



Universidad de Navarra

Facultades de Medicina y Ciencias

Construcción de un Índice que permita la evaluación integral de la Enfermedad de Parkinson (ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON –IGEP-), mediante el empleo del Escalamiento Óptimo.

MARCOS SERRANO DUEÑAS

1. Agradecimientos

(i) A los enfermos con Parkinson, por haberme confiado sus dolencias, por enseñarme tantas cosas, por haberme ayudado a crecer como persona y como médico.

(ii) A la Universidad de Navarra, por haberme dado la oportunidad de cumplir este viejo anhelo.

(iii) A la Doctora Rosario Luquin, quien hace muchos años y sin que ella lo supiera supo motivarme e incentivar me para dedicarme a los trastornos del movimiento. A Dolores y el coronel Casajús, unos pacientes de la Dra. Luquin, que nunca olvidaré. Y por todas sus sugerencias para mejorar este trabajo.

(iv) Al Dr. Pablo Martínez-Martín, mi mentor y amigo, quien ha sido un elemento destacado para que pueda comprender el trasfondo de la escalimetría.

(v) A Luis Masabanda, MD, por su ayuda con los pacientes que participaron en esta investigación.

2. Dedicatoria

A mis padres Cristóbal y Cecilia, que desde el cielo me siguen queriendo y cuidando.

A Paulina. A nuestros hijos: María Soledad; Marcos y Simone; José Rafael y Hanna; María Bernarda; Maite Paulina y Fátima, un poderoso motivo para trabajar más y mejor. A mis preciosos nietos: Sienna Miski; Miguel Ignacio y Núria Suyani y los que están por venir.

3. ÍNDICES

3.1. Índice de temas

Introducción	Pag. 7
Etiología	Pag. 12
Estadios patológicos	Pag. 19
Consideraciones fisiopatológicas	Pag.21
Epidemiología	Pag.25
Diagnóstico	Pag.28
Hipótesis y Objetivos	Pag.38
Pacientes, Material y Métodos	Pag.42
Análisis Estadístico	Pag.57
Materiales	Pag.58
Resultados	Pag.61
Rsultados el Índice evaluativo linear (IEL)	Pag. 71
Resultados del Índice de gravedad de la enfermedad de Parkinson (IGEP)	Pag.80
Discusión del Índice evaluativo linear (IEL)	Pag. 85
Discusión del Índice de gravedad de la enfermedad de Parkinson (IGEP)	Pag.90
Discusión general	Pag. 92
Conclusiones	Pag.101
Bibliografía	Pag.103
Anexos	Pag.114

3.2. Índice de tablas y figuras

Tabla 1	Mecanismo de acción de los pesticidas	Pag. 16
Tabla 2	Estadios de la enfermedad de Parkinson (Braak y col.)	Pag. 20
Figura 1	Esquema de los circuitos paralelos y vías directa e indirecta de los ganglios basales y la corteza.	Pag. 24
Tabla 3	Criterios de diagnóstico clínico de MDS para la EP	Pag. 32
Tabla 4	Criterios de soporte	Pag. 33
Tabla 5	Criterios de exclusión absolutos: la presencia de cualquiera de ellos descarta EP	Pag. 34
Tabla 6	Banderas rojas (signos de alarma)	Pag. 35
Tabla 7	Criterios de Aplicación	Pag. 37
Tabla 8	MDS-Recommended Rating Scales	Pag. 51
Tabla 9	Parkinson's Disease Rating Scales: Critique and recommendations	Pag. 54
Tabla 10	Modelo del EO	Pag. 65
Tabla 11	Transformación con el E	Pag. 66
Tabla 12	Descriptivos de la muestra (n=120)	Pag. 70
Tabla 13	Descriptivos de la muestra (continuación) (n=120)	Pag. 71
Tabla 14	Asignación de valores y del Factor de Importancia (expertos)	Pag. 72
Tabla 15	Puntuaciones originales de las dimensiones con las que se han construido el IGEP y el ELI	Pag. 73
Tabla 16	Propiedades métricas y aceptabilidad de las dimensiones que conforman el IGEP y el IEL	Pag. 74
Tabla 17	Matriz de correlaciones inter-ítem del IEL	Pag. 75
Tabla 18	Correlación entre el IGEP y del IEL con otras escalas y mediciones (Validez Convergente) (ρ S)	Pag. 76
Tabla 19	Validez para grupos conocidos, segmentados por el estadio de H&Y (Prueba de Kruskal-Wallis)	Pag. 77
Figura 2	Dispersion: IGEP e IEL vs CISI-PD Total	Pag. 78
Figura 3	Dispersion: IGEP e IEL vs PIMS Total	Pag. 79
Figura 4	Dispersion: IGEP e IEL vs Schwab and England ADL (Activities of Daily Living)	Pag. 80
Tabla 20	Matriz de correlaciones inter-ítem del IGEP	Pag. 82

Tabla 21	Consistencia Interna e Indicador de fiabilidad (α de Cronbach)	Pag. 83
Figura 5	Cajas de Tukey: IGEP e IEL según los estadios de H&Y	Pag. 84
Figura 6	Cajas de Tukey: DP en el IGEP e IEL según los estadios de H&Y	Pag. 96
Figura 7	Relación funcional de la Dimensión Psicosis en el IGEP e IEL	Pag. 97
Figura 8	Relación funcional de las puntuaciones totales del IGEP e IEL	Pag. 98
Tabla 22	Matriz de correlaciones entre las dimensiones del IGEP y el IEL	Pag. 99

4. Introducción

4.1 Generalidades

Las dolencias neurológicas son en la actualidad la principal causa de discapacidad en todo el mundo. La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo cuya prevalencia la coloca en segundo lugar después de la enfermedad de Alzheimer. La EP se considera un problema del envejecimiento con la gran mayoría de las personas diagnosticadas después de los 60 años, y solo entre 5% al 10% antes de los 50 años. Con el aumento de la expectativa de vida de la población mundial y el envejecimiento resultante, enfermedades que se relacionan con este incremento etario, como la EP demandan una mayor atención de parte de la comunidad científica y de las políticas de salud públicas.

El estudio sobre la carga global de las enfermedades de 2016 [1] encontró que en 1990 había 2,5 millones de enfermos de Parkinson (con intervalos de incertidumbre IU) (95% [IU] 2,0–3,0); para 2016 se encontraron 6,1 millones (95% [IU] 5,0–7,3) que tenían la EP en todo el mundo. Aumento que no solo se debió al incremento de personas mayores, pues se controlaron las tasas respectivas. Es indudable la participación de factores ambientales y la mayor duración de la enfermedad. Durante la última generación, el impacto mundial de la EP se ha duplicado. Estos factores demográficos y otros por dilucidar aumentarán de forma sustancial la futura carga de la EP.

El elemento neuropatológico fundamental de la EP es la pérdida de dopamina en las terminaciones nigro-estriatales como consecuencia de una degeneración inicialmente selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la *pars-compacta* de la sustancia negra. Esta muerte neuronal está causada por una combinación de varios factores: genéticos, medioambientales y epigénicos. Los mayores elementos de riesgo para la EP son la edad, la exposición prolongada a ciertos tóxicos y la genética. Cuando el déficit dopaminérgico es alto, alrededor de un 70 %, debutan las manifestaciones motoras y se hace su diagnóstico. Pero es reconocida cada vez con más claridad la presencia de signos premonitorios y prodrómicos que pueden anteceder por varios años a la aparición de los motores.

El elemento neuropatológico fundamental de la EP es la pérdida de dopamina en las terminaciones nigro-estriatales como consecuencia de una degeneración inicialmente selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la *pars-compacta* de la sustancia negra. Esta muerte neuronal está causada por una combinación de varios factores: genéticos, medioambientales y epigénicos. Los mayores elementos de riesgo para la EP son la edad, la exposición prolongada a ciertos tóxicos y la genética. Cuando el déficit dopaminérgico es alto, alrededor de un 70 %, debutan las manifestaciones motoras y se hace su diagnóstico. Pero es reconocida cada vez con más claridad la presencia de signos premonitorios y prodrómicos que pueden anteceder por varios años a la aparición de los motores.

Desde el punto de vista histopatológico se comienzan a observar la presencia de unas inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy en las neuronas de la sustancia negra *pars-compacta* y que están constituidos principalmente de la proteína α -sinucleína. Posteriormente los cuerpos de Lewy se observan dispersos y difusos a todo nivel neuronal cerebral.

Para el diagnóstico establecido se requiere la presencia de un cuadro de parkinsonismo asimétrico: rigidez, bradicinesia, temblor de reposo y la pérdida de reflejos posturales. Estos elementos motores que mantendrán siempre la asimetría, pues serán peor en el lado que debutó la enfermedad, irán siendo cada vez más severos e incapacitantes y finalmente confinarán al sujeto afectado a la silla de ruedas o al encamamiento.

Junto a ellos y siendo tan incapacitantes como los anteriores, están los llamados signos y síntomas no motores, que podemos agruparlos en: disautonómicos, neuropsiquiátricos y misceláneos. Los motores y los no motores afectan de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con EP.

La disfunción autonómica es una categoría especial de síntomas no motores. Ciertamente un fenotipo que permitiría entender que el sistema autonómico periférico puede ser una ruta clave para la propagación de la patología de la α -sinucleína desde la periferia hacia el sistema nervioso central (SNC). El estreñimiento, la hipotensión ortostática, la incontinencia urinaria, junto con la disfunción eréctil y la falla autonómica pura podrían considerarse como marcadores prodrómicos de la EP [2].

En las etapas iniciales del tratamiento, para el trastorno motor el mejor fármaco es la levodopa, un precursor de la dopamina, restituye parcialmente la función dopaminérgica y el sujeto experimenta una gran mejoría, lamentablemente con el pasar de los años, este mismo medicamento causa serias complicaciones y fluctuaciones. En muchos pacientes una opción es la intervención quirúrgica con la colocación de estimuladores cerebrales profundos (DBS *Deep Brain Stimulators*), y, más recientemente el tratamiento con HIFU (las siglas de *High-*

Intensity Focused Ultrasound); y todavía en fase de experimentación está el LIFU (*Low-intensity focused ultrasound*). Para el manejo de los síntomas no motores se emplea tratamiento sintomático.

El estudio minucioso de la enfermedad ha permitido clasificar en distintos subtipos de Parkinson motor y subtipos de Parkinson no motor. Estas clasificaciones permiten establecer unos pronósticos y sobre todo agrupar cohortes de enfermos para estudios más rigurosos de su carácter genético, epigénico; para evaluar distintos tipos de tratamientos.

Por todo lo anterior se hace imprescindible el poder realizar a los pacientes con EP una evaluación integral y holística, que permita conocer cada parte del cortejo clínico de esta extraordinaria enfermedad. Ello permitiría una clasificación más adecuada de los enfermos no sólo por el reconocimiento adecuado de los distintos componentes de ésta sino también para un tratamiento más conveniente y oportuno; y además reconocer de forma precisa estos distintos sub-subtipos y saber cuan avanzada y complicada está su enfermedad.

Esta evaluación de las distintas manifestaciones del Parkinson además debe, asignar a cada una de ellas el peso específico que tiene dentro del contexto en que las encontramos de este modo el puntaje de estos problemas tendrá la dimensión correcta y no dependerá en exclusiva de la asignación subjetiva del evaluador.

Precisamente construir una escala con estas pretensiones fue el objetivo de esta investigación. Para ello se decidió emplear un algoritmo matemático, el Escalamiento Óptimo,

de modo que los valores y pesos a las distintas dimensiones serán fruto de la interacción matemática, a esta herramienta la llamamos: “ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON –IGEP-”.

Pero terminó siendo evidente que al final, esta nueva herramienta evaluativa, no tenía con qué compararse, al no existir otra similar; para ello fue necesario crear una segunda herramienta de evaluación, que se ciña a los criterios de holística y objetiva, para ello se empleó el método Delphi y se construyó la escala denominada: “ÍNDICE EVALUATIVO LINEAR -IEL-”.

4.2 Etiología

En los trastornos neurodegenerativos son frecuentes las alteraciones protéicas, ya sea por un exceso o por un déficit de función/expresión. La acumulación de proteínas alteradas es parte fundamental del mecanismo neurodegenerativo [3].

La EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra, y la subsecuente acumulación de cuerpos de Lewy (LB) en el soma neuronal (intracitoplasmáticos) y la formación de las llamadas neuritas de Lewy que poseen agregados fibrilares de α -sinucleína como componente proteínico principal.

La EP tiene un origen multifactorial, depende no solo de factores genéticos sino también de factores ambientales. A estas enfermedades se las llama "trastornos complejos". La EP es, con mucho, la segunda más común en la población de la tercera edad y constituye un enorme problema para la salud pública. La EP se presenta de forma esporádica y familiar y aunque algunos polimorfismos y factores de riesgo se han asociado ella, la forma precisa en la que el medio ambiente contribuye a la neurodegeneración aún no está claro.

La etiología de la EP permanece todavía sin estar totalmente conocida. Pero en términos generales podemos considerar, como elementos sustantivos en la misma: (i) El envejecimiento; (ii) Factores tóxicos, medioambientales y laborales; (iii) Elementos genéticos; y, (iv) Neuroinflamación y Autofagia

(i) Envejecimiento. La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Parkinson (EP). El envejecimiento afecta a muchos procesos celulares que predisponen a la neurodegeneración, y los cambios en la función celular relacionados con la edad facilitan la patogénesis de la EP. La acumulación de daño somático relacionado con la edad combinada con una falla de los mecanismos compensatorios puede conducir a una aceleración de la EP con la edad.

El envejecimiento puede afectar la presentación clínica de la EP con alteraciones de los efectos secundarios de los medicamentos, un mayor riesgo de desarrollar demencia y una mayor probabilidad de ingreso en un hogar de ancianos. La progresión de la EP, incluido el desarrollo de demencia, y las alucinaciones está relacionada más con la edad del paciente más que con la edad de inicio de la enfermedad [4].

La epigenética, se refiere a cualquier proceso que altera la actividad genética, sin cambiar la secuencia de ADN real, y que conduce a modificaciones que se pueden transmitir a las células descendientes [5].

Varias enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad, entre ellas la EP, poseen una característica común, la existencia de una neurodegeneración específica de una región del sistema nervioso (SN).

La combinación de estos principios con las diferencias cada vez más reconocidas entre el envejecimiento cronológico y biológico (denominado envejecimiento diferencial "delta") [6].

La EP puede reflejar una falla de los mecanismos compensatorios celulares normales en regiones cerebrales vulnerables, y esta vulnerabilidad aumenta con el envejecimiento. La EP es uno de los mejores ejemplos de una enfermedad relacionada con la edad [4]. De hecho, para una edad cronológica determinada, un individuo podría caracterizarse como un “ager acelerado” (edad biológica > cronológica); “ager normal” (edad biológica = edad cronológica) o “súper ager” (edad cronológica > biológica) [6].

El envejecimiento diferencial o “delta” cuantifica la diferencia entre la edad biológica aparente de un individuo derivada de un rasgo fenotípico asociado a la edad y su verdadera edad cronológica [7]; por ello el envejecimiento delta es un método sin sesgo que cuantifica la variabilidad individual en los fenotipos asociados con la edad dentro de un tejido de interés [8].

(ii) Factores tóxicos, medioambientales y laborales. Diferentes estudios han analizado el papel de los polutos del aire y de los pesticidas [9,10,11,12,13]. En general, no se observó una relación positiva significativa entre los contaminantes del aire ambiental y la EP. La razón de posibilidades (OR) para la EP asociada con un aumento desde el primer cuartil de NO₂ (<22,8 µg/m³) y el cuartocuartil (>30,4 µg/m³) fue de 0,87 (IC de 95%: 0,54, 1,41).

En un complejo estudio llevado a cabo en Francia con el fin de identificar los entornos laborales en riesgo de EP en 38 sectores industriales en 2006 se calcularon para cada cantón. Se examinaron las asociaciones entre las proporciones de trabajadores en los sectores industriales y las razones de incidencia estandarizadas por edad / sexo de la EP utilizando razones de tasa de incidencia [Incidence Rate Ratio (Tasa de Razón de Incidencia -TRI-)] e intervalos de

confianza del 95% (IC) estimados con regresiones binomiales negativas multinivel con una intersección aleatoria a nivel de cantón y ajustado por tabaquismo, entre otros.

Los pesticidas son sustancias o una mezcla de ellas que tienen como objetivo disminuir el daño causado por las plagas a las plantas y cultivos, y se utilizan ampliamente para impulsar la producción agrícola (<https://www.epa.gov>). Se pueden clasificar como: herbicidas, raticidas, bactericidas, fungicidas, larvicidas (<https://www.health.gov.au>). La categorización más significativa es según la forma química, incluye organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides, herbicidas de sulfonilurea, biopesticidas. (Tabla 1)

Tabla 1.		
Mecanismo de acción de los pesticidas. (Modificado de Aloizou AM et al, 2020)		
Tipo	Función	Mecanismo de acción
Paraquat	Herbicida	Inducción de reacciones redox cíclicas, producción de ROS, agotamiento de NADPH, muerte celular
Conazoles	Fungicidas	Inhibición de la producción de ergosterol
Rotenona	Insecticida	Inhibición del complejo mitocondrial I, inducción de estrés oxidativo
Organofosforados	Insecticida	Inhibición de AChE, acumulación de ACh, excitotoxicidad

(iii) Genética. El concepto sobre la EP cambió radicalmente con el descubrimiento de mutaciones patógenas del gen α -sinucleína en un subconjunto de EP familiar [14] y el hallazgo de que la proteína presináptica α -sinucleína es un componente principal de las inclusiones intraneuronales llamadas cuerpos de Lewy[15]. También cuando se demostró que la triplicación del gen SNCA provoca una forma de EP que progresa rápidamente [16] en contraste con la duplicación del gen SNCA, que se asocia con una edad de inicio más tardía y una progresión más lenta de la enfermedad [17,18,19,20].

Sabemos ahora que la EP es un complejo trastorno influenciado por factores genéticos y ambientales. De hecho, el 5-10% de la EP sigue un clásico patrón de herencia mendeliano y un 15% de los pacientes con EP tienen antecedentes familiares. La evidencia directa de un componente hereditario de la EP llegó en 1997 con la identificación de mutaciones raras en SNCA (codificación de la α -sinucleína) que fueron responsables de una forma de EP monogénica [14,15].

Aún se tiene que desentrañar cómo las variantes de riesgo genético interrumpen las vías biológicas y moleculares, es decir, las redes subyacentes a la patobiología de la enfermedad [21,22].

(iv) Neuroinflamación. Autofagia. El SNC se ha considerado durante mucho tiempo como un sistema privilegiado debido a la separación del sistema inmunológico periférico por la barrera hematoencefálica. La inflamación es un mecanismo que se pone en marcha ante estímulos patógenos o lesión tisular, y está enfocada en proteger al huésped de los agentes nocivos y promover la reparación de tejidos.

Sin embargo, este concepto ha cambiado, una respuesta potente de la inmunidad natural se desencadena en el SNC contra los agentes moleculares asociados a patógenos; *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP) y los patrones moleculares asociados al daño *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP) [23,24,25,26,27,28].

Es decir, hay un vasto campo de trabajo por delante y son más cada vez más las áreas que vamos descubriendo; en la medida que se continúe con la investigación se podría trabajar en fármacos inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria y con ello detener la neurodegeneración.

La autofagia desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis proteica. Su alteración permite la acumulación de la α -sinucleína y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas secundaria al daño de los organelos intracitoplasmáticos. La alteración de las vías de degradación proteica afecta la función lisosomal y está influenciada por factores genéticos. El daño que se causa sobre la mitocondria permite un aumento de los radicales oxidrilos que afectan al entorno tisular sano.

4.3. Estadios Patológicos

Finalmente, desde el punto de vista neurodegenerativo, debemos realizar una clasificación según un determinado estadiaje neuropatológico. Para ello hacemos nuestra la de aceptación prácticamente universal, que es la clasificación propuesta por Braak y col [29,30], que pese a algunas consideraciones sobre la misma [31] tiene una utilidad fundamental especialmente en el caso de la EP esporádica.

Debemos recordar, lo que el propio Braak y col [32] nos comenta que a estadificación de las enfermedades neurodegenerativas se basa principalmente en la extensión topográfica de los agregados de inclusiones proteicas, y de la densidad o severidad de las lesiones en una región determinada; generalmente se evalúan de forma semicuantitativa. Los fenómenos asociados, como la pérdida de células y sinapsis, son evaluados, pero no se los coloca en un estadio determinado. “El estadiaje de la enfermedad no es una ciencia exacta”. (Tabla 2)

Tabla 2. Estadios de la enfermedad de Parkinson (tomado de Braak et al. 2003)

I	Lesiones dorsales en la médula oblonga (Bulbo raquídeo), en los núcleos motores de los nervios craneales IX y X y/o en la Zona reticular intermedia
II	Médula oblonga (Bulbo raquídeo) y el <i>Tegmentum</i> pontino
III	El <i>status</i> patológico del Estadio II más lesiones en el Mesencéfalo en particular en la <i>pars compacta</i> de la Sustancia Negra
IV	En el Proencéfalo basal y en el Mesencéfalo. La patología del Estadio III más las lesiones proencefálicas, el compromiso cortical en el Mesocórtex temporal (región trans entorineal), en el <i>allo</i> cortex (CA2-plexus) el Neocórtex no está afectado
V	Patología del Neocórtex. Las lesiones del Estadio IV más lesiones altas en el área sensitivas de asociación del Neocórtex y en el Neocórtex frontal
VI	Patología del Neocórtex, las lesiones del Estadio V más lesiones en el área sensitiva de asociación de primer orden del Neocórtex y en áreas premotoras. Ocasionalmente cambios ligeros del área sensitiva primaria y del área motora primaria

4.4. Consideraciones Fisiopatológicas.

La organización funcional de los ganglios basales fue formulada en la década de 1980 y se basó en concebir que las señales neuronales van de la corteza al cuerpo estriado, a través del globo pálido interno (GPi) y la sustancia negra *pars reticulata* (SNr), y se proyectaban de nuevo a la corteza a través del tálamo, formando dos haces paralelos: corteza-ganglios basales y el tálamo-asas corticales.

Los "ganglios basales" se refieren como tal, a un grupo de núcleos subcorticales responsables principalmente del control motor, pero que también participan en tareas como el aprendizaje motor, en las funciones ejecutivas, el comportamiento y las emociones; por ello estos dos circuitos paralelos sirven a las otras funciones de los ganglios basales que se involucran con territorios asociativos y límbicos. Ellos son el núcleo estriado [caudado (NC)-putamen (Put)-Accumbens (Acb)] y el globo pálido (GP); y los núcleos relacionados ubicados en el diencefalo [(núcleo subtalámico (NST)], mesencefalo [(*substantia nigra* (SN)) y protuberancia [(núcleo pedúnculo pontino (NPP)].

Desde un punto de vista funcional, se los clasifica como: (1) Núcleos aferentes, son aquellas estructuras que reciben información de diferentes fuentes, principalmente cortical, talámica y nigra. El NC, el Put y el núcleo accumbens (Acb). (2) Núcleos eferentes, estructuras que envían la información desde los ganglios basales al tálamo y consisten en el segmento interno del globo pálido (GPi) y la sustancia negra *pars reticulata* (SNr). (3) Núcleos intrínsecos como son el segmento externo del globo pálido (GPe), el NST y la sustancia negra *pars compacta*

(SNc), estos se encuentran entre los núcleos aferentes y los núcleos eferentes en la retransmisión de información.

La información eferente cortical y talámica entra en el cuerpo estriado (CN, Put y Acb). Las proyecciones de núcleos de salida (GPi y SNr) van al tálamo (núcleos ventrales), que, a su vez, proyecta de nuevo a la corteza cerebral (principalmente lóbulo frontal). El adecuado funcionamiento de este sistema de los ganglios basales requiere dopamina [33,34,35,36].

Modelo clásico de ganglios basales. Las conexiones estriado-pallidales a través de la llamada “vía directa” activa por medio conexiones gabaérgicas a la vía que inhibe la actividad tónica de GPi/SNr, esto induce a una pausa en la descarga neuronal. Al mismo tiempo, estimula a la “vía indirecta” que primero inhibe a las neuronas del GPe, seguido de una desinhibición del NST. La “vía indirecta” se considera que tiene una función opuesta a los la facilitación de movimientos y comportamientos.

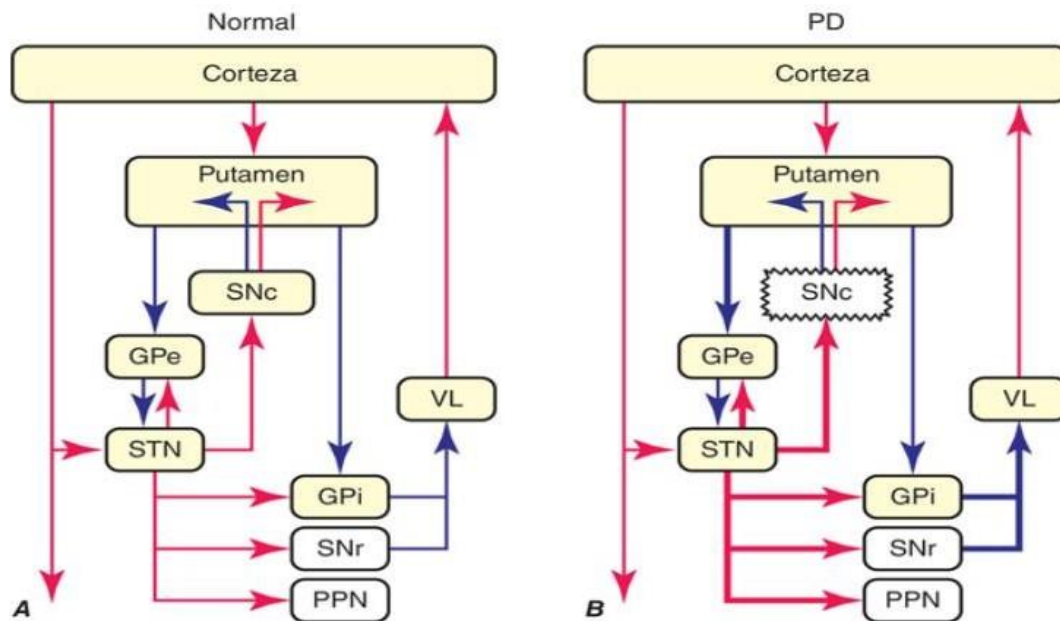
Como se ha mencionado anteriormente, la proyección nigroestriatal ejerce un efecto diferente sobre los subtipos de receptores dopaminérgicos D1/ D2. En consecuencia, el agotamiento dopaminérgico reduce la activación de la “vía directa” y aumento de la actividad del STN, que, a su vez, activa en exceso a las neuronas de salida inhibitoras en el GPi / SNr, por lo tanto, impidiendo el inicio y la ejecución del movimiento.

El síndrome parkinsoniano. La causa y el ejemplo más conocido del síndrome parkinsoniano es la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza principalmente por la pobreza

de movimientos espontáneos (hipocinesia) y lentitud del movimiento voluntario (bradicinesia), así como un aumento del tono muscular (rigidez) y temblor en reposo.

El agotamiento de la dopamina estriatal secundaria a la pérdida de células en el SNc es la causa de las principales características clínicas de la enfermedad de Parkinson, el agotamiento de la dopamina cambia el equilibrio de la actividad de los ganglios hacia el “vía indirecta”, debido a un incremento de la actividad del NST que estimula al GPi/SNr. A mayor activación del GPi / SNr aumenta la inhibición sobre las proyecciones talamocorticales, reduciendo la activación neuronal cortical asociada con la iniciación del movimiento. (Figura 1)

Figura 1. Esquema de los circuitos paralelos y vías directa e indirecta de los ganglios basales y la corteza. (Tomado de Lanciego et al. 36)



Las flechas rojas implican estimulación y las azules inhibición.

El Estriado (Caudado y Putamen) recibe numerosas aferencias de la corteza cerebral. A su vez, el Estriado se conecta con el segmento interno del globo pálido (GPI) y la sustancia nigra pars reticulata (SNr), núcleos de salida del circuito los cuales ejercen inhibición gabaérgica sobre las neuronas premotoras del tálamo; y estas una estimulación glutamatérgica sobre la corteza motora.

Entre el Estriado y el GPI/SNr existen dos sistemas paralelos de proyección llamados vía directa y vía indirecta. La vía directa proyecta sobre el complejo GPI/SNr. La vía indirecta proyecta sobre el mismo complejo GPI/SNr, pasando previamente por el segmento externo del globo pálido (GPe) y el NST. La vía directa con un efecto facilitar del movimiento y la indirecta con un efecto inhibitorio del movimiento.

Las alteraciones en la descarga del complejo GPI/SNr, generarían la aparición de bradicinesia o hipercinesia. La bradicinesia o acinesia se produciría por la inhibición gabaérgica aumentada de las neuronas premotoras talámicas resultantes de una excesiva descarga del complejo GPI/SNr.

4. 5. Epidemiología

Los trastornos neurológicos son ahora la principal causa de discapacidad en el mundo [37], de todos ellos, el de mayor crecimiento es la EP. De 1990 a 2015, la prevalencia, la discapacidad y las muertes debidas a la EP se duplicaron. La carga global de enfermedades se estima que es de 6,2 a 6,9 millones de personas (al 2017). Por cuanto la incidencia de EP aumenta y está muy relacionada con la edad y porque la población mundial tiene más envejecimiento, el número de personas crecerá exponencialmente. Aplicando conservadoramente los datos de prevalencia mundial publicados en un metaanálisis de 2014 [38] a las proyecciones sobre las población mundial futura (US Census Bureau. International Programs: Region Summary. www.census.gov/population/international/data/idb/region.php. Accessed September 29, 2017.) el número de personas con EP pasará de 6,9 millones en 2015 (estimación alta) a 14,2 millones en 2040. Si aplicamos esta misma tasa de crecimiento a la estimación más baja (6,2 millones en 2015) se proyecta una cifra de 12,9 millones afectados para 2040[39].

Esta, llamada “pandemia” de Parkinson está ocasionada por: i) el envejecimiento de la población; ii) aumento de la longevidad (la incidencia de la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad y lo hace considerablemente alrededor de los 65 años); iii) la disminución de las tasas de tabaquismo y, iv) el aumento de los subproductos de la industrialización que están contribuyendo al aumento de las tasas de enfermedad de Parkinson. Numerosos subproductos de la “Revolución Industrial”, incluyendo pesticidas específicos, solventes y metales pesados han sido relacionados con la enfermedad de Parkinson.

La mayoría de los estudios informan de una mayor prevalencia de EP en poblaciones blancas (por ejemplo, 1.671,63 / 100.000, en comparación con 1.036,41 / 100.000 en negros y 1.138,56 / 100.000 en asiáticos).

Resulta interesante señalar un estudio neuropatológico en el que se comparó a dos grupos de sujetos sin enfermedad neurológica, un grupo fueron blancos británicos de entre 70 a 79 años y el otro grupo negros nigerianos de 68,8 años de media. El hallazgo de Cuerpos de Lewy incidentales fue de 4,7% y 5,3% respectivamente. Estos datos, refuerzan según el criterio del doctorando, que en los países con menor desarrollo económico existen un subregistro de la EP [40].

Diferencias por sexo. Los análisis de Dorsey, Elbaz y sus colegas [1] confirman la mayor prevalencia de la enfermedad de Parkinson en los hombres que en las mujeres a partir de los 50 años. Este patrón de “dos formas” podría proporcionar una clave para comprender las interacciones entre el medio ambiente y los factores de riesgo para la EP. La frecuencia de exposición a algunos factores de riesgo (p. ej., fumar, traumatismo craneoencefálico y uso de pesticidas) es diferente en los hombres y mujeres, y es posible que éstos interactúen de manera distinta con las variables sexuales (p. ej., genes específicos en los cromosomas X o Y, efectos de las hormonas sexuales y efectos del embarazo). Una diferencia significativa en la prevalencia por el sexo se encontró solo en el grupo de 50 a 59 años, con una prevalencia de 41 en mujeres y 134 en hombres ($P < 0,05$) [38].

Después del envejecimiento, algunos estudios epidemiológicos que el sexo masculino es un factor de riesgo destacado para el desarrollo de EP en todas las edades y para todas las etnias estudiadas.

Se presentan razones de 1.3/1 a 3.7/1 para varones y mujeres respectivamente [41]. Otros estudios muestran razones que van de 1,3/1 a 2,0/1 para varones y mujeres en poblaciones europeas occidentales y de América del Sur. Sin embargo, son menores (0,95/1-1,2/1) en poblaciones asiáticas, posiblemente reflejando cuestiones metodológicas, genéticas y étnicas. Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos mundiales en 2016 informó de una prevalencia estandarizada para cualquier edad de 1,4/1, consistente con datos anteriores [42].

Un trabajo longitudinal de más de 10 años reveló que existieron algunas diferencias significativas, según el sexo, en las actividades de la vida diaria (AVD) como dificultades para vestirse y comer / alimentarse. No hubo diferencias en el número de síntomas motores informados entre hombres ($= 4,04 \pm 1,95$) y mujeres ($= 3,49 \pm 1,99$) [prueba $t = 1,609$, $p = 0,11$]. Por el contrario, en cuanto a los síntomas no motores, los hombres ($= 9,71 \pm 4,81$) informaron más síntomas que las mujeres ($= 8,09 \pm 4,68$) [prueba $t = 1,985$, $p = 0,049$].

Los hombres también informaron más síntomas no motores (problemas del habla, disfunción sexual, de memoria y socialización). Hubo diferencias de sexo en los cinco principales síntomas motores informados. Los hombres presentaron bradicinesia, rigidez, temblor en reposo, inestabilidad postural y congelamientos como los cinco síntomas motores principales. Mientras que las mujeres reportaron períodos inactivos en lugar de congelamientos junto con los cuatro síntomas cardinales. A pesar de ciertas diferencias ya señaladas; los 10 principales síntomas no motores informados por ambos sexos fueron similares, excepto disfunción sexual en los hombres e incontinencia vesical en las mujeres [43].

Parecería que en el sexo femenino tiene un gran impacto la propia conciencia de los síntomas clínicos y, en consecuencia, influye en la calidad de vida, las mujeres evaluaban la calidad de vida con respecto a los aspectos de movilidad, bienestar emocional, apoyo social y malestar corporal significativamente peor que los hombres [44]. La depresión y la fatiga, en las mujeres, fueron las principales causas de deterioro de la calidad de vida relacionado con la salud mientras en los varones fue el compromiso cognitivo [45].

4. 6. Diagnóstico

En ausencia de un marcador específico, el diagnóstico de EP, en vida, se sustenta en la concurrencia de criterios clínicos que el médico debe encontrar en el enfermo, para lo cual es necesaria una dosis alta de experticia. Es decir, criterios amplios, no siempre sistematizados, lo cual evidentemente trae problemas importantes. Esto conduce a una muy subjetiva aproximación al problema que dependerá del momento evolutivo de la enfermedad y de la experiencia del médico.

En 1988, Gibb et al [46] en un estudio donde demostraron que se encuentran cuerpos de Lewy incidentales en un 3.8% de sujetos en la sexta década de la vida y en un 12.8% en la novena década; lo que sugeriría que se tratan de pacientes con EP presintomáticos y donde hacen hincapié en la importancia del envejeciendo en la aparición de la enfermedad; mencionan por primera vez unos criterios sistematizados para el diagnóstico de la enfermedad, y en la tabla 1, de esa publicación mencionan que son los criterios de la United Kingdom Parkinson`s Disease

Society Brain Bank (UKPDSBB) (sin mencionarse en el mismo artículo de donde salió ese nombre).

