



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Capacidad predictiva de la escala global MoCA y MoCA-MIS sobre la progresión a demencia en la enfermedad de Parkinson

Predictive value of the global MoCA scale and MoCA-MIS for dementia progression in Parkinson's disease

Autor/es

Óscar Vicente Obón

Director/es

Juan Marín Lahoz

Titulación del autor

Medicina

FACULTAD DE MEDICINA

2025

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	4
2. HIPÓTESIS	11
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivo principal.....	12
3.2. Objetivos secundarios.....	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.1. Diseño del estudio.....	12
4.2. Plan de trabajo.....	12
4.3. Población de estudio. Muestra.....	12
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
4.5. Recogida de datos.....	13
4.6. Variables.....	14
4.7. Análisis de datos.....	15
4.8. Declaración bioética.....	16
5. RESULTADOS	16
5.1. Descripción de la muestra en el momento basal.....	16
5.2. Correlación entre la cognición basal y la funcionalidad a lo largo del seguimiento..	18
5.3. Valor predictivo de la cognición basal sobre la capacidad funcional a lo largo del tiempo: un enfoque basado en supervivencia.....	19
4. DISCUSIÓN	21
5. CONCLUSIONES	26
6. BIBLIOGRAFÍA	27
7. ANEXOS	31
7.1. ANEXO 1: ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.....	31
7.2. ANEXO 2: DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: Normalidad, representación gráfica	33
7.3. ANEXO 3: MODELOS LINEALES MIXTOS.....	36
7.4. ANEXO 4: MODELOS DE COX.....	40
7.5. ANEXO 5: DICTAMEN DEL CEICA.....	41

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP), más allá de su clínica motora, es una enfermedad que a menudo se asocia a deterioro cognitivo que puede conducir a una pérdida de funcionalidad y, finalmente, demencia. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor predictivo de dos herramientas cognitivas (la MoCA -como evaluación cognitiva global- y la MoCA-MIS -índice de memoria-) sobre el desarrollo de deterioro funcional y/o demencia medido mediante la escala PD-CFRS.

Métodos: Se siguió a 229 pacientes sin demencia en su momento de inclusión a la cohorte, con un seguimiento máximo de 3 años, un seguimiento acumulado de 373,75 personas-año y una mediana de 1,34 años. Se aplicaron modelos de Cox para estudiar la asociación entre cognición basal y progresión funcional cognitiva.

Resultados: Ambas escalas se correlacionan significativamente con la funcionalidad en el momento basal y a lo largo del seguimiento, aunque la MoCA-Total tuvo un comportamiento predictivo superior (HR = 0,89, $p < 0,001$) frente a la MoCA-MIS (HR = 0,91, $p = 0,0187$). Las curvas de Kaplan-Meier por terciles reforzaron estos hallazgos: la MoCA-Total mostró una progresión más escalonada en relación a la progresión a demencia medida por un corte >6 , mientras que la MoCA-MIS mostró un patrón más dicotómico centrado en su tercil inferior (≤ 7).

Conclusiones: A pesar de que inicialmente se hipotetizó una mayor capacidad predictiva de MoCA-MIS (al reflejar déficits subcorticales relacionados con progresión rápida) los resultados sugieren que la MoCA-Total es una herramienta más robusta para predecir deterioro cognitivo-funcional en EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; Deterioro cognitivo; Demencia; Escalas cognitivas; Funcionalidad

2.ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD), beyond its motor symptoms, is often associated with cognitive decline, which can lead to loss of functionality and, ultimately, dementia. The objective of this study was to assess the predictive value of two cognitive tools (MoCA -as a measure of global cognition- and MoCA-MIS -memory index score-) in the development of functional impairment and/or dementia, measured using the PD-CFRS scale.

Methods: A total of 229 patients without dementia at baseline were followed for up to 3 years, accumulating 373.75 person-years of observation, with a median follow-up of 1.34 years. Cox proportional hazards models were applied to examine the association between baseline cognition and cognitive-functional progression.

Results: Results showed that both scales were significantly associated with functionality at baseline and throughout follow-up, although MoCA-Total demonstrated superior predictive performance (HR = 0,89, $p < 0,001$) compared to MoCA-MIS (HR = 0,91, $p = 0,0187$). Kaplan-Meier curves by tertiles supported these findings: MoCA-Total exhibited a more gradual progression toward dementia (defined as PD-CFRS > 6), while MoCA-MIS showed a more dichotomous pattern concentrated in the lowest tertile (≤ 7).

Conclusions: Although it was initially hypothesized that MoCA-MIS would be a stronger predictor (reflecting subcortical deficits typically associated with rapid progression) the results suggest that MoCA-Total is a more robust tool for predicting cognitive-functional deterioration in PD.

Keywords: Parkinson Disease; Cognitive Dysfunction; Dementia; Neuropsychological Tests; Activities of Daily Living

3.INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer.¹ En 2015 se estimó su prevalencia en 6,2 millones de personas, cifras alarmantes desde el punto de vista de la Salud Pública teniendo en cuenta que suponen un aumento del 118% en comparación con la prevalencia estimada en 1990 y que se esperan cifras globales de entre 12 y 17 millones de personas afectadas para 2040.² Afecta a un 1% de la población mayor de 65 años y su incidencia aumenta con la edad, aunque también pueden verse afectadas personas menores a 50-55 años (“*early-onset PD*”).^{1,3} Es más común en hombres (ratio de 1,4:1). Su etiología es desconocida y multifactorial: el factor de riesgo más importante es la edad, pero se han descrito factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales se encuentran la exposición a químicos industriales y agentes contaminantes (pesticidas, metales, disolventes...). En contrapartida, el tabaco y la cafeína parecen ejercer un papel protector.^{3,4}

La EP es el tipo más común de parkinsonismo, siendo otros parkinsonismos: la atrofia multisistémica (AMS), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal, el parkinsonismo inducido por fármacos y el parkinsonismo vascular. El diagnóstico de EP es clínico y requiere la presencia de parkinsonismo, definido como bradicinesia con temblor en reposo, rigidez o ambas. Estos tres síntomas motores, unidos a la inestabilidad postural, conforman los cuatro síntomas cardinales de la EP, que, aunque clásicamente han definido la enfermedad, no son las únicas manifestaciones de la misma.³ De hecho, los síntomas no motores son altamente prevalentes en la fase prodrómica y pueden preceder a los síntomas motores hasta 20 años antes.¹ En la Tabla 1 se enumeran los síntomas no motores de la enfermedad que, aunque ampliamente descritos en la literatura científica, no suelen ser manifestados por los pacientes en consulta de forma voluntaria, ya sea por vergüenza, porque la consulta se centra en los síntomas motores o porque desconocen que puedan estar relacionados con su enfermedad.³

No existe tratamiento curativo ni modificador de la evolución de la EP. No obstante, el tratamiento sintomático de los síntomas motores, basado en medicaciones dopaminérgicas, ha demostrado una alta efectividad. Entre estas medicaciones dopaminérgicas se encuentran la levodopa, los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de la MAO-B. Como efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos cabe destacar el trastorno de control de impulsos (adicción al juego, compras compulsivas, hipersexualidad, trastornos de conducta alimentaria o hobbismo) que, aunque a veces lleva a discontinuar el tratamiento, esto no siempre es posible por la aparición de síndrome de abstinencia (ansiedad, ataques de

pánico, irritabilidad, diaforesis...) Existen dos fenómenos importantes relacionados con el uso de terapia dopaminérgica: el “wearing off” y la aparición de discinesias. El fenómeno “wearing off” consiste en la recurrencia de los síntomas y discapacidad funcional en el momento inmediatamente anterior a la dosis de medicación (o de forma impredecible). Las discinesias se definen como movimientos involuntarios que suelen coincidir con las concentraciones pico de medicación. Ante wearing-off y discinesias que no responden a ajustes de medicación, se debe derivar al paciente a centros especializados que determinen su elegibilidad para terapias avanzadas como la estimulación cerebral profunda, la subtalantomía por ultrasonidos de alta intensidad o la infusión de levodopa-carbidopa enteral. También existen abordajes no farmacológicos (ejercicio físico, rehabilitación, terapia ocupacional, logopedia y otros) que han demostrado tener eficacia en el tratamiento de síntomas motores y no motores de la EP.³

Por otra parte, el abordaje terapéutico de los síntomas no motores (Tabla 1) es mayoritariamente no dopaminérgico, va orientado a cada uno de los síntomas no motores de forma individual y, aunque se esté desarrollando investigación al respecto, en ocasiones se basa en evidencia de efectividad en población general. Por último, los cuidados paliativos forman parte del tratamiento de la enfermedad y comprenden el tratamiento de síntomas motores y no motores insoportables, la planificación anticipada de cuidados, el asesoramiento al cuidador y la institucionalización.³

Síntoma o signo	Elementos clave
Pérdida de olfato	Hiposmia
Trastorno del sueño	Trastorno de la conducta de sueño REM, somnolencia diurna, insomnio de mantenimiento
Disfunción autonómica	Estreñimiento, retraso del vaciado gástrico, urgencia urinaria, poliuria, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, variabilidad de presión sanguínea
Alteraciones psiquiátricas	Depresión, ansiedad, apatía, psicosis, trastorno de control de impulsos
Deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo leve o demencia
Otros	Fatiga, hipofonía, sialorrea, disfagia

Tabla 1: Síntomas y signos no motores.³

Tradicionalmente, se ha estratificado la enfermedad según los síntomas motores, principalmente a través de la escala de Hoehn-Yahr, que divide a los pacientes en cinco estadios: 1) afectación unilateral sin repercusión funcional, 2) afectación bilateral sin alteración del equilibrio, 3) afectación bilateral con alteración del equilibrio y autonomía conservada, 4) incapacidad grave con capacidad de caminar o bipedestación sin ayuda, y 5) confinado en cama o silla si no tiene ayuda.^{3,5} No obstante, esta clasificación parece no ser suficiente dada la gran heterogeneidad existente en relación a la presentación de la enfermedad, velocidad de progresión, respuesta de los síntomas motores a la medicación dopaminérgica, pronóstico y mortalidad, por lo que se han propuesto tres subtipos que intentan unificar dichas variables: 1) leve de predominio motor, 2) intermedia, y 3) difusa maligna (Tabla 2). En base a dicha clasificación, el tiempo medio (desviación estándar) desde el diagnóstico de la enfermedad al primer escalón de progresión (caídas regulares, silla de ruedas, demencia o institucionalización) fue de 3.5 (3.2) años para el subtipo difuso maligno; 8.2 (5.3) años para el subtipo intermedio; y 14.3 (5.7) para el subtipo leve de predominio motor. En cuanto a la supervivencia media (desviación estándar) tras el diagnóstico, esta fue de 8.1 (5.4) años para el subtipo difuso maligno; 13.2 (6.7) años para el subtipo intermedio; y 20.2 (7.8) para el subtipo leve de predominio motor.^{3,6} Se ha observado que las causas de muerte en pacientes con EP son similares a las causas de muerte de la población general, incluso antes de alcanzar estadios avanzados de la enfermedad. Entre las causas de mortalidad relacionadas con la enfermedad, la más común es la neumonía por aspiración.³

