

Deterioro cognitivo en el curso de la Enfermedad de Parkinson (EPI)

Pedroso Ibáñez Ivonne,¹ Bringas Vega María Luisa,¹ Salazar Santana Sonia¹

RESUMEN

Introducción: En el curso de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) existe una controversia en relación a la presencia de síntomas cognitivos con un peso variable en el cuadro clínico y su presentación en los diversos estadios evolutivos. **Material y métodos:** En las investigaciones realizadas sobre este tema varían los porcentajes de personas con deterioro cognitivo. En nuestro estudio mostramos las alteraciones de la esfera cognitiva en un grupo de pacientes teniendo en cuenta los parámetros que se estudian en la batería de evaluación neuropsicológica. **Resultados:** Encontramos que a pesar de no clasificar como dementes, según la batería de estudios que se realiza en la Clínica de Trastornos del Movimiento del CIREN, el 71% de ellos presentaban alteraciones de la esfera neuropsicológica, y como dominios más comprometidos hallamos la memoria, el lenguaje, la atención y el pensamiento. **Conclusiones:** Los síntomas aumentan con la edad, con el predominio de la rigidez entre los síntomas motores y las etapas clínicas más avanzadas de la enfermedad. La depresión estuvo presente en 50% de nuestros pacientes.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson Idiopática, deterioro cognitivo, esfera neuropsicológica.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 344-349

Cognitive impairment during the course of Idiopathic Parkinson's Disease (IPD)

ABSTRACT

Introduction: During the course of Idiopathic Parkinson's Disease, there is controversy as to the presence of cognitive symptoms with a variable importance in clinical manifestations as well as their presentation in the diverse evolutive periods. **Material and methods:** In the investigations performed on this issue, the percentage of persons with cognitive impairment. In our study, we illustrate the alterations produced on the cognitive sphere of a group of patients by keeping in mind those parameters that are studied under the battery of tests on neuropsychologic evaluation. **Results:** We found that in spite of non classifying as demented according to the battery for studies that is performed at CIREN'S Clinic for Movement Disorders, 71% of patients presented alterations in the neuropsychologic sphere. We found memory, language, attention and thought as most compromised domains. **Conclusion:** The symptoms increase with age, with predominance of the rigidity among motor symptoms and more advanced clinical stages of the disease. Depression was present in a 50% of our patients.

Key words: Idiopathic Parkinson's Disease, cognitive impairment, neuropsychologic sphere.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 344-349

INTRODUCCIÓN

En el curso de la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI) se ha mantenido cierta controversia sobre la presencia de síntomas de disfunción cognitiva, que toman un peso variable en la evolución clínica. Al momento del debut y durante los primeros estadios predominan los síntomas motores pero en la medida que transcurre el tiempo, se ponen en evidencia trastornos en la esfera cognitiva,^{1,2} variando su peso en el cuadro clínico

en relación directa al aumento de la esperanza de vida que se ha logrado,³ esto último provocado por los avances en el abordaje terapéutico, el mayor conocimiento de los síntomas no motores⁴⁻⁶ y las consecuencias que tienen sobre la calidad de vida personal y familiar.⁷⁻¹⁰

La causa de la EPI aún es incierta, aunque diferentes autores sugieren que puede ser producto de factores como la predisposición genética, las toxinas exógenas y endógenas, y/o la combinación de varios de ellos.^{11,12} Básicamente se trata de una afectación del sistema nigroestriado, que es el encargado del control y la coordinación de los movimientos, el tono muscular y la postura. Ocurre una muerte masiva de las células de la sustancia nigra, responsable de la producción de dopamina, provocando su disminución también en los núcleos caudado, putamen, acumbens, globo pálido late-

1. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Habana. Cuba.

Correspondencia:

Dra. Ivonne Pedroso Ibáñez

Centro Internacional de Restauración Neurológica. Habana. Cuba (CIREN).

ral, globo pálido medial y los núcleos subtalámicos, acompañado de la presencia de Cuerpos de Lewy en las neuronas que sobreviven. También decrecen, aunque en menor medida otros neurotransmisores, como son la noradrenalina, la serotonina y la acetilcolina.