En los años siguientes se va ahondando el estudio de sus cualidades discriminativas, especialmente la sensibilidad y la especificidad [47,48,49], quedando claro que se hace necesario junto a esos criterios una sólida formación del neurólogo que los aplique.

Haciendo un análisis sobre las evidencias acumuladas, el grupo europeo de trabajo para los criterios diagnósticos [50], nos recuerdan, que solo esos criterios, los de Gibb et al [46] han sido adecuadamente validados, que su nivel de evidencia es de nivel B (Probablemente efectivos) y así son recomendados; y ellos mismos aclaran la necesidad de revisar algunos de los elementos, como la presencia familiar de la enfermedad. Debemos mencionar que esos criterios diagnósticos fueron los utilizados en esta investigación.

Queda claro, que la utilidad de estos criterios es muy dependientes del examinador, pero además del momento evolutivo de la enfermedad; por ejemplo, Adler et al [51], hallaron solo 26% de exactitud diagnóstica en enfermos sin tratamiento; 53% en sujetos con menos de 5 años de enfermedad y buenos respondedores a la levodopa y 85% en pacientes con enfermedad de larga duración y adecuada respuesta al medicamento. Del mismo modo, estos criterios funcionan de mejor manera en un entorno hospitalario especializado que en la comunidad. Schrag et al [52] encontraron que un 15% de enfermos diagnosticados con Parkinson en la comunidad no cumplían con los criterios y que un 20% de enfermos que buscaron atención médica por esa enfermedad no fueron diagnosticados previamente.

Podemos concluir que estos criterios, en el mejor de los casos, como señalan en su amplio meta-análisis Rizzo et al [53], alcanzan una exactitud acumulada del 82.7% (IC 95% [62.6-93]).

Finalmente, la International Parkinson's and Movement Disorders Society (MDS), en un esfuerzo por mejorar la situación diagnóstica, tanto para fines terapéuticos cuanto, para fines investigativos, presenta, en 2015, los nuevos criterios diagnósticos (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease) [54]. De manera similar a los criterios clásicos, los de la MDS pueden resumirse en: (i) signos que deben estar presentes; (ii) Criterios de soporte; y, (iii) Signos que no deben estar presentes. Estos nuevos criterios, los de la MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease, han sido revisados [55].

Para el estudio de validación, se reclutó 626 pacientes con parkinsonismo, en 8 centros. De ellos 434 con Enfermedad de Parkinson y, 192 sin esa enfermedad. Un neurólogo experto en desórdenes del movimiento diagnosticó a cada enfermo, con independencia de los criterios que hemos propuesto (que se constituyeron en el estándar de oro, diagnóstico clínico). Luego, un segundo neurólogo evaluó con los criterios de la MDS. De los 434 pacientes diagnosticados con EP, el 94,5% cumplió los criterios de la Sociedad Internacional de Parkinson y de Trastornos del Movimiento para la probable EP (tasa de falsos negativos del 5,5%). De los 192 pacientes sin EP, el 88,5% fueron identificados como no EP según los criterios (tasa de falsos positivos del 11,5%). La precisión global para la probable EP fue del 92,6%. Además, el 59,3% de los pacientes con EP y solo el 1,6% de los pacientes sin EP cumplían los criterios de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento para la EP clínicamente establecida. En comparación, los criterios de UKPDSBB tuvieron menor sensibilidad (89,2%, $P = 0,008$),

especificidad (79,2%, $P = 0,018$) y precisión general (86,4%, $P < 0,001$). La precisión diagnóstica no cambió según la edad o el sexo. La especificidad mejoró a medida que aumentó la duración de la enfermedad. En conclusión, los criterios de la MDS demostraron una alta sensibilidad y especificidad en comparación con el estándar de oro, el diagnóstico de expertos, con una sensibilidad y especificidad superiores a los criterios de la UKPDSBB.

Al igual que a los criterios de la UKPDSBB [46], existen dos momentos fundamentales, primero el diagnosticar parkinsonismo (definido por la presencia de bradicinesia –que también se la define de manera operativa- y posteriormente, diagnosticado este parkinsonismo, analizar si es atribuible a EP. Esta aproximación nos permite dos niveles de certeza: (i) EP Clínicamente Establecida, que se espera tenga una exactitud del 90%; y, (ii) EP Clínicamente Probable que alcanza una especificidad y sensibilidad del 80%. (Tablas 3, 4, 5,6,7)

TABLA 3. Criterios de diagnóstico clínico de MDS para la EP: resumen ejecutivo / formulario de cumplimentación (Tomado de MDS 54)	
El primer criterio esencial es el parkinsonismo, que se define como bradicinesia, en combinación con al menos uno de temblor en reposo o rigidez. El examen de todas las manifestaciones cardinales debe realizarse como se describe en la MDS-UPDRS [56]. Una vez que se ha diagnosticado el parkinsonismo:	
El diagnóstico de la EP clínicamente establecida requiere:	
1	Ausencia de criterios absolutos de exclusión
2	La presencia de al menos dos criterios de soporte
3	Ausencia de “banderas rojas”
El diagnóstico de la EP clínicamente probables requiere:	
1	Ausencia de criterios absolutos de exclusión
2	La presencia de banderas rojas debe estar contrabalanceada por la presencia de criterios de soporte
3	Si una bandera roja está presente, debe haber al menos un criterio de soporte
4	Si dos banderas rojas están presentes, debe haber al menos dos criterios de soporte
5	No se permiten más de dos banderas rojas en esta categoría

TABLA 4. Criterios de soporte (señale la celda si cumple con el criterio) (Tomado de MDS 54)		
1		Respuesta beneficiosa clara y dramática a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente evolucionó a un nivel de función normal o casi normal. En ausencia de una documentación clara de la respuesta inicial, una respuesta dramática se puede clasificar como:
		a) Mejora notable con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con la disminución de dosis. Los cambios leves no califican. Documente esto objetivamente (>30% en UPDRS, Sección III con cambio en el tratamiento) o subjetivamente (historial claramente documentado de cambios marcados proporcionado por un paciente o cuidador confiable).
		b) Fluctuaciones inequívocas y marcadas de encendido / apagado (ON/OFF), que en algún momento deben haber incluido un deterioro predecible de fin de dosis.
2		Presencia de disquinesias inducidas por Levodopa
3		Temblor en reposo de una extremidad, documentado en el examen clínico (en el pasado o en el examen actual)
4		La presencia de pérdida olfativa o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía (metayodobencilguanidina) MIBG

TABLA 5. Criterios de exclusión absolutos: la presencia de cualquiera de ellos descarta EP (Tomado de MDS 54)		
1		Anomalías cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades o anomalías oculomotoras cerebelosas (p. Ej. Nistagmus evocado por la mirada sostenida, sacudidas en forma de ondas grandes cuadradas, sacadas hipermétricas)
2		Parálisis de la mirada supranuclear vertical descendente o enlentecimiento selectivo de las sacadas verticales descendentes
3		Diagnóstico de demencia frontotemporal variante conductual probable o afasia primaria progresiva, definida según criterios de consenso [57] dentro de los primeros 5 años de enfermedad
4		Características parkinsonianas restringidas a las extremidades inferiores durante más de 3 años
5		Tratamiento con un bloqueador de los receptores de dopamina o un agente depletor de la dopamina en una dosis y un curso de tiempo compatibles con el parkinsonismo inducido por fármacos
6		Ausencia de respuesta observable a dosis altas de Levodopa a pesar de la una moderada severidad de la enfermedad
7		Pérdida sensorial cortical inequívoca (es decir, grafestesia, estereognosis con modalidades sensoriales primarias intactas), apraxia ideomotora clara de la extremidad o afasia progresiva
8		Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
9		Documentación de una enfermedad alterna que se sabe que produce parkinsonismo y que está relacionada de manera plausible con los síntomas del paciente, o el médico evaluador experto, basándose en la evaluación diagnóstica completa, cree que es más probable que exista un síndrome alternativo a la EP

TABLA 6. Banderas rojas (signos de alarma) (Tomado de MDS 54)		
1		Progresión rápida de la alteración de la marcha que requiere el uso regular de silla de ruedas dentro de los 5 años posteriores al inicio
2		Ausencia total de progresión de los síntomas o signos motores durante 5 años o más, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
3		Disfunción bulbar temprana: disfonía o disartria severa (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia severa (que requiere alimentos blandos, sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años
4		Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes
5		Insuficiencia autonómica grave en los primeros 5 años de enfermedad. Esto puede incluir:
		a) Hipotensión ortostática ^[58] : disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 min de estar de pie en al menos 30 mm Hg sistólica o 15 mm Hg diastólica, en ausencia de deshidratación, medicación u otras enfermedades que podrían explicar plausiblemente la disfunción autonómica, o
		b) Retención urinaria severa o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo la incontinencia de esfuerzo de larga duración o de pequeña cantidad en mujeres), que no es simplemente incontinencia funcional. En los hombres, la retención urinaria no debe atribuirse a una enfermedad de la próstata y debe estar asociada con la disfunción eréctil.
6		Caídas recurrentes (>1/año) debido al deterioro del equilibrio dentro de los 3 años posteriores al inicio
7		Anterocolis desproporcionada (distónicas) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años
8		Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la enfermedad a pesar de la duración de la enfermedad de 5 años. Estos incluyen disfunción del sueño (insomnio de mantenimiento del sueño, somnolencia diurna excesiva, síntomas de trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostásis sintomática), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)
9		Signos del tracto piramidal inexplicables de otro modo, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara (excluyendo asimetría

		de reflejos leves y respuesta plantar extensora aislada)
10		Parkinsonismo bilateral simétrico. El paciente o el cuidador informa el inicio de síntomas bilaterales sin predominio lateral, y no se observa predominio lateral en la exploración objetiva.

TABLA 7. Criterios de Aplicación (Tomado de MDS 54)			
1	¿Tiene el paciente parkinsonismo, según lo definido por los criterios de MDS?	SI	NO
	En caso negativo, no se puede diagnosticar ni la EP probable ni la EP clínicamente establecida. En caso afirmativo:		
2	¿Existe algún criterio de exclusión absoluta?		
	En caso afirmativo, no se puede diagnosticar ni la enfermedad de Parkinson probable ni la enfermedad de Parkinson clínicamente establecida. Si la respuesta es no:		
3	¿Cuáles es el número de banderas rojas presentes: _____		
4	¿Cuáles es el número de criterios de soporte presentes: ___		
5	¿Hay al menos dos criterios de soporte y no hay banderas rojas?		
	En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de EP clínicamente establecida. Si la respuesta es no:		
6	¿Hay más de dos banderas rojas presentes?		
	En caso afirmativo, no se puede diagnosticar la enfermedad de Parkinson probable. Si la respuesta es no:		
7	¿Es el número de banderas rojas igual o menor que el número de criterios de apoyo?		
	En caso afirmativo, el paciente cumple los criterios de probable EP		

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Creemos que la construcción del ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP), reunirá las propiedades métricas adecuadas y sólidas que cumplirán con las exigencias metodológicas y analíticas exigidas y por ello será una herramienta adecuada para evaluar a enfermos con Parkinson de una manera, integral, integradora y holística. El método elegido permite que la asignación de puntajes a las diferentes dimensiones que constituyen el IGEP no sean determinados simplemente por el criterio del evaluador, sino por un algoritmo matemático complejo que sitúa a cada una de esas dimensiones, en su relación con las demás y en el contexto exacto.

- (i) El ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP) tendrá propiedades métricas sólidas.
- (ii) El ÍNDICE EVALUATIVO LINEAR (IEL) tendrá propiedades métricas adecuadas.
- (iii) El ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP) se correlacionará de manera óptima con el ÍNDICE EVALUATIVO LINEAR (IEL)
- (iv) Las correlaciones del IGEP y del IEL, con herramientas como el CISI-PD, el PIMS, la escala de S&E serán convenientes.

Esta investigación, parte de la hipótesis, de que en ausencia de una herramienta evaluativa integral y holística; se puede y se debe construir una escala o índice que cumpla con esas exigencias.

Al incorporar a esta herramienta los elementos más trascendentales de la enfermedad de Parkinson, y sin la carga subjetiva del examinador; se conseguirá un método más objetivo para la evaluación.

Es de absoluta importancia el razonar y justificar la razón y razones para incluir escalas independientes al empleo de la NMSS. Los Síntomas No Motores son una parte fundamental de la enfermedad de Parkinson; durante mucho tiempo prácticamente sin ser tomados en cuenta [59,60]. Éstos afectan de manera considerable la calidad de vida de los enfermos, como diversas publicaciones han reportado [61,62,63,64,65].

Por ello, consideramos que estos signos y síntomas no motores deben tener una representación (ponderación) adecuada a la hora de construir una escala que evalúe la enfermedad de una manera integral y holística.

Entre 2006 y 2007, se construyó la Non Motor Symptoms Scale (NMSS), la misma que demostró sólidas propiedades métricas [66,67], y ha sido ampliamente utilizado en todo el mundo. Esta NMSS presenta algunas deficiencias, según lo señalan los propios autores, como, por ejemplo: los ítems para depresión, ansiedad, apatía y cognición (6 ítems) están en el mismo dominio, y atención y memoria, separados de cognición con 3 ítems. Los trastornos del sueño y la fatiga (tienen 4 ítems), problemas que lo reconocen los mismos autores [68]. Para solucionar

ello, se ha construido por delegación de la MDS la Non-Motor Rating Scale (IPMDS-NMS). En esta versión además se incluye elementos tales como las fluctuaciones causadas por el tratamiento y el problema del trastorno del control de los impulsos; esta nueva versión ha mostrado adecuadas cualidades métricas en un estudio inicial de validación [69].

Absolutamente respetuoso de los autores y su dilatado conocimiento, en nuestro modo de ver la nueva escala mantiene el problema, de que, a constructos de una gran complejidad, se los reduce a una parte de lo que en realidad son; es decir se los infraestima, infravalora y no se les da la importancia que ellos por sí mismo tienen, al hallarse inmersos junto a otros dominios de una relativa menor importancia. Por ejemplo, la depresión se estudia con 5 ítems (igual número que la dimensión de problemas misceláneos); la ansiedad con 4 (el mismo número que los síntomas gastrointestinales); la apatía con 3 (el mismo número que los problemas urinarios); la psicosis con 4; la cognición con 6 (igual número de ítems que los que estudian el sueño y el estado o no de somnolencia). En definitiva y para señalar solo un caso, el peso, la carga, la importancia que se da a la apatía es la misma que a los problemas urinarios, y esto no nos parece adecuado.

Y el problema se agrava, cuando desde hace varios años se habla de subtipos de Parkinson No Motor, [70,71,72,73,74,75,76]; así tenemos, por ejemplo: Parkinson- Cognición; Parkinson-Apatía; Parkinson-Depresión/Ansiedad; Parkinson-Sueño; Parkinson-Dolor; Parkinson-Fatiga; Parkinson-Autonómico [73]. Otros encuentran los subtipos: Parkinson-Cognición; Parkinson-Neuropsiquiátrico; Parkinson-Sueño; Parkinson-Olfación; Parkinson-Autonómico [75]. Es una consideración muy interesante la que hace Sauerbier et al [70]; ellos consideran el fenotipo 1. Fenotipo tronco cerebral, para unos subtipos Autonómico y de Sueño;

2. Fenotipo límbico, para unos subtipos Depresivo (con ansiedad), Fatiga, Dolor y Pérdida de peso; 3. Fenotipocortical (aparición tardía), para un subtipo Cognitivo.

6. PACIENTES, MATERIALES Y METODOS

6.1. Pacientes

Cálculo del Tamaño Muestral. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizaron los sugeridos por Beavers AS et al [77]. Quienes sugieren que haya al menos 10 enfermos por cada una de las variables incluidas en el estudio. Esto determinó un tamaño muestral de 120 sujetos.

Estos ciento veinte pacientes fueron seleccionados mediante un muestreo de conveniencia, todos ellos con el diagnóstico de EP según los criterios de la UKPDSBB [46], elegidos de forma consecutiva, que acudieron a la Consulta Externa de la Unidad de Movimientos Anormales del Servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito (Ecuador).

Todos los enfermos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio que fue aprobado por la Gerencia de Docencia e Investigación del Hospital Carlos Andrade Marín y por el Comité de Bioética de la Universidad de Navarra (España) (Anexos 1,2,3).

Los criterios de exclusión fueron la presencia de cualquier alteración neurológica que cause incapacidad: analfabetismo, hemiplejía, ceguera, sordera; o, la presencia de una enfermedad aguda grave.

En este trabajo vamos a considerar el sexo como la variante a considerar, siguiendo las recomendaciones del Institute of Medicine [78], que define sexo como: (ser hombre o mujer,

según los órganos reproductivos y cromosomas X o Y) y género (la percepción de uno mismo como hombre o mujer en la sociedad), este último término no será empleado.

Evaluaciones de los pacientes. A todos los enfermos se les evaluó en su mejor situación funcional, es decir en el periodo conocido como ON [79,80]. Evaluar a los enfermos en este estado funcional, ha sido recomendado por la MDS, como señalan [81]: "El examen clínico en todos los casos tratados se realizó durante el período de encendido según lo recomendado por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS)". Y empleado de manera habitual [82].

Se recogieron los datos demográficos de interés: 1. Sexo; 2. Lateralidad; 3. Edad (expresada en años cumplidos); 4. Estado civil; 5. Situación laboral; 6. Años de estudio formal; 7. Duración de la enfermedad de Parkinson (en años); 8. Años en tratamiento para la enfermedad de Parkinson; 9. Dosis de Levodopa en mg/día; y, 10. Empleo de Agonistas dopaminérgicos (fármacos y dosis en mg/día). (Se puede ver el detalle, en la Sección Anexos, en los Formularios de Recogida de Datos. Anexo 5).

De los datos demográficos de interés, la Edad, en adelante Dimensión Edad (DE), fue tomada en cuenta para la construcción del ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP). El envejecimiento es, sin lugar a dudas, el factor aislado que más influencia sobre la forma de presentación, el curso clínico y el pronóstico de la EP [4,83,84].

Para la evaluación de los enfermos, se consideró de manera especial: 1. Aquellas variables que tienen un papel significativo en la situación funcional tanto motora cuanto no motora; 2. Que son determinantes importantes en la calidad de vida; finalmente, 3. Aquellas que tienen implicaciones pronósticas fundamentales: como en la institucionalización de los enfermos.

A todos los pacientes se les evaluó con escalas, que a excepción de la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) que fue autoaplicada por el enfermo y posteriormente revisada con el investigador, las otras fueron heteroaplicadas. Para la descripción de las escalas se ha tomado en cuenta la realizada por "Assessment Scales in Parkinson ' s Disease. Guide to Assessment Scales in Parkinson ' s Disease" [85], con excepción de la Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS), cuya descripción se toma de un publicación de autoría del doctorando [86].

Todas las escalas han sido recomendadas por la PSMDS para su empleo en la evaluación de los distintos aspectos de la EP, han tenido estudios que revelan su solidez métrica y en la mayoría de los casos han sido validadas por el doctorando en muestras de pacientes del mismo entorno que los de este estudio.

1. Scales for Outcomes in Parkinson ' s Disease-Motor (SCOPA-Motor) [87] para evaluar la dimensión de compromiso motor (DM). Está compuesta por 21 ítems agrupados en 3 secciones: Compromiso motor (10 ítems); actividades de la vida diaria (AVD) (7 ítems); y complicaciones motoras (4 ítems). Los ítems se puntúan en una escala de 4 puntos: desde 0 (normal) a 3 (grave). El tiempo medio para completar la escala es de $8,1 \pm 1,9$ minutos. Excepto los ítems nueve y diez que responde el propio enfermo, los demás son calificados por un evaluador especializado.

Esta herramienta es específica para pacientes con EP. Ha sido recomendada por la IPMDS [88], y existe una fórmula para equiparar el puntaje obtenido por esta escala con la MD-UPDRS [89].

2. La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [90,91,92,93,94] para analizar la presencia de la dimensión Depresión (DD) y de la dimensión Ansiedad. La HADS fue diseñada para detectar ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios médicos de un hospital general y no incluye elementos de somatización. Está formada por 2 subescalas: Ansiedad y Depresión, cada una con 7 ítems puntuados de 0 (menos grave) a 3 (más grave). Los ítems de ansiedad son los pares y los de depresión impares que se centran principalmente en la anhedonia. Se calcula una puntuación total para cada subescala. El período de tiempo sobre el que se averigua es de una semana y tarda unos minutos en completarse. La escala es autoaplicable. Se trata de una escala genérica, pero existen varios estudios de validación en la EP.

3. La Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) [95,96,97] para evaluar la cognición, es decir la dimensión Cognitiva (DC). La PD-CRS sirve para la evaluación de todo el espectro de funciones cognitivas durante el transcurso de la EP. Incluye siete tareas que evalúan funciones subcorticales (rango de puntuación: 0 a 14) y dos tareas que evalúan funciones corticales (0 a 20). El rango de puntuación total es de 0 a 134. Las puntuaciones más altas reflejan un mejor funcionamiento cognitivo. El tiempo para completar la escala: media de 17 minutos y requiere un evaluador cualificado. Escala diseñada específicamente para la EP. La escala se ha aplicado a pacientes con EP de todos los niveles de gravedad y puede distinguir notablemente entre pacientes cognitivamente intactos, a los con deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia (PDD).

4. La Apathy Scale (AS) [98,99,100] que evalúa la Dimensión Apatía (DAp). Esta escala evalúa la apatía en pacientes con EP. Derivada de la Escala de Apatía de Marin [98], esta herramienta está formada por 14 ítems, formulados en una escala tipo Likert de 0 a 3, con una puntuación total. Las puntuaciones más altas indican una apatía más grave. Tiempo de administración: No se informa, pero se estima en 5 a 10 minutos. Periodo de tiempo sobre el que se averigua es 4 semanas anteriores al procedimiento. El examinador lee en voz alta las preguntas al paciente, quien las califica. Esta es una escala específica para la EP.

5. La Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS) [101,102,86] para examinar la dimensión fatiga (DF); la escala D-FIS, es uno de los instrumentos para cuantificar la fatiga, se adaptó para el uso diario basándose en la escala de impacto de fatiga (FIS) desarrollada en Canadá en 1994 [103]. El D-FIS es un cuestionario de autoevaluación de ocho ítems con cinco respuestas para cada uno (de 0 = ningún problema, a 4 = problema extremo). La puntuación D-FIS se deriva de la suma de las puntuaciones ordinales obtenidas para cada elemento.

6. La Non Motor Symptoms Scale (NMSS) [66,104] [excepto los dominios: 2. Sueño/Fatiga; 3. Estado de ánimo/Apatía; 4. Problemas perceptivos/Alucinaciones, y, 5. Atención/Memoria que se valoraron con las herramientas señaladas] para estudiar la sintomatología de la dimensión no motora (DnM). Es una herramienta para cuantificar una amplia gama de SNM, cada uno puntuado por el evaluador por su gravedad (de 0 a 3) por su frecuencia (de 1 a 4). Está compuesto por 30 ítems agrupados en 9 dominios: I, Cardiovascular (2 ítems); II, Sueño / Fatiga (4 ítems); III, Estado de ánimo / Apatía (6 ítems); IV, Problemas de percepción/ Alucinaciones (3 ítems); V, Atención/Memoria (3 ítems); VI, tracto gastrointestinal (3 ítems); VII, Urinario (3 ítems); VIII, función sexual (2 ítems); y IX, Miscelánea (4 ítems), se

averigua sobre los últimos meses. El tiempo que dura su administración es de 5 a 10 minutos. La NMSS es calificado por profesionales de la salud y obtenido mediante entrevista clínica. Diseñado específicamente para pacientes con EP, se utiliza en todas las etapas de la enfermedad para identificar la gravedad y frecuencia del SNM de un paciente. Diseñado para ser aplicable a pacientes con varios niveles de discapacidad. Las puntuaciones aumentan significativamente con la gravedad de la enfermedad según las etapas HY y evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

7. La Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Psychiatric Complications (SCOPA-Pc) [105,106] para investigar sobre la dimensión Psiquiátrica (DPs) de los enfermos. La SCOPA-PC tiene como objetivo evaluar las complicaciones psicóticas y compulsivas en la EP. Está formado por siete ítems, respondidos en una escala de 0 (ausente) a 3 (grave). Se proporciona una breve descripción para la puntuación. Además, las preguntas de la entrevista se ofrecen como una guía para ayudar al médico a recopilar información del paciente y del cuidador. La puntuación total varía de 0 a 21, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. El tiempo para completar la escala es de 5 a 10 minutos y averiguamos sobre el mes anterior. Específicamente desarrollada para la EP. Se fundamenta en la [Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 1998;21(5):280–4.], pero sobre la que se corrigieron algunos aspectos fundamentales:

“The Parkinson Psychosis Rating Scale (PPRS) is a disease-specific instrument for the assessment of the severity of psychotic symptoms. This instrument has good interrater reliability and internal consistency. However, the evaluation of the validity and reliability of the PPRS in this study was limited to psychotic patients and based on a small sample (n=29). New insights showed that the range of psychiatric problems that may arise from dopaminergic therapy is

broader, encompassing compulsive symptoms as hypersexuality, pathological gambling, or shopping. In 3–4% of PD patients, these symptoms evolve into a Hedonistic Homeostatic Dysregulation syndrome, in which these symptoms have a prominent role and patients use higher doses of dopaminergic medication than required to relieve motor symptoms. One compulsive symptom, hypersexuality, is already addressed in the PPRS, but other aspects are lacking. The objective of this study was to develop a clinimetric sound scale [the Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Psychiatric Complications (SCOPA-PC)] that addresses both psychotic and compulsive behavior in PD. With permission of the developers of the PPRS, the items of the PPRS are modified and an extra item on compulsive behavior in PD is included.”

8. La Scales for Outcomes in Parkinson's Disease –Sleep (SCOPA-S)[107,108], para cuantificar los trastornos de la dimensión Sueño (DS). Evalúa el sueño nocturno (NS) y la somnolencia diurna (DS) en dos subescalas con opciones de respuesta que van desde 0 (nada) a 3 (mucho). La subescala NS contiene cinco elementos que abordan el inicio del sueño, la fragmentación, la eficiencia y la duración, y el despertar precoz. La puntuación máxima es 15, y las puntuaciones más altas reflejan problemas de sueño más graves. La subescala DS incluye seis elementos que abordan el quedarse dormido inesperadamente o en situaciones particulares, las dificultades para mantenerse despierto y si quedarse dormido durante el día se considera un problema. La puntuación máxima es 18, y las puntuaciones más altas reflejan una somnolencia más severa. La SCOPA-S también incluye una sola pregunta sobre la calidad del sueño, puntuada en una escala de siete puntos (que va desde dormí muy bien a dormí muy mal), que se utiliza por separado como una medida global de la calidad del sueño nocturno. El tiempo para completar la escala: unos pocos minutos. Se evalúa: el último mes. Específico para la EP.

Aparte de estas escalas de valoración señaladas se utilizó una herramienta para medir la calidad de vida relacionada con la salud, se empleó la Parkinson's Impact Scale (PIMS) [109,110,111]. Esta escala mide el impacto de la enfermedad de Parkinson en la vida emocional, social y económica del paciente: en la

calidad de vida del paciente. Está formado por diez ítems puntuados en una escala de respuesta de cinco puntos (de 0 = sin cambios, a 4 = severo), y una puntuación total; además alta indica un mayor impacto en la calidad de vida. No se especifica el periodo de tiempo evaluado. Se requieren unos 10 minutos para completar la escala. Puede responder el paciente o el cuidador. Es una escala específica para la EP.

Finalmente se aplicó el Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD)[112,113,114], para formular una impresión clínica sobre la gravedad de la enfermedad. Un índice de gravedad formado por cuatro ítems (signos motores, discapacidad, complicaciones motoras y estado cognitivo), clasificado de 0 (nada) a seis (muy grave o gravemente discapacitado). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de los ítems. Plazo: tiempo de evaluación. Un médico completa la escala. Se tarda unos segundos en completarla, una vez que se conoce el estado del paciente. Específico para la EP.

Los estadios de la enfermedad se gradaron con la escala de Hoehn & Yahr Staging Scale (H&Y) [115,116]. Evalúa la gravedad de la EP, con un enfoque en el deterioro (signos objetivos en el examen) y la discapacidad (déficits funcionales). Formado por un solo ítem, con cinco opciones de respuesta. Se proporciona una breve descripción para cada opción de respuesta.

Las opciones de respuesta para la versión original van desde las etapas 1.0 a 5.0. 1: afectación unilateral solo por lo general con discapacidad funcional mínima o nula. 2: afectación bilateral o de la línea media sin alteración del equilibrio, 3: Enfermedad bilateral: discapacidad leve a moderada con reflejos posturales alterados; físicamente independiente. 4: Enfermedad severamente incapacitante; todavía puede caminar o pararse sin ayuda. 5: Confinamiento en cama o silla de ruedas a menos que se lo ayude. Tiempo de ejecución: aproximadamente un minuto,

una vez que se conocen los estados funcionales y clínicos del paciente. Marco temporal calificado por el profesional de la salud: momento de la evaluación. Específica para la EP.

Para estudiar la afectación en la realización de las actividades de la vida diaria se utilizó la Schwab & England Activities of Daily Living Scale (S&E)[88,117]. Evalúa la discapacidad percibida por el paciente a través de una escala de 11 opciones de respuesta del 0% (postrado en cama con funciones vegetativas) al 100% (completamente independiente). Se proporciona una breve descripción de cada paso. El tiempo requerido para completar la escala es de unos minutos. Marco de tiempo evaluado: el momento de la evaluación. Puede ser calificada por el médico o el paciente. Si bien no fue desarrollada específicamente para la EP, ha sido aplicada ampliamente en la EP.

De alguna manera, crear una nueva herramienta para evaluar la EP no debe, de ninguna forma incrementar sin más, el gran número de escalas existentes para evaluar dicha enfermedad. Ahora bien, estas escalas abordan cuestiones específicas no tienen una visión integradora de ésta. Es decir, sirven como elementos para obtener información de diversas dimensiones de la EP y posteriormente poderlas integrar en una herramienta que abarque todos estos elementos.

Tabla 8. MDS-Escalas evaluativas recomendadas por la MDS

(<https://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/MDS-Recommended-Rating-Scales.htm>) acceso 16/05/2021

1	Apathy: ApathyScale (AS)
2	Apathy: Lille Apathy Rating Scale (LARS)
3	Autonomic Symptom: Composite Autonomic Symptom Scale
4	Blepharospasm: Blepharospasm Disability Index (BSDI)
5	Depression: Beck Depression Inventory (BDI)
6	Depression: Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)
7	Depression: Geriatric Depression Scale (GDS)
8	Depression: Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)
9	Depression: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
10	Depression: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
11	Depression: Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)
12	Dyskinesia: Rush Dyskinesia Rating Scale
13	Dyskinesia: Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)
14	Dyskinesia: Unified Dyskinesia Scale (UDysRS)
15	Dyskinesia: Parkinson's Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26)
16	Dyskinesia: Parkinson's Disease Dyskinesia Scale (PDYS-26)
17	Dystonia: Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58)
18	Dystonia: Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24)
19	Dystonia: Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (FMDRS)
20	Dystonia: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)
21	Fatigue: Fatigue Severity Scale
22	Fatigue: Parkinson Fatigue Scale
23	Fatigue: Multidimensional Fatigue Inventory
24	Parkinson's disease: Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)
25	Parkinson's disease:Hauser Diary
26	Parkinson's disease: Hoehn and Yahr Scale
27	Parkinson's disease: Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ)

28	Parkinson's disease: Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)
29	Parkinson's disease: Scales for Outcomes in Parkinson's disease
30	Parkinson's disease: Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)
31	Parkinson's disease: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
32	Parkinson's disease: Wearing Off Questionnaire-9
33	Parkinson's disease: Wearing Off-19, Wearing Off-Quick Questionnaire
34	Psychosis: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
35	Psychosis: Neuropsychiatric Inventory (NPI)
36	Psychosis: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)
37	Psychosis: Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)
38	Quality of Life: European Quality of Life Scale (EQ-5D)
39	Quality of Life: Short Form Health Survey (SF-36)
40	Quality of Life: Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)
41	Quality of Life: Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) Short Form

42	Quality of Life: Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL)
43	Quality of Life: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial
44	Quality of Life: Parkinson's Impact Scale (PIMS)
45	Quality of Life: Nottingham Health Profile
46	Quality of Life: Sickness Impact Profile (SIP)
47	Quality of Life: Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQUALIF)
48	Sleep: Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)
49	Sleep: Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI)
50	Sleep: SCOPA Sleep Scale (SCOPA)
51	Voice: Vocal Performance Questionnaire (VPQ)
51	Voice Handicap Index
Entotal 51 escalas recomendadas, de ellas 20 exclusivas para Parkinson; 23 genéricas pero de amplio empleo en la EP	

Con independencia de las escalas recomendadas la MDS, ha realizado una veintena de publicaciones, en donde diversos grupos de trabajo han realizado un análisis minucioso de las herramientas disponibles para la dimensión en cuestión y han realizado las recomendaciones pertinentes.

Tabla 9. Escalas evaluativas para Parkinson: Críticas y recomendaciones. MDS	
https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Rating-Scales-Critiques-and-Recommendations.htm) acceso 16/05/2021	
1	Disability ratings scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Oct 2016). Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, Parashos S, Post B, Rogers M, Siderow F, Goetz CG, Schrag A, Stebbins GT, Martinez-Martin P. <i>Movement Disorders</i> , 31(10):1455-1468
2	Measurement instrumentsto assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Sept 2016) Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, Ruzicka E, Goetz C, Stebbins G, Martinez-Martin P, Schrag A. <i>Movement Disorders</i> , 31(9):1342-1355
3	Measurement of costs and scales for outcome evaluation in health economic studies of Parkinson's disease (Feb 2014) Dodel R, Jönsson B, Reese JP, Winter Y, Martinez-Martin P, Holloway R, Sampaio C, Růžička E, Hawthorne G, Oertel W, Poewe W, Stebbins G, Rascol O, Goetz CG, Schrag A. <i>Movement Disorders</i> , 29(2):169-176
4	Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Nov 2011). Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderow F, Welsh M, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. <i>Movement Disorders</i> , 26(13):2371-2380
5	Wearing-off scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Oct 2011) Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, Odin P, Stacy M, Stocchi F, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schrag A, Stebbins GT, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 26(12):2169-2175
6	Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: Critique and recommendations (July 2010) Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, Poewe W, Sampaio C, Rascol O, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 25(9):1131-1142
7	Movement Disorder Society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations (Sept 2004) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. <i>Movement Disorders</i> , 19(9):1020-1028
8	The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations (July 2003) The Movement Disorder Society task force on ratings scales for Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i> , 18(7):738-750
<u>Parkinson's Disease Non-Motor Symptoms Rating Scales</u>	
9	9. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations (May 2019). Evans AH, Okai D, Weintraub D, Lim S, O'Sullivan SS, Voon V, Krack P, Sampaio C, Post B, Leentjens AF, Martinez-Martin P, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. <i>Movement Disorders</i> 34(6): 791-798

10	Clinical ratings scales for urinary symptoms in Parkinson disease: Critique and recommendations (online May 2018) Pavy-Le Traon A, Cotterill N, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Tison F, Wenning GK, Goetz CG, Poewe W, Sampaio C, Schrag A, Rascol O, Martinez-Martin P, Stebbins GT. <i>Movement Disorders Clinical Practice</i> (print publication pending)
11	Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Feb 2018). Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, van Duijn E, Goetz CG, Weintraub D, Stebbins GT, Martinez-Martin P. <i>Movement Disorders</i> , 33(2):208-218
12	Rating scales for pain in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Nov/Dec 2016) Perez-Lloret S, de Andrade DC, Lyons KE, Rodríguez-Blázquez C, Chaudhuri KR, Deuschl G, Cruccu G, Sampaio C, Goetz CG, Schrag A, Martinez-Martin P, Stebbins GT. <i>Movement Disorders Clinical Practice</i> , 3(6):527-537
13	The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension (Sept 2011) Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR, Tison F, Wenning GK, Goetz CG, Poewe W, Sampaio C, Schrag A, Stebbins GT, Rascol O. <i>Movement Disorders</i> , 26(11):1985-1992
14	Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Dec 2010) Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 25(16):2704-2716
15	Fatigue rating scales: Critique and recommendations by the Movement Disorder Society task force on rating scales for Parkinson's disease (May 2010) Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A. <i>Movement Disorders</i> , 25(7):805-822
16	Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation—Critique and recommendations by Movement Disorders task force on rating scales for Parkinson's disease (April 2009) Evett ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, Yand C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 24(5):635-646
17	Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Oct 2008) Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 23(14):2004-2014
18	Anxiety rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (Oct 2008) Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. <i>Movement Disorders</i> , 23(14):2015-2025

19	Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critiques and recommendations (March 2008) Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Movement Disorders, 23(4):484-500
20	20. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations (June 2007) Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald, WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Movement Disorders, 22(8):1077-1092

Al crear esta nueva herramienta evaluativa, una vez concluida y analizada no tendríamos con qué compararla, al no existir otra que cubra esa expectativa de integral. Por ello tuvimos que elaborar otra nueva, es decir, en definitiva, hemos construido dos escalas que pretender realizar una valoración holística e integradora. La que es la razón principal de esta investigación: “ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP)” y otra que hemos denominado “ÍNDICE EVALUATIVO LINEAR” (IEL)” y que ha sido desarrollada utilizando el método Delphi (MD).