La EP avanzada se caracteriza por la presencia, de forma aislada o agrupada -según indiquen enfermedad avanzada posible, probable o definitiva-, de diferentes síntomas entre los que se encuentran: discapacidad para las actividades de la vida diaria (ADVs), periodos en off y/o discinesias funcionalmente relevantes, congelación de la marcha, caídas frecuentes, DCL, demencia, apatía, alucinaciones, disfunción autonómica (hipotensión ortostática), somnolencia diurna excesiva, disfagia moderada-severa, disartria moderada-severa y evolución mayor a 10 años. A menudo los síntomas avanzados no se ven beneficiados por la terapia dopaminérgica porque se alteran otras vías o neurotransmisores diferentes.⁷

Subtipo y frecuencia estimada	Presentación de la enfermedad	Respuesta de los síntomas motores a medicación dopaminérgica	Progresión de la enfermedad
Leve de predominio motor (49-53%)	Joven al diagnóstico Síntomas motores leves	Buena	Lenta
Intermedia (35-39%)	Edad intermedia al diagnóstico Síntomas motores moderados Síntomas no motores moderados	Moderada-buena	Moderada
Difusa maligna (9-16%)	Edad al diagnóstico variable Trastorno de la conducta de sueño REM Deterioro cognitivo leve Hipotensión ortostática Síntomas motores severos Alteraciones de la marcha precoces	Resistente	Rápida

Tabla 2: Subtipos propuestos para estratificar la EP.^{3,6}

En los pacientes con EP, **el deterioro cognitivo es una comorbilidad común, heterogénea, progresiva e incapacitante**. En el espectro del deterioro cognitivo diferenciamos dos entidades: el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia, según exista o no afectación relevante en la funcionalidad y en el desempeño de las actividades de la vida diaria de forma autónoma. Se ha demostrado que los déficits cognitivos en pacientes con EP sin demencia son una constante en todos los estudios que han evaluado la progresión a demencia en EP. Los síntomas cognitivos más frecuentes desde estadios tempranos de la enfermedad son: dificultades para mantener la atención, “tip-of-the-tongue phenomenon” (déficits en la fluidez verbal semántica, no encontrar las palabras para expresarse), fallos en la evocación de eventos episódicos recientes y disfunción ejecutiva (multitarea, planificación de actividades, organización de la vida diaria -correspondencia, finanzas, etc-).⁸ Aunque estos déficits puedan no generar una afectación grave en la independencia funcional de los pacientes, a menudo tienen un efecto medible en la capacidad funcional de los mismos.⁹

La prevalencia de DCL por EP varía entre 9-67% (15-40% al diagnóstico y 20-57% a los 5 años del diagnóstico) y, aunque no sea una condición estable (puede revertir, mantenerse o empeorar a corto plazo), se considera un estadio pre-demencia que confiere un mayor riesgo de demencia a largo plazo.^{1,10} La Movement Disorder Society (MDS) establece que el DCL por EP consiste en un decaimiento insidioso de las habilidades cognitivas causado de forma primaria por la EP, sin que exista una interferencia significativa en la independencia funcional. Las pruebas recomendadas por la MDS para cuantificar y diagnosticar el deterioro cognitivo se dividen en dos niveles:

- Nivel 1: evaluación abreviada para establecer diagnóstico posible de DCL por EP mediante escalas globales validadas para EP o baterías de tests neuropsicológicos que comprendan menos de dos tests por dominio cognitivo o menos de cinco dominios cognitivos. En el caso de las baterías de tests neuropsicológicos, debe haber afectación en al menos dos pruebas. Este nivel diagnóstico no permite diferenciar subtipos. Entre las escalas globales validadas se encuentran el MoCA (Montreal Cognitive Assessment), el PD-CRS (Parkinson Disease Cognitive Rating Scale), el SCOPA-COG (Scales for Outcomes of Parkinson disease - Cognition) y el MDRS (Mattis Dementia Rating Score).
- Nivel 2: evaluación integral para establecer diagnóstico de DCL por EP y dividirlo en subtipos, con al menos dos tests de cada uno de los siguientes dominios cognitivos: 1) atención y memoria de trabajo, 2) funciones ejecutivas, 3) lenguaje, 4) memoria, y 5) funciones visuoespaciales. Requiere afectación en al menos dos tests, ya sea del mismo dominio (subtipo single domain o monodominio) o de varios (subtipo multiple domain o multidominio).¹¹

La prevalencia de demencia en EP (afectación funcional relevante) es del 31,3%, lo que supone un riesgo entre 4 y 6 veces mayor que en la población general ajustada a edad.^{12,13} No obstante, dada la mayor mortalidad en el grupo de pacientes con demencia, los estudios de prevalencia acumulada ofrecen datos más realistas.⁸ En el estudio de Sidney, la prevalencia acumulada aumentó del 28% a los 5 años de seguimiento al 83% a los 20 años de seguimiento.¹⁴ De manera análoga, en el estudio Stavanger, la prevalencia aumentó del 28% a los 10 años al 78% a los 17 años.¹⁵ De entre las variables que actúan como factores de riesgo para el desarrollo de demencia en EP, los más consistentes son presencia de alucinaciones visuales (factor de riesgo más importante), mayor edad (>60 años), menor nivel educacional, mayor severidad de los síntomas motores desde estadios tempranos, depresión, fenotipo de parkinsonismo de predominancia rígido-acinética, trastornos de la conducta del sueño REM y somnolencia diurna moderada-severa. También se han estudiado ciertos genes con el mayor riesgo de desarrollar demencia en EP, demostrándose

correlación en el caso del haplotipo H1 del gen MAPT, entre otros.^{8,16} De hecho, el genotipo MAPT H1 demostró ser el predictor independiente más importante de demencia en la cohorte CamPaIGN (OR 12,1). Si bien hasta los estudios postmortem no se puede descartar con certeza la posibilidad de que la demencia sea debida o influenciada por la coexistencia de Enfermedad de Alzheimer (EA), en la que fisiopatológicamente la proteína tau también juega un papel central, en la EA no existe relación directa con este haplotipo concreto.¹⁶ Otros estudios han desvelado otras diferencias entre la demencia por EP y la demencia por EA: en la EA los déficits de memoria, de la fluidez verbal semántica y del lenguaje se hacen patentes desde estadíos más precoces del deterioro cognitivo.⁸

Como ya se ha mencionado anteriormente, el deterioro cognitivo en la EP es una entidad altamente heterogénea, y para entenderla es fundamental recordar algunos aspectos fisiopatológicos relevantes. La EP ha sido tradicionalmente descrita como una enfermedad causada por la degeneración de neuronas dopaminérgicas nigroestriales y presencia de cuerpos de Lewy (α -sinucleína mal plegada) en las neuronas supervivientes. No obstante, en la actualidad es reconocida como una enfermedad multisistémica heterogénea, cuya neurodegeneración progresiva es secundaria a la fibrilación intracelular de α -sinucleína y otros hallazgos como enfermedad vascular, cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares y placas de amiloide, y en la que se ven afectadas diferentes redes neuronales y sistemas de neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina).^{17,18}

La cohorte CamPaIGN describió la existencia de dos síndromes de deterioro cognitivo en los pacientes con EP basándose, principalmente, en la diferencia entre la fluidez verbal semántica y fonológica. La fluidez verbal fonológica (palabras que comienzan por una determinada letra) es dependiente del lóbulo frontal, mientras que la fluidez verbal semántica (palabras de una determinada categoría) tiene, además, un componente dependiente del lóbulo temporal. Se objetivó que los déficits frontales (funciones de planificación y memoria) estaban influenciados por variaciones en la actividad de la COMT, se veían modulados por los niveles de dopamina cortical y no se relacionaban con desarrollo posterior de demencia.¹⁶ En un marco teórico ideal podría pensarse que esta alteración sería susceptible de mejora con terapia dopaminérgica, pero también es susceptible a sobredosificaciones y fenómeno de wearing off.^{18,19} En contrapartida, los déficits en fluidez verbal semántica y en el copiado de pentágonos, independientes del genotipo de la COMT, demostraron estar relacionados con desarrollo posterior de demencia.¹⁶ La disfunción cortical posterior (parietal, temporal, occipital) parece estar causada por denervación colinérgica (superior a la observada en Enfermedad de Alzheimer)^{20,21}, disminución del metabolismo en dichas áreas y acúmulo de cuerpos de

Lewy y otras alteraciones anatomopatológicas comunes a Enfermedad de Alzheimer (placas de amiloide y ovillos neurofibrilares).²²⁻²⁴ Aunque la denervación dopaminérgica no sea la principal causa directa de la demencia, la dopamina está intrínsecamente unida (anatómica, bioquímica y fisiológicamente) a la acetilcolina²⁵, y es posible que sea uno de los promotores de la degeneración cortical posterior.²⁶ En esta línea, la Hipótesis del Síndrome Dual (Imagen 1) describe la existencia de dos patrones de DCL con diferente pronóstico en cuanto a evolución a demencia por EP.¹⁸ La PD-CRS (Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale) es una escala cognitiva específica para EP que permite distinguir el componente frontosubcortical o frontoestriatal del cortical posterior; un estudio que aplicó dicha escala apreció que, mientras los pacientes no demenciados se diferenciaban de los controles y los EP cognitivamente intactos en la presencia de déficits frontoestriatales, los demenciados mostraban deterioro en tareas corticales posteriores (clock copying y confrontation naming). Así pues, este estudio describió la demencia en EP como la adición de disfunción cortical sobre déficits frontosubcorticales.²⁷

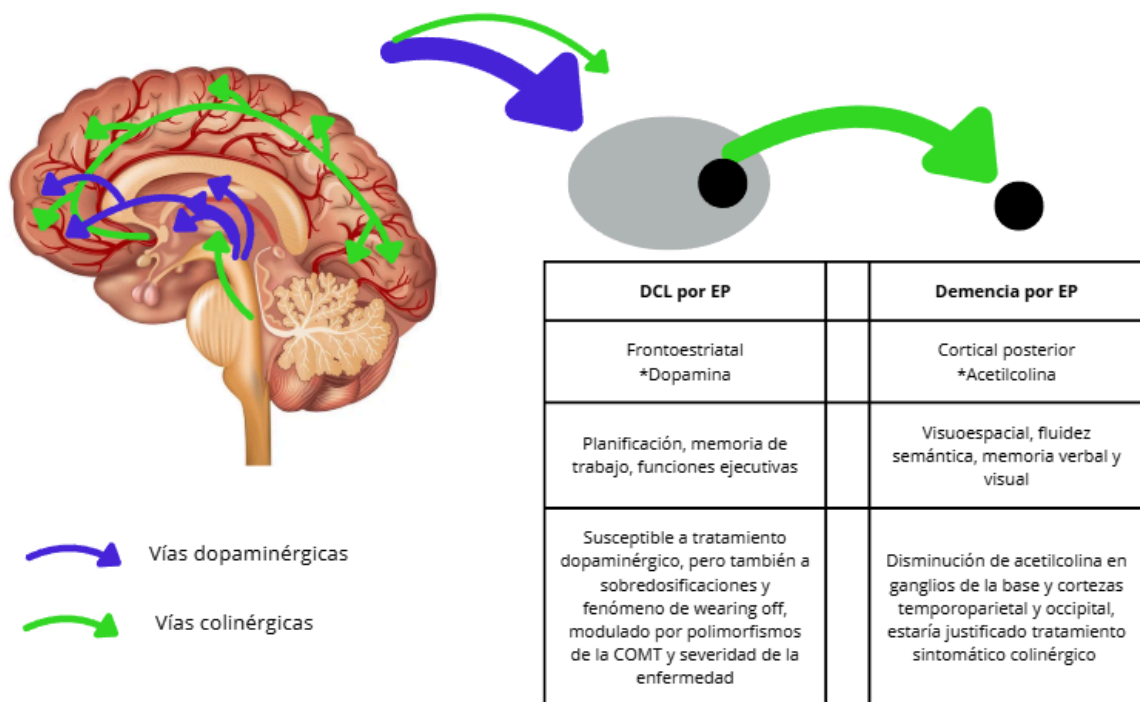


Figura 1: Hipótesis del Síndrome Dual. El fenotipo DCL por EP está relacionado con disfunción frontoestriatal y no respondería de forma óptima a terapia dopaminérgica;^{18,19} mientras que el fenotipo demencia por EP corresponde a disfunción cortical posterior y que, dada la disminución de la función de acetilcolina, es susceptible a terapia con inhibidores de la colinesterasa como tratamiento sintomático.^{8,18,20,26,28}

