de un personaje principal masculino
escuchaba la radio	0	1		Indicación de que estaba oyendo la radio
mientras preparaba su maleta	0	1		Indicación de preparar la maleta
para viajar	0	1		Indicación de que pensaba ir de viaje
			0   1	Indicación de que el protagonista pensaba marcharse
Una noticia	0	1		Indicación de que había una información
llamó su atención:	0	1		Indicación de que captó su interés
			0   1	Indicación de que surge una noticia
Se había producido un accidente	0	1		Indicación de la existencia de un accidente
en la pista número 2	0	1		Debe aparecer el número de la pista
del aeropuerto de su ciudad.	0	1		Indicación de lugar del accidente
			0   1	Indicación de que se ha producido un accidente
El locutor informaba	0	1		Indicación de que alguien estaba dando la noticia
que no se habían producido víctimas,	0	1		Indicación de que no había habido muertos
aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas.	0	1		Mencionar el número de 15 personas heridas o afectadas
El incidente estaba provocando	0	1		Indicación de las consecuencias
entre 3 y 4 horas de retraso	0	1		Deben mencionarse las 3 ó 4 horas de retraso
en todos los vuelos	0	1		Se debe mencionar todos
internacionales.	0	1		Deben citarse los vuelos internacionales
			0   1	Indicación de los retrasos debidos al accidente
Juan decidió aplazar su viaje.	0	1		Indicación del aplazamiento
			0   1	Indicación del cambio de planes del personaje
Llamó a la compañía	0	1		Indicación de que se puso en contacto con la compañía
y reservó un vuelo	0	1		Indicación de que hizo una reserva
para la mañana siguiente	0	1		Se debe mencionar la mañana siguiente
			0   1	Indicación de que el personaje cambió su vuelo
<b>Puntuación de unidades:</b>				<b>Puntuación de temas:</b>

## TEXTOS II RECONOCIMIENTO

Texto A		Anotación		Puntos	
1	La mujer, ¿se llamaba Diana López?	Sí	<b>NO</b>	0	1
2	¿Se produjo la historia en Sevilla La Nueva?	<b>SI</b>	No	0	1
3	La mujer, ¿era cocinera?	<b>SI</b>	No	0	1
4	¿Trabajaba en un restaurante?	Sí	<b>NO</b>	0	1
5	¿Tenía cuatro hijos?	<b>SI</b>	No	0	1
6	Los niños, ¿eran adolescentes?	Sí	<b>NO</b>	0	1
7	El robo, ¿se produjo en la calle del Mercado?	Sí	<b>NO</b>	0	1
8	¿La mujer dijo que le habían robado dos días antes?	Sí	<b>NO</b>	0	1
9	¿Denunció el robo en la comisaría?	<b>SI</b>	No	0	1
10	¿Le robaron frente al número 75 de la calle?	Sí	<b>NO</b>	0	1
11	¿Había estado la familia sin comer durante cuatro días?	Sí	<b>NO</b>	0	1
12	¿Habían pagado el alquiler?	Sí	<b>NO</b>	0	1
13	¿Detuvo la policía al ladrón?	Sí	<b>NO</b>	0	1
14	¿Se conmovió la policía con la historia de la mujer?	<b>SI</b>	No	0	1
15	¿Organizó la policía una colecta?	<b>SI</b>	No	0	1
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>					

Texto B		Anotación		Puntos	
1	El hombre, ¿se llamaba Juan Francisco Rodríguez?	Sí	No	0	1
2	¿Era sábado por la tarde?	SI	<b>No</b>	0	1
3	¿Eran las 8?	<b>Sí</b>	No	0	1
4	¿Estaba Juan preparándose para viajar?	<b>Sí</b>	No	0	1
5	¿Estaba escuchando la radio?	<b>Sí</b>	No	0	1
6	¿Había alguna noticia interesante?	<b>Sí</b>	No	0	1
7	¿El accidente se produjo en otra ciudad?	Sí	<b>No</b>	0	1
8	¿Ocurrió en la pista número 3?	Sí	<b>No</b>	0	1
9	¿Se habían producido víctimas?	Sí	<b>No</b>	0	1
10	¿Necesitaron atención 15 personas?	<b>Sí</b>	No	0	1
11	¿Provocó el accidente entre 6 y 7 horas de retraso?	Sí	<b>No</b>	0	1
12	¿Hubo retrasos en los vuelos nacionales?	Sí	<b>No</b>	0	1
13	¿Aplazó Juan su viaje?	<b>Sí</b>	<b>No</b>	0	1
14	¿Llamó Juan a la compañía?	<b>Sí</b>	No	0	1
15	El nuevo vuelo, ¿era a la tarde siguiente?	Sí	<b>No</b>	0	1
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>					