7. Análisis Estadístico

7.1. Método de Análisis

Además de obtener los estadísticos descriptivos de interés, se analizaron los siguientes atributos de las herramientas generadas:

Calidad de los datos y aceptabilidad: (i) Los datos perdidos no deben superar el 5%; (ii) la diferencia entre media y mediana no deber superar el 10% del mayor score posible; (iii) los efectos cielo y suelo no deben ser superiores al 15% [118].

Confiabilidad: (i) Consistencia Interna: el índice de homogeneidad de los ítems debe ser ≥ 0.3 [119]; (ii) El Índice de confiabilidad, el de Cronbach que debe ser superior a 0,7 [120], y como una continuación se obtuvo el Error Estándar de la Medición [standard error of measurement (SEM)], siendo el SEM= la desviación estándar multiplicando por la raíz cuadrada de 1 menos el alfa de Cronbach ($DS * \sqrt{1-\text{coeficiente de confiabilidad}}$) [121].

Validez: (i) Validez convergente. Para ello se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ_S), se aceptaron los valores sugeridos por Akoglu [122] (0=no hay correlación; 0.1-0.3=correlación débil; 0.4-0.6=correlación moderada; 0.7-0.9=correlación alta; y, 1=correlación perfecta); y, (ii) Validez para grupos conocidos, para ésta empleamos los estadios de H&Y como variable de segmentación, se aceptó un valor ≤ 0.05 como significativo.

7.2. Materiales

Construcción Índice evaluativo linear (IEL) (Parte del material se ha publicado como. A HOLISTIC APPROACH TO EVALUATING PARKINSON'S DISEASE. A DELPHI METHOD: THE EVALUATIVE LINEAR INDEX" Serrano-Dueñas M, Masabanda L, Luquin MR. Archivos de Neuro-Psiquiatria. Arq Neuropsiquiatr. 2021 Dec 20:S0004- 282X2021005029201. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0579) [123]. Anexo 6

El método Delphi [124] (MD) es ampliamente usado para crear consenso entre expertos de un área específica de conocimiento. La característica esencial de este método es el anonimato de los expertos que intervienen con el fin de que se sientan libres de expresar su punto de vista. Así el valor asignado a cada uno de los síntomas del paciente será considerado por el propio valor y no por el mérito de quién lo propone.

Además, la interacción permite al investigador redefinir su punto de vista a la luz del criterio de los otros expertos, generando una retroalimentación controlada que da la oportunidad de ratificarse o cambiar de opinión. Finalmente se asignará un valor a las respuestas y éstas se podrán analizar estadísticamente e interpretar [125].

Esta metodología se ha utilizado para alcanzar consensos para el diagnóstico de enfermedades como la Parálisis Supranuclear Progresiva [126], o determinar el criterio de EP avanzada [127].

En el presente trabajo se ha diseñado un estudio transversal con el objetivo de lograr un consenso acerca de los valores que se debería asignar a las diferentes manifestaciones motoras y no motoras de la EP, para elaborar con esos valores el IEL, que evalúe de una manera holística a los enfermos; y estudiar las propiedades métricas resultantes para poderlas comparar con la IGEP.

Panel Delphi

Se procedió siguiendo las guías y sugerencias que para esta metodología se han propuesto [124,125]. En primer lugar, se invitó a participar vía e-mail a treinta reconocidos expertos en el área de los trastornos del movimiento y más concretamente en la EP. Cinco de ellos respondieron excusándose a participar en esta investigación: dos por conflicto de interés, 2 por problemas personales y el quinto no expuso motivo.

Se consideró un experto, a alguien reconocido en el campo de los Trastornos del Movimientos: que tenga publicaciones en revistas indexadas en esa área del conocimiento y que su trabajo sobre Trastornos del Movimiento se desarrolle: (i) en una consulta de un hospital general/hospital universitario; o, (ii) en una consulta de un hospital de referencia; o, (iii) en una institución nacional de epidemiología/salud pública [128,129,130].

Posteriormente se elaboró una encuesta (*es.surveymonkey.com/*) en la que se hacía una breve presentación del objetivo de este estudio y que constó de dos partes (Anexo 8). En la primera se pedía asignar un “Factor de importancia” entre 0= nada importante, a 4= muy importante de 10

dimensiones involucradas en la EP. Estas fueron 1) Dimensión edad (DE), 2) Dimensión motora (DM), 3) Dimensión depresión (DD), 4) Dimensión ansiedad (DA), 5) Dimensión cognitiva (DC), 6) Dimensión apatía (DAp), 7) Dimensión fatiga (DF), 8) Dimensión no motora (DnM), 9) Dimensión psicosis (DPs), y, 10) Dimensión sueño (DS). La segunda parte consistía en asignar un valor porcentual a cada una de esas variables, de modo que el sumatorio resulte en 100.

Veinte y tres de los encuestados respondieron dentro de las primeras 72 horas; una semana más tarde, y siempre siguiendo las recomendaciones de la metodología Delphi, señaladas, se volvió a enviar la encuesta a los 2 participantes que no habían respondido, quienes lo hicieron dentro de las 48 horas siguientes.

Luego se procedió a analizar las respuestas enviadas. De la primera parte “Factor de importancia” se obtuvieron las proporciones de cada uno de los valores asignados a las dimensiones estudiadas. De la segunda parte, se obtuvo, mediana, media, desvío estándar y rango intercuartílico. Con los resultados del análisis de la primera ronda, se volvió a encuestar a los participantes, en esta ocasión se les presentaba sus asignaciones iniciales y los valores del conjunto y podían mantenerse en sus puntuaciones o modificarles según la información recibida. Respondieron todos los encuestados dentro de la semana siguiente.

Para el caso de las asignaciones de “Factor de importancia”, se comparó entre la primera y segunda ronda, mediante la prueba de χ^2 . Para las asignaciones porcentuales se obtuvo de la primera y segunda ronda el Coeficiente de dispersión V_r , que debe tener un valor entre 0 y 1, mientras más se aproxima a 0 es mayor el grado de concordancia entre los expertos [131].

Finalmente se multiplicó el Factor de importancia medio, asignado a cada dimensión por la puntuación ponderada media para tener un total, que resultó en un valor de 105,6; el mismo que se igualó a 100 y por regla de 3 simple, se obtuvo los valores de cada dimensión que integraron el IEL.

Por ejemplo, para la DM, el puntaje obtenido fue de 30.3, que se multiplicó por el Factor de importancia para esa dimensión que fue de 1,2 y el valor resultante fue 36.6.

$105,6 = 100$
$36,36 = X$
$X = 36,36 * 100 / 105,36$
$X = 34,8$

Es decir, la DM tuvo un puntaje final, ya ponderado por el MD de 34,8.

Construcción ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (IGEP). Parte del material se ha publicado como: (Parkinson's Disease Gravity Index: A Method by means of Optimal Scaling. Serrano-Dueñas M, Masabanda L, Luquin MR. Neurol Res Int. 2020 Dec 15; 2020: 8871870. doi: 10.1155/2020/8871870. eCollection 2020. PMID: 33381314)[132]. Anexo 7

Debemos asumir que las puntuaciones de las escalas, en realidad son puntuaciones discretas, es decir, que en estricto sentido no admiten fragmentación y para ellas solo son posibles los números enteros positivos pertenecientes al conjunto de los números reales (números naturales) y por ello no podrían dividirse.

Deberíamos, dada la dispersión de las puntuaciones, tratarlas como variables intervalares [intervalos de clase] (clasifica, ordena, establece una distancia entre valores, posee unidad de medida). En este tipo de medida, los números asignados a los objetos tienen todas las características de las medidas ordinales, y además las diferencias entre medidas representan intervalos equivalentes. Construidos estos intervalos, podemos considerar a ellos mismos como variables categóricas ordinales (clasifica y ordena), que además deben tener exhaustividad; exclusividad y referencia a un único principio clasificatorio [133].

Para ello, es necesario disponer de un método, un algoritmo matemático que nos permita, tomar todas esas puntuaciones y transformarlas de manera que al final, dispongamos de unos puntajes equiparables. Fisher denominó a esta metodología: “*the appropriate scoring technique*” [134]. Más tarde Young hace la propuesta del Escalamiento Óptimo (OS) [135, 136], como el método matemático adecuado para ello.

Brevemente, si tenemos una matriz X que contiene n individuos y m variables, es decir una matriz $n \times m$; el OS es una técnica de análisis multivariante, que analiza la relación de las n variables aleatorias y permite reducir la dimensión de la matriz de datos con la mínima pérdida de información.

Ahora bien, muchas de esas m variables, son de naturaleza categórica (nominales u ordinales), la idea es asignar valores cuantitativos a esas variables categóricas, mediante métodos no lineales, puesto que no todas las m variables se correlacionan linealmente entre sí.

En vista de que, en la práctica, los sistemas multivariantes nunca tienen máxima homogeneidad (las variables pueden compartir información, pero no de manera total), la reducción de la dimensionalidad siempre conlleva pérdida de información, la cual puede medirse a través una función de pérdida (*loss function*). Las funciones más usadas para tal efecto se construyen promediando las sumas de cuadrados de las diferencias entre el vector de puntuaciones de los individuos y cada una de las variables.

Esto equivale a obtener el vector Y como el resumen de las variables previamente escaladas o transformadas linealmente, de manera que cada cual tenga una ponderación acorde con la cantidad de información que comparte con las demás variables. Las transformaciones que garantizan que el vector resumen, o vector de puntuaciones de los individuos, recoja la máxima información posible, se obtienen usualmente con base en la descomposición en valores y vectores propios de la matriz [137,138,139].

Se obtuvieron los estadísticos descriptivos de la tendencia central y de la dispersión. Posteriormente a todas las dimensiones elegidas se las transformó en variables intervalares, para ello se empleó la fórmula propuesta por Sturges [140]: $K = R / (1 + 3.322 * \log N)$; en donde K es el número de intervalos; R es el rango; $\log N$ es el logaritmo natural (en base 10) de N , que es el número de individuos. Luego calculamos W :

$$W = \frac{K}{R}$$

en donde W es la amplitud o el ancho de cada intervalo. Hecho esto, se procedió a realizar el OS, para ello se empleó el paquete estadístico SPSS.v.17

Obtenidos los valores iniciales de los intervalos, se realiza el OS, el mismo que asigna a cada intervalo un valor, obtenemos el mínimo (cuyo valor es absoluto) y sumamos a cada uno de los anteriores, y obtenemos lo que denominamos el “valor corregido de cada intervalo”.

De cada dimensión tomamos el “valor máximo corregido de cada intervalo” y hacemos un sumatorio de todos ellos; en nuestro caso fueron 10 dimensiones y ese sumatorio alcanzó 36.44. Como sabemos que el valor teórico máximo es de 100, lo dividimos para ese sumatorio $(100/36.44)=2.744$; este número se denomina “factor del índice”.

A este “factor del índice” lo multiplicamos por cada uno de los “valores corregidos de cada intervalo” y así obtenemos lo nuevos “valores corregidos multiplicado por el factor” de cada uno de ellos. Como confirmación, si hacemos un sumatorio de los “valores máximos corregidos multiplicados por el factor”, obtendremos 100. (Modelo Tabla 10)

Tabla 10. Modelo del EO						
DM	“Valor corregido de cada intervalo” por el OS	Valor absoluto mínimo	“Valor corregido de cada intervalo” por el OS”	Máximo	“Valor corregido multiplicado por el factor”	Máximo
[3-16]	-1.48	1.48	0		0	
[17-23]	-1.01		0.47		1.29	
[24-30]	-0.3		1.18		3.24	
[31-44]	0.9		2.38		6.53	
[45-58]	1.85		3.33	3.33	9.14	9.14
DM: Dimensión Motora						

Por ejemplo, un enfermo que tenga una puntuación original con la SPES-SCOPA, en el intervalo 24-30 puntos; su valor corregido es de 1,18, multiplicado por el factor de 2,744; obtenemos un valor final de 3,24 puntos que es la cantidad que va al IGEP. Para conocer el resultado de todas las dimensiones, ver la Tabla 11.

Tabla 11. Transformación con el EO

			"Valor corregido de cada intervalo" con el OS	Valor absoluto mínimo	"Valor corregido más el valor absoluto mínimo"	Máximo	Valor corregido multiplicado por el "Factor"	Máximo
AD	1	36--49	-1,85	1,85	0		0	
	2	50--63	-0,79		1,06		2,91	
	3	64--70	-0,6		1,25		3,43	
	4	71--77	0,39		2,24		6,15	
	5	78--84	1,54		3,39		9,30	
	6	85--92	1,68		3,53	3,53	9,69	9,69
MD	1	3--16	-1,48	1,48	0		0	
	2	17--23	-1,01		0,47		1,29	
	3	24--30	-0,3		1,18		3,24	
	4	31--44	0,9		2,38		6,53	
	5	45--58	1,85		3,33	3,33	9,14	9,14
DD	1	0--1,5	-1,58	1,58	0		0	
	2	1,51--3,01	-1,11		0,47		1,29	
	3	3,02--4,52	-0,75		0,83		2,28	
	4	4,53--7,54	0,2		1,78		4,88	
	5	7,55--10,56	1,48		3,06		8,40	
	6	10,57--12,07	2,25		3,83	3,83	10,51	10,51
AxD	1	0--1,75	-1,23	1,23	0		0	

	2	1,76--3,51	-0,89		0,34		0,93	
	3	3,52--7,03	-0,53		0,7		1,92	
	4	7,04--8,79	0,47		1,7		4,67	
	5	8,80--10,55	0,74		1,97		5,41	
	6	10,56--12,31	1,72		2,95		8,10	
	7	12,32--14,07	2,29		3,52	3,52	9,66	9,66
CD	1	16--27,125	-1,71	1,71	0		0	

	2	27,126--49,377	-1		0,71		1,95	
	3	49,378--60,503	-0,12		1,59		4,36	
	4	60,504--71,629	0,66		2,37		6,50	
	5	71,63--82,755	1,25		2,96		8,12	
	6	82,756--93,881	1,39		3,1		8,51	
	7	93,882-- 105,007	1,65		3,36	3,36	9,22	9,22
ApD	1	0--4,25	-1,21	1,21	0		0	
	2	4,26--8,51	-0,81		0,4		1,10	
	3	8,52--12,77	-0,31		0,9		2,47	
	4	12,78--17,03	0,5		1,71		4,69	
	5	17,04--21,29	0,56		1,77		4,86	
	6	21,3--25,55	1,51		2,72		7,46	
	7	25,56--34,07	1,53		2,74	2,74	7,52	7,52
FD	1	0--3,625	-1,33	1,33	0		0	
	2	3,626--7,251	-0,8		0,53		1,45	
	3	7,252--10,877	-0,03		1,3		3,57	
	4	10,878--14,503	0,71		2,04		5,60	

	5	14,504--18,129	0,88		2,21		6,06	
	6	18,13--21,755	1,32		2,65		7,27	
	7	21,756--25,381	1,97		3,3		9,06	
	8	25,382--29,007	2,39		3,72	3,72	10,21	10,21

NMD	1	2--16,25	-1,29	1,29	0		0	
	2	16,26--30,51	-0,53		0,76		2,09	
	3	30,52--44,77	0,61		1,9		5,21	
	4	44,78--101,81	1,47		2,76		7,57	
	5	101,82--116,07	1,87		3,16	3,16	8,67	8,67

PsD	1	0--1	-0,68	0,68	0		0	
	2	1,01-2,01	0,39		1,07		2,94	
	3	2,02-4,03	1,1		1,78		4,88	
	4	4,04--5,04	1,84		2,52		6,92	
	5	5,05--8,07	3,89		4,57	4,57	12,54	12,54

SD	1	0--2,5	-1,52	1,52	0		0	
	2	2,51--5,01	-0,81		0,71		1,95	
	3	5,02--7,52	0		1,52		4,17	
	4	7,53--12,54	0,62		2,14		5,87	
	5	12,55--17,56	1,2		2,72		7,46	
	6	17,57--20,07	3,16		4,68	4,68	12,84	12,84

Creación del Factor del Índice						36.44		100
(100/36.44=2.744)								

DE:Dimensión Edad;DM:Dimensión Motora;DD:Dimensión Depresión;DA:Dimensión Ansiedad;
DC: Dimensión Cognitiva; DAp: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS:
Dimensión Sueño

8. RESULTADOS

8.2. Resultados Generales

Cuarenta y siete (39.2%) de los pacientes incluidos fueron mujeres con una edad media de (valores medios) 68,5 años, y una duración de la enfermedad de 9 años. La dosis media de levodopa fue de 683,5 mg/día. Setenta y cuatro pacientes (61,7%) se encontraban en el estadio III de H&Y. Quince de ellos (12,5%) eran empleados a tiempo completo y 73 (60,81%) eran jubilados. Las características de los pacientes quedan reflejadas en la Tabla 12 y Tabla 13.

Tabla 12. Descriptivos de la muestra (n=120)					
variable	mediana	media±de	RIQ	A	C
Años de escolaridad	7	9,6±5,2	8	0,5	-0,9
Años de enfermedad	8	9±5,6	7	1,4	3,3
Años con tratamiento de Levodopa	6	7,5±5,3	6,3	1,3	2,7
Dosis de Levodopa (mg/día)	750	683,5±225,5	250	-0,1	0,5
PIMS	21	19,9±7	10	-0,5	-0,1
CISI 1	3	3,3±0,9	1	0,05	-0,02
CISI 2	3	3,3±0,9	1	0,1	0,1
CISI 3	2	1,8±1,6	6	0,3	-1,1
CISI 4	2	2,1±1,2	2	-0,05	-0,9
TOTAL CISI-PD	10	10,1±4,1	6	0,3	-0,3
RQI= Rango Intercuartílico. A= Asimetría C= Curtosis PIMS (Parkinson's Impact Scale); CISI-PD (Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's disease)					

Tabla 13. Descriptivos de la muestra (continuación) (n=120)				
Sexo	Hombres 73 (60,8%)			
Estado marital	Casados 86 (71,7%)			
	Solteros 10 (8,3%)			
	Otros 24 (20%)			
Estado laboral	Jubilados/pensionistas 73 (60,8%)			
	Trabajadores a tiempo completo 15 (12,5%)			
	Amos/amas de casa 12 (10%)			
	Otros 20 (16,7%)			
H&Y	I	5	4,2 (%)	
	II	34	28,3 (%)	
	III	74	61,7 (%)	
	IV	4	3,3 (%)	
	V	3	2,5 (%)	
Hoehn & Yahr Staging Scale (H&Y)				

8.2. Resultados del Índice evaluativo lineal (IEL)

Los principales resultados del estudio Delphi fueron los siguientes. Veinte y cinco expertos respondieron. Cuando comparamos el Factor de importancia entre la Primer ronda y la Segunda Ronda (prueba de la χ^2), no encontramos diferencias significativas. Cuando analizamos las respuestas que asignaban valores porcentuales a las 10 dimensiones; tanto en la Primera cuanto, en la Segunda rondas, los valores del Coeficiente de dispersión V_r , fueron siempre cercanos a 0; y menores en la Segunda ronda. (Tabla 14)

Tabla 14. Asignación de valores y del Factor de Importancia (expertos)

	1ra. Ronda	2da. Ronda	V _r 1ra. Ronda	V _r 2da. Ronda	Factor de Importancia 1ra. Ronda	Factor de Importancia 2da. Ronda	p ≤ Comparación de los Factores de Importancia (X ²)	Valor Final Máximo
DE	7,1	10,1	0,2	0,2	1,0	1,0	1,0	10,2
DM	32,1	30,3	0,3	0,2	1,2	1,2	0,4	34,8
DD	8,5	11,6	0,1	0,1	1,0	1,0	0,9	11,2
DA	4,5	7,1	0,2	0,2	0,8	0,8	0,9	6,1
DC	5,9	9,7	0,3	0,1	1,0	1,0	0,9	9,6
DAp	5,5	6,0	0,5	0,2	0,9	0,9	0,9	5,3
DF	5,5	5,0	0,2	0,2	0,8	0,8	0,9	4,2
DnM	10,9	6,8	0,2	0,2	0,9	0,9	0,9	6,5
DPS	9,7	5,8	0,3	0,3	0,9	0,9	0,9	5,3
DS	9,7	7,1	0,2	0,1	1,0	1,0	0,8	6,8

V_r = Coeficiente de Dispersión

El resultado de la 2da. Ronda se multiplicó por el Factor de Importancia, lo cual dio un sumatorio total de 105,6. Esta cantidad se igualó a 100 para obtener los resultados por una regla de 3 simple, (Ej, DM es 30,3 x 1,2 = 36,36; 36,36 es a 105,6 lo que 34,8 es a 100)

DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad;

DC: Dimensión Cognitiva; DAp: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPS: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

El Índice de homogeneidad fue de 0,36; los valores de la correlación ítem-total corregida oscilaron entre 0,102 y 0,696; el α de Cronbach de 0,69, con valores mínimos y máximos entre 0,39 y 0,63,

El SEM de 4,23 (55,1%). Los puntajes crudos de cada dimensión y su correspondiente desvío estándar se pueden observar en la Tabla 15.

Tabla 15. Puntuaciones originales de las dimensiones con las que se han construido el IGEP y el ELI	
	Media ± (de)
Dimensión Edad (DE)	68,6 ± 11,0
Dimensión Motora (DM)	28,1 ± 10,3
Dimensión Depresión (DD)	5,4 ± 2,7
Dimensión Ansiedad (DA)	6,4 ± 3,6
Dimensión Cognitiva (DC)	63,3 ± 18,9
Dimensión Apatía (DAp)	12,5 ± 8,9
Dimensión Fatiga (DF)	9,6 ± 6,6
Dimensión no Motora (DnM)	31,6 ± 18,7
Dimensión Psicosis (DPs)	1,5 ± 1,6
Dimensión Sueño (DS)	7,6 ± 4,6

Las puntuaciones del IEL presentaron características de normalidad y adecuada aceptabilidad, con la excepción de la DPs que presentó un efecto suelo del 39,16%, Todas las demás dimensiones tuvieron valores dentro de los requerimientos, Tabla 16.

Tabla 16. Propiedades métricas y aceptabilidad de las dimensiones que conforman el IGEP y el IEL

	Mínimo		Máximo		Mediana		Media±de		Efecto suelo		Efectocielo		Asimetría		Curtosis	
	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE
DE	0	3,7	9,69	9,4	3,49	7,1	5,09±2,75	6,9±1,1	6,66	0,83	4,16	0,83	0,24	-0,5	-0,80	0,1
DM	0	1,4	9,14	27,4	3,24	12,1	3,8±2,76	13±4,8	10	0,83	8,33	0,83	0,42	0,5	-0,98	0,3
DD	0	0	10,51	4,1	4,88	2,7	4,24±2,85	2,8±1,4	6,66	0,83	5	3,33	0,51	0,4	-0,53	-0,2
DA	0	0	9,66	4,1	1,92	1,7	3,38±2,76	1,8±1	9,16	4,16	4,16	1,66	0,81	0,1	-0,50	-0,8
DC	0	0	9,22	6,4	6,5	4,7	5,69±2,69	4,5±1,3	2,5	0,83	3,33	0,83	-0,47	0,2	-1,22	-0,6
DAp	0	1,1	7,52	7,5	2,47	1,5	3,32±2,76	1,5±1,1	27,5	8,33	7,5	0,83	0,18	0,1	-1,34	-1
DF	0	0	10,21	4,3	3,57	1,2	3,65±2,75	1,2±0,8	20,83	8,33	2,5	0,83	0,22	0,6	-0,79	0,2
DnM	0	0	8,67	3,8	2,09	1,1	3,53±2,72	1,2±0,7	21,66	1,66	0,83	0,83	0,20	1,4	-1,30	3,7
DPs	0	1	12,54	4,5	0	0,3	1,87±2,78	0,3±0,4	61,66	39,16	2,5	1,66	1,69	1,4	3,39	1,9
DS	0	0	12,84	2,0	4,17	1,4	4,17±2,76	1,5±0,9	15,83	4,16	1,66	0,83	0,16	0,3	-0,04	-0,7
TOTAL	12,65	17,7	77,65	54,9	36,92	34,6	38,7114,50±	35,2±7,6	0,83	0,83	1,66	0,83	0,38	0,2	-0,35	-0,2

IGEP: Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson. IEL: Índice Evaluativo Linear. DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva; DAp: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

Al estudiar la matriz de correlaciones de las diez dimensiones del IEL, encontramos que 57,8% de las correlaciones son débiles, 40% son moderadas y 2,2% son altas. (Tabla 17)

Tabla 17. Matriz de correlaciones inter-ítem del IEL										
	DE	DM	DD	DA	DC	DAP	DF	DnM	DPs	DS
DE										
DM	0,093									
DD	-0,020	0,380								
DA	-0,089	0,374	0,661							
DC	-0,468	-0,468	-0,323	-0,300						
DAP	0,395	0,454	0,411	0,374	-0,757					
DF	0,305	0,453	0,440	0,517	-0,650	0,698				
DnM	0,273	0,363	0,300	0,308	-0,334	0,416	0,464			
DpS	0,077	0,183	0,268	0,505	-0,230	0,250	0,363	0,408		
DS	0,226	0,289	0,139	0,292	-0,357	0,472	0,464	0,405	0,404	

DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva; DAP: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

Cuando analizamos la validez convergente del Total del IEL y de sus 10 dimensiones, encontramos que el Total del IEL alcanza valores de (rhoS) 0,66 frente al PIMS; de (rhoS) 0,74 frente al Total del CISI-PD y la DM alcanzó un valor de (rhoS) 0,83 con ese mismo índice, También valores como de (rhoS) -0,01 y (rhoS) -0,04 entre la DD, y la DPs, respectivamente, frente a los años de enfermedad. (Tabla 18)

Tabla 18. Correlación entre el IGEP y del IEL con otras escalas y mediciones (Validez Convergente) (*rhoS*)

	Años de enfermedad		Años con Levodopa		Dosis de Levodopa		S&E		PIMS		CISI-PD1		CISI-PD2		CISI-PD3		CISI-PD4		CISI-PD TOTAL	
	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE	IGEP	ILE
DE	0,15	0,13	0,18	0,17	0,41	0,40	-0,25	-0,24	0,10	0,08	0,23	0,21	0,26	0,25	-0,06	-0,09	0,44	0,42	0,24	0,21
DM	0,50	0,52	0,55	0,59	0,52	0,50	-0,76	-0,37	0,56	0,56	0,76	0,76	0,72	0,72	0,67	0,71	0,52	0,50	0,82	0,83
DD	-0,01	-0,01	0,07	0,06	0,17	0,16	-0,46	-0,43	0,50	0,53	0,34	0,30	0,42	0,40	0,21	0,23	0,33	0,30	0,38	0,37
DA	-0,02	-0,04	0,09	0,05	0,07	0,04	-0,45	-0,42	0,50	0,49	0,36	0,35	0,42	0,39	0,22	0,21	0,22	0,24	0,35	0,35
DC	-0,23	-0,19	-0,28	-0,25	-0,43	-0,39	0,57	0,57	-0,41	-0,41	-0,45	-0,45	-0,50	-0,49	-0,26	-0,26	-0,81	-0,82	-0,60	-0,60
DAp	0,13	0,17	0,22	0,26	0,35	0,36	-0,59	-0,6	0,41	0,41	0,38	0,40	0,49	0,51	0,18	0,21	0,66	0,68	0,50	0,53
DF	0,10	0,09	0,20	0,19	0,27	0,24	-0,58	-0,56	0,46	0,45	0,43	0,43	0,48	0,47	0,19	0,18	0,59	0,58	0,50	0,36
DnM	0,17	0,15	0,26	0,22	0,34	0,33	-0,42	-0,45	0,46	0,48	0,30	0,31	0,36	0,38	0,19	0,22	0,26	0,31	0,32	0,48
DPs	-0,07	-0,04	0,03	0,05	0,12	0,08	-0,31	-0,29	0,20	0,25	0,20	0,23	0,27	0,25	0,08	0,09	0,22	0,23	0,20	0,22
DS	0,29	0,26	0,29	0,32	0,37	0,36	-0,33	-0,33	0,33	0,33	0,33	0,32	0,34	0,33	0,13	0,13	0,37	0,37	0,35	0,35
TOTAL	0,19	0,37	0,31	0,46	0,42	0,46	-0,69	-0,8	0,62	0,66	0,53	0,69	0,62	0,73	0,27	0,52	0,53	0,74	0,58	0,74

IGEP: Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson. IEL: Índice Evaluativo Linear.

DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva; DAp: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

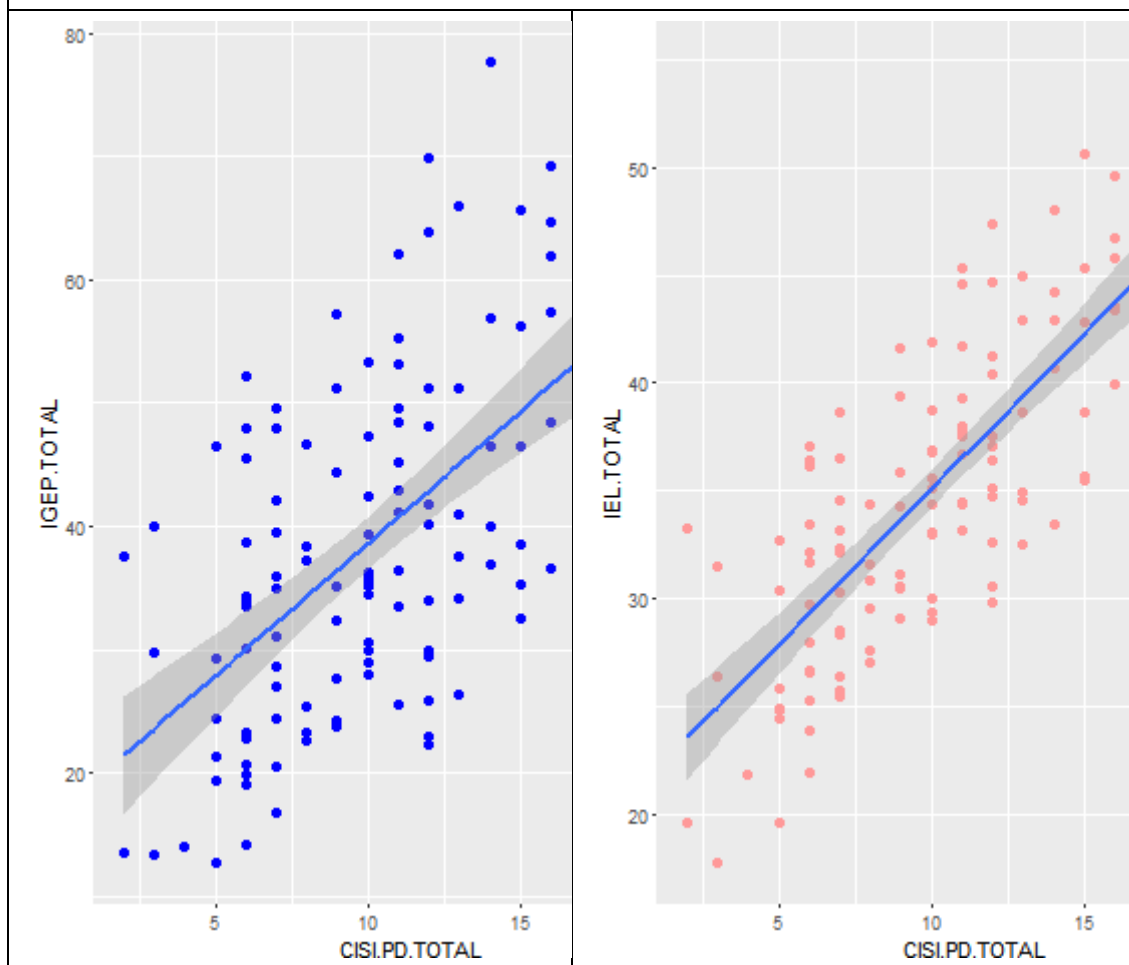
Al realizar el estudio de la validez para grupos conocidos, encontramos que, con excepción de la DPs, todos los otros dominios y el total fueron diferentes de manera significativa. (Tabla 19)

Tabla 19. Validez para grupos conocidos, segmentados por el estadio de H&Y (Prueba de Kruskal-Wallis)												
		DE	DM	DD	DA	DC	DAP	DF	DnM	DPs	DS	TOTAL
IGEP	χ^2	14,914	46,193	15,069	13,081	25,786	18,561	22,908	15,443	6,368	11,402	31,986
	p≤	,002	,000	,002	,004	,000	,000	,000	,001	,095	,010	,000
IEL	χ^2	15,887	50,093	13,621	12,401	27,258	25,428	24,409	17,487	7,402	13,229	48,507
	p≤	,003	,000	,009	,015	,000	,000	,000	,002	,116	,010	,000

IGEP: índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson. IEL: Índice Evaluativo Linear
 DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva;
 DAP: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

En las figuras 2, 3 y 4 podemos apreciar la relación funcional entre el ELI frente al CISI- PD; PIMS y la escala S&E.