Las evaluaciones de Nivel 2 son capaces de detectar la afectación cortical posterior y, por tanto, en línea con su mayor y más rápida progresión a demencia, predecir con mayor exactitud la pérdida funcional que caracteriza el cambio de DCL a demencia.¹¹ Sin embargo, la versión 8 de la MoCA tendría el potencial para cambiar esto. La escala MoCA es una evaluación global de Nivel 1 validada para EP, con un punto de corte para screening de demencia por EP de 21/30 (sensibilidad -S- de 0,81, especificidad -E- de 0,95, valor predictivo positivo -VPP- de 0,87, y valor predictivo negativo -VPN- de 0,92) y de 26/30 (S=0,90, E=0,75, VPP=0,61, VPN=0,95) para screening de DCL por EP.^{11,29} Una de las principales limitaciones de la MoCA es que, al igual que el resto de evaluaciones globales, no es capaz de discernir entre fallos de memoria debidos a la afectación frontoestriatal y aquellos debidos a afectación hipocampal (cortical posterior).³⁰ La versión 8 de la MoCA incorpora el MIS (Memory Index Score), una puntuación adicional consistente en el recuerdo de palabras con pistas, no sumable a la puntuación total del test para que esta siga siendo comparable con otras versiones y no sea necesario revisar los puntos de corte, que, con un mínimo incremento en el tiempo de realización del test, permitiría evaluar la funcionalidad hipocampal. Puntuaciones bajas en el MoCA-MIS (<7/15) han demostrado ser válidas para predecir conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer en un periodo de 18 meses.³¹ La explicación de este fenómeno se basa en que el recuerdo con pistas parece estar relacionado con procesos de consolidación (hipocampales), mientras que el recuerdo libre está ligado a procesos de recuperación (frontales). A pesar de que todavía no existan estudios específicos que evalúen la validez del MoCA-MIS en EP, se ha apreciado correlación entre alteraciones en el recuerdo con pistas evaluado mediante el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), una prueba de nivel 2 análoga al MoCA-MIS, y degeneración hipocampal en pruebas de neuroimagen.^{32,33}

2.HIPÓTESIS

El déficit de memoria evaluado con la Memory Index Score de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA-MIS) se correlaciona en mayor medida con el riesgo de progresión a deterioro cognitivo funcionalmente relevante en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson que las alteraciones cognitivas globales medidas con la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA-total).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Evaluar si las puntuaciones basales en MoCA-Total y MoCA-MIS predicen el riesgo de desarrollar demencia a corto plazo, definida como una puntuación en PD-CFRS > 6, en pacientes con enfermedad de Parkinson seguidos longitudinalmente.

3.2. Objetivos secundarios

- Explorar las correlaciones en el momento basal entre las escalas cognitivas (MoCA-Total y MoCA-MIS) y la escala cognitivo-funcional (PD-CFRS), así como su relación con variables demográficas y clínicas como la edad, el nivel educativo, el tiempo de evolución y la escala de Hoehn y Yahr.
- Comparar el valor predictivo de MoCA-Total y MoCA-MIS mediante tasas de incidencia y análisis de supervivencia estratificados.
- Evaluar la relación entre las puntuaciones basales de MoCA-Total y MoCA-MIS y la evolución cognitivo-funcional longitudinal medida por PD-CFRS mediante modelos lineales mixtos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y prospectivo.

4.2. Plan de trabajo

Este estudio ha sido diseñado para ser realizado en un periodo de 7 meses, desde noviembre de 2024 hasta mayo de 2025. Durante este tiempo se realizó la revisión de bibliografía y se evaluó telefónicamente (por parte del estudiante) a 117 pacientes y de forma presencial (por parte del Dr. Marín) para, posteriormente, analizarlos junto al resto de observaciones de la base de datos de la cohorte y extraer conclusiones de los mismos. La coexistencia de 2 tipos de visitas se detalla más abajo.

4.3. Población de estudio. Muestra

El estudio va dirigido a pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y sin demencia que han sido reclutados, previo consentimiento informado, por diversos profesionales del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet (Sector Zaragoza II), sin tener en cuenta sexo, edad o tiempo de evolución.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con parkinsonismo clínicamente definido por bradicinesia con temblor en reposo y/o rigidez en los que la sospecha diagnóstica sea Enfermedad de Parkinson idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha o certeza de que la etiología del parkinsonismo es no degenerativa (entre las etiologías no degenerativas más frecuentes se encuentran: parkinsonismo farmacológico, parkinsonismo vascular e hidrocefalia normotensiva del adulto) - Presencia de rasgos atípicos que sugieran otros diagnósticos (Atrofia Multisistémica -AMS-, Parálisis Supranuclear Progresiva -PSP-, Degeneración Corticobasal -DCB-, Demencia con Cuerpos de Lewy). - Pacientes que cumplan criterios DSM-V de demencia de forma previa al inicio del estudio - Enfermedad sistémica no controlada - Situaciones que puedan dificultar la realización de las evaluaciones propuestas, incluyendo pero no limitado a: disminución importante de agudeza visual, hipoacusia grave y alteraciones psiquiátricas relevantes no tratadas. - Pacientes en los que, durante el seguimiento, el diagnóstico cambie de Enfermedad de Parkinson a otro.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

4.5. Recogida de datos

La población a estudio ha sido, como mínimo, objeto de las siguientes evaluaciones hasta el momento:

- Una visita basal presencial en la que se realiza una evaluación completa que incluye datos demográficos, tiempo de escolarización, tiempo de evolución desde el diagnóstico, medicación, MoCA-Total, MoCA-MIS y PD-CFRS.
- Una visita telefónica un año después de la visita basal, en la que se evalúa nuevamente la funcionalidad (PD-CFRS) y se actualiza la medicación.

Hay pacientes que fueron incluidos en la cohorte hace más tiempo, por lo que existe un grupo al que, además, se le han realizado:

- Una visita presencial a los dos años de la primera, en la que se repiten las evaluaciones de la basal.
- Una visita telefónica a los tres años de la visita basal, en la que se evalúa nuevamente la funcionalidad (PD-CFRS) y se actualiza la medicación.

Las visitas presenciales han sido llevadas a cabo en su totalidad por el Dr. Juan Marín, investigador principal de esta cohorte y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Los estudiantes (tanto en anteriores años como, en mi caso, durante el año actual) han realizado las evaluaciones telefónicas (primer y tercer año posterior a la visita basal). En dicha llamada, además de realizar el cuestionario de funcionalidad PD-CFRS, se actualiza la medicación (haciendo hincapié en la indicada para la patología del Parkinson, pero recogiendo igualmente la indicada para signos o síntomas que en principio son independientes de la enfermedad).

4.6. Variables

Las variables recogidas en el estudio pueden clasificarse según sean cualitativas o cuantitativas:

- Variables cualitativas:
 - Sexo: variable cualitativa, nominal, dicotómica, sociodemográfica.
 - Estadio Hoehn y Yahr: variable cualitativa, ordinal, de estudio.
- Variables cuantitativas:
 - Edad: variable cuantitativa, continua, sociodemográfica.
 - Tiempo de evolución desde el diagnóstico: variable cuantitativa, continua, de estudio.
 - Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas: variable cuantitativa, continua, de estudio.
 - Nivel educativo (años de estudios): variable cuantitativa, discreta, de estudio.
 - Puntuación MoCA: variable cuantitativa, discreta, de estudio. (Anexo 1)
 - Puntuación MoCA-MIS: variable cuantitativa, discreta, de estudio.
 - Puntuación PD-CFRS: variable cuantitativa, discreta, de estudio. (Anexo 2)

La puntuación PD-CFRS es la variable dependiente, mientras que el resto de variables son independientes.

La escala PD-CFRS (del inglés, Parkinson Disease-Cognitive Functional Rating Scale) es un cuestionario que consta de 12 preguntas y permite evaluar aspectos funcionales en actividades que, potencialmente, se ven afectadas en pacientes con deterioro cognitivo por EP, minimizando el impacto motor de la enfermedad (principal diferencia respecto a las escalas utilizadas para deterioro cognitivo por otras causas). El punto de corte >2 tiene una sensibilidad (S) de 0,84, especificidad (E) de 0,69, valor predictivo positivo (VPP) de 0,71 y valor predictivo negativo (VPN) de 0,83 en la detección de afectación funcional en DCL por EP. El punto de corte >3 tiene una S=0,7, E=0,91, VPP=0,87 y VPN=0,87 en la detección de afectación funcional en DCL por EP. El punto de corte >6 tiene una S=0,83, E=0,83, VPP=0,54 y VPN=0,95 en la detección de demencia por EP. Por otro lado, un aumento de 2 puntos a los 6 meses parece indicar un empeoramiento funcionalmente significativo.³⁴

4.7. Análisis de datos

Tras el período de recogida de datos, la base de datos fue exportada a R (Versión 4.4.1. R Foundation for Statistical Computing) y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión indicados previamente para obtener la muestra definitiva de pacientes sujetos de este estudio de entre el total de sujetos de la base. Dicha muestra se compone de 229 pacientes en el momento basal. Cabe tener en cuenta que, entre estos pacientes ha habido abandonos, exitus y, además, la inclusión a la cohorte se ha realizado de forma secuencial por lo que no todos los pacientes han alcanzado el mismo momento de seguimiento.

Para la descripción de la muestra, en primer lugar se analizó la normalidad de sus variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk y su representación visual en histogramas y “boxplots” (Anexo 2). Posteriormente, se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas para cada variable. Para las variables dicotómicas o cualitativas ordinales se han utilizado proporciones. Una vez descrita la muestra, se exploraron correlaciones entre las distintas variables mediante el test de Spearman, para comprobar si los datos de la cohorte eran congruentes con la literatura científica hasta el momento y orientar el análisis.

