

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/308651496>

Parkinsonism, depression and dementia: a devastating triad which deserves a thorough research

Article · August 2016

CITATIONS

0

READS

265

5 authors, including:



Jorge Cuevas Esteban

Parc Sanitari Sant Joan de Déu

17 PUBLICATIONS 17 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Antonio Campayo

General Hospital of Villarrobledo

44 PUBLICATIONS 288 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Antonio Lobo

University of Zaragoza

292 PUBLICATIONS 8,793 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Josep Maria Haro

Parc Sanitari Sant Joan de Déu

631 PUBLICATIONS 25,019 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Estudio de la tipología y costes de las intervenciones asociadas a contención en crisis psiquiátricas agudas en el medio hospitalario. [View project](#)



Redes sociales de personas con esquizofrenia [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Jorge Cuevas Esteban](#) on 27 September 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references [underlined in blue](#) are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

Parkinsonismo, depresión y demencia: una tríada asoladora que debe investigarse

Jorge Cuevas-Esteban, Antonio Campayo, Josep M. Haro, Alfredo Guerrero-Morcillo, Antonio Lobo

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología que aumenta su prevalencia en la senectud, por lo que es esperable un aumento del número de casos a consecuencia del envejecimiento de la población. Resulta por tanto fundamental conocer los factores demográficos y ambientales relacionados con el riesgo y los factores de protección que podrían conducir a medidas preventivas.

Objetivos. Realizar una revisión bibliográfica actualizada de los estudios epidemiológicos que analizan la EP y el parkinsonismo, describir los factores de riesgo y protectores de EP más replicados, y exponer, desde un prisma epidemiológico, la asociación entre parkinsonismo, depresión y demencia.

Desarrollo. Existen grandes variaciones en las cifras de prevalencia e incidencia de EP y parkinsonismo, justificadas por las diferencias metodológicas y la población a estudio. Los estudios indican una alta comorbilidad tanto de demencia como de depresión con la EP y parkinsonismo, siendo una incógnita los mecanismos que median en esta asociación.

Conclusiones. Aunque son muchos los estudios que investigan acerca de la epidemiología del parkinsonismo y la EP, así como su asociación con depresión y demencia, la falta de evidencia concluyente justifica estudios adicionales de tipo prospectivo en población general. Investigaciones más exhaustivas podrían mejorar el conocimiento del trastorno. Además, dada su elevada prevalencia en la población anciana, podría tener importantes implicaciones para la salud pública.

Palabras clave. Ancianos. Demencia. Depresión. Epidemiología. Parkinson. Parkinsonismo.

Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa de trastorno neurodegenerativo por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Fue descrita en el año 1817 por James Parkinson, denominándola ‘parálisis agitada’ [1]. Los síntomas principales de la EP son bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Este síndrome se denomina habitualmente parkinsonismo. Clásicamente, la EP hace referencia a un parkinsonismo progresivo debido a la pérdida de neuronas pigmentadas aminérgicas del tallo cerebral sin una causa identificable. Otras manifestaciones de la EP incluyen síntomas psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, así como síntomas disautonómicos como hipotensión, estreñimiento, parestesias, calambres, disfunción olfativa y dermatitis seborreica [2]. Conforme la enfermedad avanza, puede producirse un declive progresivo en el rendimiento cognitivo. Las alteraciones mencionadas afectan seriamente a la calidad de vida de los pacientes con EP [3].

Según los criterios diagnósticos empleados en diferentes estudios epidemiológicos, el término ‘parkinsonismo’ hace referencia a un síndrome que in-

cluye los síntomas descritos anteriormente [4]. Entre los que cumplen los criterios mencionados, los diferentes tipos de parkinsonismo se clasifican en:

- *Enfermedad de Parkinson*: tal y como fue definido por los criterios de la United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank Criteria [5].
- *Parkinsonismo inducido por fármacos*: definido por la presencia de síntomas parkinsonianos tras el uso de fármacos antidopaminérgicos en los seis meses precedentes al inicio de los síntomas, junto a la ausencia de signos parkinsonianos previos.
- *Parkinsonismo vascular*: definido por al menos dos de los siguientes hallazgos: historia de accidentes cerebrovasculares con un inicio abrupto y una evolución escaleriforme de los síntomas parkinsonianos, hipertensión arterial, incontinencia emocional y parálisis pseudobulbar, marcha rígida con amplia base de sustentación y signos piramidales extensos. La información obtenida a través de la resonancia magnética o de la tomografía axial computarizada cerebral podría ser de utilidad para apoyar el diagnóstico.
- *Parkinsonismo con síntomas asociados o secundarios a otras patologías*: tales como infecciones del sistema nervioso, traumatismo craneoence-