Figura 2. Dispersión: IGEP e IEL vs CISI-PD Total



IGEP:Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson; IEL:Índice Evaluativo Linear; CISI-PD: Clinical Impression of Severity Index of Parkinson`s Disease

Figura 3. Dispersión: IGEP e IEL vs PIMS Total

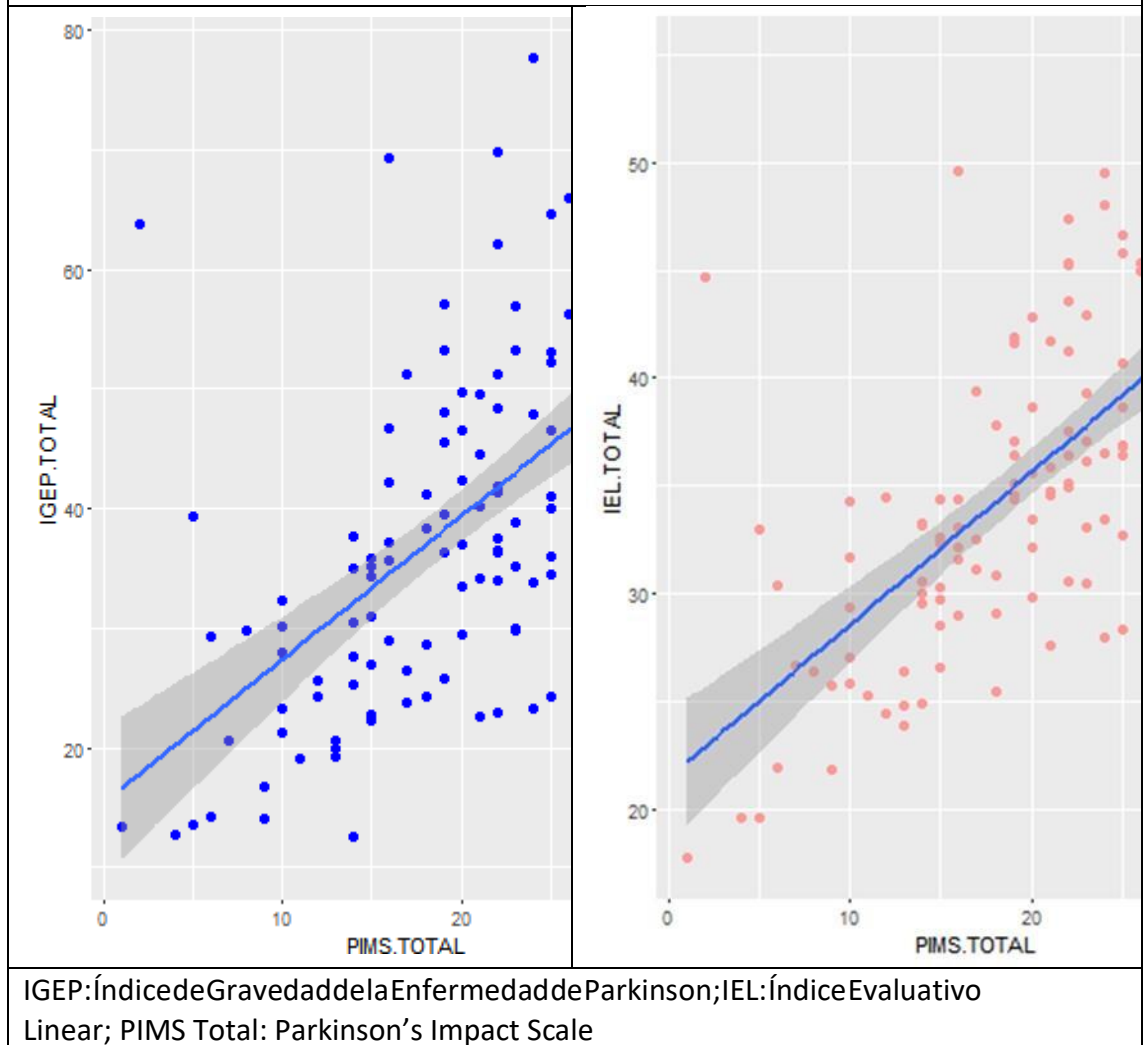
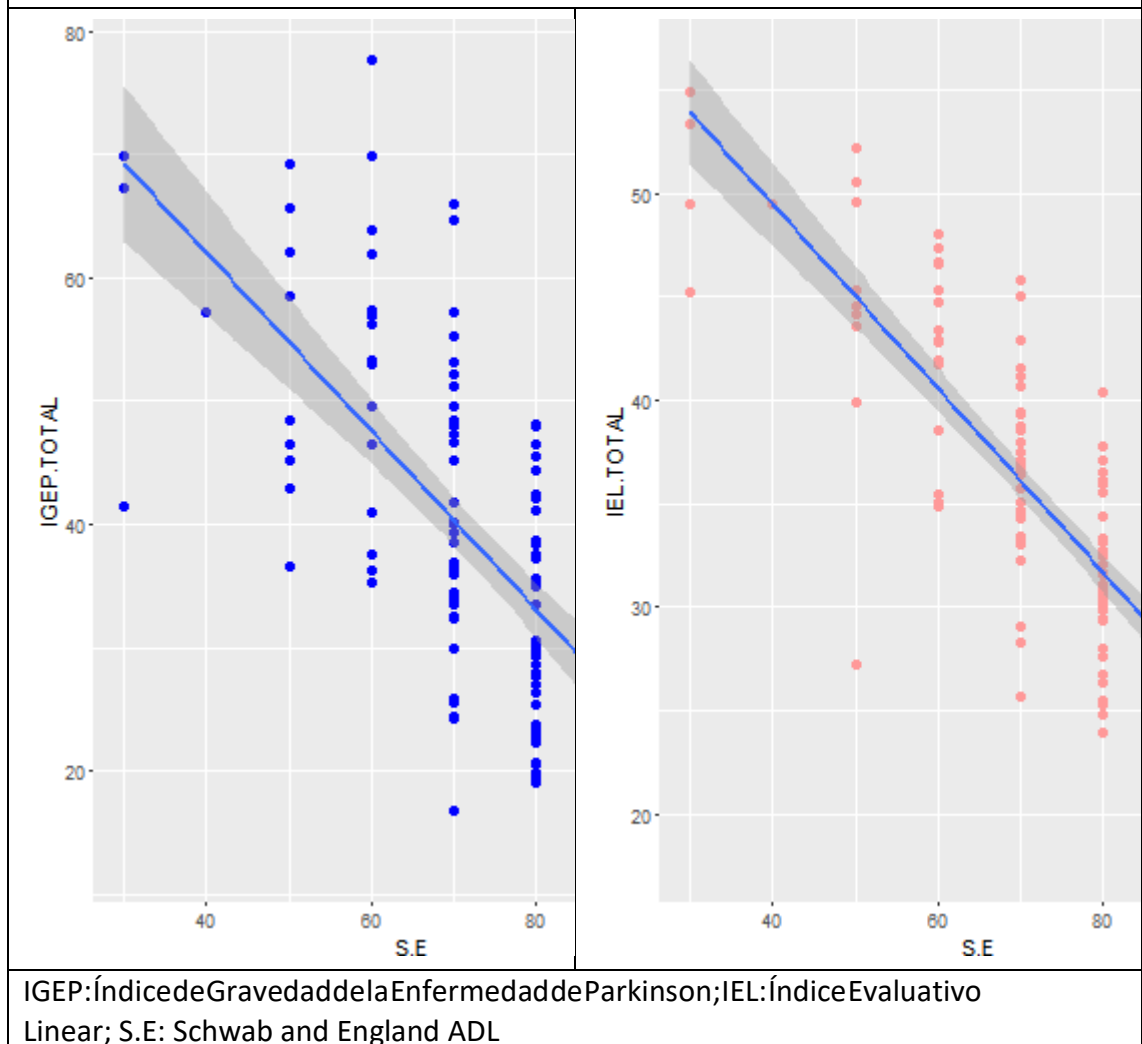


Figura 4. Dispersión: IGEP e IEL vs Schwab and England ADL (Activities of Daily Living)



8.3. Resultados del Índice de gravedad de la enfermedad de Parkinson (IGEP)

El valor más alto que se puede obtener con el OS alcanzó la DP con 12,84; el más bajo la DAp con 7,52. (Tabla 16)

Una vez realizada la transformación, mediante el OS, de los puntajes de las variables estudiadas, se realizó el estudio analítico del IGEP.

Calidad y aceptabilidad de los datos: No hubo datos perdidos; toda la información fue analizada, Al juzgar las características métricas de los elementos, encontramos que la DPs tiene un gran efecto suelo (61,6%) y una curtosis de 3,3. (Tabla 16)

El análisis de la matriz de correlaciones de las diez dimensiones del IGEP, nos mostró 60% de correlaciones bajas, 37,8% de correlaciones moderadas y 2,2% de correlaciones altas. (Tabla 20)

Tabla 20. Matriz de correlaciones inter-ítem del IGEP										
	DE	DM	DD	DA	DC	DAp	DF	DnM	DPS	DS
DE										
DM	0,096									
DD	0,024	0,427								
DA	-0,098	0,408	0,683							
DC	-0,467	-0,468	-0,342	-0,255						
DAP	0,395	0,429	0,446	0,360	-0,730					
DF	0,312	0,462	0,486	0,484	-0,633	0,682				
DnM	0,253	0,332	0,284	0,278	-0,321	0,357	0,459			
DpS	0,073	0,184	0,278	0,483	-0,241	0,300	0,407	0,350		
DS	0,219	0,281	0,154	0,290	-0,394	0,478	0,457	0,385	0,356	

DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva; DAp: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPS: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

Fiabilidad: Se obtuvo un valor alfa de Cronbach apropiado de 0,71 y se consideró que todos los elementos eran pertinentes a la escala, El índice de homogeneidad de los ítems fue de 0,36 (valor estándar: > 0,3), Precisión evaluada con el SEM [$SEM = SD \times \sqrt{1 - \text{coeficiente de confiabilidad}}$ = $14,5 \times \sqrt{1 - 0,71} = 7,8$; un poco más alto que 7,25 ($14,5 \times 0,5$)] fue aceptable.

(Tabla 21)

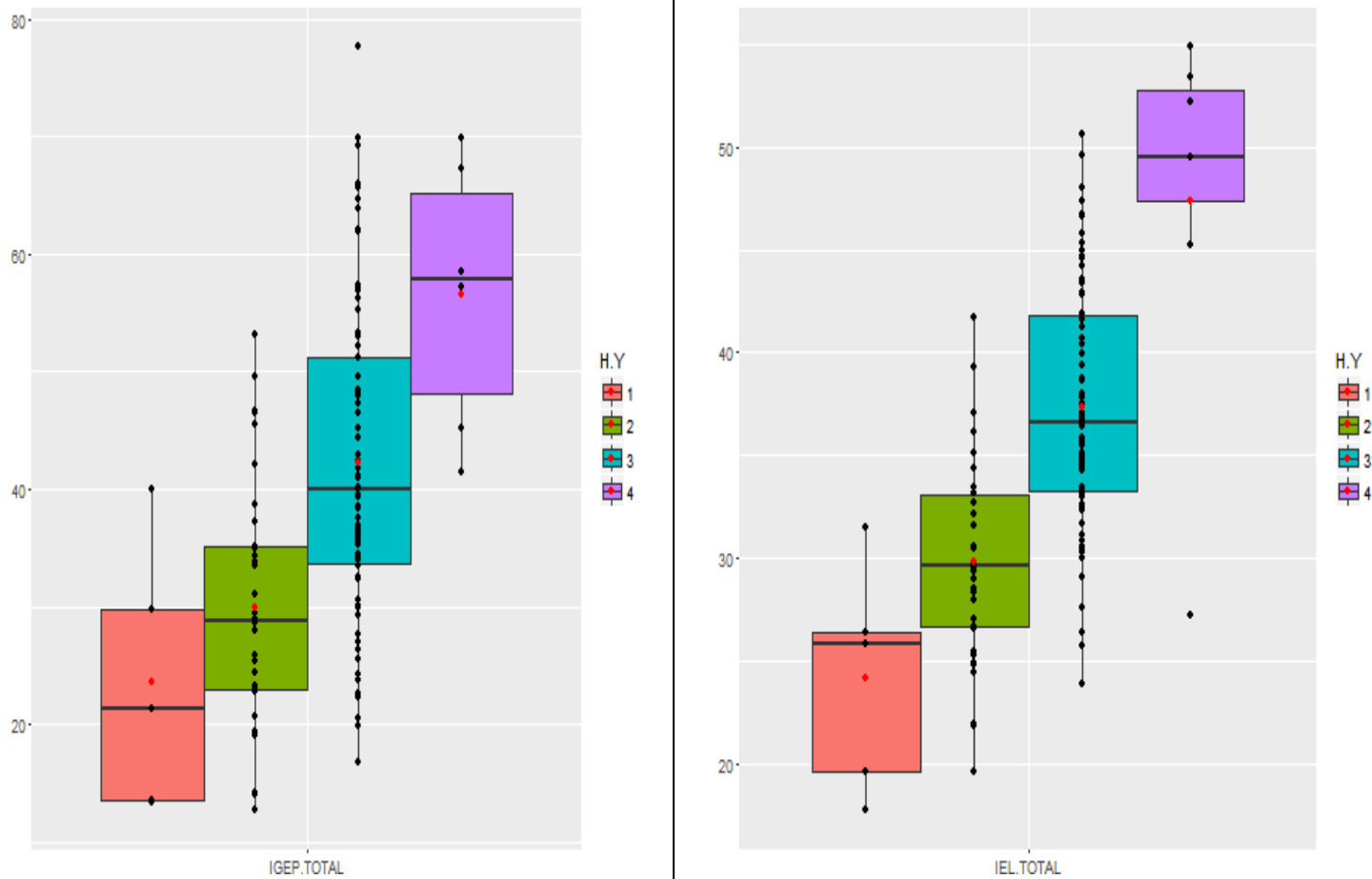
Tabla 21. Consistencia Interna e Indicador de fiabilidad (α de Cronbach)										
	IGEP					IEL				
	Índice de Homogeneidad de los ítems	SEM	α	α si el ítem es borrado	Ítem-total corregido	Índice de Homogeneidad de los ítems	SEM	α	α si el ítem es borrado	Ítem-total corregido
	0,36	7,8	0,71			0,36	4,2	0,69		
DE				0,718	0,161				,487	,102
DM				0,668	0,465				,513	,427
DD				0,653	0,540				,393	,468
DA				0,646	0,584				,406	,536
DC				0,824	-0,643				,639	-,654
DAP				0,646	0,585				,395	,555
DF				0,619	0,726				,402	,651
DnM				0,657	0,525				,437	,502
DpS				0,659	0,509				,467	,407
DS				0,668	0,463				,435	,404

DE:Dimensión Edad;DM:Dimensión Motora;DD:Dimensión Depresión;DA:Dimensión Ansiedad;DC: Dimensión Cognitiva;DAP:Dimensión Apatía;DF:Dimensión Fatiga;DnM:Dimensión no Motora;DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

Validez: La validez convergente, evaluada por la correlación rho (ρ S) entre el IGEP Total y la S&E, tuvo una correlación moderada (ρ S -0,69); con el PIMS (ρ S 0,62) y CISI-PD Total (ρ S 0,58). Tabla 18 y figuras 2,3 y 4.

La validez discriminante de la escala (validez para grupos conocidos), evaluada entre las diferentes etapas de H&Y mediante la prueba de Kruskal-Wallis, mostró, salvo para la DP, una excelente significación. (Tabla 19, figura 5)

Figura 5. Cajas de Tukey: IGEP e IEL según los estadios de H&Y



H&Y: Hoehn and Yahr staging; IGEP: Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson; IEL: Índice Evaluativo Linear; CISI-PD: Clinical Impression of Severity Index of Parkinson's Disease

9. DISCUSIÓN

9.1. Del Índice evaluativo linear (IEL)

Al observar los resultados del consenso Delphi, podemos ver que todos los expertos consultados consideraban de manera similar la importancia de cada dimensión, por ello no hubo variaciones entre la Primera y Segunda ronda (prueba de la χ^2). (Tabla 14)

A la hora de ponderar la magnitud de cada dimensión, los V_r presentaron valores adecuados, cercano a 0, es decir, los expertos participantes asignaban pesos muy similares a cada una de las dimensiones. El V_r de la Segunda ronda mejoró, es decir se alcanzó un consenso mayor. En resumen, todos los participantes consideraron que las diez dimensiones incluidas en el IEL, era importantes y les asignaron magnitudes muy próximas. (Tabla 14)

La dimensión que más peso alcanzó en el IEL es la del DM (34,8%), la DE (10,2%); el restante corresponde a las consideradas no motoras y suman el 55% de del valor total. En el IEL se han incorporado 8 dominios no relacionados con el compromiso motor ni con la edad; es decir hay una plena incorporación de las dimensiones no motoras, que cada vez tienen más reconocimiento en el impacto que ejercen sobre la situación funcional y la calidad de vida de los enfermos [141].

En esta investigación, la calidad de los datos fue adecuada, se computaron el 100 % de los mismos. Los datos demográficos que describen la muestra tuvieron características de normalidad:

diferencias mínimas entre mediana y media, y valores de los coeficientes de asimetría y curtosis dentro el límite establecido (-1 a 1) para la mayoría de las variables [118,119]. (Tabla 16)

En lo referente a las dimensiones que componen el IEL, los descriptivos de las mismas, revelan, que tanto la diferencia entre mediana y media, así como los coeficientes de asimetría y curtosis estuvieron dentro de los valores aceptados como normales, con excepción en cuanto a la curtosis de la DnM y de la DPs con valores de 3,7 y 1,9 respectivamente. (Tabla 16)

Al analizar la viabilidad y aceptabilidad de la escala, encontramos que la DPs viola la norma de que el efecto suelo y cielo deben ser inferiores al 15%; alcanzarenel efecto suelo un valor del 39,1 %, Al respecto sobre esta dimensión hay reportes, como los de Visser et al [105]; que consideran que, en poblaciones con EP y sin ningún criterio específico de inclusión, es lo habitual; ellos encontraron 78,7% de sujetos sin problemas o con una presencia leve de psicosis y utilizaron la misma herramienta evaluativa que nosotros. (Tabla 16)

La Consistencia Interna del IEL, fue adecuada; así el α de Cronbach fue de 0,69, El Índice de homogeneidad, alcanzó un valor de 0,36, el estándar es $\geq 0,30$; los valores de las correlaciones ítem-total corregida fueron adecuados. (Tabla 21)

Aunque el valor alfa obtenido fue de 0,69, es decir, no alcanzó el umbral deseado de 0,7; hay que tener en cuenta dos cosas. Primero, el alfa está muy influenciado por el número de ítems, como podemos ver en su fórmula (el ELI solo tiene 10 ítems).

$$\alpha C = \frac{N * R}{([N - 1] * R + 1)}$$

Donde R es la media de todas las correlaciones y N es el número de ítems en la escala o cuestionario. Segundo, los valores requeridos del alfa inicialmente, como Streiner [142], nos recuerda; estaban entre 0,5 y 0,6, Consideramos que, aunque falta una centésima para alcanzar este valor teórico, la consistencia interna es buena.

El valor del SEM debe ser el 50% de la desviación estándar [s], lo que propone una precisión superior al 75% [143]. Calculamos un valor de 4,2, que equivale al 55,1% del valor de s. (Tabla 21)

La validez convergente del IEL (sumatorio total), demostró una fuerte correlación con la escalada S&E ($\rho = -0,8$), con el total CISI-PD ($\rho = 0,74$) y con el PIMS ($\rho = 0,66$). (Tabla 20)

Dentro de este mismo análisis al hacerlo de cada dimensión, frente a la calidad de vida que se evaluó con el PIMS; al total CISI-PD y frente a la escala de S&E, encontramos que la DE, tiene correlaciones débiles, la baja correlación con el PIMS ($\rho = 0,08$), es similar al reportado previamente [144]. (Tabla 20)

La dimensión DM, tuvo todas sus correlaciones moderadas a fuertes; con el total CISI- PD ($\rho = 0,83$). La DD, tuvo correlaciones moderadas, salvo una muy baja con los años de enfermedad ($\rho = -0,01$), esto último creemos que puede deberse al hecho de que depresión y ansiedad pueden anteceder a la aparición del Parkinson y por la alta prevalencia, recientemente se ha reportado

una cifra de 52,1%, si bien la muestra fue un conjunto de EP sometidos a DBS [145]. La DA, tuvo unas correlaciones similares a las de la Depresión, e igualmente un valor débil de correlación con los años de enfermedad ($\rho = -0,04$); en el mismo estudio referido antes, se encontró igualmente que la ansiedad puede anteceder a la EP y que en esa muestra tuvo una prevalencia del 55,5%. (Tabla 20)

La variable Años de enfermedad, salvo con la DM ($\rho = 0,52$), en general tuvo correlaciones débiles con el resto de las dimensiones, esto puede deberse a que, en nuestra muestra, los enfermos tenían más bien pocos años de enfermedad ($9 \pm 5,6$ años); pues en general es conocido, que a mayor número de años de enfermedad hay mayor afectación cognitiva [97,146]. (Tabla 20)

La DAp tuvo una correlación moderada con la calidad de vida ($\rho = 0,41$), nivel de correlación discretamente menor a otros obtenido; $\rho = 0,56$ [99], $\rho = 0,51$ [147].

La DF tuvo un valor moderado de correlación ($\rho = 0,45$) frente al PIMS; menor que el obtenido en otro estudio en el que se empleó las mismas herramientas evaluativas ($\rho = 0,67$) [146,86]. (Tabla 20)

La DnM, tuvo correlaciones moderadas con el PIMS ($\rho = 0,48$), con el total CISI-PD ($\rho = 0,48$) y con la escala de S&E ($\rho = -0,45$). Finalmente, la DPs, tuvo correlaciones débiles con las otras variables de interés. Previamente se ha reportado que la edad de los enfermos, los años de enfermedad y la presencia de demencia fue similar en pacientes con EP con y sin psicosis [148]. (Tabla 20)

La DS, alcanzó correlaciones similares a otras reportadas, frente al total CISI-PD (ρ 0,35), con los años de enfermedad (ρ 0,26), con los años de levodopa (ρ 0,32) y con la dosis de levodopa (ρ 0,36), frente a valores de (ρ 0,39, 0,16, 0,18 y 0,22) respectivamente [149]. (Tabla 20)

En general, el MD no tiene el sesgo que puede causar discutir entre individuos con posiciones dominantes, pues no es necesaria la reunión física de estos expertos, además de que ellos permanecen anónimos [150]. En este sentido, un experto es un individuo informado, especializado y con conocimiento en un área específica [128]. Para la selección de expertos seguimos las sugerencias propuestas por [129,130], dado que el MD no representa a una población determinada de expertos; estos últimos no se seleccionan de manera aleatoria, y para evitar cualquier sesgo, se debe cumplir estrictamente los criterios predefinidos de inclusión [151,152,134].

El panel final compuesto por expertos heterogéneos otorga más credibilidad que un panel homogéneo porque hay un rango mayor de puntos de vista a tomarse en cuenta y de esta manera abarcar todos los posibles aspectos de la materia en cuestión [152].

Las dimensiones incluidas en el IEL, son las que de manera consistente se han reportado como las que mayor impacto causan en la calidad de vida de los pacientes con EP y afectan severamente la misma [141,153]. Además de que incluye síntomas no motores que se conoce, que muchas veces no son reportados de manera espontánea por los enfermos [154].

En conclusión, el IEL, ha sido obtenido siguiendo una metodología rigurosa, recomendada, Los resultados han mostrado adecuadas propiedades métricas. Es por ello una herramienta que tiene solidez estructural.

9.2. Del Índice de gravedad de la enfermedad de Parkinson (IGEP)

La población estudiada se caracterizó por tener una amplia representación en los estadios II y III (34 y 74 enfermos respectivamente), y 9,5 años de enfermedad de promedio. Es decir, una muestra muy común en los estudios de pacientes ambulatorios [155].

En lo que respecta a la aceptabilidad de los ítems del IGEP, podemos señalar que en cinco de ellos se observó efecto suelo, DAp (27,5); FD (21,6); DnM (21,6); DPs (61,6); y, DS (15,8). Similar a lo encontrado por Martínez-Martín et al [155] con su PDCS, El problema de la DPs en enfermos ambulatorios es que su prevalencia, es en general, baja, por ejemplo Visser et al [105], con la misma herramienta evaluativa, encontró que solo el 21,3% de los enfermos estudiados por ellos tuvieron síntomas de esa dimensión. En el estudio citado de Martínez-Martín et al [155] y recogido como alucinaciones, encontraron un efecto suelo superior al 70%. Ninguno presentó el efecto techo. (Tabla 19)

En cuanto a la asimetría, exclusivamente la DPs violó el valor norma de manera importante (1,6), dato consecuente de su elevado efecto suelo. En lo referente a la curtosis, las dimensiones DC, DA y DnM tuvieron valores mínimos fuera del rango permitido (-1,2; -1,34; y, -1,3 respectivamente). La DPs presentó un valor excesivo de 3,3. (Tabla 19)

La correlación ítem-total corregida osciló entre 0,16 para la DA, hasta 0,72 de la DF. En cuanto al “alfa de Cronbach si el ítem es eliminado” señaló que el ítem que más aporta al valor del alfa es la DF, sin ese ítem el alfa cayó a 0,61; mientras que el ítem que menos aporta es el DC, retirado ese ítem el alfa subió a 0,82; el rango de diferencias entre los valores del alfa, en estas circunstancias fue de 0,2. (Tabla 21)

Al realizar el análisis de la validez convergente, encontramos que la DA tuvo en general correlaciones débiles con las variables S&E, PIMS y el CISI-PD Total (valores de -0,25, 0,10 y 0,24 respectivamente). La DP presentó un comportamiento parecido, con valores de -0,31, 0,2 y 0,2 con esas mismas variables. (Tabla 20)

Mientras tanto la DM alcanzó valores de correlación moderados y altos: -0,76 frente al S&E; 0,56 con el PIMS y 0,82 con el CISI-PD Total. El resto de las dimensiones tuvieron valores moderados. El IGEP Total, se correlacionó con valores moderados: de -0,69 con S&E, 0,62 con el PIMS y 0,58 con el CISI-PD Total; en el trabajo de Martínez-Martín et al, la PDCS alcanzó frente a la PDQ-39, que mide calidad de vida y ante el CISI-PD Total, valores de 0,76 y 0,89 respectivamente [155]. (Tabla 20)

Y frente a otras variables demográficas como años de enfermedad y dosis de levodopa tuvo el IGEP Total valores de correlación moderados (0,37 y 0,46) respectivamente, Esas correlaciones son parecidas a las obtenidas con la PDCS [155]. (Tabla 20)

En términos generales nuestra IGEP tiene adecuadas propiedades métricas, la aceptabilidad, la consistencia interna y la validez convergente son adecuadas, Esta propuesta se ajusta más al

concepto de una evaluación holística, integradora; no asume una mayor preponderancia de la sintomatología motora; involucra las diferentes dimensiones que afectan a las personas con EP; así mismo no permite que sea la apreciación subjetiva la que oriente dar un mayor o menor peso a cualquiera de las dimensiones, sino que mediante un algoritmo matemático objetivo se asigna las puntuaciones óptimas.

Como se señaló al inicio, este método permite que cada dimensión tenga una ponderación acorde con la cantidad de información que comparte con las demás variables o dimensiones. Esa es probablemente su ventaja sobre otras existentes, que no son valores de diferentes escalas reunidas bajo una determinada categoría como leve o severa. El IGEP agrupa unas puntuaciones que comparten información del sujeto; es decir cada una de ellas conoce una parte de la situación clínica de cada enfermo, y esto permite un sumatorio integral e integrador.

9.3. Discusión General

En términos generales, con excepción de la DP, todas las dimensiones incluidas en ambas escalas han tenido un comportamiento esperado. Es decir, similar al que se han encontrado en otras investigaciones que han estudiado estos dominios. La Psicosis, ese estado de “distorsión de la realidad” que decía Peter F. Liddle (*Disordered Mind and Brain. The Neural Basis of Mental Symptoms*. Gaskell, Londres, 2001; pag. 83); tuvo, en este estudio un comportamiento elusivo.

Este comportamiento singular de la Dimensión psicosis se debe a la propia naturaleza de su sintomatología. Los elementos fundamentales parecerían ser, el hecho de que pueden existir

alucinaciones e incluso psicosis, previo al empleo de levodopa, y, por otro lado, que existe una suerte de diversa inconsistencia en las relaciones de la Psicosis con otras variables de la enfermedad.

Recientemente, Factor et al [156] han propuesto un nuevo sistema de clasificación para la Psicosis; Clase I psicosis sintomática; Clase II psicosis inducida por fármacos dopaminérgicos (predominantemente delirios); Clase III psicosis asociada con trastornos clase IV asociada con deterioro cognitivo disfunción colinérgica. Dentro de este sistema de clasificación, sólo la psicosis de clase IV se reconoce como progresiva y se asocia con un resultado desfavorable.

Así tenemos que se menciona que es la duración de la EP más importante que la edad como factor de riesgo de Psicosis. Se ha considerado el deterioro cognitivo y la demencia como elementos de gran importancia. La depresión tiene resultados contradictorios, con estudios que la encuentran como factor de riesgo y en otros no [157].

Una publicación encontró que la ansiedad se asoció significativamente ($p = 0,015$) con alucinaciones (OR, 4,81; IC95%, 1,36-16,99). La gravedad de la ansiedad (evaluada Inventario de Ansiedad de Beck) predijo significativamente ($p = 0,03$) la presencia de alucinaciones (OR, 1,08; IC del 95%, 1,01-1,15) y delirios (OR, 1,09, IC895%): 1,01-1,17).

En análisis de la regresión lineal múltiple demostró que la gravedad de la ansiedad es un predictor independiente ($p < 0,05$) tanto para el número y tipos de alucinaciones ($t = 3,06$; $p = 0,003$) como de delirios ($t = 2,87$; $p = 0,005$) [158].

Al analizar la matriz de correlaciones en el IEL se observó correlaciones moderadas con la Apatía (0,5), con la Fatiga (0,47) y con la Dimensión nM (0,43); mientras que en el IGEP se correlacionó con la Ansiedad con un valor de (0,512) y con la Fatiga de (0,464).

En lo que no existe duda es que la Psicosis contribuye de manera significativa a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Contribuye de manera muy significativa a la institucionalización de los enfermos (con independencia de su edad) e incrementa el costo asistencial de manera considerable [159].

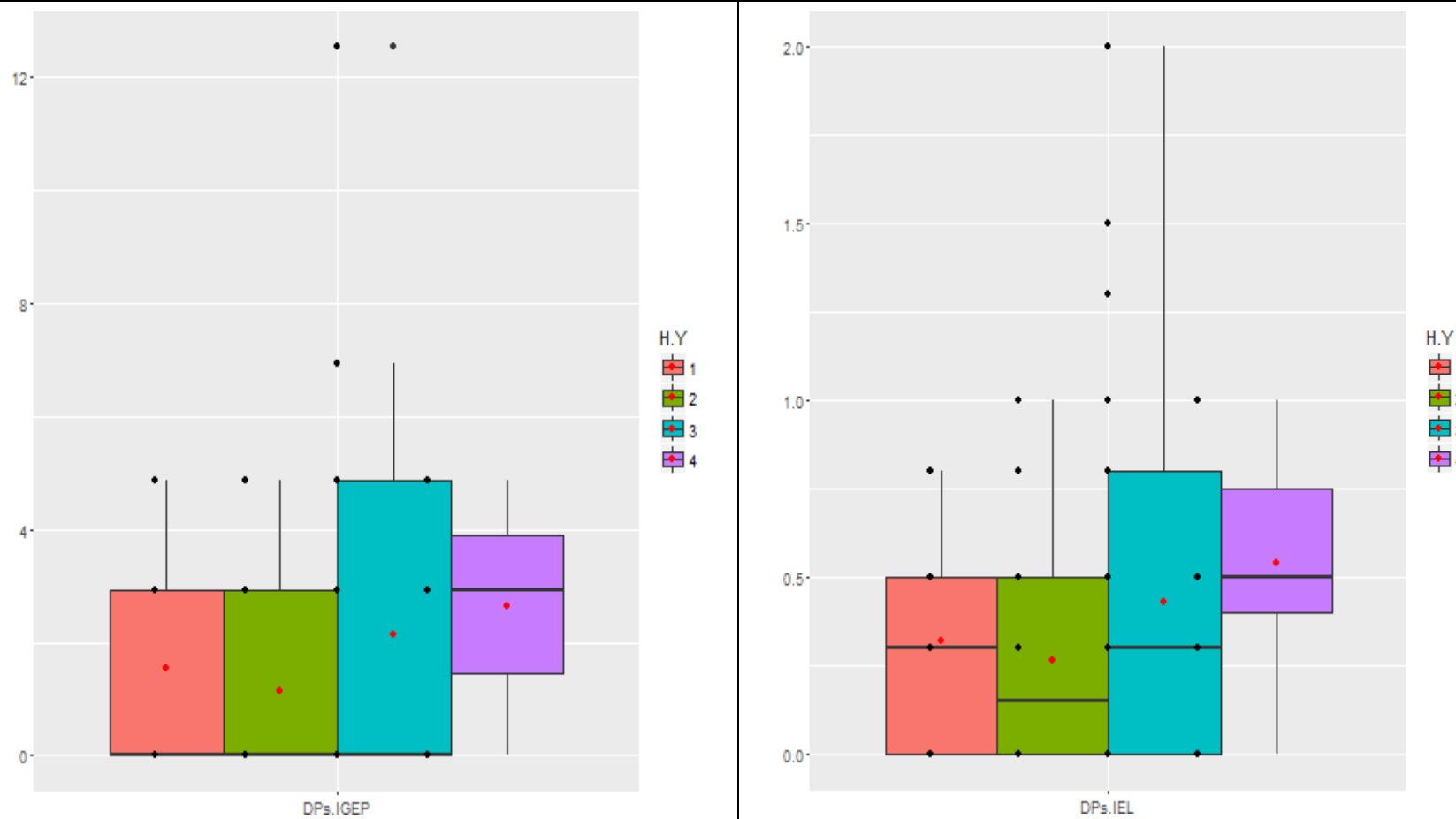
En una publicación basada en 62.783 pacientes con EP hospitalizados, se encontró que la depresión y la psicosis fueron más prevalentes en las mujeres (49,9% y 41,8% respectivamente). La depresión fue más alta en la población blanca y la psicosis en la negra. Los deprimidos provenían de familias con mejores ingresos mientras que los pacientes con psicosis provenían de familias con ingresos bajo el percentil 25 [160].

Se considera que la psicosis deteriora de manera considerable la calidad de vida del enfermo. Una revisión encontró que varios estudios que incluyeron la presencia o la gravedad de trastornos psicóticos como variables independientes sobre la calidad de vida no identificaron los síntomas psicóticos como determinantes de ésta, excepto uno que encontró a las alucinaciones como predictoras de calidad de vida y otro a la sintomatología paranoica. Por ello debemos ser cautos a la hora de interpretar su impacto real sobre la calidad de vida [161]. En esta investigación se encontró que la Dimensión Psicosis se correlacionó de manera baja con el PIMS, 0,2 en el IGEP y 0,25 en el IEL.

Curiosamente, la sobre demanda para el cuidador principal fue mayor en los pacientes con demencia y manifestaciones psicóticas que en aquellos sin el deterioro cognitivo, esto nos sugiere un efecto sumatorio de demanda extra sobre el cuidador principal cuando coexisten las dos dimensiones comprometidas [162].