Para estudiar la relación entre las puntuaciones MoCA-Total y MoCA-MIS basales con la funcionalidad cognitiva (puntuación PD-CFRS) en el momento basal y a lo largo del seguimiento se plantearon 2 aproximaciones. Por un lado, se planteó el uso de modelos lineales de efectos mixtos, ya que:

1. Permiten abordar la estructura de covarianza de forma directa o, dicho de otro modo, permiten tener en cuenta la relación entre distintas observaciones de un mismo individuo en función de los datos reales.
2. Manejan mejor los datos faltantes, sin necesidad de excluir a pacientes completos si alguna de sus mediciones están ausentes.
3. Permiten que la variable dependiente sea cuantitativa.
4. Ofrecen una mayor precisión en las inferencias estadísticas que otras técnicas de análisis de datos, aumentando la potencia para estimar efectos reales.³⁵

Sin embargo se observó que los pacientes que alcanzaban puntuaciones elevadas de PD-CFRS (en rango de demencia) tenían un seguimiento heterogéneo después, lo que posiblemente se relacionaba con la misma variable dependiente, y esto podría suponer un sesgo. Así pues, finalmente se decidió utilizar modelos de supervivencia, que no se ven influidos por los problemas de seguimiento que se ocasionen después de llegar al outcome (demencia). Esta aproximación es más robusta y clínicamente relevante, aunque dicotomizar la variable dependiente no permite aprovechar toda la información que puede

aportar la escala PD-CFRS. Por ello, aunque estimamos que el análisis basado en la supervivencia a través de modelos de Cox y Kaplan-Meier es el diseño más correcto, hemos incluido los modelos lineales mixtos en el Anexo 3.

4.8. Declaración bioética

Este estudio ha sido diseñado y llevado a cabo siguiendo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y ha obtenido la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), título de proyecto V1.0 28/02/2022, garantizando el cumplimiento de los estándares éticos y legales aplicables.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la muestra en el momento basal

La muestra a estudio, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión sobre la base de datos original, consta de 229 pacientes en el momento de la visita basal. La muestra basal (Tabla 4) se compone mayoritariamente por hombres (65,5% hombres vs 34,49% mujeres), con una mediana de edad de 71 años y una evolución mediana de la enfermedad de 4,62 años. El 71,18% de los pacientes se encontraban en un estadio II de la escala motora Hoehn y Yahr, con una mediana de dosis diaria de levodopa de 300 mg y una mediana de dosis equivalente diaria de levodopa (LEDD) de 500 mg. El nivel educativo de los pacientes es de 10 años de mediana. Las variables cuantitativas se describen con mediana y rango intercuartílico por no seguir una distribución normal, en el Anexo 2 puede visualizarse la distribución de cada una de las variables.

El número de pacientes en cada momento del seguimiento (N) y la mediana de tiempo transcurrido en meses desde la visita basal (deltaT) están recogidos en la Tabla 5. El tiempo total de seguimiento acumulado fue de 373,75 personas-año, y la mediana de seguimiento fue de 1,34 años (RIC = 1,02-2,23).

En la Tabla 6, pueden apreciarse los diferentes coeficientes de correlación de Spearman entre las variables a estudio, las variables demográficas y la variable Hoehn y Yahr, así como sus correspondientes p-valor ajustados por permutaciones. Existe una correlación negativa moderada entre PD-CFRS y MoCA (ρ -0,47) y entre PD-CFRS y MoCA-MIS (ρ -0,34). También se observa que el PD-CFRS correlaciona de forma positiva y moderada con el tiempo de evolución y el estadio Hoehn y Yahr. Las variables cognitivas MoCA y MoCA-MIS, muestran correlación fuerte positiva entre ambas (ρ 0,7); moderada negativa con la edad y el estadio Hoehn y Yahr; y moderada positiva con el nivel educativo.

Variable	Mediana (rango intercuartílico)	Frecuencia (N= 229)	Porcentaje (%)
Sexo			
- Mujer		79	34.50
- Hombre		150	65.50
Edad (años)	71.09 (65.97-76.05)		
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas (años)	4.63 (2.03-8.38)		
Tiempo de evolución desde el diagnóstico (años)	3.36 (0.86-7.11)		
Escala Hoehn y Yahr			
- 0		1	0.44
- 1		37	16.16
- 2		163	71.18
- 3		23	10.04
- 4		5	2.18
- 5		0	0
Nivel de educación (años)	10 (8-15)		
Levodopa total (mg)	300 (150-500)		
LEDD (dosis equivalente diaria de levodopa, mg)	500 (300-790.34)		
MoCA	22 (19-25)		
MoCA-MIS	8 (6-11)		
PD-CFRS	2 (0-5)		

Tabla 4: Descripción de la muestra en la visita basal.

	N	Meses de seguimiento (mediana)	Q1 (meses)	Q3 (meses)
Basal	229	0	0	0
1 año telefónica	213	14,59	11,5	16,33
2 años	113	26,71	26,05	27,43
3 años telefónica	44	39,47	38,21	40,79

Tabla 5: Número de pacientes evaluados en cada visita y tiempo mediano transcurrido desde la visita basal.

	PD-CFRS		MoCA		MoCA-MIS		Edad		Educación		Evolución		Hoehn y Yahr	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
PD-CFRS			-0,47	<0,01	-0,34	<0,01	0,25	<0,01	-0,23	<0,01	0,31	<0,01	0,35	<0,01
MoCA	-0,47	<0,01			0,70	<0,01	-0,36	<0,01	0,41	<0,01	-0,1	0,14	-0,29	<0,01
MIS	-0,34	<0,01	0,70	<0,01			-0,20	<0,01	0,23	<0,01	-0,08	0,22	-0,22	<0,01
Edad	0,25	<0,01	-0,36	<0,01	-0,20	<0,01			-0,31	<0,01	-0,001	0,98	0,24	<0,01
Educ	-0,23	<0,01	0,41	<0,01	0,23	<0,01	-0,31	<0,01			0,03	0,6	-0,17	<0,01
Evol	0,31	<0,01	-0,1	0,15	-0,08	0,24	-0,001	0,99	0,03	<0,01			0,37	<0,01
H&Y	0,34	<0,01	-0,29	<0,01	-0,22	<0,01	0,24	<0,01	-0,17	<0,01	0,37	<0,01		

Tabla 6: Correlaciones entre variables en el momento basal. Se ha calculado el coeficiente “rho” de Spearman y su correspondiente p-valor. En negrita, rho > 0,3. En rojo, p-valor no significativos.

5.2. Correlación entre la cognición basal y la funcionalidad a lo largo del seguimiento

Se exploró la asociación entre las puntuaciones basales y de seguimiento de MoCA-Total y MoCA-MIS con la capacidad funcional medida mediante la escala PD-CFRS en diferentes momentos (basal, 1, 2 y 3 años). Las correlaciones se calcularon mediante el coeficiente de Spearman debido a la naturaleza ordinal y distribución no paramétrica de las variables.

Los resultados (Tabla 7) muestran que la puntuación basal de MoCA-Total se correlacionó negativamente con la capacidad funcional en todas las visitas, excepto a los 3 años. En la evaluación basal, la correlación fue moderada y significativa (rho = -0,47, p < 0,001), indicando que menores puntuaciones cognitivas se asociaron con mayor afectación cognitiva funcional. Esta asociación mantuvo una magnitud similar a 1 año y 2 años, pero perdió significancia estadística a los 3 años (rho = -0,27, p = 0,08), posiblemente debido a la reducción en el tamaño muestral y mayor variabilidad clínica. Por su parte, el MoCA-MIS mostró correlaciones más débiles y menos consistentes: en el momento basal, la correlación fue significativa aunque menor (rho = -0,34, p < 0,001) y disminuyó progresivamente durante el seguimiento, dejando de ser significativa a los 2 años (rho = -0,25, p < 0,009) y a los 3 años (rho = -0,05, p = 0,76).

		PD-CFRS			
		Basal (n = 229)	1 año (n = 213)	2 años (n = 113)	3 años (n = 44)
MoCA-Total basal	rho	-0.47	-0.42	-0.43	-0.2658577
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0.08
MoCA-MIS basal	rho	-0.34	-0.29	-0.25	-0.05
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,009	0.76

Tabla 7: Correlaciones entre las puntuaciones MoCA-Total y MoCA-MIS basales y las puntuaciones PD-CFRS correspondientes a cada momento del seguimiento. Se ha calculado el coeficiente “rho” de Spearman y su correspondiente p-valor.

5.3. Valor predictivo de la cognición basal sobre la capacidad funcional a lo largo del tiempo: un enfoque basado en supervivencia

Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ya que permite evaluar si las puntuaciones cognitivas basales se asocian con una mayor velocidad de progresión funcional, es decir, si aceleran la aparición de demencia (según el corte PD-CFRS >6).

Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales para evaluar la influencia de las puntuaciones cognitivas basales sobre el riesgo de demencia. Inicialmente se incluyeron la edad, el sexo, la evolución de la enfermedad y los años de educación basales. No obstante, la inclusión del nivel educativo no mejoró el ajuste de los modelos ni aportó significación estadística adicional. Por el contrario, degradó levemente el rendimiento predictivo y alteró la proporcionalidad de los riesgos en algunas covariables (edad).

Los modelos finales, ajustados por edad, sexo y evolución clínica (disponibles en el Anexo 4), mostraron que tanto MoCA-Total como MoCA-MIS son predictores funcionales significativos, si bien MoCA-Total presentó un ajuste superior (HR = 0,89, IC95%: 0,84-0,95, $p < 0,001$) frente a MoCA-MIS (HR = 0,91, IC95%: 0,83-0,98, $p = 0,0187$). Ambos modelos respetaron el supuesto de riesgos proporcionales y mostraron concordancias aceptables (0,678 y 0,648, respectivamente).

Con el propósito de una clara interpretación gráfica, nuevamente se dividió la muestra en terciles para cada una de las escalas cognitivas utilizadas como predictoras de demencia y se representó la progresión en curvas de Kaplan-Meier. La curva de Kaplan-Meier mostró una separación clara entre los terciles de MoCA-Total, con una progresión funcional más acelerada en los pacientes con peor puntuación basal. El análisis log-rank fue significativo ($p = 0,0006$), y las diferencias entre grupos fueron consistentes a lo largo del seguimiento. La curva de Kaplan-Meier por terciles de MoCA-MIS mostró una tendencia similar, aunque

con bandas de confianza más amplias y menor separación visual entre los terciles medio y alto (prácticamente solapados) respecto al tercil bajo. Aun así, el test log-rank también alcanzó significación ($p = 0,011$).

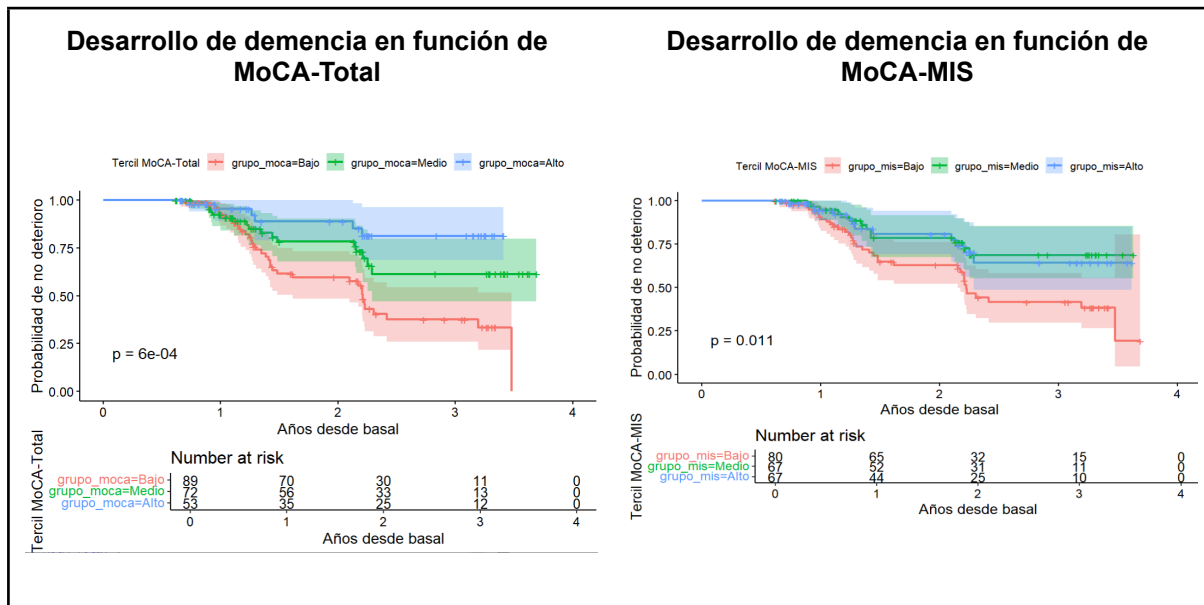


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de no progresar a demencia (PD-CFRS >6) según los terciles de MoCA-Total (arriba) y MoCA-MIS (abajo). Terciles de MoCA-Total: alto (≥ 25), medio (21-25), bajo (≤ 21). Terciles de MoCA-MIS: alto (≥ 10), medio (7-10), bajo (≤ 7).

