

# Alteraciones cognitivas en pacientes con la enfermedad de Parkinson

## *Cognitive changes in patients with Parkinson disease*

Ferrer Olmedo,<sup>\*,†</sup> Soto María Cristina,<sup>\*</sup> Ferre Yenny,<sup>‡</sup> Ferrer Arelis,<sup>†</sup> Ferrer Yuseppi,<sup>§</sup>  
Hernández Armando,<sup>\*</sup> Muñoz-Cabas Diego,<sup>||</sup> Molina Omaira,<sup>\*</sup> Noguera Omaira<sup>¶</sup>

<sup>\*</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Maracaibo. Venezuela.

<sup>†</sup> Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

<sup>‡</sup> Departamento de Salud Pública integral. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

<sup>§</sup> Departamento de Sistema de Atención Odontológica. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia. Venezuela.

<sup>||</sup> Departamento de Neurología. Hospital "Dr. Pedro García Clara". Venezuela.

<sup>¶</sup> Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por la presencia de temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y pérdida de los reflejos posturales. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad se evidencia la afectación en otros ámbitos, como el cognitivo y el autonómico.

**OBJETIVO:** Determinar las alteraciones cognitivas presentes en pacientes con EP.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo en 75 pacientes con EP (56% hombres, edad:  $65 \pm 9.5$  años, tiempo de evolución de la enfermedad:  $6.5 \pm 3.5$  años, UPDRS-III: 26 puntos) evaluados en la consulta de Neurología del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, entre diciembre de 2008 a diciembre de 2010. Se aplicaron las escalas UPDRS-III y MMSE.

**RESULTADOS:** Un total de 25 pacientes (33.3%) presentaron deterioro cognitivo, edad de  $68 \pm 4.2$  años, evolución de la enfermedad fue  $8.6 \pm 4.1$  años y el MMSE reportó  $21.4 \pm 4.5$  puntos. Las funciones afectadas que presentaron los pacientes evaluados mediante MMSE se relacionaron estadísticamente con la gravedad de la enfermedad medida a través del UPDRS-III.

**CONCLUSIÓN:** Un tercio de pacientes con EP podría presentar trastornos cognitivos significativos. La edad y el tiempo de evolución de la enfermedad parecen determinar las alteraciones cognitivas. Los dominios cognitivos más afectados fueron la memoria, concentración y cálculo, con una disminución progresiva con la edad.

**Palabras clave:** Alteraciones cognitivas, enfermedad de Parkinson, trastorno degenerativo, Venezuela.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Parkinson disease (PD) is a degenerative disorder of the central nervous system characterized by the presence of resting tremor, rigidity, bradykinesia, and loss of postural reflexes. However, with progression of disease involvement is evident in other areas such as cognitive and autonomic.

**Objective:** To describe the cognitive impairment in a cohort of patients with PD.

**METHODS:** A descriptive study was performed in 75 patients with PD (56% male, age:  $65 \pm 9.5$  years, duration of disease:  $6.5 \pm 3.5$  years, UPDRS-III: 26 points) evaluated at the Neurology Clinic of the University Hospital Maracaibo-Venezuela, from December 2008 to December 2010. The scales UPDRS-III and MMSE were used.

**RESULTS:** A total of 25 patients (33.3%) showed cognitive impairment, with a mean age of  $68 \pm 4.2$  years, disease duration of  $8.6 \pm 4.1$  years, and mean MMSE of  $21.4 \pm 4.5$  points. The affected domains assessed by MMSE were associated statistically with disease severity as measured by the UPDRS-III.

**CONCLUSION:** One third of patients with PD may present significant cognitive impairment. Age and duration of the disease appear to determine cognitive impairment. The most affected cognitive domains were memory, concentration and calculation, with a progressive decrease with age.

**Key words:** Cognitive impairment, degenerative disorder, Parkinson's disease, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central y se caracteriza por la presencia de temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y pérdida de los reflejos posturales, pudiendo estar acompañado de fenómenos disautonómicos, micrografía, hipotonía o disartria; sin embargo, con la progresión de la enfermedad se evidencia la afectación en otros ámbitos, como el cognitivo y el autonómico. La afectación cognitiva se concentra en el área de las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales y algunas modalidades de la memoria y el lenguaje.<sup>1-6</sup>