**CORRECCIÓN TEXTOS I**

<b>Cálculo de la Puntuación Total para el 1º Recuerdo</b>		
<b>Puntuación de Unidades Texto A (máxima 25)</b>	<b>Puntuación de Unidades Texto B 1<sup>er</sup> recuerdo (máxima 25)</b>	<b>Puntuación Total 1<sup>er</sup> Recuerdo (máxima 50)</b>
+		=

<b>Puntuación Total de Recuerdo (máxima 75)</b> Suma las puntuaciones de unidades de los tres textos	
<b>Puntuación Total de los Temas (máxima 21)</b> Suma las puntuaciones de temas de los tres textos	

<b>Cálculo de la Pendiente de Aprendizaje</b>		
<b>Puntuación de Unidades Texto B 2º recuerdo (máxima 25)</b>	<b>Puntuación de Unidades Texto B 1<sup>er</sup> recuerdo (máxima 25)</b>	<b>Pendiente de Aprendizaje (entre -25 y +25)</b>
	-	=

**TEXTOS II**

<b>Puntuación Total de Recuerdo (máxima 50)</b> Suma las puntuaciones de unidades de los textos A y B	
<b>Puntuación Total de los Temas (máxima 14)</b> Suma las puntuaciones de temas de los textos A y B	

<b>Punt. Total Reconocimiento (máxima 30)</b>	
---	--

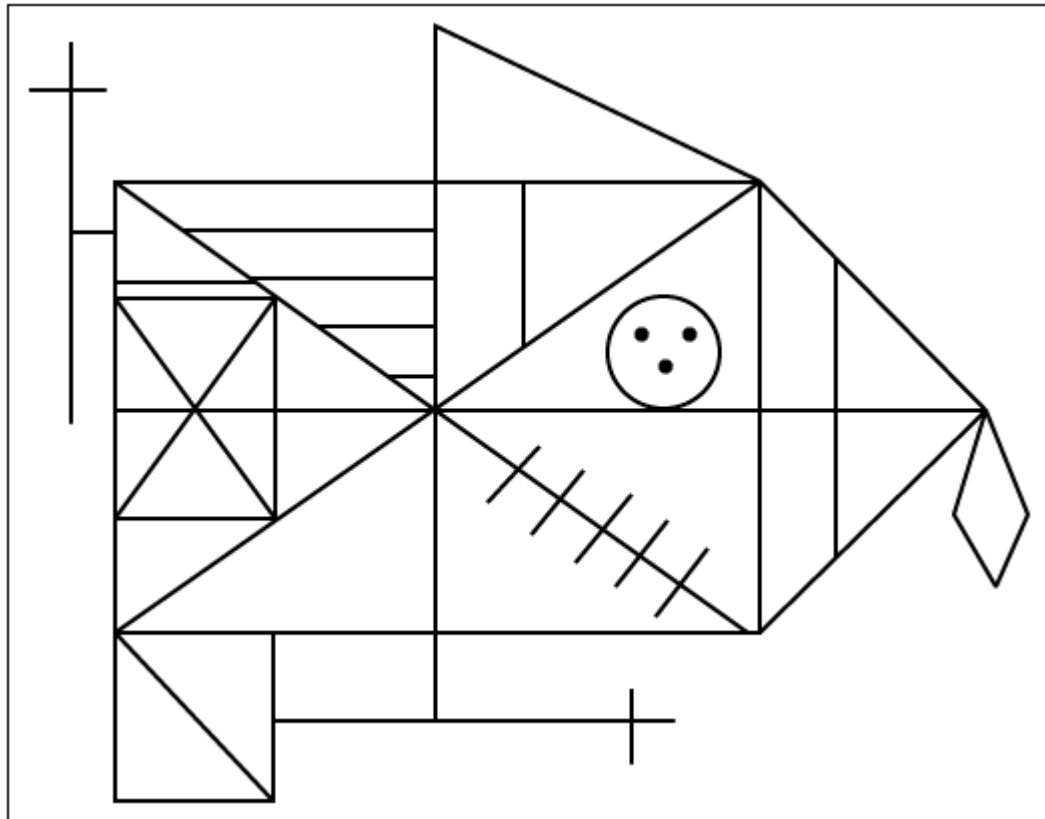
<b>Cálculo del Porcentaje de Retención</b>		
<b>Punt. Total de Recuerdo Textos II (máxima 50)</b>	<b>Punt. Unidades del Texto A de Textos I + Punt. Unidades del Texto B 2º Recuerdo (máxima 50)</b>	<b>Porcentaje de Retención (0 a 100%)</b>
:	<b>X100</b>	=