Finalmente, se calcularon tasas de incidencia. La tasa global en toda la cohorte fue de 16,05 eventos por 100 personas-año. Las tasas de incidencia por terciles de MoCA-Total y MoCA-MIS se reflejan en las Tablas 8 y 9, respectivamente.

	Tasa de incidencia (100 personas/año)
Tercil alto (≥ 25)	6,25
Tercil medio (21-25)	12,9
Tercil bajo (≤ 21)	25,5

Tabla 8: Tasas de incidencia según terciles de MoCA-Total, medidas en 100 personas/año.

	Tasa de incidencia (100 personas/año)
Tercil alto (≥ 10)	10,9
Tercil medio (7-10)	10,8
Tercil bajo (≤ 7)	24,4

Tabla 9: Tasas de incidencia según terciles de MoCA-MIS, medidas en 100 personas/año

4. DISCUSIÓN

Este estudio analiza la relación entre las pruebas cognitivas y los problemas de funcionalidad relacionados con deterioro cognitivo. Además compara con la capacidad predictiva de la MoCA y de la MoCA-MIS con la finalidad de determinar cuál de las dos puntuaciones es más explicativa o determinante en el desarrollo posterior de deterioro funcional. Tanto la MoCA como la PD-CFRS son escalas validadas, fiables y recomendadas para fines clínicos y de investigación.

Nuestro estudio está compuesto por una muestra similar a otras cohortes españolas que han seguido a pacientes con Enfermedad de Parkinson. La Cohorte de nuestro hospital tiene un total de 229 pacientes, un número superior a la del Hospital Sant Pau de Barcelona (82 pacientes) e inferior a la cohorte COPPADIS (393 pacientes). Nuestra cohorte es consistente en cuanto al porcentaje de mujeres que incluye (37,80% en la cohorte del Hospital Sant Pau y 42,6% en la COPPADIS), el porcentaje de pacientes con un Hoehn y Yahr estadio 2 (73,2% en la cohorte del Hospital Sant Pau y 68,5% en la COPPADIS), dosis equivalente diaria de levodopa (588,23 mg en la cohorte del Hospital Sant Pau y 551,12 en la cohorte COPPADIS) y años de educación (12,2 en la cohorte del Hospital Sant Pau y 10,47 en la COPPADIS). Sin embargo, nuestra cohorte tuvo una mayor edad (mediana de 71,09, RIC 65,97 - 76,05) respecto a las cohortes del Hospital Sant Pau (media 66,72 años, desviación estándar -DE- 8,30) y la COPPADIS (media 61,61 años, DE 8,87); y una menor evolución desde el inicio de la enfermedad (mediana 4,63, RIC 2,03-8,38) que la cohorte del Hospital Sant Pau (media 5,70, DE 3,18) y la COPPADIS (media 6,23, DE 4,53).³⁶ Esta mayor edad en el momento de evaluación hace que la muestra del presente estudio sea más representativa de la población con EP, ya que el diagnóstico de EP antes de los 65 años es relativamente infrecuente y este tipo de estudios suelen sobrerrepresentar a población joven y con alto nivel educativo.

En nuestra cohorte se aprecian correlaciones esperables entre las variables de estudio y otras demográficas. La escala funcional PD-CFRS mostró una correlación moderada positiva con el tiempo de evolución, congruente con los resultados del estudio Sidney, en el que la prevalencia acumulada aumentó del 28% a los 5 años de seguimiento al 83% a los 20 años de seguimiento;¹⁴ y con el estudio Stavanger, en el que se demostró un aumento de la prevalencia del 28% a los 10 años al 78% a los 17 años.¹⁵ También mostró correlación con el estadio Hoehn y Yahr, congruente con la literatura científica, que afirma que una mayor severidad de los síntomas motores es factor de riesgo para el desarrollo de demencia,^{8,16} y una correlación moderada negativa con nuestras variables cognitivas de

estudio: la MoCA y la MoCA-MIS. La escala cognitiva global MoCA mostró una correlación fuerte positiva con la MoCA-MIS, una correlación moderada positiva con el nivel educativo^{29,37} y una correlación moderada negativa con la edad. Curiosamente, el apartado cognitivo de memoria guiada por pistas (MoCA-MIS) perdió fuerza de asociación en las correlaciones con edad y nivel educativo. Precisamente el nivel educativo fue una variable que no mejoró de forma significativa el ajuste de los modelos de Cox por lo que, ante su falta de asociación directa con la variante dependiente (la PD-CFRS) y para evitar colinealidad entre las escalas cognitivas y la educación, decidimos no incluirla en los mismos.

Una revisión de la literatura no permitió identificar ningún estudio en el que se aplicase la MoCA-MIS al estudio de la enfermedad de Parkinson. El principal estudio de esta escala es el de Julayanont et al (2014), que llevaron a cabo un estudio longitudinal con una muestra de 165 pacientes con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer y observaron que los pacientes con una puntuación en la MoCA <20/30 y una puntuación MoCA-MIS <7/15 tenía una tasa de conversión anual a enfermedad de Alzheimer del 60,3% respecto a los individuos con MoCA y MoCA-MIS superiores a esos cortes, que tuvieron una tasa de conversión anual del 35,2%; y los individuos con uno de los dos tests por debajo del corte, que mostraron una tasa de conversión anual del 49,7%. En dicho estudio, la progresión a demencia se comprobó mediante una entrevista semiestructurada basada en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.³¹

Tanto los modelos lineales mixtos como los modelos de Cox brindan una conclusión más o menos clara: peores puntuaciones en la MoCA-Total muestra una buena capacidad predictiva de empeoramiento en la funcionalidad y desarrollo de demencia, aunque esta última también tenga capacidad predictiva significativa. En este estudio cada punto adicional en MoCA se asoció con un 11% de reducción del riesgo de alcanzar demencia (HR = 0.89). En la línea de nuestros hallazgos, Kim et al. (2019) reportaron que cada punto menos en MoCA se asoció con un 30% de mayor riesgo de conversión a demencia (HR = 1.3).³⁸ En el intento de fijar puntos de corte clínicos para la MoCA y hacer los resultados más aplicables y fáciles de interpretar, Kim et al. (2019) describió en sus pacientes MoCA <25 una HR = 1,3 para la conversión a demencia,³⁸ mientras que Lawson et al. (2021) halló en su cohorte ICICLE-PD una HR = 5,7 en aquellos pacientes con MoCA-Total basal < 26.³⁹

Para los análisis estratificados de nuestro estudio, se optó por dividir la muestra en terciles según las puntuaciones basales en MoCA-Total y MoCA-MIS. Esta decisión respondió a la necesidad de adaptar los objetivos a nuestra cohorte de forma más individualizada y

realista, en lugar de intentar ajustarla a cortes clínicos preestablecidos que pudieran haber generado grupos descompensados o clínicamente irrelevantes. Así pues, el tercil superior de MoCA superó el corte clínico de deterioro cognitivo leve (pacientes con MoCA ≥ 25 puntos), mientras que el tercil inferior de MoCA-MIS correspondía de forma exacta con el corte clínico que Julayanont et al. (2014) vieron que tenían los pacientes que progresaron más rápidamente a demencia (pacientes con MoCA-MIS ≤ 7).³¹ Las curvas de Kaplan-Meier y las tasas de incidencia por terciles de nuestro estudio reforzaron y complementaron los hallazgos obtenidos mediante modelos de Cox. En el caso del MoCA-Total, se observó un gradiente progresivo tanto en la probabilidad de no desarrollar demencia como en las tasas de incidencia: los pacientes con puntuaciones bajas (≤ 21) presentaron una tasa de 25.5 eventos por cada 100 personas-año, frente a 12.9 en el grupo medio (21–25) y 6.25 en el grupo alto (≥ 25). Esta distribución sugiere una clara relación entre peor rendimiento cognitivo global basal y mayor riesgo funcional, siendo consistente con el patrón observado en la curva de supervivencia, donde el grupo de menor MoCA presenta un deterioro acelerado desde etapas tempranas. En contraste, aunque la MoCA-MIS también mostró tener capacidad discriminativa, su rendimiento fue menos progresivo: tanto los grupos medio (7-10) como alto (≥ 10) presentaron tasas similares (10,8 y 10,9 eventos por 100 personas-año, respectivamente), mientras que el grupo con MoCA-MIS bajo (≤ 7) mostró una tasa claramente superior (24.4). Este patrón más dicotomizado o binario sugiere que MoCA-MIS podría identificar un subgrupo de alto riesgo, pero con menor sensibilidad para distinguir progresión entre niveles intermedios y altos, posiblemente debido a su naturaleza más enfocada a un solo dominio cognitivo (memoria). Es posible que el carácter más progresivo de la MoCA-Total en la predicción de deterioro funcional respecto al carácter más dicotómico o acentuado de la MoCA-MIS en torno a un punto concreto haya sido determinante en el peor ajuste de los modelos lineales mixtos y los modelos de Cox en detrimento la MoCA-MIS.