Parc Sanitari Sant Joan de Déu; Fundació Sant Joan de Déu; Barcelona (J. Cuevas-Esteban, J.M. Haro). Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM (J.M. Haro, A. Lobo). Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (A. Campayo, A. Lobo). Hospital General de Villarrobledo; Albacete (A. Campayo, A. Guerrero-Morcillo). Universidad de Zaragoza; Zaragoza, España (A. Lobo).

Correspondencia:

Dr. Jorge Cuevas Estevan.
Parc Sanitari Sant Joan de Déu.
Unidad de Agudos de Psiquiatría.
Pablo Picasso, 12. E-08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona).

E-mail:

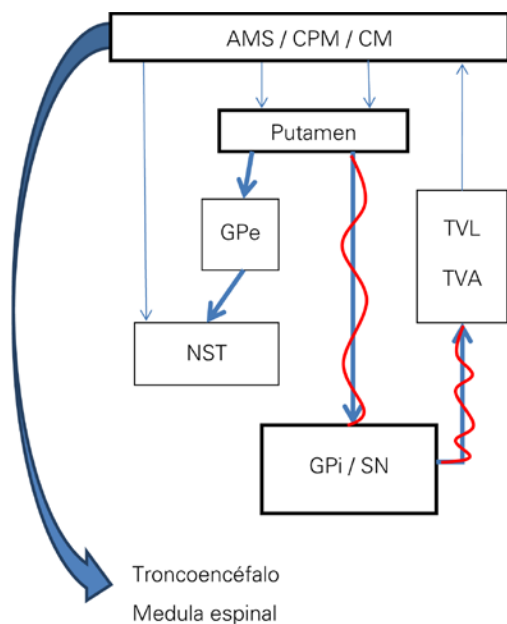
jim.cuevas@pssjd.org

Conflicto de intereses:

J.C.E. ha recibido becas de formación de AstraZeneca, honorarios de Janssen y Otsuka, y ayudas para la asistencia a congresos científicos de Lilly, Otsuka, Almirall, Lundbeck, Pfizer y Janssen. A.L. ha sido asesor de Janssen y ha recibido honorarios o ayudas para la asistencia a congresos científicos de Lilly y Bial. Ninguna de estas actividades está relacionada con el presente artículo.

© 2016 Psicogeriatría

Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. AMS: área motora suplementaria; CPM: corteza premotora; GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; NST: núcleo subtalámico; SN: sustancia negra; TVA: tálamo ventral anterior; TVL: tálamo ventral lateral.



fálico grave, tumor cerebral u otras patologías neurológicas que puedan afectar a los ganglios basales. Este tipo de parkinsonismo incluye los síndromes Parkinson-plus.

- *Hidrocefalia normotensiva*: incluye alteraciones de la marcha (abasia, apraxia), incontinencia de esfínteres, grado de demencia variable, dilatación ventricular en tomografía o resonancia cerebral, y pobre o ausente respuesta motora a tratamientos dopaminérgicos.
- *Parkinsonismo no especificado*: diagnóstico utilizado cuando la información clínica es insuficiente para establecer una clasificación etiológica. También se aplica cuando al menos dos factores etiológicos están presentes en el mismo sujeto [6].

El principal hallazgo patológico asociado con los déficits motores observados en la EP es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra, lo que ocasiona una pérdida de dopamina en el núcleo estriado. También puede producirse una degeneración de las neuronas serotoninérgicas y catecolaminérgicas del troncoencefalo. Los cuerpos de Lewy (inclusiones corpusculares eosinofílicas que contienen diferentes ti-

pos de proteínas) también están presentes en las neuronas conservadas [7,8] (Fig. 1).