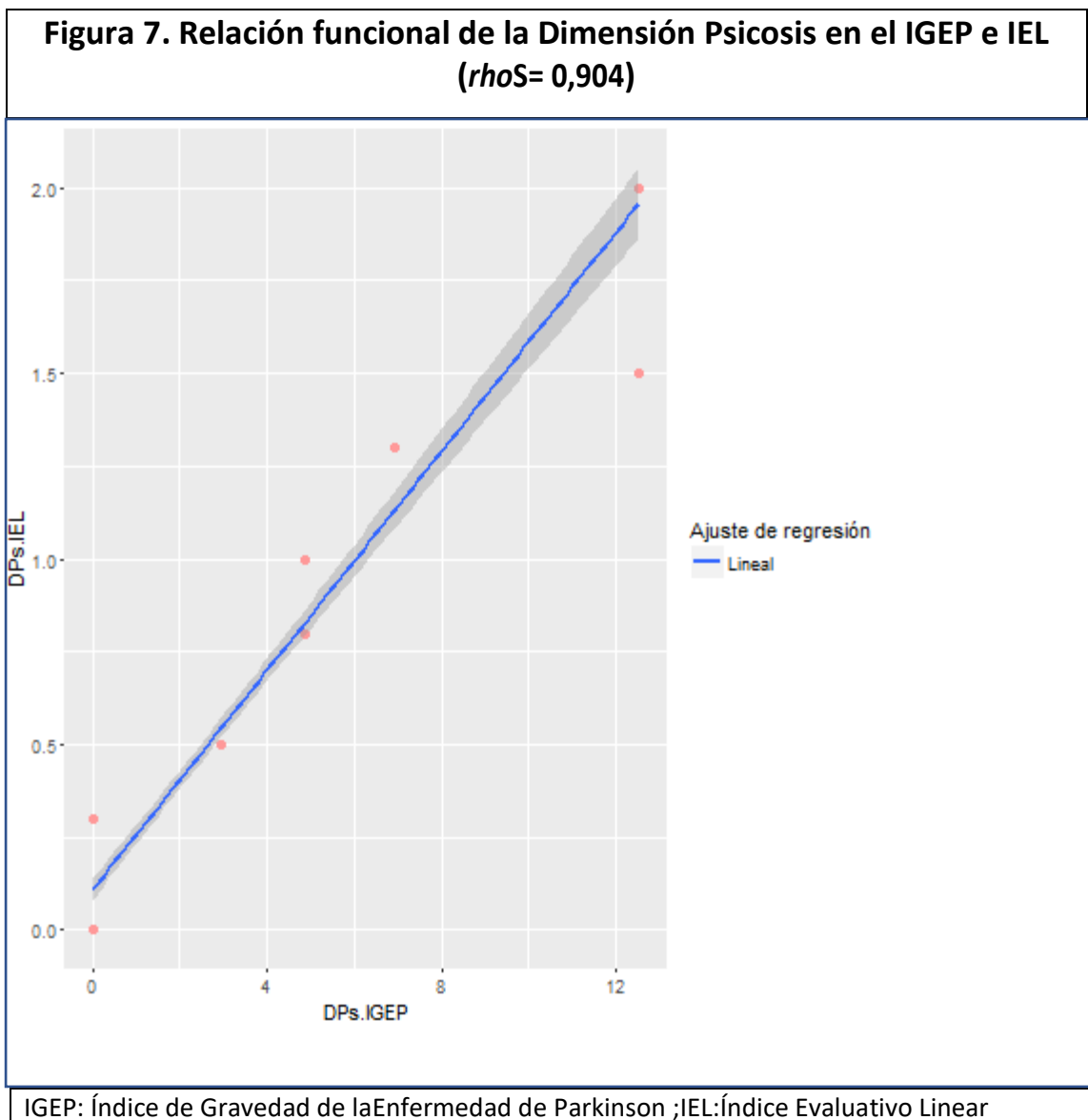
Este comportamiento, hasta cierto punto errático de la DPs, se puede observar tanto para la escala IGEP cuanto en la escala IEL en los estadios de H&Y. (Figura 6)

Figura 6. Cajas de Tukey: DPs en el IGEP e IEL según los estadios de H&Y



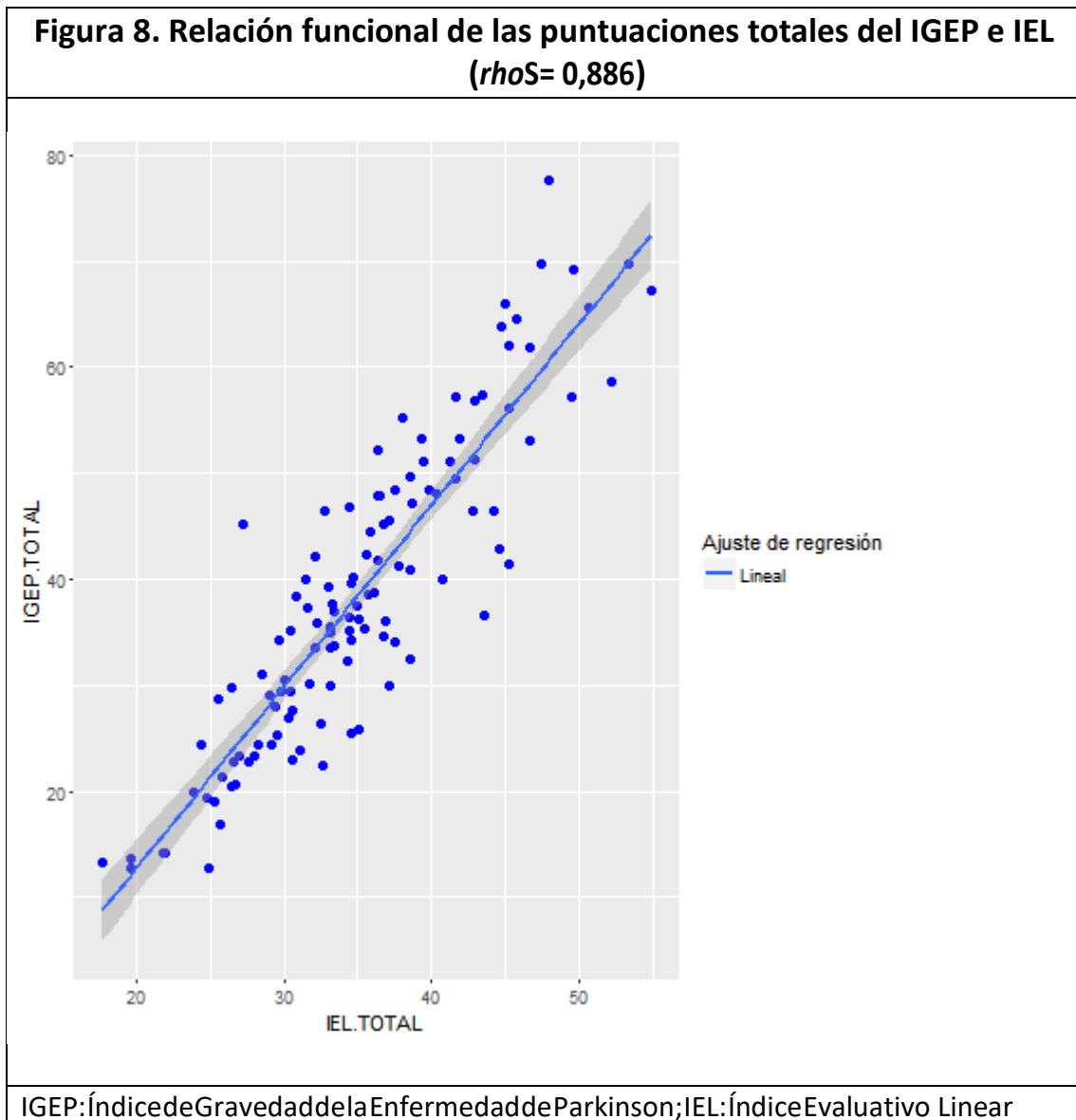
H&Y: Hoehn and Yahr staging; DPs: Dimensión Psicosis; IGEP: Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson; IEL: Índice Evaluativo Lineal.

Por otro lado, cuando analizamos el grado de correlación de esa DP en la IGEP y el IEL, obtenemos un valor de correlación ρ de 0,904 (alta correlación). (Figura 7)



Finalmente, cuando correlacionamos los puntajes totales del IGEP y del IEL, encontramos una correlación muy alta $\rho = 0,886$. Esto interpretamos de la siguiente manera, dos escalas evaluativas integrales, construidas por metodología diferente, el IEL con el criterio clínico de expertos en la EP y el IGEP mediante un algoritmo matemático, tienen una muy elevada convergencia, lo cual

evidentemente sugiere que el método del Escalamiento Óptimo es adecuado para construir esta herramienta sin la carga subjetiva del examinador. (Figura 8)



Cuando analizamos las correlaciones de las diez dimensiones de ambas herramientas, encontramos que para todas las correlaciones los valores fueron superiores a 0,9 es decir altas, lo cual nos indica que ambas herramientas, pese a su metodología constructiva diferente apuntan de una manera muy sólida en la misma dirección. (Tabla 22)

Tabla 22. Matriz de correlaciones entre las dimensiones del IGEP y el IEL												
		IEL										
		DE	DM	DD	DA	DC	DAP	DF	DnM	DPs	DS	
IGEP	DE	0,976										
	DM		0,969									
	DD			0,969								
	DA				0,972							
	DC					0,980						
	DAP						0,985					
	DF							0,985				
	DnM								0,965			
	DpS									0,904		
	DS											0,972

IGEP: Índice de Gravedad de la Enfermedad de Parkinson; IEL: Índice Evaluativo Linear; DE: Dimensión Edad; DM: Dimensión Motora; DD: Dimensión Depresión; DA: Dimensión Ansiedad; DC: Dimensión Cognitiva; DAP: Dimensión Apatía; DF: Dimensión Fatiga; DnM: Dimensión no Motora; DPs: Dimensión Psicosis; DS: Dimensión Sueño

Las limitaciones de esta investigación vienen dadas por un elemento básico, y es que en general las propiedades métricas de las escalas se fundamentan en la muestra, es decir hay un elemento importante que es “muestra-dependiente”, por ejemplo, para realizar el Escalamiento Óptimo se debe transformar las variables a intervalos, y en nuestro estudio algunos intervalos no se pudieron tener, esto podría cambiaren algunos valores. Si bien seguimos las recomendaciones estipuladas en cuanto al número muestral, no deja de ser “una muestra no grande”.

De otro lado, hay una gran preponderancia de enfermos en estadio III de H&Y, como en la mayoría de los estudios. Lo cual nos obliga a considerar las propiedades de estas escalas con pacientes con EP más avanzada. Sabemos que muchos de estos no acuden a la consulta ambulatoria por las dificultades de su traslado. Eso implica que los resultados son extrapolables solamente a enfermos ambulatorios capaces de llegar a esa consulta.

Por otra parte, no se han considerado las comorbilidades; los casos agudos fueron motivos de exclusión, pero los casos crónicos: diabetes, hipertensión, patología osteo-articular, entre otras, pueden afectar de manera importante a estos enfermos; lo mismo sucede con la mediación que pueden recibir para esas enfermedades y que eventualmente podrían afectar funciones que hemos evaluado.

Otro elemento fundamental es que para una evaluación de esta naturaleza se requiere un tiempo generoso, que puede resultar poco compatible con la demanda asistencial, y esto no tiene una solución. Si queremos evaluar de manera integral a un enfermo con Parkinson, necesitamos tiempo.

10. CONCLUSIONES

En definitiva, el IGEP funciona de manera adecuada. Sus propiedades métricas son sólidas y de este modo se cumple y acepta el numeral 1 de nuestras hipótesis de trabajo.

En segundo lugar, el IEL, tiene también adecuadas propiedades métricas por lo cual se cumple con el numeral 2 de nuestras hipótesis.

Como tercera hipótesis, el grado de correlación entre el IGEP y el IEL es devado ($\rho = 0,886$) con lo cual se acepta también esa hipótesis.

En cuarto lugar el nivel de correlación del IGEP y del IEL con el PIMS ($\rho = 0,62$ y $0,66$) respectivamente, con el CISI-PD ($\rho = 0,58$ y $0,74$) para cada una, y con S&E de ($\rho = -0,69$ y $0,80$). Es decir, aceptamos la cuarta hipótesis de trabajo.

Tanto el ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON que fue el objetivo de esta investigación, cuanto el ÍNDICE EVALUATIVO LINEAR que tuvo que construirse para poder ser la escala para comparar, evalúan de manera integral al EP y al momento no existen herramientas de estas características: que evalúen de manera holística e integral esta compleja enfermedad de Parkinson. Ambas herramientas evaluativas poseen adecuadas propiedades métricas.

Tiene mejores propiedades el ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, sobre todo en el valor del indicador de confiabilidad.

Finalmente, se deben realizar estudios en otras muestras y por otros autores para confirmar los hallazgos de esta investigación.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, 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*. 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3
2. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*. 2020;134(December 2019):104700. doi:10.1016/j.nbd.2019.104700
3. Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, Springer W. Autophagy in Parkinson's Disease. *J Mol Biol*. 2020;432(8):2651-2672. doi:10.1016/j.jmb.2020.01.037
4. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010;39(2):156-161. doi:10.1093/ageing/afp223
5. Marques SCF, Oliveira CR, Pereira CMF, Outeiro TF. Epigenetics in neurodegeneration: A new layer of complexity. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011;35(2):348-355. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.008
6. Pandya VA, Patani R. Region-specific vulnerability in neurodegeneration: lessons from normal ageing. *Ageing Res Rev*. 2021;67(September 2020):101311. doi:10.1016/j.arr.2021.101311
7. Arrant AE, Nicholson AM, Zhou X, Rademakers R, Roberson ED. Partial Tmem106b reduction does not correct abnormalities due to progranulin haploinsufficiency. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):1-12. doi:10.1186/s13024-018-0264-6
8. Rhinn H, Abeliovich A. Differential Aging Analysis in Human Cerebral Cortex Identifies Variants in TMEM106B and GRN that Regulate Aging Phenotypes. *Cell Syst*. 2017;4(4):404-415.e5. doi:10.1016/j.cels.2017.02.009
9. Hu CY, Fang Y, Li FL, et al. Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2019;168:448-459. doi:10.1016/j.envres.2018.10.008
10. Kasdagli MI, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E. Air pollution and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis up to 2018. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(3):402-409. doi:10.1016/j.ijheh.2018.12.006
11. Toro R, Downward GS, van der Mark M, et al. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: A matched case-control study in the Netherlands. *Environ Int*. 2019;129(May):28-34. doi:10.1016/j.envint.2019.04.069
12. Vlaar T, Kab S, Schwaab Y, Fréry N, Elbaz A, Moisan F. Association of Parkinson's disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(11):1101-1111. doi:10.1007/s10654-018-0399-3
13. Aloizou AM, Siokas V, Sapouni EM, et al. Parkinson's disease and pesticides: Are microRNAs the missing link? *Sci Total Environ*. 2020;744:140591. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140591
14. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene

- identified in families with Parkinson's disease. *Science* (80-). 1997;276(5321):2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045
15. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ JR, M G. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-840.
 16. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. α -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease. *Science* (80-). 2003;302(5646):841. doi:10.1126/science.1090278
 17. Marie-Christine Chartier-Harlin, Jennifer Kachergus, Christophe Roumier, Vincent Mouroux, Xavier Douay, Sarah Lincoln, Clotilde Levecque, Lydie Larvor, Joris Andrieux, Mary Hulihan, Nawal Waucquier, Luc Defebvre, Philippe Amouyel, Matthew Farrer AD, Genomic. *Lancet*. 2004;364:1167-1169.
 18. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, et al. Causal relation between α -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1169- 1171. doi:10.1016/S0140-6736(04)17104-3
 19. Ahn TB, Kim SY, Kim JY, et al. α -Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(1):43-49. doi:10.1212/01.wnl.0000271080.53272.c7
 20. Nishioka K, Ross OA, Ishii K, et al. Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers. *Mov Disord*. 2009;24(12):1811-1819. doi:10.1002/mds.22682
 21. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):170-178. doi:10.1016/S1474-4422(19)30287- X
 22. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis*. 2020;137(January):104782. doi:10.1016/j.nbd.2020.104782
 23. Hirsch EC, Standaert DG. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021;36(1):16-24. doi:10.1002/mds.28075
 24. Bonam SR, Muller S. Parkinson's disease is an autoimmune disease: A reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102684. doi:10.1016/j.autrev.2020.102684
 25. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020;9(7):1-32. doi:10.3390/cells9071687
 26. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):1-15. doi:10.3390/ijms21228421
 27. Tan JSY, Chao YX, Röttschke O, Tan EK. New insights into immune-mediated mechanisms in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-18. doi:10.3390/ijms21239302
 28. Piancone F, La Rosa F, Marventano I, Saresella M, Clerici M. The Role of the Inflammasome in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1-12. doi:10.3390/molecules26040953
 29. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
 30. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S73-S87. doi:10.3233/JPD-179001

31. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64(5):485-491. doi:10.1002/ana.21541
32. Del Tredici K, Braak H. Tostage, ornottostage. *Curr Opin Neurobiol.* 2020;61:10-22. doi:10.1016/j.conb.2019.11.008
33. Roger L. Albin ABY and JBP. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12:366-375. doi:10.1093/jhered/esy024
34. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):281-285. doi:10.1016/0166-2236(90)90110-V
35. CRG, TME, LCM, Susel Z, TNC, Jr. MFJ. D1 and D2 dopamine receptor- regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (80-).* 1990;250(1986):1429-1432. <http://dx.doi.org/10.1126/science.2147780>.
36. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):2012;2:a009621. doi:10.1101/cshperspect.a009621
37. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Theadom AM, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5
38. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583- 1590. doi:10.1002/mds.25945
39. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic - A call to action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299
40. Ben-Joseph A, Marshall CR, Lees AJ, Noyce AJ. Ethnic Variation in the Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(1):31-45. doi:10.3233/JPD-191763
41. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):370-384. doi:10.1016/j.yfrne.2014.02.002
42. Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(2):84-96. doi:10.1038/s41582-019-0294-x
43. Shin JY, Pohlig RT, Habermann B. Self-Reported Symptoms of Parkinson's Disease by Sex and Disease Duration. *West J Nurs Res.* 2017;39(11):1412-1428. doi:10.1177/0193945916670904
44. Heller J, Dogan I, Schulz JB, Reetz K. Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in parkinson's disease? *Aging Dis.* 2014;5(1):63-75. doi:10.14366/AD.2014.050063
45. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, et al. Gender differences and quality of life in parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(1):1-14. doi:10.3390/ijerph18010198
46. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-752. doi:10.1136/jnnp.51.6.745
47. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 1993;50:140-148. <http://archneur.jamanetwork.com/>.

48. AJ. H, SE. D, Ben-Shlomo Y, et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(4):861- 870. doi:10.1212/WNL.0000000000000641
49. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput AH. Accuracy of Clinical Diagnosis in Parkinsonism — A Prospective Study. *Can J Neurol Sci/ J Can des Sci Neurol*. 1991;18(3):275-278. doi:10.1017/S0317167100031814
50. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson’s disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16-34. doi:10.1111/ene.12022
51. Adler CH, Beach TG, Shill HA, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83(83):406-412. doi:10.1212/WNL.0000000000000641
52. Schrag A, Ben-Shlomo Y QN. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson’s disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:529-534. doi:10.1136/jnnp.74.7.1005
53. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*. 2016;86(6):566-576. doi:10.1212/WNL.0000000000002350
54. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
55. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1601-1608. doi:10.1002/mds.27362
56. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129- 2170. doi:10.1002/mds.22340
57. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
58. S Gilman I, GK Wenning, P A Low, DJ Brooks, CJ Mathias, J Q Trojanowski, N W Wood, C Colosimo, A Dürr, CJ Fowler, H Kaufmann, T Klockgether, A Lees, W Poewe, N Quinn, T Revesz, D Robertson, P Sandroni, K Seppi MV. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670-676. doi:10.1055/s-0028-1086654
59. Chaudhuri KR, Jenner P. Two hundred years since James Parkinson’s essay on the shaking palsy—Have we made progress? Insights from the James Parkinson’s 200 years course held in London, March 2017. *Mov Disord*. 2017;32(9):1311-1315. doi:10.1002/mds.27104
60. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson’s disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-1310. doi:10.1002/mds.27115
61. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):399-406. doi:10.1002/mds.23462
62. Santos-García D, De La Fuente-Fernández R. Impact of non-motor symptoms on

- health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2013;332(1-2):136-140. doi:10.1016/j.jns.2013.07.005
63. Kim SR, So HY, Choi E, Kang JH, Kim HY, Chung SJ. Influencing effect of non-motor symptom clusters on quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):310-315. doi:10.1016/j.jns.2014.10.032
 64. Erro R, Picillo M, Vitale C, et al. The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2016;23(11):1673-1679. doi:10.1111/ene.13106
 65. Prakash KM, Nadkarni N V., Lye WK, Yong MH, Tan EK. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: A longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2016;23(5):854-860. doi:10.1111/ene.12950
 66. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(13):1901-1911. doi:10.1002/mds.21596
 67. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(13):1901-1911. doi:10.1002/mds.21596
 68. Martinez-Martin P, Schrag A, Weintraub D, Rzos A, Rodriguez-Blazquez C, Chaudhuri KR. Pilot Study of the International Parkinson and Movement Disorder Society-sponsored Non-motor Rating Scale (MDS-NMS). *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(3):227-234. doi:10.1002/mdc3.12728
 69. Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, et al. The movement disorder society nonmotor rating scale: Initial validation study. *Mov Disord.* 2020;35(1):116-133. doi:10.1002/mds.27862
 70. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2016;22:S41-S46. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.027
 71. Sauerbier A, Rosa-Grilo M, Qamar MA, Chaudhuri KR. *Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease.* Vol 133. 1st ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.011
 72. Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Chaudhuri KR. The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *npj Park Dis.* 2015;(March):8. doi:10.1038/npjparkd.2015.13
 73. Wishart S, Macphee GJA. Evaluation and management of the non-motor features of Parkinson's disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(2):69-85. doi:10.1177/2040622310387847
 74. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in parkinson's disease (the onset pd study). *Mov Disord.* 2015;30(2):229-237. doi:10.1002/mds.26077
 75. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord.* 2016;31(8):1095-1102. doi:10.1002/mds.26510
 76. Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larrañaga P, Martinez-Martin P. Parkinson's disease subtypes identified from cluster analysis of motor and non-motor symptoms. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(SEP):1-10.

- doi:10.3389/fnagi.2017.00301
77. Beavers AS, Lounsbury JW, Richards JK, Huck SW, Skolits GJ, Esquivel SL. Practical considerations for using exploratory factor analysis in educational research. *Pract Assessment, Res Eval*. 2013;18(6):1-13. doi:ISSN 1531-7714
 78. Bainham A. *Does Sex Matter?* Vol 61.; 2002. doi:10.1017/S0008197302361506
 79. Marsden CD. ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF PARKINSON'S DISEASE C. D. Marsden. *Scott Med J*. 1976;21:139-148.
 80. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(2 SUPPL.). doi:10.1212/wnl.51.2_suppl_2.s25
 81. Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A, et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: Argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1145-1150. doi:10.1111/ene.12733
 82. P Martinez-Martin, A M Rizos, J Wetmore AA, P Odin, S Pal, R Sophia, C Carroll, D Martino CF-P, B Kessel, T Andrews, D Paviour, C Trenkwalder KRC, Group. E and MNPS. No Title First comprehensive tool for screening pain in Parkinson's disease: the King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1255-1261.
 83. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: A clinico-pathological study. *Brain*. 2007;130(8):2123-2128. doi:10.1093/brain/awm142
 84. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, et al. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;92(6):455-463. doi:10.1111/j.1600-0404.1995.tb00480.x
 85. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, João Forjaz M, Ray Chaudhuri K. *Assessment Scales in Parkinson's Disease Guide to Assessment Scales in Parkinson's Disease*.; 2014.
 86. Serrano-Dueñas M, Bravo R, Merchán T, Serrano M. Fatigue in Parkinson's disease: Metric properties of the fatigue impact scale for daily use (D-FIS), and its impact on quality of life. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;169. doi:10.1016/j.clineuro.2018.03.020
 87. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):388-395. doi:10.1136/jnnp.2003.017509
 88. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, et al. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord*. 2016;31(10):1455-1465. doi:10.1002/mds.26649
 89. Verbaan D, van Rooden SM, Benit CP, van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SPES/SCOPA and MDS-UPDRS: Formulas for converting scores of two motor scales in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2011;17(8):632-634. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.022
 90. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 91. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007;22(8):1077-1092. doi:10.1002/mds.21333
 92. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin

- P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord*. 2011;26(3):407-415. doi:10.1002/mds.23184
93. Iani L, Lauriola M, Costantini M. A confirmatory bifactor analysis of the hospital anxiety and depression scale in an Italian community sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):1-8. doi:10.1186/1477-7525-12-84
 94. Forjaz MJ, Rodriguez-Blázquez C, Martínez-Martin P, et al. Rasch analysis of the Hospital Anxiety and Depression scale in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(4):526-532. doi:10.1002/mds.22409
 95. 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. doi:10.1002/mds.22007
 96. Marras C, Tröster AI, Kulisevsky J, Stebbins GT. The tools of the trade: A state of the art "How to Assess Cognition" in the patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(5):584-596. doi:10.1002/mds.25874
 97. Serrano-Dueñas M, Serrano M, Villena D, Granda D. Validation of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale Applying the Movement Disorder Society Task Force Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;n/a-n/a. doi:10.1002/mdc3.12338
 98. Marin RS, Biedrzycki RCFS. Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143-162.
 99. Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P, Merchán T, Bravo R, Serrano M. Properties of the Apathy Scale (AS) for use on Parkinson's patients. 2013;2(2):53-57. doi:10.4236/apd.2013.22010
 100. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008;23(14):2004-2014. doi:10.1002/mds.22229
 101. Friedman JH, Alves G, Hagell P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(7):805-822. doi:10.1002/mds.22989
 102. Martínez-Martin P, Catalan MJ, Benito-Leon J, et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: The fatigue impact scale for daily use (D-FIS). *Qual Life Res*. 2006;15(4):597-606. doi:10.1007/s11136-005-4181-0
 103. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18:S79-S83. doi:10.1093/clinids/18.Supplement_1.S79
 104. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Schapira AHV, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21(7):916-923. doi:10.1002/mds.20844
 105. Visser M, Verbaan D, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22(15):2221-2228. doi:10.1002/mds.21696
 106. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*.

- 2008;23(4):484-500. doi:10.1002/mds.21875
107. Marinus J, Visser M, Van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in parkinson disease. *Sleep*. 2003;26(8):1049-1054. doi:10.1093/sleep/26.8.1049
 108. Högl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2010;25(16):2704-2716. doi:10.1002/mds.23190
 109. Calne S, Schulzer M, Mak E, et al. Validating a Quality of Life Rating Scale for Idiopathic Parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Park Relat Disord*. 1996;2(2):55-61. doi:10.1016/1353-8020(95)00026-7
 110. Serrano-Dueñas M, Serrano S. Psychometric characteristics of PIMS-Compared to PDQ-39 and PDQL-To evaluate quality of life in Parkinson's disease patients: Validation in Spanish (Ecuadorian style). *Park Relat Disord*. 2008;14(2):126-132. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.07.006
 111. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2011;26(13):2371-2380. doi:10.1002/mds.23834
 112. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro J. The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study. *Mov Disord*. 2009;24(2):211-217. doi:10.1002/mds.22320
 113. Serrano-Dueñas M. Propiedades Métricas del CISI-PD para evaluar a pacientes con Enfermedad de Parkinson. *Rev PUCE*. 2011;(92):21-38.
 114. Martínez-Martín P, Forjaz MJ, Cubo E, et al. Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Mov Disord*. 2006;21(2):208-214. doi:10.1002/mds.20697
 115. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;57(2):318 and 16 pages following. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775596> %5Cnhttp://info-centre.jenage.de/assets/pdfs/library/hoehn_yahr_NEUROLOGY_1967.pdf.
 116. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-1028. doi:10.1002/mds.20213
 117. Schwab RS EA. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh, May 20-22, [1968]*. ; 1969:152-157.
 118. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinica practice: are available health status survey adequate? *Qual Life Res*. 1995;4(4):293-307. doi:10.1007/BF01593882
 119. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: Development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004;8(9). doi:95-01-03 [pii]
 120. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria Scientific. *Qual Life Res*. 2002;11:193-205.
 121. Fitzpatrick R, Norquist JM, Jenkinson C. Distribution-based criteria for change in health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*.

- 2004;57(1):40-44. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.07.003
122. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med.* 2018;18(3):91-93. doi:10.1016/j.tjem.2018.08.001
 123. SERRANO-DUEÑAS M, MASABANDA L, LUQUIN M-R. A holistic approach to evaluating Parkinson's disease, using the Delphi method: a linear evaluation index. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;1-8. doi:10.1590/0004-282x-anp-2020-0579
 124. Hsu C-C. The Delphi technique. *Pract Assessment, Res Eval.* 2007;12(10):1-8.
 125. Skulmoski GJ, Hartman FT. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ.* 2007;6(1):1-21. doi:10.1.1.151.8144
 126. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864. doi:10.1002/mds.26987
 127. 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). *Parkinsons Dis.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4047392
 128. Trevelyan EG, Robinson N. Delphi methodology in health research: How to do it? *Eur J Integr Med.* 2015;7(4):423-428. doi:10.1016/j.eujim.2015.07.002
 129. Pawlowski, Suzanne D, Okoli C. The Delphi Method as a Research Tool : An Example , Design Considerations and Applications 1 Introduction 2 Overview of the Delphi method. *Inf Manag.* 2004;42(1):15-29. doi:10.1016/j.im.2003.11.002
 130. Robinson P, Oades LG, Caputi P. Conceptualising and measuring mental fitness: A Delphi study. *Int J Wellbeing.* 2016;5(1):53-73. doi:10.5502/ijw.v5i1.4
 131. Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, et al. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: Proposal of an international research group. *Stroke.* 2014;45(5):1523-1530. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004519
 132. Serrano-Duenäs M, Masabanda L, Luquin MR. Parkinson's Disease Gravity Index: A Method by means of Optimal Scaling. *Neurol Res Int.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8871870
 133. Stevens S. On the theory of scales of measurement. *Science (80-).* 1946;103(2684):677-680. doi:10.1080/00140136408956259
 134. Fisher RA. *Statistical Methods for Research Workers.* Fifth Edit. (Oliver and Boyd Ltd, ed.). Edinburgh; 1934.
 135. Young FW. Quantitative analysis of qualitative data. *Psychometrika.* 1981;46(4):357-388. doi:10.1007/BF02293796
 136. Young F.W.L. Scaling. *Ann Rev Psychol.* 1984;35:55-81.
 137. Eckart C YG. 311_1.Tif. *Psychometrika.* 1936;1(3):211-218. papers2://publication/uuid/DE3742B5-B0D3-401B-99DD-B066C04BD9DE.
 138. Young FW, de Leeuw J, Takane Y. Regression with qualitative and quantitative variables: An alternating least squares method with optimal scaling features. *Psychometrika.* 1976;41(4):505-529. doi:10.1007/BF02296972
 139. Young FW, Takane Y, de Leeuw J. The principal components of mixed measurement level multivariate data: An alternating least squares method with optimal scaling features. *Psychometrika.* 1978;43(2):279-281. doi:10.1007/BF02293871
 140. Sturges HA. The Choice of a Class Interval. *J Am Stat Assoc.* 1926;21(153):65-66. doi:10.1080/01621459.1926.10502161

141. Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, Barrett MJ. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2019. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.05.009
142. D. S. Starting at the beginning: An introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003;80(January 2013):99.
143. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41(5):582-592. doi:10.1097/00005650-200305000-00004
144. Serrano-Dueñas M, Serrano S. Psychometric characteristics of PIMS-Compared to PDQ-39 and PDQL-To evaluate quality of life in Parkinson's disease patients: Validation in Spanish (Ecuadorian style). *Park Relat Disord*. 2008;14(2):126-132. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.07.006
145. Seritan AL, Rienas C, Duong T, Delucchi K, Ostrem JL. Ages at Onset of Anxiety and Depressive Disorders in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;(12):appi.neuropsych. doi:10.1176/appi.neuropsych.18090201
146. Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, et al. Dementia associated with Parkinson's disease: Applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Park Relat Disord*. 2011. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.017
147. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(1):35-41. doi:10.1177/0891988709351834
148. Ondo WG, Sarfaraz S, Lee M. A novel scale to assess psychosis in patients with parkinson's disease. *J Clin Mov Disord*. 2015;2(1):1-5. doi:10.1186/s40734-015-0024-5
149. Martinez-Martin P, Wetmore JB, Rodríguez-Blázquez C, et al. The Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): Validation of the Spanish Version and Its Relationship With a Roommate-Based Version. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(4):294-301. doi:10.1002/mdc3.12749
150. Fletcher AJ, Marchildon GP. Using the delphi method for qualitative, participatory action research in health leadership. *Int J Qual Methods*. 2014;13(1):1-18. doi:10.1177/160940691401300101
151. Akins RB, Tolson H, Cole BR. Stability of response characteristics of a Delphi panel: Application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:1-12. doi:10.1186/1471-2288-5-37
152. Iqbal S, Pison-Young L. The Delphi method. *www.thepsychologist.org.uk*. 2009;22(7):598-601.
153. Lerman SF, Bronner G, Cohen OS, et al. Catastrophizing mediates the relationship between non-motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease. *Disabil Health J*. 2019;(xxxx). doi:10.1016/j.dhjo.2019.03.006
154. Hurt CS, Rixon L, Chaudhuri KR, Moss-Morris R, Samuel M, Brown RG. Barriers to reporting non-motor symptoms to health-care providers in people with Parkinson's. *Park Relat Disord*. 2019;(January):0-1. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.04.014
155. Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, et al. Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. *Eur J Neurol*. 2019;26(10):1281-1288. doi:10.1111/ene.13976
156. Factor SA, McDonald WM, Goldstein FC. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1244-1254. doi:10.1111/ene.13376

157. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):12-17. doi:10.1016/j.jns.2009.08.014
158. Factor SA, Scullin MK, Freeman A, Bliwise DL, McDonald WM, Goldstein FC. Affective Correlates of Psychosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4(2):225-230. doi:10.1002/mdc3.12381
159. Fredericks D, Norton JC, Atchison C, Schoenhaus R, Pill MW. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden. *Am J Manag Care.* 2017;23(5):S83-S92.
160. Imran S, Patel RS, Onyeaka HK, et al. Comorbid Depression and Psychosis in Parkinson's Disease: A Report of 62,783 Hospitalizations in the United States. *Cureus.* 2019;11(7):1-9. doi:10.7759/cureus.5227
161. Balestrino R, Martinez-Martin P. Reprint of "Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease." *J Neurol Sci.* 2016;374:3-8. doi:10.1016/j.jns.2017.01.026
162. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, et al. Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2015;21(6):629-634. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.03

10. ANEXOS

Memorando Nro. IESS-HCAM-CGI-2016-0107-M

Quito, D.M., 26 de abril de 2016

PARA: Sr. Dr. Raul Alberto Barrera Madera
Jefe de la Unidad de Neurología - Hospital Carlos Andrade Marín

ASUNTO: Protocolo aprobado del Dr. Marcos Serrano Dueñas

De mi consideración:

Por medio del presente pongo en su conocimiento que el protocolo del Dr. Marcos Dueñas Serrano ha sido revisado y aprobado por esta Coordinación y como la investigación propuesta se llevará a cabo en su Servicio, le solicitamos revisar el contenido del mismo y comunicarnos si existiera alguna observación adicional u objeciones de su parte, para que esta Coordinación extienda el consentimiento respectivo.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Hugo Fernando Romo Castillo
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN

Anexos:
- protocolo_(4)_-rev2-2.doc

Copia:
Srta. Silvia Alexandra Mendoza Verduga
Secretaria

sm

[115]



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL

HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARÍN"

Coordinación General de Investigación

Quito DM, 25 de abril 2016

CERTIFICADO

Asunto: **Expediente N° 095, recibido: el 12 de abril de 2016**

La Coordinación General de Investigación del Hospital Carlos Andrade Marín, en ejercicio de las atribuciones conferidas por el Reglamento General de Unidades Médicas del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, certifica el cumplimiento de los requisitos institucionales del protocolo de investigación:

"Empleo del escalamiento óptimo para la construcción de un índice que permita una evaluación integral de la enfermedad de Parkinson (índice de gravedad de la enfermedad de Parkinson (- IGEP-))"

Investigador: **Marcos Serrano Dueñas**

Atentamente,

Dr. Hugo Romo Castillo

COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARÍN"

PD: El Hospital Carlos Andrade Marín tiene derechos de propiedad intelectual sobre las investigaciones realizadas con sus pacientes. Al finalizar la investigación, los autores deberán entregar un resumen del estudio realizado bajo las normas de publicación de la Revista CAMBIOS.