De acuerdo con nuestra hipótesis, la puntuación MoCA-MIS debería haber sido más predictiva del deterioro funcional clínicamente relevante y/o de la progresión a demencia, al representar déficits mnésicos de probable origen subcortical, los cuales, según la hipótesis dual, se asocian con una evolución más rápida hacia demencia que los déficits frontoestriatales. Sin embargo, y en contra de esta hipótesis inicial, los hallazgos indican que la MoCA-Total mostró un mejor comportamiento predictivo global. Más allá de haber observado una evolución funcional más progresiva según MoCA-Total y un patrón más dicotómico en MoCA-MIS, es posible que la MoCA-Total también haya capturado parte del impacto del déficit subcortical. Esta posibilidad es difícil de verificar, dado que MoCA es una herramienta de cribado de nivel 1 y no está diseñada para evaluar dominios cognitivos

específicos, a diferencia de las baterías de nivel 2. La MoCA evalúa 5 dominios cognitivos relevantes en la EP: funciones ejecutivas, visuoespaciales, memoria, lenguaje y atención. Hendershott et al (2018) evaluaron la sensibilidad y especificidad de estos dominios en pacientes con EP, comparándolos con baterías neuropsicológicas estandarizadas para cada uno de ellos, y observaron que la MoCA era sensible y específica en su dominio ejecutivo; mientras que era sensible pero no tan específica en déficits visuoespaciales y de memoria; y no era particularmente sensible ni específica para los dominios atencionales o del lenguaje. Las implicaciones de estos hallazgos consisten en que de forma global es útil para detectar deterioro cognitivo, pero para fines de investigación sería útil usar cortes específicos por dominio, principalmente para el dominio ejecutivo, o utilizar baterías neuropsicológicas, para evitar una alta heterogeneidad en las cohortes de pacientes.⁴⁰ En esta línea argumentativa, Turner et al (2023) siguieron durante 5 años a pacientes con EP recién diagnosticada y controles sanos similares en cuanto a puntuaciones de MoCA, demostrando que, de entre todas las pruebas realizadas a los dos grupos, únicamente había un deterioro progresivo significativo en el Letter-Number-Sequencing (LNS, que evalúa la memoria de trabajo -"working memory"-, asociada a déficits frontoestriatales dopaminérgicos) en los pacientes con EP respecto a sus controles sanos. Sin embargo, no hallaron un aumento significativo en la velocidad de progresión si comparaban pacientes con EP y MoCA ≤ 26 respecto a pacientes con EP y MoCA > 26 en el momento basal.⁴¹ Por otra parte, además de heterogéneo, el deterioro cognitivo en EP es inestable, pudiendo progresar, mantenerse o remitir en el tiempo, tal y como describieron Kawabata et al. (2023)⁴², por lo que tal vez sería interesante conocer la trayectoria que siguieron las puntuaciones MoCA y MoCA-MIS basales a los dos años de seguimiento.

Una limitación de este estudio es que el seguimiento mediano es bajo. Aunque el análisis de riesgo proporcional cumple los requisitos de los modelos de Cox, un seguimiento más largo daría más potencia al estudio y lo haría más ilustrativo. El tiempo total de seguimiento acumulado fue de 373,75 personas-año. La mediana de seguimiento fue de 1,34 años (RIC = 1,02 - 2,23), lo que indica que la mayoría de los pacientes fueron seguidos durante aproximadamente uno a dos años. Aunque los pacientes con mayor seguimiento llevan 3 años en la cohorte, la proporción de pacientes que ya han alcanzado los 3 años es baja, lo que limita la capacidad para detectar los eventos tardíos con precisión. Dado que el estudio sigue en marcha, es probable que con el tiempo aumente el tamaño muestral de la cohorte y el número de pacientes que lleguen a puntos más avanzados de seguimiento para poder delimitar los diferentes grupos de pacientes que existen según su evolución funcional.

No se descarta la existencia de grupos de pacientes con diferencias estadísticamente significativas en el momento basal que se traduzcan en grupo de pacientes cuyos fenotipos hagan que progresen a demencia con una distinta pendiente o velocidad. Podría ser útil dividir a los pacientes por grupos según hayan progresado o no, tal y como se hizo en el estudio de Puig-Davi et al. (2024), en el que fusionaron las ya mencionadas cohortes del Hospital Sant Pau de Barcelona y COPPADIS (475 pacientes en total) y se dividió a los pacientes según progresaran o permanecieran estables. Aunque concluyeron que no hubo diferencias clínicas, sociodemográficas, ni genéticas al inicio del seguimiento entre ambos grupos (lo que sugiere que los factores que determinan la progresión clínica podrían no ser evidentes en fases iniciales), observaron que el grupo que progresó presentaba un aumento en la densidad de potencia de ondas lentas en regiones frontales, temporales, occipitales y parietales, lo cual se relacionó a su vez con un mayor deterioro en diversas funciones cognitivas a los 2 y 4 años de seguimiento.³⁶

Otra posible limitación metodológica a tener en cuenta es la recogida de datos en las puntuaciones de funcionalidad reportadas en el PD-CFRS, que han podido variar según el evaluador (Dr. Marín en todas las visitas presenciales, un estudiante de sexto de Medicina diferente cada año en las telefónicas), según la técnica de recogida (en las visitas telefónicas podrían afectar factores como la ausencia de comunicación no verbal, cierto nerviosismo ante una llamada inesperada procedente de un número desconocido por el paciente, la falta de acto médico por ser un estudiante quien realiza la llamada, una menor disponibilidad de tiempo, etc). También puede influir el informador (algunos estudios han demostrado que puede existir discrepancias entre la funcionalidad reportada o percibida por el paciente respecto a su acompañante⁴³⁻⁴⁶). En cualquier caso, aunque no podemos saber el efecto exacto de estas limitaciones en nuestro estudio, el hecho de que la relación entre una escala cognitiva global, que se considera de referencia (la MoCA), con la funcionalidad cognitiva sea fuerte independientemente de la manera en la que se evalúe, hace pensar que estas limitaciones no influyen de manera determinante en que la relación con la MoCA-MIS sea menor, ya que deberían afectar por igual a ambas escalas

5. CONCLUSIONES

La funcionalidad cognitiva (medida mediante PD-CFRS) depende del rendimiento cognitivo, del tiempo de evolución de la enfermedad y de la sintomatología motora.

La MoCA y, en menor medida, la MoCA-MIS se correlacionan con la PD-CFRS de forma transversal y longitudinal, perdiendo fuerza de asociación y significancia con el tiempo de seguimiento.

Un peor estado cognitivo global (MoCA) y, aunque con menor poder discriminativo, un peor estado mnésico (MoCA-MIS) predicen un mayor deterioro cognitivo-funcional (PD-CFRS) y progresión a demencia.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Doskas T, Vadikolias K, Ntoskas K, Vavougiou GD, Tsiptsios D, Stamati P, et al. Neurocognitive Impairment and Social Cognition in Parkinson's Disease Patients. *Neurol Int.* 16 de abril de 2024;16(2):432-49.
2. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. Brundin P, Langston JW, Bloem BR, editores. *J Park Dis.* 18 de diciembre de 2018;8(s1):S3-8.
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 11 de febrero de 2020;323(6):548.
4. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* noviembre de 2018;17(11):939-53.
5. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. *Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations* The *Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease.* *Mov Disord.* septiembre de 2004;19(9):1020-8.
6. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 1 de abril de 2019;76(4):470.
7. Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Park Dis.* 2017;2017:4047392.
8. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* junio de 2012;46(3):590-6.
9. Martinez-Horta S, Kulisevsky J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* julio de 2019;126(7):897-904.
10. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, et al. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* agosto de 2017;88(8):648-52.
11. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: *Movement Disorder Society Task Force guidelines.* *Mov Disord.* marzo de 2012;27(3):349-56.
12. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 21 de septiembre de 2010;75(12):1062-9.
13. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(10):1255-63.
14. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44.

15. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol.* 1 de marzo de 2003;60(3):387.
16. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain J Neurol.* noviembre de 2009;132(Pt 11):2958-69.
17. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* abril de 2017;13(4):217-31.
18. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79–92.
19. Kulisevsky J, Avila A, Barbanoj M, Antonijoan R, Berthier ML, Gironell A. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain J Neurol.* diciembre de 1996;119 (Pt 6):2121-32.
20. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology.* 13 de diciembre de 2005;65(11):1716-22.
21. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* diciembre de 2003;60(12):1745-8.
22. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 de abril de 2014;29(5):634-50.
23. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl).* abril de 2008;115(4):409-15.
24. Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, Lamet I, Arbizu J, Gonzalez-Redondo R, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* noviembre de 2012;39(11):1767-77.
25. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol.* noviembre de 2006;5(11):974-83.
26. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Dopaminergic degeneration induces early posterior cortical thinning in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* abril de 2019;124:29-35.
27. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(7):998–1005
28. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Front Neurol [Internet].* 2020 Jan 31;11:47.

29. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 9 de noviembre de 2010;75(19):1717-25.
30. Castelli MB, Alonso-Recio L, Carvajal F, Serrano JM. Does the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) identify cognitive impairment profiles in Parkinson's disease? An exploratory study. *Appl Neuropsychol Adult*. 2024;31(3):238-47.
31. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. abril de 2014;62(4):679-84.
32. Horta-Barba A, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Sampedro F, Fernández-Bobadilla R, et al. The Free and Cued Selective Reminding Test in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment: Discriminative Accuracy and Neural Correlates. *Front Neurol [Internet]*. 21 de abril de 2020;11.
33. Costa A, Monaco M, Zabberoni S, Peppe A, Perri R, Fadda L, et al. Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PloS One*. 2014;9(1):e86233.
34. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord*. septiembre de 2013;19(9):812-7.
35. Arnau J, Bono R. Estudios longitudinales de medidas repetidas: Modelos de diseño y análisis. *Escr Psicol Internet*. diciembre de 2008;2(1):32-41.
36. Puig-Davi A, Martínez-Horta S, Pérez-Carasol L, Horta-Barba A, Ruiz-Barrio I, Aracil-Bolaños I, et al. Prediction of Cognitive Heterogeneity in Parkinson's Disease: A 4-Year Longitudinal Study Using Clinical, Neuroimaging, Biological and Electrophysiological Biomarkers. *Ann Neurol*. noviembre de 2024;96(5):981-93.
37. Wu Y, Zhang Y, Yuan X, Guo J, Gao X. Influence of education level on MMSE and MoCA scores of elderly inpatients. *Appl Neuropsychol Adult*. 2023;30(4):414-8.
38. Kim HM, Nazor C, Zabetian CP, Quinn JF, Chung KA, Hiller AL, et al. Prediction of cognitive progression in Parkinson's disease using three cognitive screening measures. *Clin Park Relat Disord*. 2019;1:91-7.
39. Lawson RA, Williams-Gray CH, Camacho M, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, et al. Which Neuropsychological Tests? Predicting Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease in the ICICLE-PD Cohort. *J Park Dis*. 11(3):1297-308.
40. Hendershott TR, Zhu D, Llanes S, Poston KL. Domain-Specific Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment Subsections in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. mayo de 2017;38:31-4.
41. Turner TH, Lench DH, Adams R, Wilson S, Marsicano C, Rodríguez-Porcel F. Are Standardized Tests Sensitive to Early Cognitive Change in Parkinson's Disease? *Psychopharmacol Bull*. 28 de febrero de 2023;53(1):19-29.
42. Kawabata K, Djamshidian A, Bagarinao E, Weintraub D, Seppi K, Poewe W. Cognitive

dysfunction in de novo Parkinson disease: Remitting vs. progressive cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord.* marzo de 2024;120:105984.

43. Steward KA, Bull TP, Wadley VG. Differences in self-awareness of functional deficits between amnesic single- and multidomain mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol.* julio de 2019;41(5):544-53.
44. Okonkwo OC, Wadley VG, Griffith HR, Belue K, Lanza S, Zamrini EY, et al. Awareness of functional difficulties in mild cognitive impairment: a multidomain assessment approach. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(6):978–84.
45. Johnson J, Fieo R, Ferman T, Chahine L, Thomas K, Weintraub D. Self-report of cognitive functional abilities is inaccurate in PD-MCI and PDD [Internet]. *MDS Abstracts.* 2019.
46. Steward KA, Bull TP, Kennedy R, Crowe M, Wadley VG. Neuropsychological Correlates of Anosognosia for Objective Functional Difficulties in Older Adults on the Mild Cognitive Impairment Spectrum. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 22 de mayo de 2020;35(4):365-76.
47. MoCA Test – Montreal Cognitive Assessment [Internet]. mocacognition.com
48. Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) [Internet]. movementscales.com

Las referencias bibliográficas fueron gestionadas y formateadas utilizando Zotero (www.zotero.org), un gestor gratuito y de código abierto desarrollado por el Corporation for Digital Scholarship.