La formación de cuerpos de Lewy no es exclusiva de la EP. De hecho, es común en la bibliografía hablar del espectro de enfermedades con depósito de cuerpos de Lewy (demencia con cuerpos de Lewy, EP y demencia asociada a EP), ya que comparten el mismo sustrato anatomopatológico.

Dada la ausencia de biomarcadores o de hallazgos específicos en la neuroimagen, el diagnóstico de la EP se basa en criterios clínicos, principalmente síntomas parkinsonianos y ausencia de otros daños neurológicos, así como ausencia de historia de exposición a toxinas, drogas o infecciones que puedan provocarlo [9]. Los criterios diagnósticos clínicos de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank mostraron una especificidad del 82% en el diagnóstico de EP confirmado mediante neuropatología [10].

Epidemiología de la enfermedad de Parkinson y del parkinsonismo

La EP es relativamente poco frecuente, por lo que incluso en los estudios poblacionales que incluyen un gran número de individuos se detectan pocos casos. Teniendo en cuenta que la etiología es multifactorial, el estudio de los factores predisponentes o causales requiere un número elevado de sujetos con la enfermedad, por lo que son necesarios grandes estudios poblacionales para corroborar las hipótesis que incluyen múltiples determinantes [2].

Aunque hay grandes variaciones en las cifras de prevalencia de EP entre los diferentes estudios, por lo general, aquellos con detección de casos 'door-to-door' tienden a mostrar prevalencias más elevadas en comparación con estudios basados en registros o en otros medios de detección [1]. La prevalencia estimada de la EP en la bibliografía publicada varía en un amplio rango, entre 31 y 5.703 pacientes por 100.000 habitantes [9,11-18]. Esta variación podría estar sesgada por el uso de distintas aproximaciones metodológicas, por diferencias en los métodos de detección de casos o en la precisión de los criterios diagnósticos, y por la distribución etaria de la población a estudio (Tabla I) [18,19].

En líneas generales, la prevalencia de EP en los estudios con muestras comunitarias se sitúa entre 167 y 5.703 casos por 100.000, siendo los estudios centrados en población anciana (> 60-65 años) los que muestran las cifras más elevadas [15,20-22].

Las cifras de prevalencia de parkinsonismo y de la EP en los estudios epidemiológicos llevados a cabo

en España van de 165,5 a 1.500 por 100.000 [17,18, 23-27]. El último estudio epidemiológico realizado en España, al menos en nuestro conocimiento, llevado a cabo por Seijo-Martínez et al en Galicia mostraba unas cifras de prevalencia de parkinsonismo en personas mayores de 65 años de 5.440 por 100.000, y de EP, de 1.990 por 100.000 [9]. Estas cifras son sensiblemente superiores a las de otros estudios realizados en España y en el resto de Europa, lo que podría estar en relación con la metodología del estudio (más sensible según consideran los autores), la edad de la población a estudio y el lugar en el que se realiza el estudio (Isla de Arosa).

En Europa, los proyectos EUROPARKINSON, EURODEM y EURODEP [15,28,29] tenían entre sus objetivos obtener la prevalencia del parkinsonismo y de la EP en el continente, además de otras patologías propias de la senectud. En los dos últimos ha participado el grupo de investigación ZARADEMP [30]. En el consorcio EUROPARKINSON, la prevalencia de parkinsonismo para mayores de 65 años fue del 2,3%, y de EP, del 1,6% [15]. En el estudio realizado por el consorcio EURODEP, la prevalencia de parkinsonismo en mayores de 65 años fue del 1,9%.

En la tesis doctoral realizada por Cuevas-Esteban, basada en el diseño ZARADEMP (muestra representativa de la población mayor de 55 años de la ciudad de Zaragoza, 4.803 individuos), un 1,85% (IC 95% =1,46-2,24%) del total de los sujetos entrevistados cumplían criterios diagnósticos de parkinsonismo [31].

En comparación con los estudios de prevalencia realizados en EP, hay relativamente pocas investigaciones de la incidencia en EP. Las tasas de incidencia en investigaciones que estudian todos los grupos de edad varían entre 1,5 y 22 por 100.000 personas/año [1]. Los estudios que se ciñen a poblaciones mayores de 55-65 años informan de tasas de incidencia que varían entre 410 y 529 por 100.000 personas/año [32-34].