Hay estudios que relacionan las alteraciones leves de la EP con el incremento de demencia y alteraciones cognitivas.<sup>7</sup> Estos trastornos pueden presentarse en grado variable; en algunos pacientes se han reportado trastornos cognoscitivos específicos mientras que en otros se nota la presencia de deterioro más generalizado manifestado como un cuadro demencial; el deterioro irreversible de las funciones cognitivas, incluyendo memoria, cognición y percepción, se observa en aproximadamente 30% de los pacientes con EP, pudiendo afectar las actividades de la vida diaria.<sup>2,4,8,9</sup>

Tal como afirma Iranzo (2013), las bases fisiopatológicas de los trastornos cognoscitivos en la EP son discutidas y aún inexactas. Diversas líneas de evidencia sugieren que las deficiencias dopaminérgicas contribuyen al deterioro intelectual, sin embargo, en algunos casos la pérdida dopaminérgica se acompaña de deficiencias colinérgicas y en otros neurotransmisores, por lo cual esta combinación de anomalías neuroquímicas exagera los trastornos intelectuales.<sup>6,10</sup>

La literatura concerniente a la neuropsicología de la EP sugiere que mientras ciertos cambios cognoscitivos son frecuentemente observados en pacientes con EP, otros son únicamente observados en subgrupos particulares de pacientes. La relación entre los factores causales de la enfermedad, así como la neuropatología, las variables individuales y la presencia de estos subtipos requieren más investigación.<sup>11</sup>

Los síntomas neuropsicológicos más comúnmente reportados en un gran número de pacientes son:

- Déficit en orientación espacial.
- Dificultad en el cambio de un set mental.
- Déficit en memoria.
- Reducida fluidez verbal.
- Dificultades en la iniciación.

Se sugiere que las dificultades para cambiar el set mental, las dificultades en las respuestas demoradas y la reducida fluidez son parte de un síndrome simple que refleja falta de conexiones a la corteza cerebral frontal.<sup>16</sup> Los cambios reportados más importantes están dados en la atención, memoria, funciones ejecutivas y visuoespacial, además de síntomas de alteraciones en la conducta y cambios afectivos. Emre, *et al.* (2007) reportan que es frecuente ver alucinaciones y apatía en este tipo de pacientes.<sup>2,4</sup>

En atención a lo reportado por Delgado, *et al.* (2013), algunos datos sugieren un subgrupo de pacientes que presentan depresión (30-40%), pero ésta no es sólo una respuesta a la enfermedad. Otros estudios indican claramente la necesidad de llevar a cabo una evaluación neuropsicológica en los pacientes con EP para determinar los síntomas particulares, en atención a que la detección temprana del déficit cognitivo es de relevancia pronóstica y terapéutica.<sup>12-15</sup>

De los test dirigidos a la detección del deterioro cognitivo en cuadros degenerativos, el MMSE ocupa un lugar privilegiado; se creó para detectar las alteraciones cognitivas en las demencias tipo Alzheimer, en las que predomina el déficit de memoria. Sin embargo, para la afectación cognitiva que caracteriza a los pacientes con EP, este test también ha servido de gran ayuda para determinar las funciones afectadas en la enfermedad.<sup>16</sup>

Errea, *et al.* (1999) analizaron la frecuencia, así como las diferencias en algunas características clínicas entre pacientes con EP con y sin deterioro cognoscitivo, con el fin de evaluar la presencia de factores de riesgo en estos pacientes para el desarrollo de demencia en una población de 110 pacientes. El 36% de los pacientes estudiados presentaron deterioro cognoscitivo, el cual disminuye progresivamente con la edad. También es evidente la relación inversa entre nivel educativo y grado de incapacidad motora con el deterioro cognoscitivo.<sup>17</sup>

Sánchez, *et al.* (2001) determinaron las variables asociadas al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson en una población conformada por 23 enfermos seleccionados mediante los criterios clínicos diagnósticos de enfermedad de Parkinson idiopático, es decir, por la presencia de características clínicas: temblor de reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural; consideramos que los sujetos presentaban deterioro cognitivo cuando obtenían puntuaciones por debajo de 28 puntos en el minexamen cognitivo, adaptación española del MMSE (por sus siglas en inglés); los resultados informan de la existencia de diferencias significativas en algunas de las variables estudiadas. Se concluye que algunas variables, como la edad de inicio de los síntomas y el grado de intensidad del trastorno extrapiramidal en sujetos enfermos pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo de procesos neurodegenerativos.<sup>13</sup>

Louis, *et al.* (2010), en un estudio prospectivo realizado para determinar si los signos de Parkinson leve eran predictores para la incidencia de demencia en estos pacientes, encontraron que varios factores podían aumentar el riesgo de demencia. De igual modo Hindle (2010), en su estudio sobre la edad, neurodegeneración y enfermedad de Parkinson, comenta que la edad ya es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad, mientras que la apatía como síntoma, que se encuentra comúnmente, conlleva a la depresión y demencia.<sup>7,18,19</sup>

Teniendo en cuenta la información y la ausencia de estudios nacionales y regionales sobre la temática es preciso realizar esta investigación cuyo objetivo se centra en determinar la frecuencia de alteraciones cognitivas presentes en pacientes con enfermedad de Parkinson.