Copia: archivo

Memorando Nro. IESS-HCAM-UNRL-2016-0366-M

Quito, D.M., 28 de abril de 2016

PARA: Sr. Dr. Hugo Fernando Romo Castillo
Coordinador General de Investigación

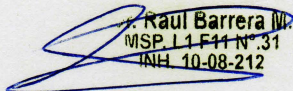
ASUNTO: Protocolo aprobado del Dr. Marcos Serrano Dueñas

De mi consideración:

En atención a Memorando N°IESS.HCAM.CGI.2016-0107-M, del 26 de abril del año en curso, una vez revisado el contenido de la investigación propuesta por el Dr. Marcos Serrano Dueñas, esta jefatura no tiene inconveniente en que se proceda con la ejecución del mencionado protocolo.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,



R. Raul Barrera M.
MSP. L1 F44 N° 31
INH 10-08-212

Dr. Raul Alberto Barrera Madera
JEFE DE LA UNIDAD DE NEUROLOGÍA - HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

Referencias:

- IESS-HCAM-CGI-2016-0107-M

Anexos:

- protocolo_(4)_-rev2-2.doc

Copia:

Sr. Dr. Marcos Serrano Dueñas
Neurólogo-Neurología HCAM

as



Doña BEATRIZ GONZÁLEZ G^a DE BORDALLO, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA: Que, en la sesión ordinaria celebrada el día 16/06/2016, el Comité examinó los aspectos éticos del proyecto **2016.084**, presentado por el Dr. **MARCOS SERRANO DUEÑAS**, como Investigador Principal, titulado:

EMPLEO DEL ESCALAMIENTO ÓPTIMO PARA LA CONSTRUCCIÓN DE UN ÍNDICE QUE PERMITA UNA EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IGEP).

Se revisaron las respuestas del investigador a las cuestiones planteadas por el comité en la sesión ordinaria del 08 de septiembre de 2016, tras lo que se emitió un informe favorable para la realización de dicho proyecto, dado que ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Pamplona, a 12 de septiembre de 2016.

Dra. Beatriz González

Secretaria Técnica

CONSTRUCCIÓN DE UN ÍNDICE QUE PERMITA LA
EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON (ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON –IGEP-),
MEDIANTE EL EMPLEO DEL ESCALAMIENTO
ÓPTIMO. (TESIS)

Cuaderno recogida de datos

Iniciales del paciente	
-------------------------------	--

Identificador del paciente (número asignado)	
--	--

Historia Clínica (número)	
-------------------------------------	--

Fecha	Día:	Mes:	Año:
--------------	------	------	------

HOJA DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**Sexo** 1. Varón 2. Mujer**Lateralidad** 1. Diestro 2. Zurdo**Edad (en años)**_____**Estado civil** (*señalar con un círculo la opción que corresponda*)

1. Soltero/a 2. Casado/a 3. Viudo/a

4. Separado/a 5. Otros (especificar)_____

Situación laboral (*señalar con un círculo la opción que corresponda*)

1. A tiempo completo (30+ h/semana) 2. A tiempo parcial (8-30 h/semana)

3. Amo/a de casa (a tiempo completo) 4. Situación de desempleo

5. Incapacidad laboral 6. Baja laboral temporal

7. Jubilado/a 8. Otros (especificar)_____

Años de estudio formal_____**Duración de la enfermedad de Parkinson (en años)**_____**Años en tratamiento para la enfermedad de Parkinson**_____**Dosis de Levodopa en mg/día**_____**Agonistas dopaminérgicos (fármacos y dosis en mg/día)**_____**Amantadine**_____**Biperideno**_____**Otros**_____

SPES/SCOPA

A. EVALUACION MOTORA

Exploración clínica (en el momento de la visita)

1. Temblor en reposo

(valorar cada brazo por separado durante 20 seg; las manos descansan sobre los muslos; si el temblor no es evidente en reposo, tratar de fijar la atención del paciente, eg. Pidiéndole que cuente hacia atrás mientras mantiene los ojos cerrados)

- | | | |
|---|---|-------------------|
| 0 | Ausente | |
| 1 | Pequeña amplitud (<1cm) presente espontáneamente u obtenido solamente mientras el paciente está atento (cualquier amplitud) | |
| 2 | Amplitud moderada (1-4 cm), presente espontáneamente | |
| 3 | Gran amplitud (>4cm), presente espontáneamente | D___ I ___ |

2. Temblor postural

(valorar con los brazos extendidos, pronados y semipronados, y con el índice de cada mano casi tocando uno con otro (codos flexionados); examinar en esta posición durante 20 segundos)

- | | | |
|---|----------------------------|-------------------|
| 0 | Ausente | |
| 1 | Pequeña amplitud (< 1cm) | |
| 2 | Amplitud moderada (1-4 cm) | |
| 3 | Gran amplitud (>4 cm) | D___ I ___ |

3. Movimientos alternantes rápidos de las manos

(Movimientos alternantes rápidos de pronación y supinación de la mano situada encima, golpeando (con palma y dorso) la palma de la mano situada debajo en horizontal, durante 20 segundos. Evaluar cada mano por separado)

- | | | |
|---|--|-------------------|
| 0 | Ausente | |
| 1 | Ejecución lenta, o enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud | |
| 2 | Cansancio o fatiga clara y precoz; puede haber detenciones ocasionales | |
| 3 | Dificultad o vacilación para iniciar el movimiento o frecuentes detenciones durante la realización de los movimientos, o apenas puede ejecutar la prueba | D___ I ___ |

4. Rigidez

(valorar los movimientos pasivos de codos y muñecas en el rango de moción completo, mientras el paciente permanece relajado, sentado. Ignorar la rigidez “en rueda dentada”. Evaluar cada brazo por separado)

- | | | |
|---|---|-------------------|
| 0 | Ausente | |
| 1 | Discreta rigidez, sin dificultad para lograr las posiciones extremas del rango de moción completa | |
| 2 | Moderada rigidez, con cierta dificultad para lograr las posiciones extremas | |
| 3 | Severa rigidez, considerable dificultad para alcanzar las posiciones extremas | D___ I ___ |

5. Levantarse de la silla

(el paciente es instruido para doblar los brazos alrededor del pecho. Utilizar una silla con respaldo recto)

- 0 Normal
- 1 Con lentitud, no necesita los brazos para levantarse
- 2 Necesita los brazos para levantarse (puede levantarse sin ayuda)
- 3 Incapaz de levantarse sin ayuda

6. Inestabilidad postural

(colocarse detrás del paciente y tirar del paciente (de los hombros) hacia atrás mientras permanece en pie, con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. No se advierte al paciente)

- 0 Normal, puede dar hasta 2 pasos para recuperarse
- 1 Da 3 o más pasos; se recupera sin ayuda
- 2 Caería si no se lo sujetara
- 3 Tendencia espontánea a caer o incapaz de permanecer en pie sin ayuda

7. Marcha

- 0 Normal
- 1 Enlentecimiento discreto y/o reducción de la altura o longitud del paso; no arrastra los pies
- 2 Enlentecimiento intenso o arrastra los pies o tiene festinación
- 3 Incapaz de caminar

8. Lenguaje

- 0 Normal
- 1 Pérdida discreta de la expresión, dicción y/o volumen
- 2 Lenguaje arrastrado o farfullado; no siempre inteligible
- 3 Ininteligible siempre o la mayor parte del tiempo

Información por entrevista

9. Congelaciones en “on”

(la “congelación” se caracteriza por vacilación o dificultad al tratar de iniciar la marcha o por quedarse como “pegado al suelo” durante la marcha)

- 0 Ausentes
- 1 Dubitación al inicio, solamente; presente de forma ocasional
- 2 Dubitación al inicio frecuente; puede haber congelaciones al caminar
- 3 Congelaciones intensas al caminar

10. Deglución

- 0 Normal
- 1 Cierta grado de dificultad o lentitud; no se atraganta. Dieta normal
- 2 A veces se atraganta; puede requerir alimentos blandos
- 3 Se atraganta con frecuencia; puede requerir alimentos blandos o algún método alternativo de alimentación

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

11. Lenguaje

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad; a veces hay que pedirle que repita la frase
- 2 Bastante dificultad; frecuentemente hay que pedirle que repita la frase
- 3 Ininteligible la mayor parte del tiempo

12. Alimentación (cortar alimentos, llenar un vaso)

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda
- 2 Bastante dificultad; necesita cierta ayuda
- 3 Necesita ayuda completa o casi completa

13. Vestido

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda
- 2 Bastante dificultad; necesita cierta ayuda (ej. Para abotonarse, introducir los brazos en las mangas)
- 3 Necesita ayuda completa o casi completa

14. Higiene (lavarse, peinarse, afeitarse, limpiarse los dientes, utilizar el retrete)

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda
- 2 Bastante dificultad; necesita cierta ayuda
- 3 Necesita ayuda completa o casi completa

15. Cambios de posición (vueltas en cama, levantarse de la cama, levantarse de una silla, girarse estando de pie)

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda para ningún cambio de posición
- 2 Bastante dificultad; puede necesitar ayuda para uno o más cambios de posición
- 3 Necesita ayuda completa o casi completa para uno o más cambios de posición

16. Caminar

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad o lentitud; no necesita instrumentos, aparatos ni ayuda personal
- 2 Bastante dificultad; puede necesitar ayuda instrumental o personal
- 3 Incapaz de caminar o camina solamente con ayuda y gran esfuerzo

17. Escritura manual

- 0 Normal
- 1 Alguna dificultad (ej. Lenta, letras pequeñas); todas las palabras son legibles
- 2 Bastante dificultad; no todas las palabras son legibles; puede necesitar escribir con mayúsculas
- 3 La mayor parte de las palabras son ilegibles

B. COMPLICACIONES MOTORAS

18. Discinecias (presencia)

- 0 Ausentes
- 1 Presentes en algún momento
- 2 Presentes durante bastante tiempo
- 3 Presentes la mayor parte o todo el tiempo

19. Discinecias (intensidad)

- 0 Ausentes
- 1 De pequeña amplitud
- 2 De moderada amplitud
- 3 De gran amplitud

20. Fluctuaciones motoras (presencia de periodos “off”)

- 0 Ausentes
- 1 Presentes en algún momento
- 2 Presentes durante bastante tiempo
- 3 Presentes la mayor parte o todo el tiempo

21. Fluctuaciones motoras (intensidad de periodos “off”)

- 0 Ausentes
- 1 Fluctuaciones “fin de dosis” discretas
- 2 Fluctuaciones “fin de dosis” moderadas; puede haber ocasionalmente fluctuaciones imprevisibles
- 3 Fluctuaciones “fin de dosis” intensas; hay frecuentes fluctuaciones imprevisibles

TOTAL: _____ / 75

HOEHN AND YAHR STAGING

ESTADIO 0	No signos de enfermedad
ESTADIO 1	Enfermedad unilateral
ESTADIO 2	Enfermedad bilateral, sin deterioro del equilibrio
ESTADIO 3	Enfermedad bilateral moderada, leve inestabilidad postural, físicamente independiente
ESTADIO 4	Enfermedad completamente desarrollada, gravemente discapacitante. Aún capaz de caminar o permanecer en pie sin ayuda
ESTADIO 5	Confinamiento a silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

100 %	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las actividades sin lentitud, dificultad o deterioro. Incauto a cualquier dificultad
90 %	Completamente independiente. Capaz de realizar todas las actividades con cierto grado de lentitud, dificultad o deterioro. Puede demorarse el doble de tiempo. Empieza a presentar dificultad
80%	Completamente independiente en la mayoría de las actividades. Toma el doble de tiempo. Conciente de la dificultad y lentitud
70%	No completamente independiente. Mayor dificultad en algunas actividades. Toma 3-4 veces más tiempo. Requiere mayor parte del tiempo en las actividades.
60%	Alguna dependencia. Puede hacer algunas actividades, pero con mucha lentitud y esfuerzo. Errores.
50%	Mayor dependencia. Lentitud. Dificultad con todas las actividades
40%	Muy dependiente. Necesita ayuda en sus actividades, muy pocas sin ayuda
30%	Con esfuerzo, muy pocas actividades solo. Necesita mucha ayuda
20%	Nada solo. Puede ser una pequeña ayuda en ciertas actividades. Severa invalidez
10%	Totalmente dependiente. Imposibilitado. Completa invalidez
0%	Funciones vegetativas como deglución, micción y digestión no funcionantes. Limitado a cama

Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad HADS

- Pretende determinar cómo se ha sentido usted EN ESTA ÚLTIMA SEMANA. Por lo tanto, a pesar de que las preguntas parece que se refieren a ahora mismo, las contestaciones que usted escoja deben indicar su situación en los últimos 7 días.
- Debe elegir SOLO UNA DE LAS CUATRO POSIBILIDADES que se ofrecen en cada pregunta, pero es MUY IMPORTANTE que lea antes todas las respuestas posibles para ajustarse a la más exacta en su caso. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda.
- No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

SEÑALE CON UN CÍRCULO LA RESPUESTA ELEGIDA

1. Me siento tenso/a o nervioso/a

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

6. Me siento alegre

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

7. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

8. Me siento lento/a y torpe

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

10. He perdido el interés por mi aspecto personal

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuide como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

11. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. En absoluto

12. Espero las cosas con ilusión

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión

- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

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

Los ítems de las escala se administran a los sujetos en el orden establecido.

1. Memoria verbal inmediata (evocación libre)

Se le pide al sujeto que lea en voz alta las palabras escritas en 12 tarjetas, y que recuerde el mayor número de palabras después de cada lectura. Se realizan 3 lecturas de las tarjetas.

Palabras
SEMÁFORO
SEDA
ARENA
PESTAÑA
ARROZ
CORBATA
PIZARRA
BICICLETA
ESTRELLA
LEÓN
ANILLO
PERFUME

Puntuación: 1 punto por cada palabra recordada. Se escoge la mayor puntuación obtenida en uno de los 3 intentos. (0-12) (**ver tarjetas al final del apéndice**)

2. Denominación por confrontación.

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

Ver las imágenes al final del apéndice.
BABERO
VELA
CAPULÍ
BANCO
ANCLA
TORTUGA
COMETA
PECERA
FOCO
GUITARRA
HEBILLA
ANZUELO
CRIN
DESTORNILLADOR
BIOMBO
IMPERDIBLE
CASCABEL
EXTINTOR
PEZUÑA
ALDABA

Puntuación: 1 punto por cada dibujo correctamente designado. (0-20)

3. Atención mantenida.

Se lee al sujeto una serie ascendente de letras y números. Se le pide al sujeto que diga el número de letras presentes en cada secuencia. Se leen 10 secuencias de número, de dificultad ascendente. Se realizan dos secuencias de entrenamiento al principio del test. Se administran las 10 secuencias aunque el paciente cometa 2 errores consecutivos.

		Respuesta correcta
Ejemplo	2 L T	2 letras
	8 A 9	1 letras
1	2 P 6 5 4	1 letras
	3 A 6 K L	3 letras
2	B 9 0 4 L T	3 letras
	3 C P 5 7 3	2 letras
3	3 9 5 L 4 Z A	3 letras
	I 1 A S Q 4 1	4 letras
4	7 5 D A 4 T B 2	4 letras
	9 6 8 4 3 7 L C	2 letras
5	Z 4 9 A T D 3 8 4	4 letras
	9 5 M D 4 S C 3 E	5 letras

Puntuación: 1 punto por cada secuencia correcta. (0-10)

4. Working memory

Se lee al sujeto una serie aleatoria de letras y números, de complejidad creciente. Después de cada secuencia de letras y números se le pide al sujeto que repita primero los números, y después las letras. El test se para cuando el paciente no es capaz de dar la respuesta correcta en 2 secuencias consecutivas. Se realizan dos secuencias de entrenamiento al principio del test.

		Respuesta correcta
Ejemplo	L 2 T 8 A 9	2 L T 8 9 A
1	M 3 7 P	3 M 7 P
2	G 8 M 9 I 6	8 G M 9 6 I
3	T 0 4 A 7 V 6 J	0 4 T A 7 6 V J
4	M 6 4 N I 3 5 S G C	6 4 M N I 3 5 S C G
5	1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9	1 9 3 R V B 2 7 4 9 M Z

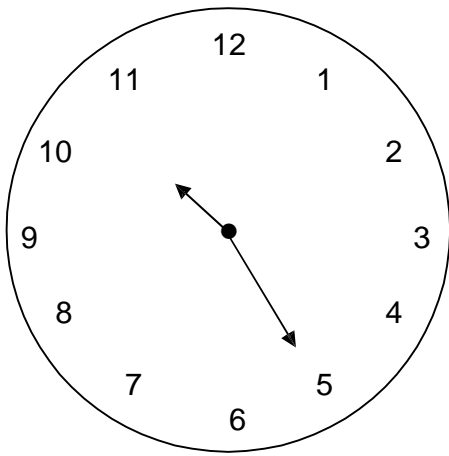
Puntuación: 1 punto por cada secuencia correcta. (0-10)

Dibujo de un reloj.

5. Dibujo espontáneo de un reloj:

Se le pide al sujeto que dibuje la esfera de un reloj en una hoja en blanco, y que coloque las manecillas del reloj a las “diez y veinticinco”. (0-10)

6. Copia de un reloj: Posteriormente, se le pide al sujeto que copie un reloj que marque las “diez y veinticinco”. (0-10)



	Espontáneo		Copia	
	Sí	No	Sí	No
El dibujo parece un reloj.				
El reloj no está dividido por líneas y sectores.				
Disposición simétrica de los números.				
Sólo están escritos los números del 1 al 12.				
La secuencia de las horas es correcta.				
Sólo hay dos manecillas dibujadas.				

Las manecillas del reloj están representadas como flechas.				
La manecilla que marca la hora es menor que la que marca los minutos.				
No hay palabras escritas.				
El número 25 no está escrito dentro del reloj.				

Puntuación: 1 punto para cada ítem correcto. (0-10 para cada tarea)

7. Memoria verbal inmediata (evocación libre).

Se le pide al sujeto que recuerde el mayor número de palabras de la lista presentada al principio de la escala.

Palabras
LUZ
SEDA
ARENA
PESTAÑA
ARROZ
CORBATA
PIZARRA
BICICLETA
ESTRELLA
LEÓN
ANILLO
PERFUME

Puntuación: 1 punto por cada palabra recordada. (0-12)

8. Fluencia verbal alternante.

Se le pide al sujeto que diga, durante 60 segundos y alternando de una categoría a otra, tantas palabras como pueda que empiecen con la letra 'S', y tantas prendas de ropa.

Se les instruye a los paciente que no se pueden decir nombre propios, ni repetir la misma palabra con diferentes finales (p.ej: nadar, nadando, nadador...).

Puntuación: 1 punto por cada palabra correcta, siempre y cuando el paciente mantenga la alternancia de categorías.

Ejemplo para el explorador: sierra, falda, camisa, sirena puntuación: 3 (sólo se cuenta una de las dos prendas de ropa).

9. Fluencia verbal de acción.

Se siguen las instrucciones expuestas por Piatt y col. (referencia 45 en el artículo). Se le pide al paciente: "Durante 60 segundos, querría que me dijera tantas cosas diferentes como usted pueda pensar que la gente hace. No quiero que me diga frases, sino sólo una palabra para cada situación (p.ej: comer). A su vez, no quiero que me repita la misma palabra con diferentes finales (comió, comerá, comido).

Puntuación: 1 punto para cada respuesta correcta.

PUNTUACIÓN

ITEM	Puntuación
1. Memoria verbal inmediata (evocación libre)	
2. Denominación por confrontación	
3. Atención mantenida	
4. Working memory	
5. Dibujo espontáneo de un reloj	
6. Copia de un reloj	
7. Memoria verbal diferida (evocación libre)	
8. Fluencia verbal alternante	
9. Fluencia verbal de acción	
Puntuación FRONTO-SUBCORTICAL	
Puntuación CORTICAL POSTERIOR	
Puntuación total	

ID	HC	ApAmN	Fecha			
		Not at all 3	Slightly 2	Some 1	A lot 0	
1.		Are you interested in learning new things?				
2.		Does anything interest you?				
3.		Are you concerned about your condition?				
4.		Do you put much effort into things?				
5.		Are you always looking for something to do?				
6.		Do you have plans and goals for the future?				
7.		Do you have motivation?				
8.		Do you have the energy for daily activities?				
			Not at all 0	Slightly 1	Some 2	A lot 3
9.		Does someone have to tell you what to do each day?				
10.		Are you indifferent to things?				
11.		Are you unconcerned with many things?				
12.		Do you need a push to get started on things?				
13.		Are you neither happy nor sad, just in between?				
14.		Would you consider yourself apathetic?				

Escala de evaluación de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

Paciente nº: **Iniciales:** **Edad:**

Los síntomas que se evalúan se refieren al último mes. Cada síntoma se puntúa de la siguiente forma:

Gravedad: 0 = Ninguna;
 1 = Leve: presencia del síntoma pero causa poco malestar o alteración al paciente;
 2 = Moderada: causa alguna molestia o alteración al paciente;
 3 = Grave: importante fuente de malestar o alteración para el paciente.

Frecuencia: 1 = Raramente (<1 vez/sem);
 2 = Ocasional (1 vez/sem);
 3 = Frecuente (varias veces por semana);
 4 = Muy frecuente (diariamente o manera continua).

La puntuación de cada dominio se obtiene sumando el resultado de gravedad x frecuencia de los ítems que lo componen. No se incluyen respuestas Sí/No en el cálculo final de gravedad x frecuencia (el texto entre paréntesis en las preguntas de la escala se incluye como ayuda).

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 1: Sistema cardiovascular, incluye caídas			
1. ¿Nota el paciente mareo, aturdimiento o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se cae el paciente por desmayo o pérdida de conocimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 2: Sueño/fatiga			
3. ¿Se queda el paciente adormilado o se duerme sin querer durante las actividades diurnas? (Por ejemplo, durante una conversación, las comidas o viendo la televisión o leyendo.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Limitan la fatiga (cansancio) o falta de energía (no el enlentecimiento) las actividades diurnas del paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tiene dificultad el paciente para dormirse o permanecer dormido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Cuando el paciente está inactivo, bien sea sentado o tumbado, ¿siente la necesidad de mover las piernas o siente inquietud en las piernas que mejora con el movimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 3: Estado de ánimo/Apatía			
7. ¿Ha perdido interés el paciente por lo que le rodea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Ha perdido interés el paciente en realizar actividades o le falta motivación para empezar nuevas actividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se siente el paciente nervioso, preocupado o asustado sin razón aparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Parece el paciente triste o deprimido o ha referido tener tales sentimientos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Tiene el paciente un estado de ánimo aplanado, sin los altibajos normales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Tiene el paciente dificultad para sentir placer con sus actividades habituales o refiere que no son placenteras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 4: Problemas perceptivos/alucinaciones			
13. ¿Refiere el paciente ver cosas que no están?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Cree el paciente cosas que no son verdad? (Por ejemplo, sobre intención de daño, robo o infidelidad.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿Ve doble el paciente? (2 objetos reales separados; no visión borrosa.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>

	Gravedad	Frecuencia	Frecuencia x gravedad
Dominio 5: Atención/memoria			
16. ¿Tiene el paciente problemas para mantener la concentración mientras realiza actividades? (Por ejemplo, lectura o conversación.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. ¿Olvida el paciente cosas que le han dicho hace poco o hechos que ocurrieron hace pocos días?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se olvida el paciente de hacer cosas? (Por ejemplo, tomar sus pastillas o apagar electrodomésticos.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 6: Tracto gastrointestinal			
19. ¿Babea el paciente durante el día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. ¿Tiene el paciente dificultad para tragar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿Sufre el paciente estreñimiento? (Defecar menos de tres veces a la semana.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 7: Función urinaria			
22. ¿Tiene dificultad el paciente para retener la orina? (Urgencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿Tiene que orinar el paciente en el transcurso de 2 horas desde la última vez? (Frecuencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿Tiene que levantarse el paciente habitualmente a orinar por la noche? (Nocturia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 8: Función sexual			
25. ¿Se ha alterado el interés del paciente por el sexo? (Muy aumentado o disminuido – por favor, subrayar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ¿Tiene problemas el paciente para mantener relaciones sexuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
Dominio 9: Miscelánea			
27. ¿Sufre el paciente dolor no explicable por otros padecimientos? (¿Está relacionado con la toma de medicamentos y se alivia con los fármacos antiparkinsonianos?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ¿Refiere el paciente algún cambio en su capacidad para percibir sabores u olores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ¿Refiere el paciente algún cambio reciente en su peso? (No relacionado con hacer dieta.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. ¿Suda el paciente excesivamente? (Sin relación con un ambiente caluroso.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN:			<input type="checkbox"/>
<u>PUNTUACIÓN TOTAL:</u>			<input type="checkbox"/>

ID

HC

ApAmN

Fecha

La fatiga es una sensación de cansancio físico y falta de energía que mucha gente experimenta de vez en cuando. En algunas enfermedades, la sensación de fatiga puede ser más frecuente y puede suponer un problema mayor de lo habitual. Este cuestionario se ha diseñado para ayudarnos a comprender cómo experimenta Ud. La fatiga y cómo ha afectado su vida. A continuación hay una lista de afirmaciones que describen cómo puede causar problemas la fatiga en la vida de las personas.

Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente y marque con una "X" la casilla que mejor indique **LA IMPORTANCIA DEL PROBLEMA QUE HA CAUSADO PARA USTED LA FATIGA EL DÍA DE HOY**. Por favor, señale **UNA** sola casilla para cada afirmación y compruebe que no ha quedado ninguna sin contestar.

No tengo problema 0	Puequeño problema 1	Problema moderado 2	Gran problema 3	Problema muy importante 4
------------------------	------------------------	------------------------	--------------------	------------------------------

1.

Por causa de la fatiga me siento menos despierto/a

--	--	--	--	--

2.

Por causa de la fatiga tengo que disminuir mi trabajo o responsabilidades

--	--	--	--	--

3.

Por causa de la fatiga estoy menos motivado/a para hacer cualquier cosa que requiera esfuerzo físico

--	--	--	--	--

4.

Por causa de la fatiga tengo problemas para mantener un esfuerzo físico durante mucho tiempo

--	--	--	--	--

5.

Por causa de la fatiga tengo dificultad para tomar decisiones

--	--	--	--	--

6.

Por causa de la fatiga tengo dificultad para finalizar tareas que requieren reflexionar (pensar)

--	--	--	--	--

7.

Por causa de la fatiga noto mi pensamiento más lento

--	--	--	--	--

8.

Por causa de la fatiga tengo que limitar mi actividad física

--	--	--	--	--

Daily Fatigue Impact Scale (D-FIS)

SCOPA-PC

The proposed questions are used to introduce the psychiatric complications, ask for more details or examples to clarify whether the problem is present or not, and if so, to what degree.

The following symptoms can occur due to side-effects of anti-parkinsonian medication. Did any of the following symptoms occur during the last month? (Ask patient and caregiver).

1. Hallucinations

Did you perceive (see, hear, feel, smell) things that you knew were not there or that other people didn't perceive? When you perceived it, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch it)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena that were not there, for instance, did (s)he talk to people that were not there? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when (s)he perceived these phenomena?

0. absent
1. mild; complete insight; non-threatening
2. moderate; partial insight; can be convinced; may be threatening
3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression.

2. Illusions and Misidentification of persons

Did you perceive (see, hear) things differently than they really were (for instance a person instead of a tree, a bug instead of a crumb)? When you perceived them, did you realize it was not real? Did you sometimes act upon these phenomena (for instance tried to touch them)? Did these phenomena scare you? Did you get agitated or aggressive when you noticed these phenomena or when someone tried to convince you they were not real? For the caregiver: do you have the impression the patient perceived phenomena differently, for instance, did (s)he wave to a tree or picked up a crumb saying it is bug? Did (s)he know it was not real or could you convince him/her that it was not real? Did (s)he get agitated or aggressive when he perceived these phenomena?

0. absent
1. mild; complete insight; non-threatening
2. moderate; partial insight; can be convinced; may be threatening
3. severe; no insight; cannot be convinced; may be associated with heightened emotional tone, agitation, aggression.

3. Paranoid Ideation (persecutory and/or jealous type):

Were you more suspicious or jealous than you should be? (For instance were you convinced that people were having "bad thoughts" about you, that people were stealing from you). Did you wrongfully accuse people? Did these thoughts make you more tense or aggressive? For the caregiver: do you have the impression the patient had ideas that were not true, for instance accused you wrongfully of infidelity? Could you convince him/her that the ideas were false? Did (s)he get aggressive or refused to cooperate because of these ideas?

- 0. absent
- 1. mild; associated with suspiciousness
- 2. moderate; associated with tension and excitement
- 3. severe; accusations of persons, aggression and/or lack of cooperation (i.e. refusal to eat and/or take medication).

4. Altered dream phenomena:

Did you dream more than you used to? Do you recall vivid or unpleasant dreams? Has someone told you that you moved, talked or screamed while sleeping? Were you aware of having had a dream when you woke up, were you afraid, agitated or confused? For the caregiver: have you noticed that the patient was dreaming? Did (s)he move, talk or scream while sleeping? Was (s)he afraid, agitated or confused when waking up?

- 0. absent
- 1. mild; vivid dreams; restless sleep (moving or talking in sleep); may be associated with anxiety
- 2. moderate; associated with feeling of danger
- 3. severe; associated with agitation and confusion.

5. Confusion: (impaired attention, memory, orientation in time, place or person, or incoherence of speech)

Were you able to think as clearly as you used to? Were you able to concentrate? (on a book or a conversation?) How was your memory? (Did you forget what you were doing?) How was your orientation? (Did you always know where you were, could you find your way; did you know what day/month it was or whether it was morning or evening; did you always know who a familiar person was). How coherent was your speech (Did you sometimes stop when talking because you couldn't focus on the topic or made an illogical switch to another subject?) For the caregiver: do you have the impression the patient had difficulties with concentration, memory, orientation or speech?

- 0. absent
- 1. mild; mildly impaired awareness of environment or mildly impaired attention; may have some problems with memory, orientation, or incoherence of speech
- 2. moderate; considerably impaired awareness of environment; impaired attention; may have considerable problems with memory, orientation, or incoherence of speech
- 3. severe; unaware of environment, unable to focus, sustain, or shift attention; may have severe problems with memory, orientation, or incoherence of speech.

6. Sexual Preoccupation:

Did you dream or think more about sex or did your sex drive increase? Did you get angry or aggressive when your desires couldn't be fulfilled? For the caregiver: do you have the impression the patient is more occupied by sexual thoughts or that his/her sex drive has increased? Did (s)he get angry or aggressive when his/her desires couldn't be fulfilled?

0. absent
1. mild; increased sexual thoughts, dreams
2. moderate; increased demand for sexual activity
3. severe; violent sexual impulsiveness.

7. Compulsive behavior (shopping/ gambling):

Are your thoughts more occupied by a desire to shop or gamble? Did you spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult to control your thoughts or behavior? Did this behavior lead to financial problems or problems in daily life? For the caregiver: Do you have the impression the patient thought more about shopping or gambling? Did (s)he spend more time or money on shopping or gambling? Was it difficult for him/her to control the thoughts or behavior? Did this behavior lead to financial problems or problems in daily life?

0. absent
1. mild; mildly increased thoughts or time spent shopping or gambling, some control over thoughts and behavior, no financial problems
2. moderate; increased time or money spent by shopping or gambling, hard to resist, disturbs daily life
3. severe, extreme time and money spent by shopping or gambling/financial problems, unsuccessful to control, severe problems in daily life

© This questionnaire is made available free of charge, with the permission of the authors, to all those undertaking non-profit and profit making research. Future users may be requested to share data for psychometric purposes. Use of this questionnaire in studies should be communicated to the developers. No changes may be made to the questionnaire without written permission. Please use the following reference in publications:

Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord.* 2007 Aug 21; [Epub ahead of print]

For further information, please contact Dr. M.Visser, Leiden University Medical Center, Department of Neurology (K5Q), P.O. Box 9600, NL-2300 RC Leiden (email: m.visser@lumc.nl).

SCOPA- Escala de sueño

Objetivo del cuestionario

Por medio de este cuestionario intentamos saber hasta qué punto ha tenido problemas con el sueño *en el último mes*. Algunas de las preguntas se refieren al sueño *durante la noche*, como –por ejemplo – no ser capaz de dormirse o de permanecer dormido durante la noche. Otro grupo de preguntas se dirigen a conocer los problemas en relación con el sueño *durante el día*, tales como dormirse durante el día con (demasiada) facilidad o tener problemas para permanecer despierto

Por favor, ANTES de contestar las preguntas lea estas INSTRUCCIONES

Marque con una cruz la casilla correspondiente a la respuesta que mejor refleje su situación. Si desea cambiar una respuesta que ya marcó, rellene totalmente la casilla “equivocada” y marque con una cruz la correcta.

Si ha estado tomando pastillas para dormir, entonces la respuesta debe reflejar cómo ha dormido mientras estuvo tomando esas pastillas.

SEÑALE CON UNA CRUZ LA RESPUESTA ELEGIDA

SN: Problemas con el sueño nocturno

A. Durante el mes pasado, ...

	No	Un poco	Bastante	Mucho
1. ha tenido problemas para dormirse tras echarse a dormir por la noche?				
2. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado a menudo</i> ?				
3. hasta qué punto cree que ha estado despierto <i>demasiado tiempo</i> mientras permanecía acostado durante la noche?				
4. hasta qué punto cree que se ha despertado <i>demasiado temprano</i> por la mañana?				
5. hasta qué punto cree que ha dormido <i>demasiado poco</i> durante la noche?				

En conjunto, ¿cómo ha dormido usted por la noche durante el mes pasado?

Muy bien	
Bien	
Bastante bien	
Ni muy bien ni muy mal	
Bastante mal	
Mal	
Muy mal	

SD: Somnolencia diurna

B. Durante el mes pasado, ...

	Nunca	A veces	De manera normal	Frecuentemente
1. ¿con qué frecuencia se ha dormido inesperadamente durante el día?				
2. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba sentado tranquilamente?				
3. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba viendo la televisión o leyendo?				
4. ¿con qué frecuencia se ha dormido mientras estaba hablando con alguien?				
5. ¿ha tenido problemas para permanecer despierto durante el día?				
6. ¿ha apreciado como un problema el dormirse durante el día?				