En España, Benito-León et al realizaron un estudio en 2004 en el que hallaron las siguientes cifras de incidencia en mayores de 65 años, ajustadas a población europea: parkinsonismo, 409,9 por 100.000 personas/año, y EP, 186,8 por 100.000 personas/año [32]. Viñes et al, en 1999, hallaron una incidencia cruda de EP de 8,2 por 100.000 personas/año [35]. El origen de tal disparidad en los resultados parece radicar en las diferencias metodológicas de ambos estudios.

Cuevas-Esteban identificó 27 nuevos casos de parkinsonismo a lo largo del seguimiento (cinco años), lo que supone una tasa de incidencia de 215 por 100.000 personas/año [31].

Tabla I. Dificultades de los estudios epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson [2].

Sin test diagnóstico	La exploración por un experto es lo más fiable Criterios diagnósticos clínicos no siempre son corroborados en muestras necrópsicas
Periodo preclínico prolongado	El inicio de la enfermedad se produce años antes de las manifestaciones clínicas
Trastorno propio de la senectud	Identificación de factores de riesgo retrospectiva Precisión diagnóstica pobre en familiares
Relativamente poco frecuente	Estudios poblaciones necesitan muestras muy amplias

Factores de riesgo del parkinsonismo

La investigación epidemiológica es fundamental para probar hipótesis ambientales relacionadas con el riesgo y los factores de protección que podrían conducir a medidas preventivas. En ese sentido, en el ámbito de la EP y el parkinsonismo, los siguientes factores (Tabla II) son los que se han relacionado en diferentes estudios con el riesgo o protección de desarrollar la enfermedad [2].

Edad

La prevalencia de EP se incrementa exponencialmente a partir de los 50 años [36]. La incidencia de EP parece incrementarse de forma exponencial con la edad. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la tasa de incidencia disminuye en los grupos de edad más elevada. Es materia de debate si estas cifras responden a un declive real o a un infradiagnóstico de la EP [36-39].

Sexo

En un metaanálisis llevado a cabo en el año 2004, se concluyó que existía un riesgo relativo de padecer EP 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres [40]. Este patrón podría ser reflejo de alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X o a factores relacionados con las hormonas sexuales [2].

Factores genéticos

Se han identificado diversas alteraciones genéticas responsables del parkinsonismo en algunas familias [41]. Hasta el momento, el desarrollo de parkinsonismo se ha asociado firmemente con mutaciones

Tabla II. Factores asociados con el riesgo de enfermedad de Parkinson en uno o más estudios [1].

Factores directamente asociados	Mayor edad
	Sexo masculino
	Raza blanca
	Obesidad
	Histerectomía o suplementos estrogénicos
	Historia familiar de enfermedad de Parkinson
	Trastorno del sueño REM
	Estrés físico o emocional
	Residencia rural
	Pesticidas
	Agricultura
	Metales
	Profesiones de educación o sanidad
	Dieta: grasas animales, leche, hierro
Factores inversamente asociados	Fumar tabaco
	Ingesta de cafeína
	Uso de antiinflamatorios no esteroideos
	Actividad física intensa
	Alcohol

en al menos cinco genes: α -sinucleína (*SNCA* o *PARK1*) [42], Parkin (*PPKN* o *PARK2*) [43], DJ-1 (*DJ-1* o *PARK7*) [44], *PTEN-induced putative kinase 1* (*PINK1* o *PARK6*) [44] y *leucine-rich repeat kinase 2* o dardarina (*LRRK2* o *PARK8*) [45].

Factores ocupacionales y ambientales

Pesticidas

La exposición a pesticidas se ha asociado, según varios estudios, con un incremento del riesgo de padecer EP. Los componentes relacionados con más frecuencia han sido: herbicidas, insecticidas, fosfatos alquilados, organoclorados, conservantes para madera, dieldrina y paraquat [46].

Metales

Se ha postulado que la exposición a metales como

el hierro o el manganeso podría tener potencial para causar síntomas parkinsonianos. Una dieta combinada rica en ingesta de hierro y manganeso podría incrementar el riesgo de padecer EP [47].

Agricultura, vida rural, agua de pozos

Se han identificado, como factores de riesgo para EP: vivir en medio rural, la jardinería, beber agua proveniente de pozos y la agricultura [48].