**MÉTODOS****Investigación de tipo descriptiva**

Diseño no experimental, prospectivo y transversal. La población estuvo conformada por los pacientes con diagnóstico de EP, que asistieron a la consulta especializada de Movimientos Anormales del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Maracaibo, entre diciembre de 2008 y diciembre de 2010. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico, la cual quedó representada por 75 pacientes seleccionados de la población; fueron incluidos los pacientes masculinos y femeninos con edades  $\geq$  55 años con enfermedad de Parkinson, quedando excluidos aquellos con otros diagnósticos neurológicos, con trastornos psiquiátricos y con historia de consumo de drogas o alcohol.

Se solicitó a los pacientes su consentimiento para participar en el estudio. A los sujetos se les realizó una evaluación clínica neurológica consistente en historia clínica incluyendo la anamnesis, examen físico minucioso (haciendo énfasis en la esfera neurológica) y se les aplicó la escala UPDRS-III. Tal como lo fundamenta Sallan y Amr (2013), para el estudio del estado cognitivo a todos los pacientes se les aplicó el MMSE.

El diagnóstico de EP se realizó según los criterios clínicos propuestos por la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank:

- 1. Presencia de síndrome parkinsoniano:** Bradicinesia asociada a rigidez o temblor de reposo o inestabilidad postural.
- 2. Cumplimiento de criterios de exclusión para la EP:** Historia de ictus repetidos con progresión escalonada, historia de traumatismo craneal repetido, historia de encefalitis o crisis oculógiras, tratamiento neuroléptico o con depleción de monoaminas, más de un familiar afectado remisión sostenida, manifestaciones estrictamente unilaterales después de tres años, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, alteración autonómica precoz y grave, demencia grave precoz, signo de babinski, tumor cerebral o hidrocefalia, respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción) y exposición a mptp u otra neurotoxina.
- 3. Criterios adicionales de apoyo:** Inicio unilateral, temblor de reposo, afectación progresiva, asimetría persistente, respuesta excelente a la levodopa (70-100%), corea grave inducida por la levodopa, respuesta a la levodopa durante al menos cinco años y curso clínico de diez años o más.

La interpretación de la información se llevó a cabo con el paquete SPSS versión 17.0, estadística descriptiva, calculando frecuencias, porcentajes, media aritmética y desviación

estándar. Para estimar las diferencias entre los grupos se utilizó la  $\chi^2$  (en el caso de variables nominales) y t de Student para muestras independientes (en el caso de las variables numéricas) y las correlaciones con la r de Spearman. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS**

Al analizar las características de la muestra se observa que 56.0% fueron de sexo masculino, la edad media fue de  $65 \pm 9.5$  años, tiempo de evolución de la enfermedad  $6.5 \pm 3.5$  años y el UPDRS-III 26 puntos; de los 75 pacientes, sólo 25 presentaron alteraciones cognitivas. En los pacientes con alteraciones cognitivas la edad media fue de  $68 \pm 4.2$  años y en los pacientes sin alteraciones cognitivas fue de  $63 \pm 8.5$  años ( $p = 0.007$ ), el tiempo de evolución de la enfermedad  $8.6 \pm 4.1$  años y  $4.5 \pm 2.5$  ( $p < 0.001$ ), el MMSE  $21.4 \pm 4.5$  puntos y  $28.0 \pm 2.3$  puntos ( $p < 0.001$ ), respectivamente (*Tablas 1 y 2*).