**DENOMINACIÓN DE BOSTON (ABREVIADA)**

	Item	Respuesta	Punt	Segundo Latencia	Pista semántica	Pista fonémica	Código error
1	Casa (Un tipo de edificio)						
2	Peine (se usa para peinar).						
3	Cepillo de dientes (se usa para la boca).						
4	Pulpo (un animal de mar)						
5	Banco( se usa para sentarse)						
6	Volcán ( un tipo de montaña).						
7	Canoa (se usa en el agua)						
8	Castor (un animal)						
9	Cactus (algo que crece)						
10	Hamaca (es para tumbarse)						
11	Estetoscopio (lo usan médicos y enfermeras).						
12	Unicornio (animal mitológico)						
13	Trípode ( lo usan los fotógrafos)						
14	Esfinge (se encuentra en Egipto)						
15	Paleta (lo usan los artistas)						



**FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERREIH**



## Derogatis Symptom Checklist (SCL-90-R)

(Derogatis, 1983)

**INSTRUCCIONES:** A continuación encontrará una lista de problemas y situaciones con los que la gente suele encontrarse. Por favor, léalas con cuidado y seleccione uno de los números descriptores que explique mejor hasta qué punto se ha sentido afectado por cada uno de esos problemas durante la última semana, incluido hoy. Ponga el número correspondiente en la casilla de la derecha de cada pregunta.

*Ejemplo:* Hasta qué punto se ha visto afectado por dolores en el cuerpo .....