Historia ocupacional

Algunos estudios sugieren mayor prevalencia de EP en profesiones como: profesores, trabajadores sociales, carpinteros, labores de limpieza y profesionales expuestos crónicamente a metales. Los resultados no son concluyentes, necesitan ser replicados, y no se han evaluado todas las profesiones [49].

Factores de riesgo vasculares y metabólicos

Diabetes

El papel que desempeña la diabetes en la EP se ha estudiado tras conocer la importancia que tiene en otros trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. La evidencia no es concluyente: mientras algunos estudios de casos y controles y de registro de historial clínico encuentran un mayor riesgo de padecer EP en pacientes con diabetes, otros no confirman esta asociación [50]. Por otro lado, existen estudios prospectivos que muestran un incremento de riesgo de EP en pacientes con diabetes [51,52]. Un estudio prospectivo no reportó asociación [53] y otro sugiere un menor riesgo de padecer diabetes entre aquellos pacientes con EP [54].

Hipertensión arterial, ictus, cardiopatía isquémica

En líneas generales no existe suficiente evidencia epidemiológica para afirmar que la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o los ictus desempeñen un papel fundamental en la etiología de la EP.

En un gran estudio poblacional realizado en Gran Bretaña, se obtuvieron resultados de mayor riesgo de EP en sujetos con antecedentes tanto de ataque isquémico transitorio como de ictus (*odds ratio* = 1,64; IC 95% = 1,41-1,94) [55].

En cuanto a la hipertensión arterial, no existen resultados concluyentes para afirmar que exista una asociación con la EP. Mientras algunas investigaciones hablan de menos riesgo de padecer EP entre los hipertensos, otras no evidencian asociación entre EP e hipertensión arterial [53,56].

Obesidad

La ingesta de alimentos ricos en grasas animales se

ha asociado en varios estudios con un incremento del riesgo de padecer EP. La evidencia epidemiológica no es concluyente para apoyar una asociación sólida entre adiposidad y riesgo de padecer EP [57].

Colesterol

Se ha hipotetizado que las estatinas podría tener gran importancia gracias a su capacidad para inhibir la respuesta inflamatoria y a las propiedades protectoras del daño causado por radicales de oxígeno.

Son muy pocos los estudios que muestran un efecto protector modesto de los elevados nivel de colesterol, especialmente en las mujeres, si bien los resultados no son concluyentes [58].

Tabaco

No haber sido fumador a lo largo de la vida es el factor de riesgo estudiado para EP más replicado [1]. Un metaanálisis realizado en 2002 mostraba un riesgo relativo de fumadores frente a no fumadores de 0,59 (IC 95% = 0,54-0,63), de fumadores actuales frente a no fumadores de 0,39 (IC 95% = 0,32-0,47), y de fumadores en el pasado frente a no fumadores de 0,80 (IC 95% = 0,69-0,63) [59].

Alcohol

Estudios sobre la relación entre el consumo de alcohol y la EP concluyeron que existía una asociación inversa, incluso después de controlar por posibles confusores como el tabaquismo. Por el momento no se ha expuesto una explicación biológica fundamentada que justifique este hallazgo [56,60].

Uso de estrógenos

Se ha hipotetizado que los estrógenos desempeñan un papel como protectores de la EP por su efecto neuroprotector y antioxidante sobre las neuronas dopaminérgicas. Además, hay estudios que hablan acerca de que el tratamiento con estrógenos tras la menopausia retarda la progresión de la EP [61,62].

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Al parecer, los mecanismos inflamatorios contribuyen a la neurodegeneración en la EP y los estudios animales sugieren que los AINE tienen propiedades neuroprotectoras. En dos estudios prospectivos realizados en 2003 se observó una relación inversa entre el riesgo de padecer EP y el uso de AINE (no aspirina), y también para aspirina. Sin embargo, en otro estudio transversal se apreció que existía esta misma relación para los hombres, si bien el uso de AINE (no aspirina) en mujeres incrementaba el riesgo de padecer EP [63,64].