Las funciones evaluadas en el MMSE en pacientes con deterioro cognitivo según la edad, se encontraron ocho pacientes con 60 años de edad, nueve entre 61 y 70 años y ocho mayores de 70 años de edad. En el grupo con 60 años la orientación obtuvo un promedio de  $9.8 \pm 0.74$  puntos, en los pacientes entre 61-70 años  $9.8 \pm 0.28$  y en los mayores de 70 años  $9.6 \pm 0.22$  ( $p > 0.05$ ), siguiendo el mismo orden, en la fijación;  $2.5 \pm 0.8$ ,  $2.2 \pm 0.4$  y  $1.8 \pm 0.5$  ( $p > 0.05$ ), concentración y cálculo;  $7.0 \pm 1.4$ ,  $6.2 \pm 2.6$  y  $4.5 \pm 1.2$  ( $p < 0.041$ ), en la memoria  $2.5 \pm 1.03$ ,  $2.5 \pm 0.40$  y  $1.2 \pm 0.50$  ( $p < 0.001$ ), en la comprensión del lenguaje;  $8.0 \pm 1.2$ ,  $7.5 \pm 2.3$  y  $6.8 \pm 2.6$  ( $p > 0.05$ ), tal como se observa en la *tabla 3*.

De igual forma, la *tabla 4* muestra la relación entre la evaluación del MMSE y la gravedad de la enfermedad determinada según UPDRS-III, diez pacientes registraron una puntuación en el UPDRS-III  $\leq 15$  puntos y 15 una puntuación entre 16-30 puntos, en los primeros el promedio de puntos en la orientación fue  $8.8 \pm 0.24$  y en los segundos  $6.6 \pm 2.25$  ( $p < 0.001$ ), fijación  $2.8 \pm 0.5$  y  $2.0 \pm 0.5$  ( $p < 0.001$ ), concentración y cálculo  $6.8 \pm 3.4$  y  $4.4 \pm 1.5$  ( $p = 0.002$ ), memoria  $2.0 \pm 1.03$  y  $1.3 \pm 0.9$  ( $p = 0.013$ ), comprensión del lenguaje;  $8.5 \pm 2.34$  y  $6.5 \pm 0.9$  ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 1.** Caracterización general de la muestra.

Características	Muestra en estudio
Casos	75
Sexo (masculino/femenino)	42/33
Edad	$65 \pm 9.5$
Tiempo de evolución de la enfermedad	$6.5 \pm 3.5$
UPDRS-III (total)	$26.6 \pm 10.3$

**Tabla 2.** Caracterización comparativa de los pacientes con y sin alteraciones cognitivas.

	Con alteraciones cognitivas n = 25	Sin alteraciones cognitivas n = 50	p
Edad (años)	$68 \pm 4.2$	$63 \pm 8.5$	0.007
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	$8.6 \pm 4.1$	$4.5 \pm 2.5$	0.0001
MMP (puntos)	$21.4 \pm 4.5$	$28.0 \pm 2.3$	0.0001

**Tabla 3.** Funciones evaluadas en MMSE en pacientes con deterioro cognitivo según edad.

	≤ 60	Edad 61-70	> 70	p
No. de casos	8	9	8	
Orientación (10 puntuación máxima)	9.8 ± 0.74	9.8 ± 0.28	9.6 ± 0.22	NS
Fijación (3 puntuación máxima)	2.5 ± 0.8	2.2 ± 0.4	1.8 ± 0.5	NS
Concentración y cálculo (10 puntuación máxima)	7.0 ± 1.4	6.2 ± 2.6	4.5 ± 1.2	0.041
Memoria (3 puntuación máxima)	2.5 ± 1.03	2.5 ± 0.40	1.2 ± 0.50	0.001
Comprensión del lenguaje (9 puntuación máxima)	8.0 ± 1.2	7.5 ± 2.3	6.8 ± 2.6	NS

**Tabla 4.** Funciones evaluadas en el MMSE en relación con los intervalos de gravedad de la enfermedad según UPDRS-III.

	15 o menor	16-30	
No. de casos	10	15	
Orientación (10 puntuación máxima)	8.8 ± 0.24	6.6 ± 2.25	0.0001
Fijación (3 puntuación máxima)	2.8 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.0001
Concentración y cálculo (10 puntuación máxima)	6.8 ± 3.4	4.4 ± 1.5	0.002
Memoria (3 puntuación máxima)	2.0 ± 1.03	1.3 ± 0.9	0.013
Comprensión del Lenguaje (9 puntuación máxima)	8.5 ± 2.34	6.5 ± 0.9	0.0002