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

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

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

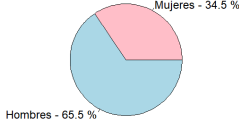
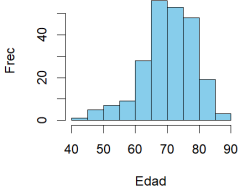
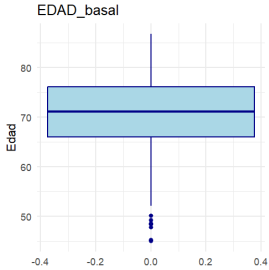
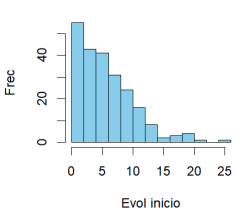
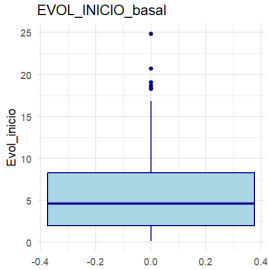
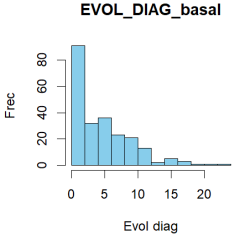
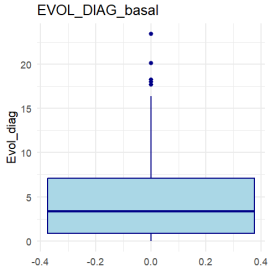
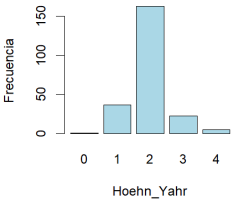
Contestado por:	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Acompañante _____ (parentesco)			
Ítems	Puntuación*			
1. ¿Tiene dificultades para manejar el dinero? P.ej: comprobar el cambio, calcular el dinero que necesita para comprar, etc,...	0	1	2	8
2. ¿Tiene dificultades para llevar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

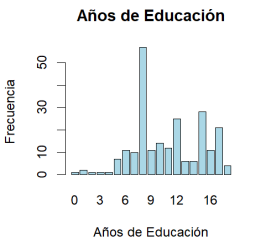
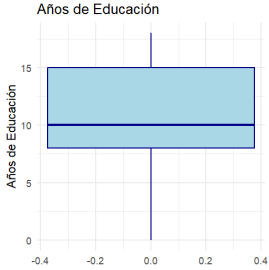
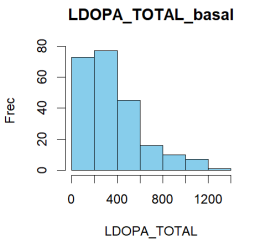
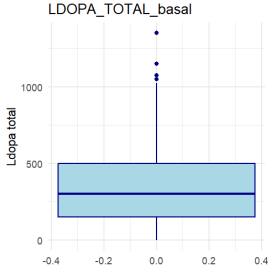
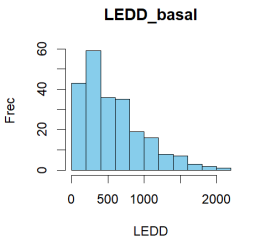
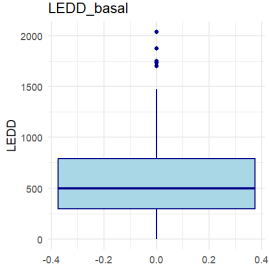
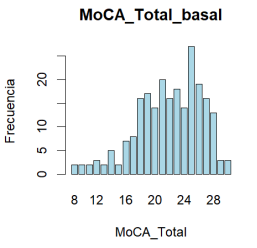
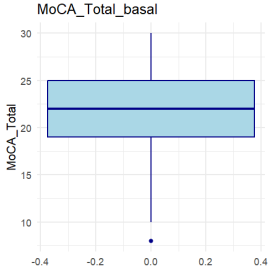
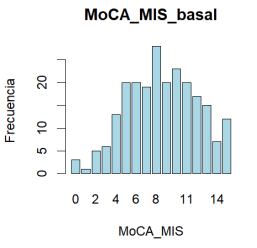
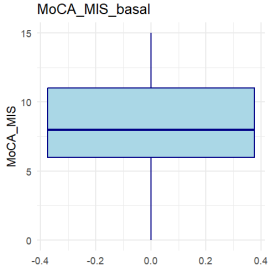
* Para obtener la puntuación total se ha de calcular la media de todos los ítems puntuados de 0 a 2 y transformarla al valor entero (0-1-2) más cercano (ej. 1.52=2). El valor obtenido ha de sustituir a todos aquellos ítems contestados con 8. La puntuación total será igual al valor de la suma de los 12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

© J. Kulisevsky

Disponible en la página web de Movement Scales.⁴⁸

7.2. ANEXO 2: DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: Normalidad, representación gráfica

N=233	Shapiro Wilk (si procede)	Histograma	Boxplot
Sexo	<p>Distribución por Sexo</p> 		
Edad (años)	<p>W = 0.96958, p-value = 7.907e-05</p>	<p>EDAD_basal</p> 	<p>EDAD_basal</p> 
Tiempo de evolución desde inicio de los síntomas (años)	<p>W = 0.8945, p-value = 1.381e-11</p>	<p>EVOL_INICIO_basal</p> 	<p>EVOL_INICIO_basal</p> 
Tiempo desde el diagnóstico (años)	<p>W = 0.87054, p-value = 4.915e-13</p>	<p>EVOL_DIAG_basal</p> 	<p>EVOL_DIAG_basal</p> 
Hoehn & Yahr	<p>Hoehn_Yahr</p> 		

<p>Nivel de educación (años)</p>	<p>W = 0.94427, p-value = 1.108e-07</p>	 <p>Años de Educación</p> <p>Frecuencia</p> <p>Años de Educación</p>	 <p>Años de Educación</p> <p>Años de Educación</p>
<p>Levodopa total (mg)</p>	<p>W = 0.92349, p-value = 1.666e-09</p>	 <p>LDOPA_TOTAL_basal</p> <p>Frec</p> <p>LDOPA_TOTAL</p>	 <p>LDOPA_TOTAL_basal</p> <p>Ldopa total</p>
<p>LEDD (mg)</p>	<p>W = 0.93181, p-value = 8.136e-09</p>	 <p>LEDD_basal</p> <p>Frec</p> <p>LEDD</p>	 <p>LEDD_basal</p> <p>LEDD</p>
<p>MoCA Total</p>	<p>W = 0.96217, p-value = 9.234e-06</p>	 <p>MoCA_Total_basal</p> <p>Frecuencia</p> <p>MoCA_Total</p>	 <p>MoCA_Total_basal</p> <p>MoCA_Total</p>
<p>MoCA MIS</p>	<p>W = 0.98014, p-value = 0.002632</p>	 <p>MoCA_MIS_basal</p> <p>Frecuencia</p> <p>MoCA_MIS</p>	 <p>MoCA_MIS_basal</p> <p>MoCA_MIS</p>

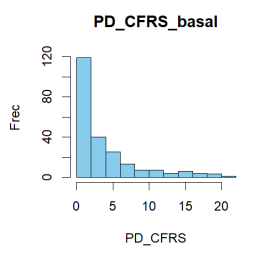
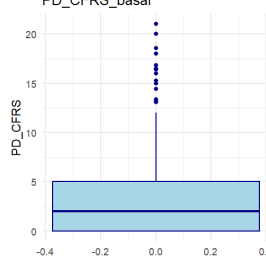
<p style="text-align: center;">PD-CFRS</p>	<p>W = 0.77982, p-value < 2.2e-16</p>	 <p style="text-align: center;">PD_CFRS_basal</p> <p>The histogram shows the frequency distribution of PD_CFRS values. The x-axis is labeled 'PD_CFRS' and ranges from 0 to 20. The y-axis is labeled 'Frec' and ranges from 0 to 120. The distribution is highly right-skewed, with a peak frequency of approximately 120 at a PD_CFRS value of 0, and a long tail extending towards 20.</p>	 <p style="text-align: center;">PD_CFRS_basal</p> <p>The boxplot displays the distribution of PD_CFRS values. The x-axis ranges from -0.4 to 0.4, and the y-axis is labeled 'PD_CFRS' and ranges from 0 to 20. The box extends from approximately -0.1 to 0.4, with a median line at about 0.1. There are several outliers represented by blue dots, with values ranging from approximately 10 to 20.</p>
---	--	--	---

Tabla 10: Descripción de la muestra: normalidad de las variables según la prueba de Shapiro-Wilk y representación gráfica en histogramas y boxplots.

7.3. ANEXO 3: MODELOS LINEALES MIXTOS

Se implementó un modelo lineal mixto que incluía las siguientes variables independientes: edad, nivel educativo, tiempo de evolución (Figura 3). Este modelo se comparó con otro modelo que, además, incluía la MoCA-Total basal (Figura 4) para evaluar su valor predictivo. Se observó mejor ajuste del modelo que incluía la Moca-Total basal: menor criterio de información de Akaike -AIC- y Bayesiano -BIC-, p-valor de Chi cuadrado significativo (Tabla 11).

	AIC	BIC	Log verosimilitud	Chi ²	p (>Chi ²)
Sin datos de evaluaciones cognitivas	1225,7	1260,8	-604,83		
Añadiendo MoCA-Total	1174,1	1212,6	-578,04	53,573	<0,001

Tabla 11: Comparación de los modelos lineales mixtos con variables demográficas vs variables demográficas y MoCA-Total basal. AIC = Akaike Information Criterion. BIC = Bayesian Information Criterion.

Posteriormente, al modelo sin variables cognitivas se le incluyó la MoCA-MIS basal (Figura 5) para evaluar su valor predictivo y se comparó respecto al modelo sin datos de evaluaciones cognitivas. El modelo con MoCA-MIS mostró menores criterios de información y p-valor de Chi cuadrado significativo. (Tabla 12)

	AIC	BIC	Log verosimilitud	Chi ²	p (>Chi ²)
Sin datos de evaluaciones cognitivas	1225,7	1260,8	-604,86		
Añadiendo MoCA-MIS	1207,5,1	1247,1	-594,75	20,158	<0,001

Tabla 12: Comparación de los modelos lineales mixtos con variables demográficas vs variables demográficas y MoCA-Total basal.

Para comprobar si la MoCA-MIS basal aportaba información predictiva sobre la MoCA-Total, se comparó con el modelo que incluía la MoCA-Total. Al no ser modelos anidados, únicamente se puede comparar su ajuste mediante AIC y BIC, siendo mejor el ajuste del modelo que incluía MoCA-Total (Tabla 10).

	AIC	BIC
MoCA-Total	1174,1	1212,6
MoCA-MIS	1207,5,1	1247,1

Tabla 13: Comparación de los modelos lineales mixtos con variables demográficas vs variables demográficas y MoCA-Total basal.

Finalmente, se comparó el modelo que incluía MoCA-Total basal y un modelo que incluía tanto MoCA-Total basal como MoCA-MIS basal (Figura 6). El AIC fue ligeramente menor en el que no incluía MoCA-MIS basal, aunque su adición no aportó un valor explicativo significativo ($p=0,8362$) respecto al modelo que solo incluía la MoCA-Total basal.