Uso de antidepresivos

Diversos estudios prospectivos en la literatura científica han hallado un riesgo superior de desarrollar EP entre aquellos individuos que padecían síntomas depresivos o que estaban en tratamiento con antidepresivos [65]. En un estudio de casos y controles, Alonso et al demostraron que el riesgo de padecer EP se incrementaba durante los dos primeros años del uso de antidepresivos, ya fuesen antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [66].

Enfermedad mental previa

La existencia de un componente etiológico común entre la EP y los trastornos mentales se ha propuesto de forma consistente, dado que los síntomas y las enfermedades mentales, especialmente ansiedad y depresión, son comunes en pacientes con EP [67].

Deterioro cognitivo

Se ha sugerido una posible asociación etiológica entre EP y demencia, basándose en características neuropatológicas y clínicas que se solapan, y en la coocurrencia familiar. La evidencia de que existe un componente etiológico compartido entre EP y demencia es controvertida [68].

Temblor esencial

Al igual que con las enfermedades mentales y con las demencias, se ha sugerido una asociación entre temblor esencial y EP. Aunque la presentación clínica del temblor difiere en la EP (temblor de reposo) con respecto al temblor esencial (temblor intencional y postural), el inicio de la EP puede venir precedido de temblor esencial [69].

Traumatismo craneoencefálico

El antecedente de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico se ha asociado con la EP en varios estudios de casos y controles. Esta asociación no se ha confirmado en estudios prospectivos, por lo que no existe evidencia sólida de que haya relación entre traumatismo craneoencefálico y EP [70].

Actividad física

El estudio de cohortes de Chen et al mostraba que o bien el ejercicio físico intenso podía disminuir el riesgo de padecer EP en el sexo masculino, o bien

Tabla III. Criterios clínicos diagnósticos de demencia asociada a enfermedad de Parkinson (D-EP) [75].

Diagnóstico de EP de acuerdo a los criterios del Queen Square Brain Bank	
Síntomas nucleares	Síndrome demencial de inicio insidioso y progresión gradual, que se desarrolla en el contexto de una EP, y diagnosticada por la clínica, la historia, y el examen mental, definida como:
	<p>Déficit en más de un dominio cognitivo</p> <p>Representa un declive con respecto a funcionamiento premórbido</p> <p>Déficit suficientemente grave para interferir en la vida diaria (social, ocupacional o cuidado personal), independientemente del deterioro atribuible a los síntomas motores o autonómicos</p>
Síntomas clínicos asociados	<p>Atención: alteración de la atención selectiva; el rendimiento puede fluctuar a lo largo del día</p> <p>Funciones ejecutivas: bradicinesia, alteración en funciones que impliquen planificación, abstracción, iniciar actividades, perseveración</p>
	<p>Síntomas cognitivos</p> <p>Funciones visuoespaciales: alteración de tareas que requieran orientación visuoespacial, percepción o construcción</p> <p>Memoria: alteración en recuerdo libre o eventos recientes, o en tareas que requieran nuevo aprendizaje; mejora con pistas</p>
	<p>Lenguaje: dificultad en nominar, alteración de comprensión de oraciones complejas</p> <p>Apatía: menor espontaneidad, falta de motivación e interés</p> <p>Cambios en personalidad y afecto, incluyendo ansiedad y depresión</p>
Síntomas conductuales	<p>Alucinaciones: especialmente visuales, complejas, personas, animales u objetos</p> <p>Delirios: normalmente paranoides (infidelidad, invitado fantasma)</p> <p>Hipersomnia diurna</p>
Síntomas que no excluyen D-EP, pero que hacen el diagnóstico incierto	Coexistencia de otras anormalidades que podrían causar por sí mismas deterioro cognitivo, pero que no parecen ser la causa directa de la demencia
	Intervalo temporal incierto entre el desarrollo de los síntomas motores y los cognitivos
Características que sugieren que hay otras patologías que producen deterioro mental, y que cuando están presentes impiden el diagnóstico de D-EP	Síntomas cognitivos y conductuales sólo aparecen en el contexto de otras patologías, como síndrome confusional o depresión mayor según el DSM-IV
	Síntomas compatibles con criterios de 'demencia vascular probable', según la NINDS-AIREN

los hombres predispuestos a padecer EP tendían a evitar actividades extenuantes en los primeros años de adultos jóvenes [71]. Sin embargo, los estudios de casos y controles no presentan resultados concluyentes respecto a esta asociación.