**Descriptores:** 0 = nada. 1 = un poco. 2 = moderadamente. 3 = Bastante. 4 = Mucho.

1. Dolores de cabeza	<input type="checkbox"/>	23. Asustarse súbitamente sin razón	<input type="checkbox"/>
2. Nerviosismo o agitación interior	<input type="checkbox"/>	24. Explosiones de mal genio que no puede controlar	<input type="checkbox"/>
3. Ser incapaz de quitarse de la cabeza pensamientos o ideas indeseados	<input type="checkbox"/>	25. Sentir miedo de salir solo/a de casa	<input type="checkbox"/>
4. Desmayos o mareos	<input type="checkbox"/>	26. Culparse a sí mismo/a de cosas	<input type="checkbox"/>
5. Pérdida de interés o placer sexual	<input type="checkbox"/>	27. Dolores en la parte baja de la espalda	<input type="checkbox"/>
6. Sentirse crítico/a hacia los demás	<input type="checkbox"/>	28. Sentirse bloqueado/a o incapaz de dar las cosas por acabadas	<input type="checkbox"/>
7. La idea de que alguien puede controlar sus pensamientos	<input type="checkbox"/>	29. Sentirse solo/a	<input type="checkbox"/>
8. Sentir que los demás son los culpables de muchos de sus problemas	<input type="checkbox"/>	30. Sentirse melancólico/a o triste	<input type="checkbox"/>
9. Dificultad para recordar cosas	<input type="checkbox"/>	31. Preocuparse demasiado o dar vueltas continuamente sobre las cosas	<input type="checkbox"/>
10. Preocupación por el desorden y la dejadez	<input type="checkbox"/>	32. Desinterés por las cosas	<input type="checkbox"/>
11. Sentirse fácilmente enfadado/a o irritado/a	<input type="checkbox"/>	33. Sentirse temeroso/a	<input type="checkbox"/>
12. Dolores en el pecho o en el corazón	<input type="checkbox"/>	34. Sus sentimientos son heridos fácilmente	<input type="checkbox"/>
13. Sentir miedo en los espacios abiertos o en las calles	<input type="checkbox"/>	35. Pensar que otras personas conocen sus pensamientos íntimos	<input type="checkbox"/>
14. Sentirse con poca energía o decaído/a	<input type="checkbox"/>	36. Sentir que los demás no le entienden o son poco comprensivos con Usted	<input type="checkbox"/>
15. Pensamientos de poner fin a su vida	<input type="checkbox"/>	37. Encontrar que la gente es poco amistosa o que usted les desagrada	<input type="checkbox"/>
16. Oír voces que otra gente no oye	<input type="checkbox"/>	38. Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro/a de que están bien hechas	<input type="checkbox"/>
17. Temblores	<input type="checkbox"/>	39. Palpitaciones o aceleración ritmo cardíaco	<input type="checkbox"/>
18. Creer que no se puede confiar en nadie	<input type="checkbox"/>	40. Náuseas o indisposiciones de estómago	<input type="checkbox"/>
19. Poca apetito	<input type="checkbox"/>	41. Sentirse inferior a los demás	<input type="checkbox"/>
20. Llorar con facilidad	<input type="checkbox"/>	42. Dolores musculares	<input type="checkbox"/>
21. Sentirse tímido/a o incómodo/a con el sexo opuesto	<input type="checkbox"/>		
22. Sentimientos de estar atrapado/a	<input type="checkbox"/>		

43. Sentirse observado/a o que hablan de Usted	<input type="checkbox"/>	70. Sentirse incómodo cuando hay mucha gente, como por ejemplo al ir de compras o al cine	<input type="checkbox"/>
44. Dificultad en conseguir conciliar el sueño	<input type="checkbox"/>	71. Sentir que todo le representa un esfuerzo	<input type="checkbox"/>
45. Tener que revisar o volver a comprobar lo que hace	<input type="checkbox"/>	72. Momentos de terror y pánico	<input type="checkbox"/>
46. Dificultad para tomar decisiones	<input type="checkbox"/>	73. Sentirse incómodo/a al comer o beber en público	<input type="checkbox"/>
47. Sentir miedo de viajar en autobús, metro o tren	<input type="checkbox"/>	74. Involucrarse frecuentemente en discusiones	<input type="checkbox"/>
48. Dificultad para respirar	<input type="checkbox"/>	75. Sentirse nervioso/a cuando le dejan solo/a	<input type="checkbox"/>
49. Sensaciones intermitentes de calor y frío	<input type="checkbox"/>	76. Pensar que los demás no valoran sus logros	<input type="checkbox"/>
50. Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le asustan	<input type="checkbox"/>	77. Sentirse solo/a, incluso cuando está con gente	<input type="checkbox"/>
51. Quedarse con la mente en blanco	<input type="checkbox"/>	78. Sentirse tan intranquilo/a que no puede estarse quieto/a	<input type="checkbox"/>
52. Sensaciones de adormecimiento o de hormigueo en algunas partes de su cuerpo	<input type="checkbox"/>	79. Sentimientos de inutilidad	<input type="checkbox"/>
53. Sentir un nudo en la garganta	<input type="checkbox"/>	80. La sensación de que algo malo le va a ocurrir	<input type="checkbox"/>
54. Sentirse desesperanzado/a sobre el futuro	<input type="checkbox"/>	81. Gritar o tirar cosas	<input type="checkbox"/>
55. Dificultad para concentrarse	<input type="checkbox"/>	82. Sentir miedo de desmayarse en público	<input type="checkbox"/>
56. Debilidad en algunas partes de su cuerpo	<input type="checkbox"/>	83. Pensar que la gente se aprovechará de Usted si se lo permite	<input type="checkbox"/>
57. Sentirse tenso/a y con los nervios de punta	<input type="checkbox"/>	84. Tener pensamientos sexuales que le preocupan mucho	<input type="checkbox"/>
58. Sensación de pesadez en sus brazos o piernas	<input type="checkbox"/>	85. La idea de que debería ser castigado/a por sus pecados	<input type="checkbox"/>
59. Pensamientos sobre la muerte o de morir	<input type="checkbox"/>	86. Pensamientos e imágenes amenazadores	<input type="checkbox"/>
60. Comer en exceso	<input type="checkbox"/>	87. La idea de que algo grave pasa en su cuerpo	<input type="checkbox"/>
61. Sentirse incómodo/a cuando la gente le mira o habla de Usted	<input type="checkbox"/>	88. No sentirse nunca cercano/a o compenetrado/a con otra persona	<input type="checkbox"/>
62. Tener pensamientos que no son suyos	<input type="checkbox"/>	89. Sentimientos de culpa	<input type="checkbox"/>
63. Tener fuertes deseos de pegar, herir o dañar a alguien	<input type="checkbox"/>	90. La idea de que algo funciona mal en su mente	<input type="checkbox"/>
64. Despertarse muy temprano por la mañana	<input type="checkbox"/>		
65. Tener que repetir las mismas acciones, por ejemplo, tocar, contar o lavarse	<input type="checkbox"/>		
66. Dormir de manera inquieta o desvelarse fácilmente	<input type="checkbox"/>		
67. Tener fuertes deseos de romper o destrozarse cosas	<input type="checkbox"/>		
68. Tener pensamientos o creencias que otros no comparten	<input type="checkbox"/>		
69. Sentirse muy cohibido ante los demás	<input type="checkbox"/>		