IMPRESIÓN CLÍNICA DE GRAVEDAD (CISI-PDr)

A CUMPLIMENTAR POR EL OBSERVADOR DESPUÉS DE HABER EXAMINADO AL PACIENTE

1. SIGNOS MOTORES

0. No hay
1. Muy leves
2. Leves
3. Leves a moderados
4. Moderados
5. Intensos
6. Muy intensos

2. DISCAPACIDAD

0. No hay
1. Mínima lentitud y/o torpeza
2. Lentitud y/o torpeza. No hay limitaciones
3. Limitaciones para actividades exigentes
No requiere ayuda para actividades básicas o rara vez
4. Limitaciones para actividades básicas de la vida diaria
Requiere ayuda para realizar algunas
5. Muchas limitaciones para actividades básicas de la vida diaria
Requiere ayuda para la mayor parte o todas
6. Muy incapacitado o totalmente dependiente
Requiere ayuda completa y continua para todo

3. COMPLICACIONES MOTORAS (Fluctuaciones y discinesias)

0. No hay
1. Muy leves
2. Leves
3. Leves a moderadas
4. Moderadas
5. Intensas
6. Muy intensas

4. ESTADO COGNITIVO

0. Normal
1. Mínimos problemas cognitivos.
2. Problemas cognitivos leves. No hay limitaciones
3. Problemas cognitivos leves a moderados. Limitaciones para actividades exigentes.
No requiere ayuda, o rara vez, para actividades básicas
4. Problemas cognitivos moderados. Limitaciones para actividades básicas
Requiere ayuda para algunas
5. Problemas cognitivos graves. Muchas limitaciones para actividades básicas
Requiere ayuda para la mayor parte o todas las actividades básicas
6. Muy incapacitado o totalmente dependiente. Requiere ayuda completa y continua para todo.

A holistic approach to evaluating Parkinson's disease, using the Delphi method: a linear evaluation index

Un enfoque holístico para evaluar la enfermedad de Parkinson con el método Delphi: un índice evaluativo lineal

Marcos SERRANO-DUEÑAS^{1,2}, Luis MASABANDA², Maria-Rosario LUQUIN³

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is a chronic disease that presents a multitude of symptoms, with symptoms of both motor and nonmotor nature. The Delphi method is widely used to create consensus among experts in a field of knowledge. **Objective:** In order to reach a consensus on the values that should be assigned to the different motor and nonmotor manifestations of Parkinson's disease, a linear evaluation index (LEI) was created. Subsequently, the metric properties of this index were studied. **Methods:** 120 consecutive patients with a Parkinson's diagnosis were chosen in accordance with the UKPDSBB criteria. The Delphi method was used to reach a consensus among experts regarding the values of each of the manifestations included. Subsequently, the following attributes were analyzed: quality and acceptability of the data; reliability, in terms of internal consistency, reliability index, Cronbach's alpha and standard error of measurement; and validity, in terms of convergent validity and validity for known groups. **Results:** Twenty-five experts participated. The importance factor did not differ between the first round and the second round (chi-square test). We analyzed the responses that assigned percentage values to the 10 dimensions of the LEI. Both in the first and in the second round, the values of the scattering coefficient V_r were always close to 0. The homogeneity index was 0.36; the corrected-item total correlation values ranged from 0.02 to 0.7; Cronbach's α was 0.69; and the SEM was 4.23 (55.1%). **Conclusions:** The LEI was obtained through rigorous recommended methodology. The results showed adequate metric properties.

Keywords: Parkinson Disease; Holistic Health; Delphi Technique; Psychometrics.

RESUMO

Antecedentes: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica que presenta una multitud de síntomas, tanto de naturaleza motora como no motora. El método Delphi se utiliza ampliamente para crear un consenso entre expertos de un campo del conocimiento. **Objetivos:** Con el fin de llegar a un consenso sobre los valores que deben asignarse a las diferentes manifestaciones motoras y no motoras de la enfermedad de Parkinson, se creó el "Índice de Evaluación Lineal" (*linear evaluation index* — LEI). Posteriormente, se estudiaron las propiedades métricas de este índice. **Métodos:** Se eligieron 120 pacientes consecutivos con diagnóstico de Parkinson según los criterios del UKPDSBB. Se utilizó el método Delfos para llegar a un consenso entre los expertos sobre los valores de cada una de las manifestaciones incluidas. Posteriormente, se analizaron los siguientes atributos: Calidad y aceptabilidad de los datos. Fiabilidad: consistencia interna, índice de fiabilidad, alfa de Cronbach y error estándar de medida. Finalmente, Validez: validez convergente y validez para grupos conocidos. **Resultados:** Participaron 25 expertos, el factor de importancia entre la primera y la segunda rondas (prueba chi-cuadrado), no fue diferente. Analizamos las respuestas que asignaron valores porcentuales a las 10 dimensiones del LEI; tanto en la primera como en la segunda rondas, los valores del coeficiente de dispersión V_r siempre estuvieron cerca de 0. El índice de homogeneidad fue de 0,36; los valores corregidos de correlación ítem-total variaron de 0,02 a 0,7; alpha de Cronbach fue de 0,69. El SEM fue 4,23 (55,1%). **Conclusiones:** El LEI se ha obtenido siguiendo una rigurosa metodología recomendada. Los resultados han mostrado propiedades métricas adecuadas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; Salud Holística; Técnica Delfos; Psicometría.

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Quito, Pichincha, Ecuador.

²Hospital Carlos Andrade Marín, Servicio de Neurología, Quito, Pichincha, Ecuador.

³Clínica Universitaria de Navarra, Departamento de Neurología, Pamplona, Navarra, España.

MSD  <https://orcid.org/0000-0002-4496-6654>; LM  <https://orcid.org/0000-0002-1758-5629>; MRL  <https://orcid.org/0000-0002-5594-1794>

Correspondence: Marcos Serrano-Dueñas; Email: mserranod@puce.edu.ec.

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Authors' contributions: MSD: conception, organization and execution of the research project; design, execution, review and critique of the statistical analysis; writing of the first draft; LM: execution of the research project, writing of the first draft; MRL: review and critique of the project and of the first draft.

Received on December 14, 2020; Received in its final form on March 20, 2021; Accepted on March 25, 2021.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world and affects between 2 and 3% of people over the age of 65¹. The symptoms of PD include both motor and nonmotor symptoms. Up to 98% of patients have nonmotor symptomatology over the course of the disease, and these symptoms have a negative impact on patients' quality of life².

Some of the symptoms of PD are evaluated through subjective measurements, either directly, by the doctor, or indirectly, through the patient's main caregiver³.

There is increasing evidence that both motor and nonmotor manifestations of PD are heterogeneous. This has led researchers to establish several nonmotor phenotypes for the disease, which is indicative that when evaluating PD, both motor and nonmotor symptoms should be considered⁴.

Once an overall assessment of patients with PD has been carried out, their physicians need to gauge which manifestations of the disease affect these patients the most and weight the symptoms accordingly. For example, physicians should ask themselves how seriously manifestations such as psychosis, depression and dysautonomia affect their patients, and how important bradykinesia and motor symptoms are in general.

The Delphi method (DM) is widely used to create a consensus among experts in a specific field of knowledge⁵. One crucial characteristic of this method is the anonymity of the experts involved, which allows experts to express their points of view freely, without retribution. Thus, the value assigned to each of a patient's symptoms will be considered in terms of the importance of the symptom and not the merit of who proposes this.

Given that the researchers can view the criteria created by other experts in the group, they can reconsider their point of view. This generates a controlled feedback loop that gives researchers the opportunity to change their minds. Finally, a value is assigned to the answers, and these values can be statistically analyzed and interpreted⁶.

The Delphi method has been used to reach a consensus for making diagnoses of diseases such as progressive supranuclear palsy⁷ and advanced PD⁸.

We designed a cross-sectional study with the aim of reaching a consensus on the values that should be assigned to the different motor and nonmotor manifestations of PD. After data values had been collected, they were placed in a linear evaluation index (LEI), to evaluate patients holistically and study the resulting metric properties.

METHODS

Delphi panel

We followed the guidelines and suggestions that have been proposed for the Delphi method^{5,6}. First, 30 renowned

experts in the field of movement disorders and more specifically in PD were invited to participate in an online survey via e-mail. Five of them chose not to participate in the investigation: two because of conflicts of interest, two because of personal problems and one without stating a reason.

To be considered an expert, the participants needed to have achieved recognition in the field of movement disorders through having papers published in indexed journals within this field; and through having worked on movement disorders (i) in practice in a general hospital or university hospital; or (ii) in practice in a referral hospital; or (iii) in a national epidemiology/public health institution⁹.

An email was sent to the experts inviting them to take a survey. There were two sections in the survey. In the first section, the experts were asked to assign a level of importance (between 0=not important and 4=essential) for each of the following 10 dimensions involved in PD. 1) age dimension (AD); 2) motor dimension (MD); 3) depression dimension (DD); 4) anxiety dimension (AxD); 5) cognitive dimension (CD); 6) apathy dimension (ApD); 7) fatigue dimension (FD); 8) nonmotor dimension (NMD); 9) psychosis dimension (PsD); and 10) sleep dimension (SD). In the second part of the survey, the experts were asked to assign a percentage value to each of the dimensions, so that the final sum resulted in 100.

Twenty-three of the 25 experts responded within the first 72 hours. After a week without a response from the remaining two experts, the survey was resent to them. Both of these two remaining experts completed the survey within the subsequent 48 hours of receiving it.

Once we had collected the data from the survey, we proceeded to analyze the responses. The proportions of each of the values assigned to the dimensions from the first section of the survey (where the experts had to give a level of importance to each of the dimensions) were collected. From the second section of the survey (where a percentage was given to the dimensions), the median, mean, standard deviation and interquartile range were collected¹⁰. After the results had been analyzed, the experts were given the same survey again. This time, however, they were presented with their initial responses and the responses of the other experts and were given the choice to either change the values that they had given to these dimensions in the first round of the survey or not change them. All the experts responded within the following week.

Patients

To calculate the sample size, the parameters suggested by Beavers et al.¹¹ were applied. The UKPDSBB clinical diagnostic criteria¹² were used to select the 120 PD patients who participated in the study. All the patients were treated in the Neurology Service of the Carlos Andrade Marín Hospital in Quito, Ecuador.

All the patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Teaching

and Research Department of the Carlos Andrade Marín Hospital and by the Bioethics Committee of the University of Navarra (Spain).

The exclusion criteria consisted of the presence of any neurological disorder that caused disability: hemiplegia, blindness or deafness; or the presence of a serious acute illness.

All the patients were evaluated in the “ON” period. Demographic data of interest were collected, including age for AD. In addition, all of them were examined by means of the following tools: SPES-SCOPA¹³ to evaluate MD; HADS¹⁴ to analyze the presence of DD and AxD; PD-CRS¹⁵ to identify CD; AS¹⁶ to evaluate ApD; D-FIS¹⁷ to ascertain FD; SCOPA-PC¹⁸ to investigate PsD; and SCOPA-SLEEP¹⁹ for SD disorders. Lastly, using the NMSS²⁰, the rest of the elements of the NMD were evaluated (except for depression, anxiety, apathy, fatigue, cognition, psychosis and sleep).

Apart from the rating scales indicated above, PIMS and CISI-PD were used to assess the quality of life and clinical status. PIMS is a 10-item, 4-domain scale. Its items are scored from 0 (no change) to 4 (severe), and the total scores for the scale range from 0 to 40. Lower scores indicate less impact from PD. PIMS has been recommended for use in PD²¹. CISI-PD assesses four domains: motor signs, disability, motor complications and cognitive status. Each domain is scored from 0 (normal) to 6 (severely compromised). The sum of these scores provides an overall evaluation index²².

The stages of the disease were evaluated using the Hoehn and Yahr (H&Y) scale²³. Schwab and England (S&E scale)²⁴ was used to study activities of daily living.

In addition to generating descriptive statistics of interest, the following factors were analyzed and parameters for them were defined:

- Data quality and acceptability: (i) lost data needed to not exceed 5%; (ii) the difference between the average and median needed to not exceed 10% of the highest possible score; and (iii) the floor and ceiling effects needed to not exceed 15%²⁵
- Reliability: (i) internal consistency: the homogeneity index of the items needed to be ≥ 0.3 ²⁶; (ii) reliability index: Cronbach’s alpha value needed to be greater than 0.7²⁷; and (iii) the standard error of measurement (SEM) was obtained: the SEM needed to be equal to the standard deviation, multiplied by the square root of (1 minus Cronbach’s alpha), i.e. (StD * $\sqrt{1-\text{reliability coefficient}}$)²⁸.
- Validity: (i) convergent validity. For this, the Spearman’s correlation coefficient (*rho*S) and the values suggested by Akoglu²⁹ were used (0=no correlation; 0.1–0.3=weak correlation; 0.4–0.6=moderate correlation; 0.7–0.9=strong correlation; and 1=perfect correlation); and (ii) validity for known groups, for which we used the H&Y stages as a segmentation variable; values ≤ 0.05 were accepted as significant.

Statistical analysis of Delphi method

The data from the first round of the survey (the level of importance) were compared using the chi-square test. For the second round of the survey, in which the experts decided on what percentage to give for each of the dimensions, the dispersion coefficient V_r was gathered from both rounds. The dispersion coefficient V_r needed to have a value between 0 and 1, such that the closer it was to 0, the greater the degree of agreement between the experts also was¹⁰.

Lastly, the scores for the second round were multiplied by the mean value of the importance factor (obtained between the first and second rounds, which turned out to be the same). The sum of these scores resulted in a value of 105.6 (this number was then made equal to 100, to obtain the final value by means of the simple rule of three). For example, the motor dimension score was 30.3, multiplied by the importance factor, which was 1.2, resulting in a value of 36.36 (Equation 1).

$$\begin{aligned} 105.6 &= 100 \\ 36.36 &= X \\ X &= 36.36 * 100 / 105.6 \\ X &= 34.8 \end{aligned} \tag{1}$$

To obtain the LEI scores, the values for the level of importance for each dimension, from the second round of the survey, were multiplied by the average values of the percentages given by the experts. This determined a maximum final value of 105.6. Again, the rule of three allowed us to reach a value of 100. For example, if the score for the motor dimension in the second section of the survey was 30.3 and the level of importance from the first section of the survey was 1.2, the result would be 36.36 out of 105.6 which would therefore be 34.8 out of 100.

Continuing with the example of the motor dimension score, the original results had an average value of 28.1 (the maximum for the scale was 75), which yielded 13.03. Since 75 points was the maximum, 100% would be worth the maximum of 34.8 points. With CD, we proceeded by reversing the rule of three, since the higher the score was, the greater the cognition also was.

The maximum theoretical values attainable for each of the dimensions were as follows: the AD was arbitrarily determined at a maximum of 100 years old; MD, 75; DD, 21; AxD, 21; CD 134 (the minimum value in this study was 16); ApD 42; FD 32; NMD 168; PsD 21; and SD 33.

RESULTS

Forty-seven (39.2%) of the patients included were women, with a mean age of 68.5 years and a disease duration of 9 years. The average dose of levodopa was 683.5 mg/day. Seventy-four patients (61.7%) were in stage III of H&Y. Fifteen patients (12.5%) were full-time employees and 73 (60.81%) were retired. The patients’ characteristics are shown in Table 1.

The main results from the Delphi study were the following: twenty-five experts responded, and when we compared the factor of importance between the first round and the second round (using the chi-square test), we did not find any significant differences. When we analyzed the answers regarding percentage values for the 10 dimensions, the V_r dispersion coefficient values were always found to be close to 0 in the first round, and they were lower in the second round (Table 2).

The homogeneity index was 0.36; the corrected-item total correlation values ranged from 0.02 to 0.7; Cronbach's α was 0.69, with minimum and maximum values of between 0.39 and 0.63; and the SEM was 4.23 (55.1%).

Through integrating the LEI, the distribution of the data was revealed to be normal (Table 3). We found that the PsD presented a floor effect of 39.16%. All other dimensions had values within the requirements (Table 4).

When we analyzed the convergent validity of the total LEI and its 10 dimensions, we found that the total LEI reached

values of 0.66, compared with the PIMS; 0.74, compared with the CISI-PD; and 0.83, compared with the MD. Furthermore, there were values of -0.01 and -0.04 in relation to the DD and the PsD, respectively, with regard to the number of years of illness (Table 5).

In investigating the validity, we found that except for the PsD, all other dimensions and the total were significantly different.

DISCUSSION

From the results regarding the Delphi consensus, it can be seen that all the experts gave a similar level of importance to each of the dimensions, so there were no variations between the first and second round (chi-square test, Table 2). In weighting the level of importance of each dimension, the V_r presented adequate values, of close to 0. Therefore, the participating experts assigned very

Table 1. Description of the sample (n=120).

	Median	Mean±SD	IQR	S	K
Number of years of schooling	7	9.6±5.2	8	0.5	-0.9
Number of years of disease	8	9±5.6	7	1.4	3.3
Number of years with L-Dopa	6	7.5±5.3	6.3	1.3	2.7
Dose (mg/day) of L-Dopa	750	683.5±225.5	250	-0.1	0.5
PIMS	21	19.9±7	10	-0.5	-0.1
CISI 1	3	3.3±0.9	1	0.05	-0.02
CISI 2	3	3.3±0.9	1	0.1	0.1
CISI 3	2	1.8±1.6	6	0.3	-1.1
CISI 4	2	2.1±1.2	2	-0.05	-0.9
Total CISI	10	10.1±4.1	6	0.3	-0.3

SD: standard deviation; IQR: interquartile range; S: skewness; K: kurtosis; PIMS: Parkinson's Impact Scale; CISI: Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's disease.

Table 2. Assignment of values and importance factor by experts.

	First round	Second round	Dispersion coefficient v_r		Importance factor		P-value ≤ comparison of the importance factor between rounds (chi-square)	Maximum final value
			First round	Second round	First round	Second round		
Age dimension	7.1	10.1	0.2	0.2	1.0	1.0	1.0	10.2
Motor dimension	32.1	30.3	0.3	0.2	1.2	1.2	0.4	34.8
Depression dimension	8.5	11.6	0.1	0.1	1.0	1.0	0.9	11.2
Anxiety dimension	4.5	7.1	0.2	0.2	0.8	0.8	0.9	6.1
Cognition dimension	5.9	9.7	0.3	0.1	1.0	1.0	0.9	9.6
Apathy dimension	5.5	6.0	0.5	0.2	0.9	0.9	0.9	5.3
Fatigue dimension	5.5	5.0	0.2	0.2	0.8	0.8	0.9	4.2
Nonmotor dimension	10.9	6.8	0.2	0.2	0.9	0.9	0.9	6.5
Psychosis dimension	9.7	5.8	0.3	0.3	0.9	0.9	0.9	5.3
Sleep dimension	9.7	7.1	0.2	0.1	1.0	1.0	0.8	6.8

The score from the 2nd round was multiplied by the factor, which gave a total of 105.6; this amount was then made equal to 100, to obtain the final value by means of the simple rule of three (e.g. motor is 30.3 x 1.2=36.36; 36.36 is to 105.6 proportionally the same as 34.8 is to 100).

similar weights to each of the dimensions. The V_r of the second round improved, thus resulting in a higher consensus being reached (Table 2). In summary, the experts

considered that the ten dimensions included in the LEI were significant and assigned very closely matched levels of importance to them.

Table 3. Description of the variables that made up the linear evaluation index.

	Average crude scores±SD	Median	Mean±SD	IQR	S	K
Age dimension	68.6±11	7.1	6.9±1.1	1.5	-0.5	0.1
Motor dimension	28.1±10.3	12.1	13±4.8	6.1	0.5	0.3
Depression dimension	5.4±2.7	2.7	2.8±1.4	2.1	0.4	-0.2
Anxiety dimension	6.4±3.6	1.7	1.8±1	1.4	0.1	-0.8
Cognition dimension	63.3±18.9	4.7	4.5±1.3	2.3	0.2	-0.6
Apathy dimension	12.5±8.9	1.5	1.5±1.1	2	0.1	-1
Fatigue dimension	9.6±6.6	1.2	1.2±0.8	1.3	0.6	0.2
Nonmotor dimension	31.6±18.7	1.1	1.2±0.7	0.8	1.4	3.7
Psychosis dimension	1.5±1.6	0.3	0.3±0.4	0.8	1.4	1.9
Sleep dimension	7.6±4.6	1.4	1.5±0.9	1.5	0.3	-0.7
Total		34.6	35.2±7.6	10.2	0.2	-0.2

SD: standard deviation; IQR: interquartile range; S: skewness; K: kurtosis.

Table 4. Metric properties of the variables that made up the linear evaluation index (LEI).

	Median	Mean	Mean-median difference	10% of total	Theoretical maximum	Floor effect	Ceiling effect
Age dimension	7.1	6.9	0.2	0.10	10.2	0.83	0.83
Motor dimension	12.1	13	0.9	3.48	34.8	0.83	0.83
Depression dimension	2.7	2.8	0.1	1.12	11.2	0.83	3.33
Anxiety dimension	1.7	1.8	0.1	0.61	6.1	4.16	1.66
Cognition dimension	4.7	4.5	0.2	0.96	9.6	0.83	0.83
Apathy dimension	1.5	1.5	0	0.53	5.3	8.33	0.83
Fatigue dimension	1.2	1.2	0	0.42	4.2	8.33	0.83
Nonmotor dimension	1.1	1.2	0.1	0.65	6.5	1.66	0.83
Psychosis dimension	0.3	0.3	0	0.53	5.3	39.16	1.66
Sleep dimension	1.4	1.5	0.1	0.68	6.8	4.16	0.83
Total	34.6	35.2	0.6	10	100	0.83	0.83

Table 5. Convergent validity (Spearman's correlation coefficient ρ_{hoS}).

	PIMS	CISI1	CISI2	CISI3	CISI4	Total CISI	Number of years of schooling	Number of years of disease	Number of years with L-Dopa	Dose (mg/day) L-Dopa	S&E
Age dimension	0.08	0.21	0.25	-0.09	0.42	0.21	-0.20	0.13	0.17	0.40	-0.24
Motor dimension	0.56	0.76	0.72	0.71	0.50	0.83	-0.19	0.52	0.59	0.50	-0.37
Depression dimension	0.53	0.30	0.40	0.23	0.30	0.37	-0.31	-0.01	0.06	0.16	-0.43
Anxiety dimension	0.49	0.35	0.39	0.21	0.24	0.35	-0.27	-0.04	0.05	0.04	-0.42
Cognition dimension	-0.41	-0.45	-0.49	-0.26	-0.82	-0.60	0.59	-0.19	-0.25	-0.39	0.57
Apathy dimension	0.41	0.40	0.51	0.21	0.68	0.53	-0.47	0.17	0.26	0.36	-0.6
Fatigue dimension	0.45	0.43	0.47	0.18	0.58	0.36	-0.32	0.09	0.19	0.24	-0.56
Nonmotor dimension	0.48	0.31	0.38	0.22	0.31	0.48	-0.12	0.15	0.22	0.33	-0.45
Psychosis dimension	0.25	0.23	0.25	0.09	0.23	0.22	-0.13	-0.04	0.05	0.08	-0.29
Sleep dimension	0.33	0.32	0.33	0.13	0.37	0.35	-0.20	0.26	0.32	0.36	-0.33
Total	0.66	0.69	0.73	0.52	0.52	0.74	-0.26	0.37	0.46	0.46	-0.8

PIMS: Parkinson's Impact Scale; CISI: Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's disease.

The dimension that was given the most weight in the LEI by the experts was that of the MD (34.8%), and the AD was next (10.2%). The remaining percentages (totaling 55%) corresponded to dimensions that were considered to be nonmotor. Thus, in this study, there was full incorporation of nonmotor dimensions, with the impact that they have on patients' ability to function and quality of life³⁰.

The quality of the data was adequate, such that 100% of the data collected could be computed. The demographic data describing the sample had characteristics of normality: minimal difference between the median and average, and values for asymmetry and kurtosis coefficients that were within the limit established (-1 to 1) for most of the variables^{25,26} (Table 1).

Regarding the dimensions that make up the LEI, their descriptions revealed that both the difference between the median and average, and the coefficients of asymmetry and kurtosis were within acceptable values, except for the kurtosis of the NMD and PsD, with values of 3.7 and 1.9, respectively (Table 3).

In analyzing the viability and acceptability of the scale, we found that the PsD contradicted the norm that the floor and ceiling effects would need to be less than 15%, such that a floor effect of 39.1% was reached. Our research used the same evaluation tool as used by Visser et al.¹⁸; they found that 78.7% of their subjects did not have problems or had only slight presence of psychosis (Table 4).

The homogeneity index reached a value of 0.36; the standard was ≥ 0.30 ; and the corrected-item total correlation values were adequate.

Although the alpha value obtained was 0.69, i.e. it did not reach the desired threshold of 0.7, two points should be considered. First, the alpha value is highly influenced by the number of items, as can be seen in its formula (the LEI only has 10 items) (Equation 2).

$$\alpha C = \frac{N * R}{([N - 1] * R + 1)} \quad (2)$$

Where: R is the mean of all the correlations and N is the number of items on the scale or questionnaire.

Secondly, as pointed out by Streiner³¹, the values initially required for alpha were between 0.5 and 0.6. We consider that although the theoretical target value of 0.7 was missed by one hundredth, the internal consistency of the data was good.

The value for the SEM needs to be 50% of the standard deviation (StD), for which accuracy above 75% is proposed³². We calculated a value of 4.2, which was equivalent to 55.1% of the StD.

The convergent validity of the LEI (sum total) showed a strong correlation, thus: S&E escalation ($\rho = -0.8$); total CISI-PD ($\rho = 0.74$) and total PIMS ($\rho = 0.66$) (Table 5, Figure 1).

Through using the same analysis for each dimension, we compared the results with those for quality of life, which was

evaluated using PIMS; with the total CISI-PD; and against the S&E scale. We found that the AD had a weak correlation: a low correlation with PIMS ($\rho = 0.08$), which was similar to what had previously been reported³³.

The MD (motor dimension) had moderate to strong correlations with the total CISI-PD ($\rho = 0.83$). The DD (depression dimension) had moderate correlations, except for a very low one with the number of years of illness ($\rho = -0.01$). The latter, we believe, may have been because depression and anxiety can precede the onset of Parkinson's disease. Due to high prevalence, there is one report of 52.1%, although the sample in that study was a set of PD patients who underwent DBS³⁴. The AxD (anxiety dimension) had correlations similar to those for depression, and a weak correlation with the number of years of illness ($\rho = -0.04$). In the same study referred to above, it was also found that anxiety could precede PD. In that sample, anxiety had a prevalence of 55.5%.

The variable of the number of years of disease generally had weak correlations with the rest of the dimensions, except with MD ($\rho = 0.52$). This may have been because, in our cohort, the patients had rather few years of disease (9 ± 5.6 years). It has been shown in the literature that the greater the number of years of illness is, the greater the cognitive impediment will be¹⁵.

The ApD had a moderate correlation with the quality of life ($\rho = 0.41$). This level of correlation was slightly lower than what was obtained in other studies: $\rho = 0.56$ ²⁰ and $\rho = 0.51$ ³⁵.

The FD had a moderate correlation value ($\rho = 0.45$), compared with the PIMS, and this was lower than what was gathered in another study in which the same evaluation tools were used ($\rho = 0.67$)³⁶.

The NMD had moderate correlations with the PIMS ($\rho = 0.48$), total CISI-PD ($\rho = 0.48$) and S&E scale ($\rho = -0.45$). Lastly, the PsD had weak correlations with the other variables of interest. Previously, it has been reported that the

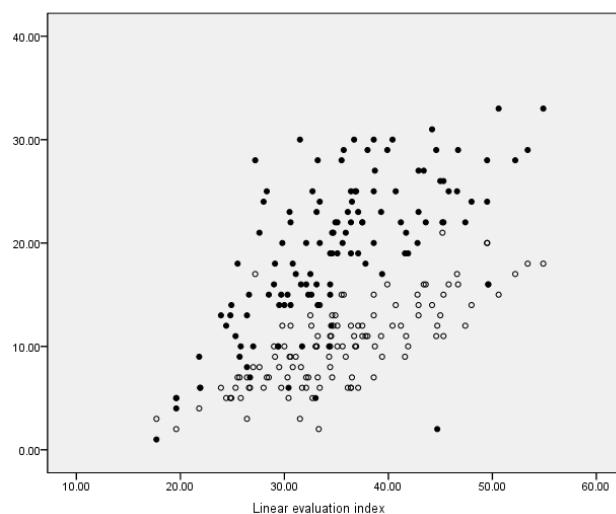


Figure 1. Scatterplot: linear evaluation index against PIMS (solid circles) and CISI-PD (empty circles).

patients' age and number of years of illness, and the presence of dementia, were similar in patients with PD, both with and without psychosis³⁷.

The SD reached correlations similar to what was reported in other studies, compared with the total CISI-PD (*rho*S 0.35), number of years of disease (*rho*S 0.26), number of years of levodopa (*rho*S 0.32) and dose of levodopa (*rho*S 0.36), which in the previous studies were *rho*S 0.39, 0.16, 0.18 and 0.22, respectively³⁸.

An expert is an informed, specialized and knowledgeable individual in the specific field. To select experts, we followed the suggestions proposed by Pawlowski et al.³⁹ and Robinson et al.⁴⁰.

The final panel, which was composed of a group of heterogeneous experts, granted more credibility to the process than a homogeneous panel. This is because in a heterogeneous group there is a greater range of perspectives, which results in a more comprehensive study of the matter.

The dimensions included in the LEI were those that have consistently been reported as having the greatest impact on

the quality of life of patients with PD³⁰. In addition to this, our study included known nonmotor symptoms, which are often not reported by patients.

One of the limitations of the present study was the relatively small size of the sample of patients, as only 120 were studied. Another limitation was that all the patients came from the same specialized medical facility for patients with Parkinson's, which is a national reference hospital.

The LEI now constitutes a tool that enables investigations during clinical consultations, without any sophisticated equipment, to provide comprehensive and objective evaluations on patients with Parkinson's disease. Therefore, it provides overall information of enormous importance for decision-making.

In conclusion, the LEI was obtained through rigorous recommended methodology. The results showed that it has adequate metric properties, despite not having achieved the ideal value for Cronbach's alpha. It is therefore a tool that has structural validity.

References

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
2. Lim SY, Tan AH, Fox SH, Evans AH, Low SC. Integrating Patient Concerns into Parkinson's Disease Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Jan;17(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0717-2>
3. Bhidayasiri R, Martinez-Martin P. Clinical Assessments in Parkinson's Disease: Scales and Monitoring. *Int Rev Neurobiol*. 2017;132:129-182. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.01.001>
4. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S41-6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>
5. Hsu C-C. The Delphi technique. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>
6. Skulmoski GJ, Hartman FT, Krahn J. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ*. 2007;6(1):1-21. <https://doi.org/10.28945/199>
7. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>
8. 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). *Parkinsons Dis*. 2017 Jan;2017:4047392. <https://doi.org/10.1155/2017/4047392>
9. Trevelyan EG, Robinson N. Delphi methodology in health research: How to do it? *Eur J Integr Med*. 2015 Aug;7(4):423-8. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2015.07.002>
10. Ertman N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown Jr JD, Connolly Jr ES, et al. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: Proposal of an international research group. *Stroke*. 2014 May;45(5):1523-30. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004519>
11. Beavers AS, Lounsbury JW, Richards JK, Huck SW, Skolits GJ, Esquivel SL. Practical considerations for using exploratory factor analysis in educational research. *Pract Assess Res Eval*. 2013;18(6):1-13. <https://doi.org/10.7275/qv2q-rk76>
12. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
13. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martínez-Martín P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75(3):388-95. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.017509>
14. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
15. Serrano-Dueñas M, Serrano M, Villena D, Granda D. Validation of the Parkinson's disease-cognitive rating scale applying the movement disorder society task force criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Mar 1;4(1):51-57. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12338>
16. Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P, Merchán T, Bravo R, Serrano M. Properties of the Apathy Scale (AS) for use on Parkinson's patients. *Adv Park Dis*. 2013 May;02(02):53-57. <https://doi.org/10.4236/apd.2013.22010>
17. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002 May;11(3):263-72. <https://doi.org/10.1023/a:1015295106602>
18. Visser M, Verbaan D, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007 Nov;22(15):2221-8. <https://doi.org/10.1002/mds.21696>
19. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of Sleep and Sleepiness in Parkinson's disease. *Sleep*. 2003 Dec;26(8):1049-54. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.1049>

20. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007 Oct;22(13):1901-11. <https://doi.org/10.1002/mds.21596>
21. Calne S, Schulzer M, Mak E, Guyette C, Rohs G, Hatchard S, et al. Validating a Quality of Life Rating Scale for Idiopathic Parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Parkinsonism Relat Disord*. 1996 Apr;2(2):55-61. [https://doi.org/10.1016/1353-8020\(95\)00026-7](https://doi.org/10.1016/1353-8020(95)00026-7)
22. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Pedro J, Spanish-American Longitudinal PD Patient Study Group. The clinical impression of severity index for Parkinson's disease: International validation study. *Mov Disord*. 2009 Jan 30;24(2):211-7. <https://doi.org/10.1002/mds.22320>
23. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427-42. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
24. Schwab RS EA. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh, May 20-22 [1968]* 1969. p. 152-7.
25. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status survey adequate? *Qual Life Res*. 1995 Aug;4(4):293-307. <https://doi.org/10.1007/BF01593882>
26. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: Development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess*. 2004 Mar;8(9):iii, 1-48. <https://doi.org/10.3310/hta8090>
27. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria Scientific. *Qual Life Res*. 2002 May;11(3):193-205. <https://doi.org/10.1023/a:1015291021312>
28. Fitzpatrick R, Norquist JM, Jenkinson C. Distribution-based criteria for change in health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*. 2004 Jan;57(1):40-4. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.07.003>
29. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018 Aug;18(3):91-93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
30. Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, Barrett MJ. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug;65:86-90. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.009>
35. Streiner D. Starting at the beginning: An introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003 Feb;80(1):99-103. https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001_18
32. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003 May;41(5):582-92. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000062554.74615.4C>
33. Martínez-Martín P, Serrano-Dueñas M, Vaca-Baquero V. Psychometric characteristics of the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) - Ecuadorian version. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Aug;11(5):297-304. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.02.003>
34. Seritan AL, Rienas C, Duong T, Delucchi K, Ostrem JL. Ages at onset of anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Fall;31(4):346-52. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18090201>
35. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Mar;23(1):35-41. <https://doi.org/10.1177/0891988709351834>
36. Serrano-Dueñas M, Bravo R, Merchán T, Serrano M. Fatigue in Parkinson's disease: Metric properties of the fatigue impact scale for daily use (D-FIS), and its impact on quality of life. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Jun;169:12-5. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.03.020>
37. Ondo WG, Sarfaraz S, Lee M. A novel scale to assess psychosis in patients with parkinson's disease. *J Clin Mov Disord*. 2015 Dec;2(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s40734-015-0024-5>
38. Martínez-Martín P, Wetmore JB, Rodríguez-Blázquez C, et al. The Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): validation of the spanish version and its relationship with a roommate-based version. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Mar;6(4):294-301. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12749>
39. Pawlowski, Suzanne D, Okoli C. The Delphi Method as a research tool: an example, design considerations and applications. *Inf Manag*. 2004 Dec;42(1):15-29. <https://doi.org/10.1016/j.im.2003.11.002>
40. Robinson P, Oades LG, Caputi P. Conceptualising and measuring mental fitness: A Delphi study. *Int J Wellbeing*. 2015 Jan;5(1):53-73. <https://doi.org/10.5502/ijw.v5i1.4>

Anexo 7

Research Article

Parkinson's Disease Gravity Index: A Method by means of Optimal Scaling

Marcos Serrano-Dueñas ^{1,2} Luis Masabanda,² and Maria-Rosario Luquin ³

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

²Servicio de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

³Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Correspondence should be addressed to Marcos Serrano-Dueñas; mserranod@puce.edu.ec

Received 17 August 2020; Revised 11 November 2020; Accepted 4 December 2020; Published 16 December 2020

Academic Editor: Vincenzo Di Lazzaro

Copyright © 2020 Marcos Serrano-Dueñas et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. This study has been designed with the aim of using optimal scaling to perform the allocation of scores and to be able to construct an indicator of the Parkinson's Disease Gravity Index. Scores were assigned to interrelated dimensions that share information about the patient's situation, to have an objective, holistic tool which integrates scores so that doctors can have a comprehensive idea of the patient's situation. **Patients and Methods.** 120 consecutive patients with Parkinson's diagnosis were chosen according to the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria. Subsequently, all the chosen dimensions were transformed into interval variables for which the formula proposed by Sturges was used. Once the dimensions were transformed into interval variables, optimal scaling was carried out. Subsequently, the following attributes were analyzed: quality and acceptability of the data; reliability: internal consistency, reliability index, Cronbach's alpha, and standard error of measurement; finally, validity: convergent validity and validity for known groups. **Results.** There were no missing data. An appropriate Cronbach's alpha value of 0.71 was gathered, and all items were found to be pertinent to the scale. The item homogeneity index was 0.36. Precision evaluated with the standard error of measurement was 7.8. The Parkinson's Disease Gravity Index discriminant validity (validity for known groups), assessed among the different stages of Hoehn and Yahr scale by the Kruskal-Wallis test, showed major significance ($X^2 = 32.7, p \leq 0.001$). **Conclusions.** The Parkinson's Disease Gravity Index has shown adequate metric properties.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a heterogeneous neurodegenerative process, which, by 2016, was estimated to affect some 6.1 million people [1].