## DISCUSIÓN

Los problemas motores que han suscitado múltiples simposios y reuniones, y para los que hoy en día existen mejores tratamientos que hace unas décadas, han dado paso a manifestaciones no motoras como principal fuente de incapacidad en la EP avanzada. Entre ellas el deterioro cognitivo es la más grave por su prevalencia y devastadoras consecuencias; por lo cual, el conocimiento de la afectación cognitiva en la EP es cada vez mayor e interesante.<sup>4,11,20</sup> Al respecto, Zhang (2013) asevera que actualmente 30% de los pacientes con EP pueden desarrollar demencia; los resultados obtenidos en este estudio demostraron que en los pacientes con EP la frecuencia de deterioro cognitivo medido a través del MMSE fue de 33.3%; cifras similares a las reportadas a estudios ya conocidos de Parrao, *et al.* (2005), quienes estudiaron una población de 110 pacientes con EP, de los cuales 42.7% presentaron déficit cognitivo y Errea, *et al.* (1999) reportaron 36% de deterioro cognitivo en una población similar al estudio mencionado. De tal manera que los trastornos cognitivos son frecuentes en la población con EP, siendo importante su identificación temprana para aplicación del tratamiento oportuno, siendo este resultado (33.3%) el primero en nuestro país.<sup>2,6,17,21</sup>

En el estudio presentado, la edad media de los pacientes con deterioro cognitivo fue superior a la del grupo sin alteraciones cognitivas (68 y 63 años, respectivamente;  $p < 0.007$ ). Estos resultados muestran que según avanza la edad de los

pacientes evaluados, se observa un declive cognitivo global, reflejado en las diferentes puntuaciones totales, hallazgo que ha sido extensamente descrito por otros autores; a tal respecto, Libow, *et al.* (2009) hacen especial atención a la edad en la demencia asociada a la EP.<sup>2,17,18,20-22</sup>

Dentro de las funciones evaluadas por el MMSE, el dominio cognitivo más afectado en la población estudiada fue la memoria, la concentración y cálculo; de esta manera, observaciones que se vieron en los pacientes que tuvieron más edad y periodos más largos de su enfermedad y que iban a su vez disminuyendo con el avance de la misma. Algunos autores como Errea refieren que el déficit en la capacidad de aprendizaje de nueva información se afecta con más frecuencia en estos pacientes. Este autor en su estudio determinó la frecuencia y las diferencias en algunas características clínicas entre pacientes con EP con y sin deterioro cognoscitivo, demostrando que el rendimiento cognitivo disminuye progresivamente con la edad, concordante con lo afirmado por Rodríguez, *et al.* (2010).

Es importante precisar que los problemas de memoria afectan justamente a 50% de las personas mayores de 65 años. La memoria es un proceso mental complejo por medio del cual se fija, retiene y reproduce todo aquello que estuvo una vez en la conciencia, haciendo uso posterior de la experiencia. Es, pues, una condición necesaria para desarrollar una vida independiente y productiva, pero para que la información sea adecuadamente registrada y evocada es necesario que

otras funciones neuropsicológicas permanezcan indemnes. Los trastornos de la atención, del lenguaje (afasia), los defectos sensoriales (visuales y auditivos), así como la depresión son los trastornos que con más frecuencia interfieren con el adecuado funcionamiento de nuestra memoria, pudiendo simular una demencia.<sup>7,13,18,19,22-24</sup>

Los resultados obtenidos también muestran cómo la acentuación de las funciones afectadas que presentaron los pacientes evaluados mediante MMSE se relacionó estadísticamente con la gravedad de la enfermedad medida a través del UPDRS-III; es decir, mientras más alteraciones en el MMSE más gravedad en el UPDRS-III. A tal respecto, Louis, *et al.* (2010) refieren que en presencia de más síntomas leves, mayor riesgo de tener demencia que aquellos que no los tienen; es interesante señalar que el temblor como signo predictor de deterioro cognitivo se ha estudiado diversamente en la EP, sin embargo, los resultados son contradictorios.<sup>7</sup>

En el mismo orden de ideas, algunos autores, entre ellos Keitel, *et al.* (2013), han relacionado la presencia de temblor con el deterioro cognitivo, refiriendo como explicación para esto que el temblor es más resistente al tratamiento con dopaminérgicos que otros síntomas motores; por ello la restauración de la transmisión dopaminérgica con levodopa no beneficia los cambios cognitivos con la misma extensión que los signos motores dependientes de la dopamina.<sup>25-30</sup>

Emre, *et al.* (2007) concluyen que la incidencia de la demencia en la EP aumenta de manera progresiva hasta ubicarse en un punto cercano a 30%, asociados en su mayoría a factores como la edad y la forma rígida-acinética; lo que se encuentra en correspondencia con lo hallado en el presente estudio.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