Como consecuencia de estas alteraciones estructurales y funcionales se presentan los síntomas clínicos.¹³

Se han hecho muchos trabajos respecto a este tópic y en la actualidad se plantea que el 60% de los pacientes con EPI presenta síntomas de deterioro cognitivo, el 20% ha desarrollado una demencia y el otro 20% no difiere estadísticamente en sus capacidades cognitivas respecto a las de los controles normales para su edad.¹⁴⁻¹⁷ O sea, el estado mental de quienes sufren una EPI oscila desde la normalidad de las funciones psíquicas superiores hasta el estado demencial.¹⁸⁻²⁰

Entre los síntomas no motores la depresión se cita como el más frecuente,²¹⁻²³ y está presente durante todo el curso evolutivo, incluso precede en muchas ocasiones al cuadro motor y coexiste frecuentemente con el deterioro cognitivo. Como factores de riesgo de este último se encuentran; la edad avanzada, el comienzo tardío de los síntomas, la larga evolución clínica, la severidad de los síntomas motores, la historia familiar de demencia y la depresión.²⁴

Frente a un déficit cognitivo en el curso de una EPI el diagnóstico diferencial hay que hacerlo con varios cuadros, entre los que se señalan las alteraciones cognitivas frontales en la EPI incipiente y se caracteriza por alteraciones de las funciones ejecutivas, entendiéndose por estas últimas a un grupo heterogéneo de habilidades en las que se incluyen la iniciación, planificación y monitorización de conductas orientadas a conseguir una meta.²⁵

También, los trastornos afectivos sobre todo la depresión, caracterizada por ánimo triste, pensamientos pesimistas, pérdida de interés y de capacidad para experimentar placer, disminución de energía, lentitud, alteración del sueño, variación circadiana del humor, pérdida del apetito y de peso, estreñimiento y disminución de la libido.

Además tendremos que descartar las demencias, que en este caso pueden ser de dos tipos. Una parte de estos pacientes desarrollan una demencia subcortical y el resto una demencia cortical tipo Alzheimer.

En el caso de demencia subcortical, la evolución es más lenta y menos severa que en el tipo cortical (EA), entre las características predominantes de ambas demencias están, la disminución de la memoria, enlentecimiento del proceso del pensamiento, alteraciones emocionales o de personalidad (apatía o depresión con accesos ocasionales de irritabilidad), disminución de la capacidad para utilizar el conoci-

miento adquirido, en la enfermedad de Alzheimer (EA), además aparece afasia, apraxia y agnosia.

El presente estudio tiene como objetivo mostrar las alteraciones en la esfera cognitiva que presenta un grupo de pacientes con EPI, teniendo en cuenta los parámetros que se estudian en la batería de evaluación neuropsicológica en diferentes estadios clínicos de la enfermedad, con el fin de realizar la detección temprana del deterioro cognitivo, si pretendemos modular su evolución, terapéutica y pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 42 pacientes portadores de EPI atendidos en la Clínica de Trastornos del Movimiento y Neurodegeneraciones del CIREN, que no clasificaban como dementes según los criterios de inclusión del DSM IV, y por la evaluación neuropsicológica y cognitiva del protocolo establecido al respecto.

Al momento de la evaluación todos estaban en régimen ambulatorio, estaban sometidos a tratamiento medicamentoso y eran controlados en una consulta habilitada al respecto.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico de EPI, basado en la presencia de dos de los tres síntomas cardinales de la enfermedad (temblor de reposo, rigidez en rueda dentada e hipobradicinesia), buena respuesta a la estimulación dopaminérgica y la ausencia de signos de atipicidad.

Criterios de exclusión:

1. Evidencia de Parkinsonismo Secundario o Plus.
2. La puntuación obtenida en las pruebas neuropsicológicas clasifican al paciente como demente.
3. Depresión mayor.
4. Haber sido sometido a intervención quirúrgica funcional (Palidotomía, talamotomía o subtalamotomía).