## Subescala para la “novelty or sensation seeking” del “Temperament and Character Inventory-Revised” (TCI-R)

En este cuestionario encontrará una serie de frases que la gente utiliza normalmente para describir sus actitudes, opiniones, intereses u otros sentimientos personales. Intente describir cómo actúa y se siente “habitualmente”, y no tan sólo cómo se siente o actúa en este momento. Ponga un número de 1 a 5 en el espacio entre el número y la frase según las siguientes referencias:

- 
- 1.-  A menudo hago cosas nuevas simplemente por diversión o emoción, aunque la mayoría de la gente piense que es una pérdida de tiempo.
  - 2.-  Con frecuencia, hago cosas en función de cómo me siento en ese momento, sin pensar en cómo se han hecho en el pasado.
  - 3.-  Soy más reservado y me controlo más que la mayoría de la gente.
  - 4.-  Con frecuencia, me gasto el dinero hasta quedarme sin nada, o me endeudo por pedir demasiados créditos.
  - 5.-  Me gusta que la gente pueda hacer lo que quiera, sin reglas estrictas ni normas.
  - 6.-  Suelo pensar en todos los detalles antes de tomar una decisión.
  - 7.-  Por lo general, consigo que la gente me crea, incluso cuando sé que estoy exagerando o diciendo cosas que no son ciertas.
  - 8.-  Tengo reputación de ser una persona muy práctica, que no se deja llevar por las emociones.
  - 9.-  Prefiero gastar dinero que ahorrarlo.
  - 10.-  Por lo general, necesito muy buenas razones para cambiar mi manera habitual de hacer las cosas.
  - 11.-  Suelo guiarme por mi intuición, corazonadas o instintos, sin considerar bien todos los detalles.
  - 12.-  Por lo general, insisto en que las cosas se hagan de una forma ordenada y meticulosa, aún cuando los demás piensen que no es importante.
  - 13.-  Me gusta tomar decisiones rápidas, de forma que pueda ponerme cuanto antes a hacer lo que tenga que hacer.
  - 14.-  Me gusta explorar nuevas maneras de hacer las cosas.
  - 15.-  Disfruto más ahorrando, que gastandome el dinero en ocio o diversión.
  - 16.-  Cuando creo que no me van a pillar, suelo desobedecer reglas y leyes.
  - 17.-  Cuando nada nuevo sucede, suelo empezar a buscar algo que me resulte excitante o novedoso.
  - 18.-  Me gusta pensar las cosas durante mucho tiempo, antes de tomar una decisión.
  - 19.-  Por lo general, soy hábil deformando o exagerando la realidad a la hora de contar una historia divertida o gastar una broma a alguien.
  - 20.-  Se me da mejor ahorrar que a la mayoría de la gente.
  - 21.-  Soy más lento, que la mayoría de la gente, en entusiasmarme por ideas y actividades nuevas.
  - 22.-  Probablemente, podría conseguir más cosas de las que logro, pero no veo la necesidad de exigirme más allá de lo estrictamente necesario
  - 23.-  Alguna gente, piensa que soy demasiado tacaño o mirado con el dinero.
  - 24.-  Cuando me pillan haciendo algo mal, no soy muy bueno para salir del atolladero.
  - 25.-  En las conversaciones, suelo ser mejor escuchando que hablando.
  - 26.-  Me cuesta mucho mentir, aunque lo tenga que hacer para no herir los sentimientos de otros.
  - 27.-  Me cuesta disfrutar gastándome el dinero en mí mismo, aunque tenga mucho ahorrado.
  - 28.-  Me gusta más estar en casa que viajar o explorar nuevos lugares.
  - 29.-  Me gusta leer antes todo lo que tengo que firmar.
  - 30.-  Odio tomar decisiones solamente basadas en mi primera impresión
  - 31.-  Odio cambiar mi manera de hacer las cosas, aunque me digan que hay formas nuevas y mejores de hacerlas.
  - 32.-  Me gusta prestar atención a los detalles, en todo aquello que hago.
  - 33.-  Debido a que suelo gastar de forma impulsiva mucho dinero, me cuesta ahorrar, incluso, para cosas especiales como unas vacaciones.
  - 34.-  Me divierte comprarme cosas.
  - 35.-  Aunque los demás me pidan que tome una decisión rápida, casi siempre, pienso en todos los hechos detenidamente antes de tomarla.