	AIC	BIC	Log verosimilitud	Chi^2	p (>Chi^2)
MoCA-Total	1174,1	1212,6	-578,04		
MoCA-Total y MoCA-MIS	1176,0	1220,0	-578,02	0,0428	0,8362

Tabla 14: Comparación de los modelos lineales mixtos con variables demográficas y MoCA-Total basal vs variables demográficas, MoCA-Total basal y MoCA-MIS basal.

A continuación, y para profundizar en lo comentado anteriormente, se encuentran los modelos lineales mixtos (Figuras 3, 4, 5 y 6)

```

Linear mixed model fit by REML ['lmerMod']
Formula: log_pd_cfrs ~ deltaT_anios + evol_inicio_basal + education_years_basal +
(1 | record_id)
Data: oscar1

REML criterion at convergence: 1245.3

Scaled residuals:
  Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.05734 -0.46030 -0.04496  0.48160  2.70059

Random effects:
 Groups   Name                Variance Std.Dev.
record_id (Intercept) 0.5114   0.7152
Residual    0.2168   0.4656
Number of obs: 599, groups: record_id, 229

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)    1.39480    0.16226   8.596
deltaT_anios    0.05372    0.02054   2.615
evol_inicio_basal 0.06978    0.01164   5.995
education_years_basal -0.05858    0.01310  -4.471

Correlation of Fixed Effects:
              (Intr) d1tT_n evl_n_
deltaT_anis  -0.128
evol_nc_bsl -0.339 -0.010
edctn_yrs_b -0.849  0.016 -0.077

```

Figura 3: Modelo lineal mixto ajustado por tiempo de seguimiento (deltaT_anios), tiempo de evolución (evol_inicio_basal) y nivel educativo (education_years_basal).

```

Linear mixed model fit by REML ['lmerMod']
Formula: log_pd_cfrs ~ deltaT_anios + evol_inicio_basal + baselinemoca +
  education_years_basal + (1 + deltaT_anios | record_id)
Data: oscar1

REML criterion at convergence: 1187.6

Scaled residuals:
  Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.2933 -0.4044 -0.0346  0.4509  2.4098

Random effects:
 Groups   Name                Variance Std.Dev. Corr
record_id (Intercept)  0.44307  0.6656
          deltaT_anios  0.02956  0.1719  -0.29
Residual                    0.17469  0.4180
Number of obs: 599, groups: record_id, 229

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)      2.94123    0.24985  11.772
deltaT_anios      0.07255    0.02350   3.088
evol_inicio_basal 0.05725    0.01056   5.419
baselinemoca     -0.08705    0.01136  -7.663
education_years_basal -0.01943    0.01282  -1.515

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) d1tT_n evl_n_ bslnmc
deltaT_anis -0.063
evol_nc_bs1 -0.312 -0.017
baselinemoc -0.811 -0.034  0.144
edctn_yrs_b -0.135  0.030 -0.129 -0.395

```

Figura 4: Modelo lineal mixto ajustado por tiempo de seguimiento (deltaT_anios), tiempo de evolución (evol_inicio_basal) y nivel educativo (education_years_basal) y MoCA-Total (baselinemoca).

```

Formula: log_pd_cfrs ~ deltaT_anios + evol_inicio_basal + baselinemoca +
  education_years_basal + baselinemis + (1 + deltaT_anios | record_id)
Data: oscar1

REML criterion at convergence: 1193.7

Scaled residuals:
  Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.2960 -0.4012 -0.0325  0.4543  2.4099

Random effects:
 Groups   Name                Variance Std.Dev. Corr
record_id (Intercept)  0.44526  0.6673
          deltaT_anios  0.02958  0.1720  -0.29
Residual                    0.17470  0.4180
Number of obs: 599, groups: record_id, 229

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)      2.952041    0.255826  11.539
deltaT_anios      0.072685    0.023506   3.092
evol_inicio_basal 0.057225    0.010586   5.405
baselinemoca     -0.089033    0.015016  -5.929
education_years_basal -0.019302    0.012866  -1.500
baselinemis       0.003655    0.018138   0.201

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) d1tT_n evl_n_ bslnmc edct__
deltaT_anis -0.056
evol_nc_bs1 -0.308 -0.017
baselinemoc -0.736 -0.042  0.118
edctn_yrs_b -0.121  0.031 -0.129 -0.332
baselinemis  0.206  0.025 -0.013 -0.652  0.051

```

Figura 5: Modelo lineal mixto ajustado por tiempo de seguimiento (deltaT_anios), tiempo de evolución (evol_inicio_basal) y nivel educativo (education_years_basal) y MoCA-MIS (baselinemis).

```

Formula: log_pd_cfrs ~ deltaT_anios + evol_inicio_basal + baselinemis +
education_years_basal + (1 + deltaT_anios | record_id)
Data: oscar1

REML criterion at convergence: 1220

Scaled residuals:
    Min      1Q  Median      3Q      Max
-3.3294 -0.4288 -0.0250  0.4511  2.2758

Random effects:
Groups   Name              Variance Std.Dev. Corr
record_id (Intercept)  0.51686  0.7189
          deltaT_anios  0.03068  0.1752  -0.26
Residual  0.17390  0.4170
Number of obs: 599, groups: record_id, 229

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)   1.83782    0.18569   9.897
deltaT_anios   0.06943    0.02369   2.931
evol_inicio_basal  0.06459    0.01128   5.726
baselinemis   -0.06690    0.01474  -4.537
education_years_basal -0.04452    0.01301  -3.421

Correlation of Fixed Effects:
          (Intr) dltT_n evl_n_ bslnms
deltaT_anis -0.118
evol_nc_bsl -0.330 -0.012
baselinemis -0.534 -0.003  0.084
edctn_yrs_b -0.573  0.016 -0.095 -0.232

```

Figura 6: Modelo lineal mixto ajustado por tiempo de seguimiento (deltaT_anios), tiempo de evolución (evol_inicio_basal) y nivel educativo (education_years_basal), MoCA-Total (baselinemoca) y MoCA-MIS (baselinemis).

7.4. ANEXO 4: MODELOS DE COX

Los modelos Cox comentados en el apartado 5.3. (Valor predictivo de la cognición basal sobre la capacidad funcional a lo largo del tiempo: un enfoque basado en supervivencia) se presentan en las Figuras 7 y 8.

```

coxph(formula = Surv(tiempo, evento) ~ baselinemoca + evol_inicio_basal +
      edad_basal + sexo_cal, data = oscar_eventos)

n= 214, number of events= 60

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
baselinemoca -0.11171  0.89430  0.03118 -3.583  0.00034 ***
evol_inicio_basal 0.06966  1.07214  0.02770  2.515  0.01190 *
edad_basal      0.02540  1.02572  0.02113  1.202  0.22942
sexo_cal        0.11563  1.12258  0.29403  0.393  0.69413
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
baselinemoca      0.8943      1.1182      0.8413      0.9507
evol_inicio_basal 1.0721      0.9327      1.0155      1.1319
edad_basal        1.0257      0.9749      0.9841      1.0691
sexo_cal          1.1226      0.8908      0.6309      1.9975

Concordance= 0.678 (se = 0.039 )
Likelihood ratio test= 29.48 on 4 df,  p=6e-06
Wald test              = 29.98 on 4 df,  p=5e-06
Score (logrank) test = 31.82 on 4 df,  p=2e-06

```

Figura 7: Modelo de Cox ajustado por tiempo de evolución (evol_inicio_basal, edad (edad_basal), sexo (sexo_cal) y MoCA-Total (baselinemoca).

```

coxph(formula = Surv(tiempo, evento) ~ baselinemis + evol_inicio_basal +
      edad_basal + sexo_cal, data = oscar_eventos)

n= 214, number of events= 60

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
baselinemis     -0.09696  0.90759  0.04123 -2.352  0.0187 *
evol_inicio_basal 0.06923  1.07168  0.02784  2.487  0.0129 *
edad_basal       0.04580  1.04687  0.02041  2.244  0.0248 *
sexo_cal         0.07883  1.08202  0.29521  0.267  0.7894
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
baselinemis       0.9076      1.1018      0.8371      0.984
evol_inicio_basal 1.0717      0.9331      1.0148      1.132
edad_basal        1.0469      0.9552      1.0058      1.090
sexo_cal          1.0820      0.9242      0.6067      1.930

Concordance= 0.648 (se = 0.042 )
Likelihood ratio test= 22.63 on 4 df,  p=2e-04
Wald test              = 21.61 on 4 df,  p=2e-04
Score (logrank) test = 22.58 on 4 df,  p=2e-04

```

Figura 8: Modelo de Cox ajustado por tiempo de evolución (evol_inicio_basal, edad (edad_basal), sexo (sexo_cal) y MoCA-MIS (baselinemis).

7.5. ANEXO 5: DICTAMEN DEL CEICA



Informe Dictamen Favorable

PI22/112

23 de marzo de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/03/2022, Acta Nº 06/2022 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Cohorte de enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos atípicos.

Investigador Principal: Juan Marín Lahoz, HU Miguel Servet

Versión protocolo: V1.0 28/02/2022

Versión documento de información y consentimiento: Versión 02, de fecha 14/03/2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para obtener el consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza
**GONZALEZ
HINJOS
MARIA - DNI
03857456B**
María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2022.03.25
13:13:17 +01'00'

ANEXO I. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

D/Dña, Juan Marín Lahoz _____, con NIF 17732986-D

Del Servicio/Departamento: Neurología

Del Centro/Institución: HUMS

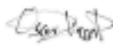
CERTIFICA

Que conoce y acepta participar como Investigador Principal en el estudio titulado:

Cohorte de enfermedad de Parkinson y Parkinsonismos atípicos

- Que se compromete a que cada participante sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón y por la autoridad competente.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios.
- Que garantizará la confidencialidad de los datos recogidos, cumpliendo con la LO 3/2018, de protección de datos de carácter personal.
- Que informará anualmente al CEICA de la marcha del ensayo, así como si se introducen modificaciones en el protocolo o se interrumpe.
- Que, una vez terminado el estudio, aportará copia de informe final y de las publicaciones derivadas.

Que dicho estudio se realizará contando con la participación de los siguientes investigadores colaboradores:

Nombre y apellidos:	NIF:	Firma:
Óscar Vicente Obón	18464124T	

Siendo aceptada por: el Jefe de Servicio/ Coordinador del Centro de Salud*/ Jefe de Departamento (Universidad). **Nombre y Apellidos:** _____

Firma:

* si se trata de varios Centros de Salud de un mismo sector, debe firmar el **Director de AP del Sector**. Si implica a varios sectores, debe firmar el Gerente del SALUD

Firmado por el Investigador Principal:

a fecha de Firmado por MARIN LAHOZ
JUAN - DNI 17732986D el
día 06/11/2024 con un

Los datos de carácter personal que pudieran constar en esta comunicación serán incorporados al sistema de tratamiento del que es responsable el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Los datos serán tratados para la gestión y seguimiento de los estudios evaluados por el CEICA. Los datos serán suprimidos cuando se haya dado respuesta a la gestión y/o tramitación de la solicitud y hayan dejado de ser necesarios. Tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, así como los demás derechos que le otorga la normativa de protección de datos ante el IACS, con domicilio en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón. Avda. San Juan Bosco, nº 13, 500009, Zaragoza o solicitándolo a través del mail protecciondedatos.iacs@aragon.es.