Batería neuropsicológica:

1. Metodica Neuropsicológica de A. R. Luria.
2. Mini Mental State Examination MMSE.
3. Test de Inteligencia para adultos de David Wechsler (WAIS).
4. Test de Memoria de Wechsler.
5. FAB Test frontal de I. Litvan.
6. FAS fluencia verbal fonémica (en un minuto palabras con "f" y con "s").
7. Escala para demencias. DRS (Mattis).
8. Figura compleja de Rey.
9. Escala de Hamilton de depresión.

Las variables neuropsicológicas estudiadas fueron:

- Memoria
- Lenguaje
- Atención
- Pensamiento
- Ritmo de trabajo intelectual
- Gnosia
- Escritura
- Esfera afectiva

Se correlacionaron estos datos con las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Años de evolución de la enfermedad.
- Lado del cuerpo en que debutaron los síntomas motores.
- Predominio de los síntomas.
- Estadío según la escala de Hoehn y Yahr.

Los datos del estado motor fueron evaluados en una consulta especializada en Trastornos del Movimiento en la que se les realizó un interrogatorio, examen físico neurológico y la etapificación según la Escala de Hoehn y Yahr.

Los datos del estado cognitivo fueron obtenidos en una consulta de neuropsicología y psicometría habilitada para la evaluación periódica de quienes asisten a consulta externa. En la misma se aplicó la batería de pruebas, siendo los resultados reflejados en la historia clínica, debidamente cuantificados. Posteriormente fueron combinados con la evaluación cualitativa de la Metodica Neuropsicológica de A. R. Luria para realizar el análisis estadístico de las ocho variables neuropsicológicas. Estas se clasificaron indicando presencia o ausencia de alteraciones y se les otorgó un valor numérico.

Finalmente toda esta información se recogió en la historia clínica, documento del cual, retrospectivamente fueron extraídos.

RESULTADOS

Para el análisis de los datos se calcularon los porcentajes para ilustrar la proporción de pacientes en cada categoría y se seleccionó dentro de la estadística no paramétrica el coeficiente de correlación de Spearman de orden de rango, destacándose en los análisis aquellas correlaciones significativas para un nivel de probabilidad menor o igual a 0.05 (paquete estadístico STAT para Windows 2000).

De las personas estudiadas en nuestra muestra, 71% presentó como mínimo un síntoma en la esfera neuropsicológica. Hay que tener en cuenta que

entre ellos están presentes todos los estadios evolutivos y están en diferentes edades de sus vidas, así como en diferentes años de evolución clínica.

Entre los portadores de trastornos cognitivos observamos que la mayor incidencia fue de las alteraciones de la memoria con 90.4%, el lenguaje un 78.5%, la atención en 52.3% y el pensamiento con 47.6%. El resto de las funciones presentaron valores menos significativos.

En nuestra serie la edad promedio fue de 63 años, con un mínimo de 41 y máximo de 74 años (desviación estándar: 7). Este parámetro se correlacionó con las siguientes variables de manera significativa:

Estadio	(p = 0.030196)
Pensamiento	(p = 0.035475)
Gnosia	(p = 0.050354)

Esto parece indicar que los mayores en edad están incluidos mayoritariamente entre los estadios III y IV según la escala de Hoehn y Yahr la cual permite estadiar clínicamente la EPI, así como que, con el aumento de la edad, aparecen con mayor frecuencia alteraciones del pensamiento y la gnosia como síntomas de la esfera neuropsicológica.

La distribución del sexo en la muestra fue de nueve mujeres (21.4%) y 33 hombres (78.6%), observándose que la memoria ($p = -0.012798$) y la depresión ($p = -0.008327$) fueron aspectos que correlacionaron significativamente con el sexo femenino. Lo segundo resulta más impactante si se tiene en cuenta que la mitad de los sujetos de la muestra están deprimidos y que la composición del sexo femenino, no llega al 25%.

Los años de evolución tenían una media de 8.4 y la desviación estándar fue de 4.7, no encontrándose ninguna significación en su relación con otras variables.