**1= Falso. 2= Probablemente falso. 3= Ni falso no cierto. 4= Probablemente cierto .5= Cierto**

**TEST GROOVED PEGBOARD****TRIAL 1 Mano Dominante:**

1. Tiempo empleado: \_\_\_\_\_ segundos

2. N° Total de "Drops": \_\_\_\_\_

3. N° de clavijas correctas: \_\_\_\_\_

TOTAL SCORE (1+2+3): \_\_\_\_\_

**TRIAL 1 Mano No Dominante:**

1. Tiempo empleado: \_\_\_\_\_ segundos

2. N° Total de "Drops": \_\_\_\_\_

3. N° de clavijas correctas: \_\_\_\_\_

TOTAL SCORE (1+2+3): \_\_\_\_\_

**TRIAL 2 Mano Dominante:**

1. Tiempo empleado: \_\_\_\_\_ segundos

2. N° Total de "Drops": \_\_\_\_\_

3. N° de clavijas correctas: \_\_\_\_\_

TOTAL SCORE (1+2+3): \_\_\_\_\_

**TRIAL 2 Mano No Dominante:**

1. Tiempo empleado: \_\_\_\_\_ segundos

2. N° Total de "Drops": \_\_\_\_\_

3. N° de clavijas correctas: \_\_\_\_\_

TOTAL SCORE (1+2+3): \_\_\_\_\_

**WPS TAPPING TEST****TRIAL 1 Mano Dominante:**

Number of Taps: \_\_\_\_\_

**Mano No Dominante:**

Number of Taps: \_\_\_\_\_

**TRIAL 2 Mano Dominante:**

Number of Taps: \_\_\_\_\_

**Mano No Dominante:**

Number of Taps: \_\_\_\_\_

**TAPPING ALTERNANTE****TRIAL 1 Mano Dominante:**

Tiempo empleado: \_\_\_\_\_segundos

**Mano No Dominante:**

Tiempo empleado: \_\_\_\_\_segundos

**TRIAL 2 Mano Dominante:**

Tiempo empleado: \_\_\_\_\_segundos

**Mano No Dominante:**

Tiempo empleado: \_\_\_\_\_segundos

**TEST UP AND GO****TRIAL 1:** \_\_\_\_\_segundos; Número de pasos: \_\_\_\_\_**TRIAL 2:** \_\_\_\_\_segundos; Número de pasos: \_\_\_\_\_