The onset of neurodegeneration of Parkinson's disease is likely to occur several decades before the onset of motor symptoms. Possible risk factors include genetic predisposition and environmental factors such as exposure to toxins. Parkinson's disease is characterized by a selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra *pars compacta*; subsequently, there is a widespread involvement of other circuits of the central and peripheral nervous system. Changes associated with genomic, epigenetic, and environmental factors lead to structural alterations and protein

deposits, especially alpha-synuclein, due to dysfunction in the ubiquitin-proteasome system, alteration of mitochondrial function, and oxidative stress [2].

PD is more than just a movement disorder. Other PD subtypes have been proposed, such as autonomic dysfunction, cognitive deterioration, and REM sleep disorder. However, there is still a clear emphasis on the motor symptoms associated with PD [3]. There are different degrees of nonmotor symptoms of the disease (NMS) such as autonomic dysfunction, sensory disorders, integumentary system disorders, neurobehavioral disorders, sleep disorders, visual impairment, and other conditions [4].

We should point out that there is no clear correlation between motor involvement and nonmotor disorders. In a study of 935 patients, Ray Chaudhuri et al. [5] concluded

that although the NMS (Nonmotor Symptoms Scale (NMSS)) [6] increases with the severity of PD, the correlation between motor disorder and the NMS was moderate (Spearman's ρ (rhoS) = 0.43). This shows that the association between motor disorder and NMS varies at all stages of the disease, except for in the most advanced cases. Most importantly, there is a clear incongruity between motor and nonmotor abnormalities as patients in the milder stages of motor disorder may have considerable nonmotor symptoms. For example, in the study by Ray Chaudhuri et al. [5], more than a third of the patients (34.5%) were in stages 1 and 2 of the Hoehn and Yahr (H&Y) scale [7] and presented severe or very severe nonmotor symptoms.

The International Parkinson and Movement Disorders Society offers MDS-owned rating scales, translated scales, and a listing of other recommended rating scales to carry out the evaluation of all the previously mentioned conditions. Using these scales, by the end of the evaluation of patients, a series of scores of different amounts are generated.

These scores should be considered by the doctor. However, the doctor, in a personal and subjective manner, should assign their own scores based on their experience, with the goal of reaching a total score which is a comprehensive view of the situation of the patient, and create an appropriate treatment plan. There is a published proposal to perform the Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS) that uses heterogeneous values to assess and categorize the severity of symptoms [8]. The authors used the disease staging according to the Hoehn and Yahr (H&Y) scale and various scores in sections of the Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD): the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), the Nonmotor Symptoms Scale (NMSS), or the Nonmotor Symptoms Questionnaire (NMSQuest).

However, a core issue remains unanswered: how should doctors assess the importance of symptoms? There are such diverse symptoms which belong to quite different fields, for example, the anxiety section of the HADS (a construct, evaluated by the patient himself) which has a maximum score of 21 points and the motor SCOPA (a scale based on the examiner's scores) which has a maximum score of 75. If the patient scores 7 points of anxiety, is it more (or less) important than 25 points of motor SCOPA? Similar questions can be asked of the other scales.

On the other hand, we must assume that the scores of the scales are actually discrete scores, that is, that in a strict sense, they do not admit fragmentation and only positive integers belonging to the set of real numbers (natural numbers) are possible, and therefore, they could not be divided.

Given the dispersion of the scores, we should treat them as interval variables (class intervals) (by classifying, ordering, establishing a distance between the values, and having a unit of measurement). In this type of measurement, the numbers assigned to the objects have all the characteristics of ordinal measurements, and the differences between the measurements represent equivalent intervals. Once these intervals have been created, we can consider them as ordinal

categorical variables (classification and sorting), which must also be exhaustive, exclusive, and referenced to a single classifying principle [9].

Due to this, it is necessary to have a mathematical algorithm that allows us to take all the scores and transform them so that, in the end, we have comparable scores.

Fisher called this methodology "the appropriate scoring technique" [10]. Later, Young made the optimal scaling (OS) proposal [11, 12] as the appropriate mathematical method for transforming scores.

Briefly, if we have a matrix \mathbf{X} that contains \mathbf{n} individuals and \mathbf{m} variables, that is to say, a matrix $\mathbf{n} \times \mathbf{m}$, OS is a multivariate analysis technique, which analyses the relationship of the \mathbf{n} random variables and allows for reducing the size of the data matrix with a minimum loss of information. Many of those \mathbf{m} variables are categorical in nature (nominal or ordinal). The idea is to assign quantitative values to these categorical variables using nonlinear methods since not all \mathbf{m} variables are linearly correlated with each other.

Since, in practice, multivariate systems never have maximum homogeneity (variables can share information, but not totally), the reduction of dimensions always involves loss of information, which can be measured through a loss function. The functions most used for this purpose are made by averaging the sums of the squares of the differences between the score vector of the individuals and each of the variables.

This is equivalent to gaining the vector \mathbf{Y} as the summary of the variables previously scaled or linearly transformed, so that each is weighted according to the amount of information shared with the other variables. The transformations that guarantee that the summary vector (score vector of the individuals) collects as much information as possible are usually gained based on the breakdown of values and eigenvectors of the matrix [13–15].

For this reason, this study has been designed with the aim of using OS to perform the allocation of scores and to be able to construct an indicator of the Parkinson's Disease Gravity Index (PDGI). The study's objective is to assign scores to interrelated dimensions that share information about the patient's situation, in order to have an objective, holistic tool which integrates scores so that doctors can have a comprehensive idea of the patient's situation.

2. Patients and Methods

To calculate the sample size, parameters suggested by Beavers et al. [16] were applied, and the UKPDSBB clinical diagnosis criteria [17] were used to select the one hundred and twenty patients with PD who participated in the study. All patients were attended at the Ambulatory Setting of the Unit of Abnormal Movements of the Neurology Service of the Carlos Andrade Marín Hospital, Quito, Ecuador.

All patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Teaching and Research Department of the Carlos Andrade Marín Hospital and by the Bioethics Committee of the University of Navarra (Spain).

The exclusion criteria involved the presence of any neurological disorder that caused disability: hemiplegia, blindness, deafness, or the presence of a serious acute illness.

Patient Evaluations. All patients were evaluated during the “ON” period.

The following dimensions were included in the evaluation: (1) age dimension (AD) in years, (2) motor dimension (MD) evaluated with SPES-SCOPA [18], (3) depression dimension (DD) evaluated with HADS [19], (4) anxiety dimension (AxD) with the same, (5) cognitive dimension (CD) evaluated with PD-CRS [20], (6) apathy dimension (ApD) measured with AS [21], (7) fatigue dimension (FD) with D-FIS [22], (8) nonmotor dimension (NMD) with the NMSS [23] (except for the following domains: sleep, fatigue, mood, apathy, perceptual problems, hallucinations, attention problems, and memory), (9) psychosis dimension (PsD) measured with SCOPA-PC [24], and (10) sleep dimension (SD) evaluated with SCOPA-SLEEP [25].

Demographic data of interest were collected. Besides the rating scales indicated, the stages of the disease were evaluated using the H&Y scale [26]. The Schwab and England (S&E) scale was used to study daily life activities [27]. The PIMS was used to assess the quality of life [28], and finally, the CISI-PD [29] was used to make clinical information of the severity of the disease.

2.1. Method of Analysis. The PDGI contains the 10 dimensions indicated above: (1) age dimension (AD), (2) motor dimension (MD), (3) depression dimension (DD), (4) anxiety dimension (AxD), (5) cognitive dimension (CD), (6) apathy dimension (ApD), (7) fatigue dimension (FD), (8) nonmotor dimension (NMD), (9) psychosis dimension (PsD), and (10) sleep dimension (SD).

Descriptive statistics of the central tendency and dispersion were gathered. Subsequently, all the chosen dimensions were transformed into interval variables, for which the formula proposed by Sturges [30] was used: $K = R / (1 + 3,322 * \log N)$, where K is the number of intervals, R is the range, and $\log N$ is the natural logarithm (base 10) of N , which is the number of individuals. Then, we calculated $W = K/R$, where W is the width/width of each interval.

Once the dimensions were transformed into interval variables, OS was carried out. For this, the statistical package SPSS.v.17 was used.

After retrieving the initial values of the intervals, OS was carried out, which assigns a value to each interval. We collected the minimum (the value of which is absolute) and added to each of the previous values, and we were left with what we call the “corrected value of each interval.”

From each dimension, we took the “maximum corrected value of each interval” and added them. In our case, there were 10 dimensions, the sum of which reached 36.44. Since we know that the maximum theoretical value is 100, we divided it by that sum ($100/36.44$) = 2.744, which is the “index factor.”

We multiplied the “index factor” by each of the “corrected values of each interval” and thus found the new “corrected values multiplied by the factor.” For confirmation, if we add up the “maximum corrected values multiplied by the factor,” we will get 100 (model) (Table 1).

For example, for a patient who has an original score with the SPES-SCOPA in the interval of 24–30 points, the corrected value is 1.18. When multiplied by the factor of 2,744, the final value is 3.24 points, which is the number used in the PDSI (Table 2).

2.1.1. Data Quality and Acceptability. (i) Lost data must not exceed 5%; (ii) the difference between the average and median should not exceed 10% of the highest possible score; and (iii) the floor and ceiling effects must not exceed 15% [31]. The skewness and kurtosis coefficients must lie within the interval of $-1, 1$ [32].

2.1.2. Reliability. (i) Internal consistency: the homogeneity index of the items must be ≥ 0.330 ; and (ii) the reliability index, Cronbach’s alpha ($C'\alpha$) value, must be greater than 0.70 [33], and the standard error of measurement (SEM) was attained; the SEM must be equal to the standard deviation, multiplying by the square root of 1 minus $C'\alpha = (SD * \sqrt{1 - \text{reliability coefficient}})$ [34], where SD indicates standard deviation. We compared the SEM with half the amount of the standard deviation and gained a lower value, thus yielding a precision of $\geq 75\%$ [35].

2.1.3. Validity. (i) Convergent validity: for this, Spearman’s correlation coefficient (ρ) and the values suggested by Akoglu [36] were used (0 = no correlation; 0.1–0.3 = weak correlation; 0.4–0.6 = moderate correlation; 0.7–0.9 = strong correlation; 1 = perfect correlation) and (ii) validity for known groups: for this, we used the H&Y stages as a segmentation variable, and a value ≤ 0.05 was observed as significant.

3. Results

There were 120 patients with a mean age of 68.5 years, 9 years of illness, with 683.5 ± 225.5 mg of levodopa/day (or equivalent dose of levodopa); 60.8% of patients were males. The same number of patients were retired. Seventy-four (61.7%) were in stage III of the H&Y classification (Table 3). The mean \pm (sd) scores of the variables that make up the Parkinson’s Disease Gravity Index are shown in Table 4.

All the details of the OS results are presented in Table 2. With the OS method, the highest value reached was for the PsD which is 12.84, and the lowest ApD is 7.52 (Table 2).

Once the transformation of the scores of the variables studied was carried out using the OS, the PDSI analytical study was carried out.

TABLE 1: OS model.

MD	“Corrected value of each interval” by the OS	Minimum absolute value	“Corrected value of each interval” by the OS	Maximum	Corrected value multiplied by the factor	Maximum
[3-16]	-1.48	1.48	0		0	
[17-23]	-1.01		0.47		1.29	
[24-30]	-0.3		1.18		3.24	
[31-44]	0.9		2.38		6.53	
[45-58]	1.85		3.33	3.33	9.14	9.14

TABLE 2: Transformation with the OS.

		“Corrected value of each interval” by the OS	Minimum absolute value	“Corrected value of each interval” by the OS	Maximum	Corrected value multiplied by the factor	Maximum
AD	1	36-49	-1.85	1.85	0	0	
	2	50-63	-0.79		1.06	2.91	
	3	64-70	-0.6		1.25	3.43	
	4	71-77	0.39		2.24	6.15	
	5	78-84	1.54		3.39	9.3	
	6	85-92	1.68		3.53	9.69	9.69
MD	1	3-16	-1.48	1.48	0	0	
	2	17-23	-1.01		0.47	1.29	
	3	24-30	-0.3		1.18	3.24	
	4	31-44	0.9		2.38	6.53	
	5	45-58	1.85		3.33	9.14	9.14
DD	1	0-1.5	-1.58	1.58	0	0	
	2	1.51-3.01	-1.11		0.47	1.29	
	3	3.02-4.52	-0.75		0.83	2.28	
	4	4.53-7.54	0.2		1.78	4.88	
	5	7.55-10.56	1.48		3.06	8.4	
	6	10.57-12.07	2.25		3.83	10.51	10.51
AxD	1	0-1.75	-1.23	1.23	0	0	
	2	1.76-3.51	-0.89		0.34	0.93	
	3	3.52-7.03	-0.53		0.7	1.92	
	4	7.04-8.79	0.47		1.7	4.67	
	5	8.80-10.55	0.74		1.97	5.41	
	6	10.56-12.31	1.72		2.95	8.1	
	7	12.32-14.07	2.29		3.52	9.66	9.66
CD	1	16-27.125	-1.71	1.71	0	0	
	2	27.126-49.377	-1		0.71	1.95	
	3	49.378-60.503	-0.12		1.59	4.36	
	4	60.504-71.629	0.66		2.37	6.5	
	5	71.63-82.755	1.25		2.96	8.12	
	6	82.756-93.881	1.39		3.1	8.51	
	7	93.882-105.007	1.65		3.36	9.22	9.22
ApD	1	0-4.25	-1.21	1.21	0	0	
	2	4.26-8.51	-0.81		0.4	1.1	
	3	8.52-12.77	-0.31		0.9	2.47	
	4	12.78-17.03	0.5		1.71	4.69	
	5	17.04-21.29	0.56		1.77	4.86	
	6	21.3-25.55	1.51		2.72	7.46	
	7	25.56-34.07	1.53		2.74	7.52	7.52
FD	1	0-3.625	-1.33	1.33	0	0	
	2	3.626-7.251	-0.8		0.53	1.45	
	3	7.252-10.877	-0.03		1.3	3.57	
	4	10.878-14.503	0.71		2.04	5.6	
	5	14.504-18.129	0.88		2.21	6.06	
	6	18.13-21.755	1.32		2.65	7.27	
	7	21.756-25.381	1.97		3.3	9.06	
	8	25.382-29.007	2.39		3.72	10.21	10.21

TABLE 2: Continued.

		“Corrected value of each interval” by the OS	Minimum absolute value	“Corrected value of each interval” by the OS	Maximum	Corrected value multiplied by the factor	Maximum
NMD	1	2-16.25	-1.29	1.29	0	0	
	2	16.26-30.51	-0.53		0.76	2.09	
	3	30.52-44.77	0.61		1.9	5.21	
	4	44.78-101.81	1.47		2.76	7.57	
	5	101.82-116.07	1.87		3.16	8.67	8.67
PsD	1	0-1	-0.68	0.68	0	0	
	2	1.01-2.01	0.39		1.07	2.94	
	3	2.02-4.03	1.1		1.78	4.88	
	4	4.04-5.04	1.84		2.52	6.92	
	5	5.05-8.07	3.89		4.57	12.54	12.54
SD	1	0-2.5	-1.52	1.52	0	0	
	2	2.51-5.01	-0.81		0.71	1.95	
	3	5.02-7.52	0		1.52	4.17	
	4	7.53-12.54	0.62		2.14	5.87	
	5	12.55-17.56	1.2		2.72	7.46	
	6	17.57-20.07	3.16		4.68	12.84	12.84
Index factor creation (100/36.44 = 2.744)					36.44		100

AD: age dimension; MD: motor dimension; DD: depression dimension; AxD: anxiety dimension; CD: cognitive dimension; ApD: apathy dimension; FD: fatigue dimension; NMD: nonmotor dimension; PsD: psychosis dimension PsD; SD: sleep dimension.

TABLE 3: Descriptive statistics of the sample (N= 120).

Sex	Male 73 (60.8%)				
Marital status	Married 86 (71.7%)				
	Single 10 (8.3%)				
	Others 24 (20%)				
Employment status	Retired 73 (60.8%)				
	Full-time worker 15 (12.5%)				
	Housewife or househusband 12 (10%)				
	Others 20 (16.7%)				
	Median	Mean ± sd	IQR	S	K
Years of education	7	9.6 ± 5.2	8	0.5	-0.9
Duration of disease (years)	8	9 ± 5.6	7	1.4	3.3
Duration of therapy with L-dopa (years)	6	7.5 ± 5.3	6.3	1.3	2.7
Dose of L-dopa (mg/day)	750	683.5 ± 225.5	250	-0.1	0.5
PIMS	21	19.9 ± 7	10	-0.5	-0.1
CISI total	10	10.1 ± 4.1	6	0.3	-0.3

IQR = interquartile range; S = skewness; C = kurtosis; PIMS: Parkinson’s Impact Scale; CISI: Clinical Impression of Severity Index for Parkinson’s Disease.

TABLE 4: Mean ± sd scores of the variables that make up the Parkinson’s Disease Severity Index.

Age dimension	68.6±11.0
Motor dimension	28.1±10.3
Depression dimension	5.4±2.7
Anxiety dimension	6.4±3.6
Cognitive dimension	63.3±18.9
Apathy dimension	12.5±8.9
Fatigue dimension	9.6±6.6
Nonmotor dimension	31.6±18.7
Psychosis dimension	1.5±1.6
Sleep dimension	7.6±4.6

3.1. *Data Quality and Acceptability.* There were no missing data; all the information was analyzed. When analysing the items’ metric characteristics, we found that PsD has a big floor effect (61.6%) and a kurtosis of 3.3 (Table 5).

3.2. *Reliability.* An appropriate C α value of 0.71 was gathered, and all items were found to be pertinent to the scale. The item homogeneity index was 0.36 (standard value: >0.3). Precision evaluated with the SEM (SEM = SD \times $\sqrt{1 - \text{reliability coefficient}} = 14.5 \times \sqrt{1 - 0.71} = 7.8$, a little higher than 7.25 (14.5 \times 0.5)) was acceptable.

3.3. *Validity.* Convergent validity, assessed by Spearman’s rho (rhoS) correlation between the PDSteI and the S&E, was moderately correlated (rhoS: -0.69), with PIMS (rhoS: 0.62) and CISI-PD total (rhoS: 0.58). (Table 6).

The scale’s discriminant validity (validity for known groups), assessed among the different stages of the H&Y scale by the Kruskal–Wallis test, showed major significance ($X^2 = 32.7$, $p \leq 0.001$) (Figure 1).

TABLE 5: Acceptability data of the variables of the Parkinson’s Disease Gravity Index.

	Min	Max	Median	Mean	SD	Floor	Ceiling	Skewness	Kurtosis
AD	0	9.69	3.49	5.09	2.75	6.66	4.16	0.24	-0.8
MD	0	9.14	3.24	3.8	2.76	10	8.33	0.42	-0.98
DD	0	10.51	4.88	4.24	2.85	6.66	5	0.51	-0.53
AxD	0	9.66	1.92	3.38	2.76	9.16	4.16	0.81	-0.5
CD	0	9.22	6.5	5.69	2.69	2.5	3.33	-0.47	-1.22
ApD	0	7.52	2.47	3.32	2.76	27.5	7.5	0.18	-1.34
FD	0	10.21	3.57	3.65	2.75	20.83	2.5	0.22	-0.79
NMD	0	8.67	2.09	3.53	2.72	21.66	0.83	0.2	-1.3
PsD	0	12.54	0	1.87	2.78	61.66	2.5	1.69	3.39
SD	0	12.84	4.17	4.17	2.76	15.83	1.66	0.16	-0.04
Total	12.65	77.65	36.92	38.71	14.5	0.83	1.66	0.38	-0.35

AD: age dimension; MD: motor dimension; DD: depression dimension; AxD: anxiety dimension; CD: cognitive dimension; ApD: apathy dimension; FD: fatigue dimension; NMD: nonmotor dimension; PsD: psychosis dimension; SD: sleep dimension.

TABLE 6: Correlation between the Parkinson’s Disease Gravity Index and other measures.

	Years of disease	Years with L-dopa	L-dopa doses	S&E	PIMS	CISI1	CISI2	CISI3	CISI4	CISI total
AD	0.15	0.18	0.41	-0.25	0.1	0.23	0.26	-0.06	0.44	0.24
MD	0.5	0.55	0.52	-0.76	0.56	0.76	0.72	0.67	0.52	0.82
DD	-0.01	0.07	0.17	-0.46	0.5	0.34	0.42	0.21	0.33	0.38
AxD	-0.02	0.09	0.07	-0.45	0.5	0.36	0.42	0.22	0.22	0.35
CD	-0.23	-0.28	-0.43	0.57	-0.41	-0.45	-0.5	-0.26	-0.81	-0.6
ApD	0.13	0.22	0.35	-0.59	0.41	0.38	0.49	0.18	0.66	0.5
FD	0.1	0.2	0.27	-0.58	0.46	0.43	0.48	0.19	0.59	0.5
NMD	0.17	0.26	0.34	-0.42	0.46	0.3	0.36	0.19	0.26	0.32
PsD	-0.07	0.03	0.12	-0.31	0.2	0.2	0.27	0.08	0.22	0.2
SD	0.29	0.29	0.37	-0.33	0.33	0.33	0.34	0.13	0.37	0.35
Total	0.19	0.31	0.42	-0.69	0.62	0.53	0.62	0.27	0.53	0.58

AD: age dimension; MD: motor dimension; DD: depression dimension; AxD: anxiety dimension; CD: cognitive dimension; ApD: apathy dimension; FD: fatigue dimension; NMD: nonmotor dimension; PsD: psychosis dimension; SD: sleep dimension.

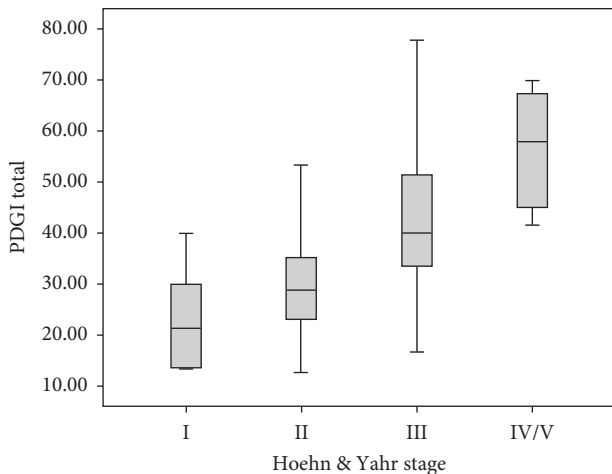


FIGURE 1: Boxplot of the PDGI total for the H&Y staging.

4. Discussion

In the study, the population was characterized by having a wide representation in stages II and III (34 and 74 patients, respectively) and 9.5 years of disease on average. This is a very common sample in outpatient studies [37].

Regarding the acceptability of the PDGI items, we can point out that, in five items, the floor effect was observed: ApD (27.5), FD (21.6), NmD (21.6), PsD (61.6), and SD (15.8). Similar to what was found by Martinez–Martin et al. [37] with their PDCS, the problem of PsD in outpatients is that its prevalence is generally low. For example, Visser et al. [24], using the same evaluation tool, found that only 21 (3%) of the patients studied had symptoms of this dimension. In the study by Martinez–Martin et al. [37], where the PsD was referred to as hallucinations, they found a floor effect greater than 70%.

None of the patients presented the ceiling effect. As for the asymmetry, only the PsD was outside the norm value (1.6), which evidences its high floor effect/consequent data of its high floor effect. Regarding kurtosis, the CD, AD, and NmD dimensions had minimum values outside the allowed range (-1.2, -1.34, and -1.3, respectively). The PsD presented a value of 3.3 (Table 5).

The corrected item-total correlation ranged from 0.16 for the AD to 0.72 for the FD. Regarding the C α , if the item is deleted, then the item that contributes the most to the value of the alpha is the FD; without that item, the alpha fell to 0.61. The item that contributes the least is the CD; when it was removed, the alpha rose to 0.82. In these circumstances, the range between the alpha values was 0.2.

To perform the convergent validity analysis, we found that the AD had generally weak correlations with the variables S&E, PIMS, and CISI-PD total (values of -0.25 , 0.10 , and 0.24 , respectively). The PsD showed similar behaviour, with d -0.31 , 0.2 , and 0.2 values, with those same variables (Table 6).

Meanwhile, the MD reached moderate and strong correlation values: -0.76 against the S&E, 0.56 with PIMS, and 0.82 with CISI-PD total. The rest of the dimensions had moderate values. The total PDGI was correlated with moderate values: -0.69 with S&E, 0.62 with PIMS, and 0.58 with CISI-PD total. In the work of Martinez–Martin et al., the PDCS reached values of 0.76 and 0.89 , respectively, compared to PDQ-39, which measures the quality of life and before the CISI-PD total [37].

Compared to other demographic variables such as years of disease and levodopa dose, the PDGI total had moderate correlation values (0.37 and 0.46 , respectively). These correlations are like those gained with the PDCS [37] (Table 6).

This PDGI is not considered as a tool for use in daily practice; its function is to be able to carry out a global and therefore extensive evaluation of the situation of a patient.

Overall, our PDGI has adequate metric properties; acceptability, internal consistency, and convergent validity are adequate. This proposal is more in line with a holistic, inclusive evaluation, it does not assume a greater preponderance of motor symptoms, and it includes the different dimensions that affect people with PD. Likewise, it does not allow subjective appreciation to guide giving more or less weight to any of the dimensions, but rather, an objective mathematical algorithm assigns the scores.

5. Conclusions

As noted at the beginning, this method allows each dimension to have a weight according to the amount of information it shares with the other variables and dimensions. This is the method's advantage over existing scales, which do not give values of different scales gathered under a certain category such as mild or severe. The PDGI groups the scores that share information about the subject. Therefore, each score offers part of the clinical situation of a patient, and this allows for a detailed summation of the patient's state.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Ethical Approval

This study was approved by the Teaching and Research Department of the Carlos Andrade Marín Hospital and by the Bioethics Committee of the University of Navarra (Spain).

Consent

All the patients gave their informed consent to participate in the study.

Disclosure

This research had no kind of funding, nor was it carried out as part of the work in the institutions in which the authors work. It is part of doctoral thesis research. All the inherent costs of it have been covered by the principal investigator (MS-D).

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- [1] M. J. Armstrong and M. S. Okun, "Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review," *JAMA*, vol. 323, no. 6, pp. 548–560, 2020.
- [2] R. Cacabelos, "Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 3, p. 551, 2017.
- [3] E. De Pablo-Fernández, A. J. Lees, J. L. Holton, and T. T. Warner, "Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease," *JAMA Neurology*, vol. 76, no. 4, pp. 470–479, 2019.
- [4] J. M. Beitz, "Parkinson's disease: a review," *Frontiers in Bioscience*, vol. 6, no. 1, pp. 65–74, 2014.
- [5] K. Ray Chaudhuri, J. M. Rojo, A. H. V. Schapira et al., "A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need," *PLoS One*, vol. 8, no. 2, pp. e57221–e57227, 2013.
- [6] P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, K. Abe et al., "International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 73, no. 19, pp. 1584–1591, 2009.
- [7] M. Hoehn and M. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression, and mortality," *Neurology*, vol. 57, no. 10, pp. S11–S26, 1967.
- [8] F. Stocchi, F. G. Radicati, K. R. Chaudhuri et al., "The Parkinson's disease composite scale: results of the first validation study," *European Journal of Neurology*, vol. 25, no. 3, pp. 503–511, 2018.
- [9] S. Stevens, "On the theory of scales of measurement," *Science*, vol. 103, no. 2684, pp. 677–680, 1946.
- [10] R. A. Fisher, *Statistical Methods for Research Workers*, Oliver and Boyd Ltd, Edinburgh, Scotland, 5th edition, 1934.
- [11] F. W. Young, "Quantitative analysis of qualitative data," *Psychometrika*, vol. 46, no. 4, pp. 357–388, 1981.
- [12] F. W. Young, "Scaling," *Annual Review of Psychology*, vol. 35, no. 1, pp. 55–81, 1984.
- [13] C. Eckart and G. Young, "The approximation of one matrix by another of lower rank," *Psychometrika*, vol. 1, no. 3, pp. 211–218, 1936.
- [14] F. W. Young, J. de Leeuw, and Y. Takane, "Regression with qualitative and quantitative variables: an alternating least squares method with optimal scaling features," *Psychometrika*, vol. 41, no. 4, pp. 505–529, 1976.
- [15] F. W. Young, Y. Takane, and J. de Leeuw, "The principal components of mixed measurement level multivariate data: an alternating least squares method with optimal scaling features," *Psychometrika*, vol. 43, no. 2, pp. 279–281, 1978.
- [16] A. S. Beavers, J. W. Lounsbury, J. K. Richards, S. W. Huck, G. J. Skolits, and S. L. Esquivel, "Practical considerations for using exploratory factor analysis in educational research,"

- Practical Assessment, Research & Evaluation*, vol. 18, no. 6, pp. 1–13, 2013.
- [17] W. R. Gibb and A. J. Lees, “The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson’s disease,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 51, no. 6, pp. 745–752, 1988.
- [18] J. Marinus, M. Visser, A. M. Stiggelbout et al., “A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson’s disease: the SPES/SCOPA,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 75, no. 3, pp. 388–395, 2004.
- [19] A. S. Zigmond and R. P. Snaith, “The hospital anxiety and depression scale,” *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 67, no. 6, pp. 361–370, 1983.
- [20] M. Serrano-Dueñas, M. Serrano, D. Villena, and D. Granda, “Validation of the Parkinson’s disease-cognitive rating scale applying the movement disorder society task force criteria for dementia associated with Parkinson’s disease,” *Movement Disorders Clinical Practice*, vol. 4, no. 1, pp. 51–57, 2016.
- [21] M. Serrano-Dueñas, P. Martínez-Martín, T. Merchán, R. Bravo, and M. Serrano, “Properties of the Apathy scale (AS) for use on Parkinson’s patients,” *Advances in Parkinson’s Disease*, vol. 2, no. 2, pp. 53–57, 2013.
- [22] J. D. Fisk and S. E. Doble, “Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS),” *Quality of Life Research*, vol. 11, no. 3, pp. 263–272, 2002.
- [23] K. R. Chaudhuri, P. Martínez-Martín, R. G. Brown et al., “The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson’s disease: results from an international pilot study,” *Movement Disorders*, vol. 22, no. 13, pp. 1901–1911, 2007.
- [24] M. Visser, D. Verbaan, S. M. Van Rooden, A. M. Stiggelbout, J. Marinus, and J. J. Van Hilten, “Assessment of psychiatric complications in Parkinson’s disease: the SCOPA-PC,” *Movement Disorders*, vol. 22, no. 15, pp. 2221–2228, 2007.
- [25] J. Marinus, M. Visser, J. J. van Hilten, G. J. Lammers, and A. M. Stiggelbout, “Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease,” *Sleep*, vol. 26, no. 8, pp. 1049–1054, 2003.
- [26] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, “Parkinsonism: onset, progression, and mortality,” *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–442, 1967.
- [27] R. S. E. A. Schwab, “Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson’s disease,” in *Proceedings of the Third Symposium on Parkinson’s Disease*, pp. 152–157, Royal College of Surgeons in Edinburgh, Edinburgh, UK, May 1968.
- [28] S. Calne, M. Schulzer, E. Mak et al., “Validating a quality of life rating scale for idiopathic Parkinsonism: Parkinson’s impact scale (PIMS),” *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 2, no. 2, pp. 55–61, 1996.
- [29] P. Martínez-Martín, C. Rodríguez-Blázquez, M. J. Forjaz, and J. de Pedro, “The clinical impression of severity index for Parkinson’s disease: international validation study,” *Movement Disorders*, vol. 24, no. 2, pp. 211–217, 2009.
- [30] H. A. Sturges, “The choice of a class interval,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 21, no. 153, pp. 65–66, 1926.
- [31] C. A. McHorney and A. R. Tarlov, “Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate?” *Quality of Life Research*, vol. 4, no. 4, pp. 293–307, 1995.
- [32] J. C. Hobart, A. Riazi, D. L. Lamping, R. Fitzpatrick, and A. J. Thompson, “Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome,” *Health Technology Assessment*, vol. 8, no. 9, pp. 1–48, 2004.
- [33] N. Aaronson, J. Alonso, A. Burnam et al., “Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria,” *Quality of Life Research*, vol. 11, no. 3, pp. 193–205, 2002.
- [34] R. Fitzpatrick, J. M. Norquist, and C. Jenkinson, “Distribution-based criteria for change in health-related quality of life in Parkinson’s disease,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 57, no. 1, pp. 40–44, 2004.
- [35] G. R. Norman, J. A. Sloan, and K. W. Wyrwich, “Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation,” *Medical Care*, vol. 41, no. 5, pp. 582–592, 2003.
- [36] H. Akoglu, “User’s guide to correlation coefficients,” *Turkish Journal of Emergency Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 91–93, 2018.
- [37] P. Martínez-Martín, F. G. Radicati, C. Rodríguez Blázquez et al., “Extensive validation study of the Parkinson’s disease composite scale,” *European Journal of Neurology*, vol. 26, no. 10, pp. 1281–1288, 2019.