El lado del cuerpo donde debutaron los síntomas en esta muestra fueron 23 del lado izquierdo, para un 54.7% y 19 del lado derecho, para un 45.2%, estando estos últimos correlacionados de manera significativa con la rigidez como síntoma motor predominante ($p = -0.047974$).

A su vez el inicio por el lado izquierdo correlacionó de forma significativa con las alteraciones del pensamiento ($p = -0.047836$).

En relación a la presencia de uno u otro síntoma motor con mayor intensidad, el que predominó fue la rigidez en 32 pacientes (76.2%), hipocinesia en uno (2.3%) y temblor en nueve (21.5%).

Cabe destacar que cuando nos referimos al predominio de la rigidez, esto incluye en una buena medida a los que tienen un componente importante de hipocinesia, sólo que al describirlo en las his-

Tabla 1
Coefficientes de Correlación de Spearman de orden de rango

Estadío de	N	R	t(n-2)	p-level
Memoria	42	0.414586	2.88137	0.006338
Lenguaje	42	0.265049	1.73850	0.089817
Atencion	42	0.464718	3.31933	0.001931
Pensamiento	42	0.664022	5.61665	0.000002
Ritmo	42	0.380476	2.60204	0.012932
Gnosia	42	0.538930	4.04641	0.000231
Escritura	42	0.372864	2.54147	0.015019
Depresión	42	0.466310	3.33386	0.001854

torias clínicas, son definidos como rígido-hipocinéticos, pudiendo esto explicar la poca incidencia de hipocinesia aislada como síntoma predominante.

Resulta interesante mencionar que en los pacientes donde predominaba la rigidez se encontró una correlación significativa con alteraciones del lenguaje ($p = -0.020269$), la atención ($p = -0.039842$) y el ritmo de trabajo intelectual ($p = -0.002869$); y en los que predominaba el temblor la correlación significativa fue con la memoria: ($p = 0.028674$), las gnosias ($p = 0.013557$) y la depresión ($p = 0.047974$).

Según la escala de Hoehn y Yahr se encontraban en el estadio I, un paciente (2.3%), estadio II, 16 pacientes (38.1%), estadio III, 21 pacientes (50%) y estadio IV, cuatro pacientes (9.6%), con un estadio promedio de 2.7 y una desviación estándar de 0.6.

Los estadios correlacionan de manera directa y significativa con todas las variables neuropsicológicas evaluadas, con excepción del lenguaje en el que se aprecia solamente una tendencia sin que se constate una significación estadística. Esto indica la robustez de la escala de Hoehn y Yahr para la clasificación de los pacientes con EPI (Tabla 1).

La depresión acompaña a la mitad de nuestros pacientes también predominando entre las féminas y aumentando con el estadio de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo ha pretendido exponer y analizar las características neuropsicológicas de un grupo de pacientes con EPI en el cual 71% tiene algún síntoma de esta esfera, esto coincide plenamente con lo reportado en la literatura mundial, no obstante varían las cifras encontradas por los diferentes autores que reportan cifras que oscilan entre 35% y más de 90%.²⁶⁻³¹

En relación a la influencia de la edad, se muestra un patrón similar al que se encuentran muchos autores, o sea en la misma medida que aumentan los años de vida también ocurre el deterioro de la cognición.^{32,33}

Lo encontrado por nosotros respecto a la pre-

sencia de alteraciones cognitivas y predominio de la depresión en el sexo femenino coincide con lo planteado en la literatura mundial,³⁴ no obstante Cole SA plantea que la depresión en el transcurso de la EPI se presenta con más frecuencia en hombres, sobre todo en aquellos en que el debut de los síntomas motores ocurrió tempranamente en la vida, y esto está relacionado con la gran connotación social que la invalidez les produce.³⁵

Es evidente que en el decursar de la enfermedad se presentan alteraciones de la esfera cognitiva que acompañan el desarrollo de los síntomas motores, a diferencia de lo planteado en la descripción original de James Parkinson³⁶ en que se describían los desórdenes de movimiento, pero sin alusión a problemas mentales. Mas tarde Charcot escribe: "En un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde".^{37,38} Se considera en muchos trabajos que las principales alteraciones cognitivas están relacionadas con las funciones ejecutivas de planificación y flexibilidad, los procesos de memoria, el estado de ánimo, la lentificación psicomotora y apatía.³⁹⁻⁴²