Comorbilidad del parkinsonismo, el deterioro cognitivo y la demencia

El deterioro cognitivo y la demencia fueron reconocidos como parte de la EP desde las históricas descripciones realizadas por Jean-Martin Charcot. Los déficits cognitivos asociados a la EP se han descrito

incluso en pacientes recién diagnosticados sin tratamiento (*naïve*), así como en sujetos en las fases más incipientes de la enfermedad, siendo dichos déficits más prominentes en los siguientes dominios: memoria, funciones ejecutivas y visuoespaciales [72].

Tradicionalmente encuadrada en el grupo de las 'demencias subcorticales', la demencia en la EP puede presentarse con diferentes patrones clínicos y tener distintas bases patológicas [73]. Hoy en día es una incógnita saber hasta qué punto el deterioro cognitivo es atribuible al proceso neurodegenerativo, a factores psicosociales, demográficos o clínicos, o a complicaciones del tratamiento sustitutivo con dopamina [74].

Ante la dificultad para realizar un diagnóstico correcto de esta entidad, la Movement Disorder Society desarrolló un grupo de trabajo cuya finalidad era definir los criterios diagnósticos de la demencia en EP (Tabla III) [75].

La demencia asociada a la EP se ha relacionado con un incremento de la mortalidad, reducción de la calidad de vida, incremento de la sobrecarga del cuidador, así como un factor de riesgo para traslado a medio residencial, con una importante implicación de costes sanitarios [76-78].

Aproximadamente un 25% de pacientes con EP sin demencia cumplen criterios de deterioro cognitivo leve [79]. En cuanto a la demencia en EP, en una revisión sistemática realizada en 2005 en la que se empleaban criterios estrictos de inclusión y exclusión, se halló una prevalencia del 31,3% [80]. Los resultados de estudios publicados posteriormente mostraron una prevalencia de demencia en la EP del 48% [81], 23% [82] y 22% [83]. La revisión concluye afirmando que la prevalencia esta en torno al 30% y que la tasa de incidencia se incrementa de cuatro a seis veces con respecto a los controles. La prevalencia acumulada es muy elevada, ya que al menos el 75% de los pacientes con EP que sobrevivan más de 10 años desarrollarán demencia. Los factores de riesgo más consolidados son la edad, la gravedad de los síntomas motores, el deterioro cognitivo leve y las alucinaciones visuales. Otros factores de riesgo estudiados, sin que se haya conseguido demostrar su asociación de forma sólida, han sido el uso de fármacos antiparkinsonianos, la terapia sustitutiva con estrógenos, el colesterol, el traumatismo craneoencefálico, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial [68].

La frecuencia de demencia en el grupo de sujetos con parkinsonismo fue del 42,4% en la tesis doctoral de Cuevas-Esteban [31].

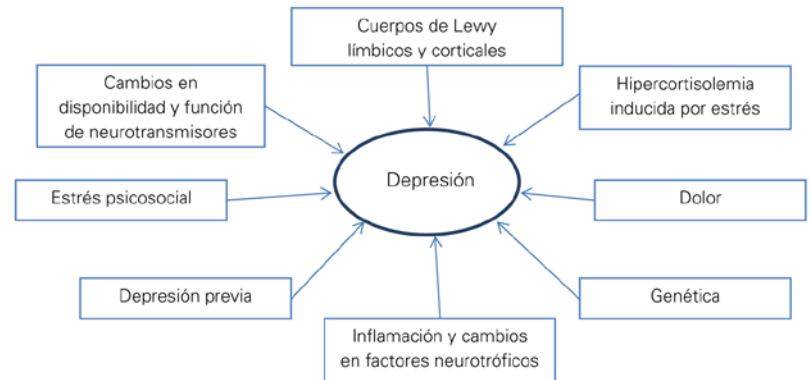
En líneas generales, se puede afirmar que la amplia variabilidad observada en las cifras de prevalencia en demencia dependen de varios factores:

- Metodología de identificación de casos.
- Diseño del estudio: longitudinal frente a transversal.
- Métodos de evaluación cognitiva.
- Proporción de pacientes con parkinsonismo de inicio precoz frente a inicio tardío.
- Criterios diagnósticos de demencia utilizados.
- Gravedad del déficit motor.