De una población mayor de 55 años de edad con EP un tercio presentaron trastornos cognitivos. La edad media y el tiempo de evolución de la enfermedad fue superior en el grupo de pacientes con alteraciones cognitivas en comparación con los pacientes sin este tipo de trastornos, asimismo, en el primer grupo citado la puntuación en MMSE fue menor. Los dominios cognitivos más afectados en la población estudiada fueron la memoria, concentración y cálculo, con una disminución progresiva con el avance de la edad. La acentuación de las funciones afectadas que presentaron los pacientes evaluados mediante MMSE se relacionaron estadísticamente con la gravedad de la enfermedad medida a través del UPDRS-III. Se sugiere estudiar una muestra con mayor número de casos para ver los cambios en las tendencias observadas y precisar mejor los valores significativos encontrados, en consecuencia, es recomendable extender el periodo de tiempo del trabajo para corroborar aun más los resultados de esta investigación.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no se contó con alguna fuente de financiamiento para la realización de este trabajo.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno.

## REFERENCIAS

1. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-37.
2. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 15: 22: 1689-707.
3. Aarsland D, Andersen K. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-92.
4. Aarsland D, Kurz M. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 18-22.
5. Micheli F. Enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé J, Fernández MM, Biller J (eds.). *Tratado de Neurología Clínica*. 1a. Ed. Panamericana; 2002, p. 501-30.
6. Iranzo A. Parkinson disease and sleep: sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease; impaired olfaction and other prodromal features. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 373-85.
7. Louis E, Tang M, Schupf N. Mild parkinsonian signs are associated with increased risk of dementia in a prospective population-based study of elders. *Mov Disord* 2010; 25: 172-8.
8. Williams C, Evans J, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-69.
9. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, Hurtig H, Milber, Weintraub D, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson's Disease with and without Dementia. *Mov Disord* 2010; 25: 1170-6.
10. Grinberg L, Rueb U, Alho A, Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci* 2010; 289: 81-8.
11. Korczyn A, Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. *Neurol Sci* 2010; 15: 2-6.
12. Moustafa A, Krishna R, Eissa A, Hewedi D. Factors underlying probabilistic and deterministic stimulus-response learning performance in medicated and unmedicated patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2013; 27: 498-510.
13. Sánchez J, Sayago A. Variables associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2001; 32: 107-11.
14. Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 11-5.
15. Naismith S, Hickie I, Lewis S. The role of mild depression in sleep disturbance and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 384-9.
16. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of subjects for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
17. Errea J, Ara J. Cognition deterioration in Parkinson's disease: associated risk factors. *Rev Neurol* 1999; 28: 439-43.

18. Hindle J. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing* 2010; 39: 156-61.
19. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 15: 2391-7.
20. Fernández R, Pagonabarraga J, Martínez S, Pascual B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2013; 19: 1002-8.
21. Parrao T, Chaná P, Juri C, Kunstmann C, Tapia J. Evaluation of cognitive impairment in a population of patients with Parkinson's disease by means of the mini mental Parkinson test. *Rev Neurol* 2005; 40: 339-44.
22. Libow L, Frisina P, Haroutunian V, Perl D, Purohit D. Parkinson's disease dementia-A diminished role for the Lewy body Parkinsonism *Relat Disord* 2009; 15: 572-5.
23. Caixeta L, Vieira R. Dementia in Parkinson's disease. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30: 375-83.
24. Alonso E, Esteban E, Trujillo C, Lara G, Roussó T, Cordero A. Specific alterations in attention in the early stages of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2003; 36: 1015-8.
25. Vingerhoets G, Verleden S, Santens P, Miatton M, De Reuck J. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 793-79.
26. Rodríguez I, Cabo I, Bellas P, Sebriant E. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson, *Rev Neurol* 2010; 50: 533-9.
27. Kordower J, Olanow C, Dodiya H, Chu Y, Beach T, Adler C, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419-31.
28. Delgadillo D, Derouesné C, Lacomblez L, Gély M. Role of demotivation and affective disorders in apathy in patients with Parkinson's disease without dementia and depression. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11: 197-207.
29. Sallam K, Amr M. The use of the mini-mental state examination and the clock-drawing test for dementia in a tertiary hospital. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 484-8.
30. Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, Hartmann CJ, Ferrea S, Südmeyer M, et al. A.Motor and cognitive placebo-/nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Behav Brain Res* 2013; 12: 199-205.
31. Zhang L, Dong J, Liu W, Zhang Y. Subjective poor sleep quality in Chinese patients with Parkinson's disease without dementia. *J Biomed Res* 2013; 27: 291-5.