En nuestro caso no coincide el aumento de los años de evolución con la mayoría de las variables de deterioro cognitivo, no obstante se encuentra en la práctica clínica y se reporta en la bibliografía que esto evoluciona proporcionalmente.⁴³ Solamente se reportó una correlación ligeramente significativa con alteraciones del pensamiento y de las gnosias. Esto pudiera explicarse también con el hecho de que se descartaron los pacientes con envejecimiento patológico.

Por otra parte, es interesante la asociación que existe entre el deterioro cognitivo y la bradicinesia. En nuestra muestra este síntoma es predominante, lo que está en correspondencia con lo planteado por diferentes autores como Caparros D,⁴⁴ sobre todo en los estadios iniciales e intermedios. Por el contrario Vingerhoets G⁴⁵ reporta mayor deterioro cognitivo en relación al temblor, explicándose a través de que es el síntoma motor más resistente a la levodopaterapia y por esta razón necesitan mayores dosis repercutiendo negativamente en el funcionamiento intelectual general.

Nuestros resultados señalan como la bradicinesia tiene una correlación significativa con las alteraciones del lenguaje, atención y ritmo de trabajo intelectual; y es como si el enlentecimiento influyera en la dinámica de los procesos mentales y disminuyera su eficacia; en aquellos pacientes en los que predominaba el temblor, las más significativas fueron la memoria, las gnosias y la depresión, lo que pudiera ser un reflejo de sustratos neurales diferentes.

Observamos además que, a medida que aumentaba el estadio de la enfermedad, aumentaba la afectación cognitiva, resultando todas las variables significativas con ese indicador de severidad, predominando la memoria, el lenguaje, la atención y el pensamiento.

Se ha acotado que la depresión es el síntoma no motor más común en los pacientes con EPI.^{46,47} El papel que realiza la dopamina, la serotonina y la norepinefrina en ella, ha sido estudiado usando diferentes técnicas neuroquímicas y neuroimagenológicas, pero el mecanismo fisiopatológico no se conoce; el papel de una variación del (allelic) alelo transportador de serotonina se sugiere actualmente.⁴⁸

En la práctica clínica es difícil su control, estando presente durante todas las fases de la evolución. En nuestros pacientes se encontró que 50%, o sea la mitad de toda la muestra, presentaba signos clínicos que los clasificaba de depresión.

Esta descripción de las características neuropsicológicas de un grupo de pacientes atendidos en nuestra consulta, puede contribuir al conocimiento de las variaciones evolutivas que confrontamos en la atención a este tipo de enfermos, que con el desarrollo han mejorado muchos parámetros clínicos, influyendo positivamente en la duración de su vida útil.

Es reconocido en la literatura mundial que con el mejor manejo de los síntomas motores se han puesto en evidencia cada vez con mayor frecuencia la presencia de alteraciones cognitivas que imponen un reto en el sentido terapéutico y pronóstico, ya que son factores de gran relevancia por su impacto en la vida personal, familiar y social.^{49,50}

CONCLUSIONES

1. El 71% de nuestros pacientes presentaban alteraciones de la esfera neuropsicológica.
2. Los aspectos más comprometidos en los participantes en la muestra fueron la memoria, el lenguaje, la atención y el pensamiento.
3. Los síntomas aumentan con la edad, con el predominio de la rigidez en el cuadro motor y los estadios clínicos de la enfermedad.
4. La depresión está presente en 50% de la muestra, con mayor fuerza en relación directa al sexo femenino.

REFERENCIAS

1. Parrao-Díaz T, et al. Evaluación del deterioro cognitivo en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante el test minimental Parkinson. *Rev de Neurol Esp* 2005; 40(6): 339-44.
2. Green J, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 2002; 59(9): 1320-4.
3. Fall PA, et al. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1312-16.
4. Goetz CG, et al. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2078-82.
5. Holroyd S, et al. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-8.
6. Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003; 61(Suppl. 3): 17-23.
7. Aarsland D, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 866-74.
8. Martínez-Martín P. Calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad de Parkinson. Barcelona: STM Editores; 2003, p. 37-9.
9. Scaravilli T, et al. Quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 201-10.
10. Fernández HH, et al. Predictors of depressive symptoms among spouse caregivers in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1123-5.
11. Happe S, et al. The association between caregiver burden and sleep disturbances in partner of patients with Parkinson's disease. *Age Ageing* 2002; 31: 349-54.
12. Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(Suppl. 2): S2-9.
13. Rajput AH. Frequency and cause of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(Suppl. 1): S103-7.
14. Meara J, Koller WC. Parkinson's disease and parkinsonism in the elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. Ebmeier KP, et al Dementia in idiopathic Parkinson's disease: prevalence and relationship with symptoms and signs of Parkinsonism. *Psychol Med* 1991; 21: 69-76.
15. Dubois B, et al. Cognitive deficits in Parkinson's disease. In Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychol*. New York: Elsevier; 1991.
16. Mayeux R, et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 260-2.
17. Mayeux R, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-7.
18. Jiménez-Roldán S, Dobato JL, Mateo D, González-Álvarez M, Novillo-Infantes MJ, Jiménez-Zuccarelli M. Depresión y enfermedad de Parkinson: bases neurobiológicas y manejo terapéutico. *Neurol* 1996; 11: 28-36.
19. Perea-Bartolomé MV. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001; 12: 1182-7.
20. Sánchez-Rodríguez JL. Déficit neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson: relación con variables clínicas. *Rev Neurol* 2002; 35: 310-17.
21. Rojo A, et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 23-8.
22. Kulisevsky, et al. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la Enfermedad de Parkinson. Barcelona: STM Editores; 2003.
23. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20 Suppl 11: S23-9.
24. Perea Bartolomé M. Deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001; 32(12): 1182-7.

26. Bermejo F, et al. Demencia y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Análisis de una serie evolutiva. Rev Clin Esp* 1990; 186: 518.
27. Ebmeier KP, et al. Dementia in idiopathic Parkinson's disease; prevalence and relationship with symptoms and signs of Parkinsonism. *Psychol Med* 1991; 21: 69-76.
28. Marttila RJ, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 431-41.
29. Mayeux R, Stern Y. Intellectual dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Adv Neurol* 1983; 38: 211-27.
30. Pirozzolo FJ, et al. Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71-83.
31. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2: 1262-5.
32. Golbe LI. Youngonset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology*. 1991; 41: 16873.
33. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2000; 107(1): 59-71.
34. Herrera TJ. La depresión en el anciano. *Aten Primaria*. 2000 Sep 30; 26(5): 339-46
35. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 1996 Winter; 8(1): 20-5.
36. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Nelly & Jones; 1817.
37. Charcot JM, Vulpian A. De la paralysie agitante. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* 1861; 8: 7657.
38. Charcot JM. *Leçons sur les maladies du système nerveux*. 2ed. Paris: Delahaye et Lecrosnier; 1875.
39. Ostrosky-Solis F. Características neuropsicológicas en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000; 30: 782-96.
40. Knopman D, Boeve B, Petersen R. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78: 1290-308.
41. Hughes AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
42. Matthews CG, Haaland KY. The effects to symptom duration on cognitive and motor performance in parkinsonism. *Neurol* 1979; 29: 9516.
43. Growdon JH, Corkin S. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 383-92.
44. Caparros D, et al. H. Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1203-7.
45. Vingerhoets G et al. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 793-6.
46. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445-54.
47. Zesiewicz TA, Hauser RA. Depression in Parkinson's disease. *Curr Psychiatr Rep* 2002; 4: 69-73.
48. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 350-2.
49. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granerus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1312-16.
50. Martínez-Martín P, Guerrero-Díaz MT, Frades-Payo B. Alteraciones Neuropsicológicas en la enfermedad de Parkinson: Evaluación e impacto sobre el cuidador. *Rev Neurol* 2004; 39: 639-45.