Comorbilidad del parkinsonismo y la depresión

Dentro de la amplia variedad de síntomas no motores que pueden aparecer en el parkinsonismo, la

Figura 2. Factores que pueden influir en el desarrollo de depresión en la enfermedad de Parkinson [84].



depresión es uno de los más frecuentes, llegando a apreciarse en alrededor del 35% de los pacientes con EP [84]. La evidencia de las investigaciones llevadas a cabo en esta área sugiere que es más frecuente en personas con EP que en población anciana general, y que en pacientes con otras enfermedades crónicas o invalidantes, como la artrosis [85]. La depresión es, además, un factor determinante de la salud, dado que impacta en la calidad de vida de los pacientes con EP y de sus cuidadores; se asocia con un peor rendimiento funcional y cognitivo y se relaciona con un incremento de la mortalidad [86,87].

La etiología de la depresión asociada a la EP se desconoce. La aparición de síntomas depresivos antes incluso del inicio de los síntomas motores, la asociación de la depresión con las formas hereditarias de EP y la falta de relación con la gravedad de los síntomas motores sugieren la importancia del componente biológico de ambas patologías. Las alteraciones en distintas vías de neurotransmisión demostradas en EP, como la dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica, se asocian, con una alta probabilidad, a síntomas neuroconductuales y podrían estar implicadas en la elevada prevalencia de la depresión en la EP (Fig. 2) [88].

Los síntomas nucleares de la depresión son: ánimo depresivo, falta de capacidad de experimentar placer (anhedonia) y sentimientos de culpa o minusvalía. Los síntomas somáticos (pérdida de apetito, alteraciones del sueño, retraso psicomotor, hipomimia) son también parte de la depresión. Sin embargo, estos síntomas se observan incluso en pacientes con EP que no están deprimidos, lo que dificulta enormemente realizar un diagnóstico diferencial entre EP y depresión [84]. Algunos autores

Tabla IV. Prevalencia de la depresión en el proyecto EURODEP según criterios diagnósticos.

		Total	Centros GMS	Criterios DSM-IV
Demencia incluida	Parkinsonismo	25,8%	22,2%	12,3%
	No parkinsonismo	12,5%	12,4%	4,4%
Demencia excluida	Parkinsonismo	27,7%	22,6%	12,2%
	No parkinsonismo	12,3%	12,3%	4,0%

han descrito un patrón clínico distintivo para la depresión asociada a EP, con menos síntomas depresivos endógenos clásicos como ideación suicida y de culpa, pero mayor peso de los síntomas somáticos y cognitivos: ansiedad, sueño fragmentado y dificultades en la concentración [89-91].

El diagnóstico de la depresión en EP conlleva importantes dificultades conceptuales. Un grupo de trabajo del National Institute of Neurological Disorders and Stroke/National Institute of Mental Health (NINDS/NIMH) examinó el uso de los criterios diagnósticos de depresión para pacientes con EP y sugirió que utilizar dichos criterios podía conducir a no diagnosticar a la mitad de pacientes con depresión clínicamente significativa [92]. Concluyeron recomendando que:

- El diagnóstico debería hacerse usando una aproximación ‘inclusiva’ a todos los síntomas.
- La depresión subsindrómica debería incluirse como categoría diagnóstica en los estudios de investigación.
- El tiempo utilizado en la valoración debería especificarse en los pacientes con fluctuaciones motoras, ya que parte de ellos describen fluctuaciones anímicas.
- Deberían emplearse informadores en el caso de que haya afectación cognitiva.
- La anhedonia debería diagnosticarse únicamente en caso de ausencia de placer y no en caso de pérdida de interés, ya que se solapa con apatía [93].

Los estudios realizados en relación a la prevalencia de depresión en la EP desprenden resultados que varían en un rango del 7-76% [94]. Las causas que podrían justificar este amplio rango serían la disparidad de criterios diagnósticos de depresión empleados y diferentes tipos de poblaciones a estudio [31]. En una revisión sistemática realizada en 2008, la media de la prevalencia de trastorno depresivo mayor en la EP era del 17%; la de distimia, del 13%, y la de depresión menor, del 22%. Los síntomas de-

presivos clínicamente relevantes estaban presentes en un 35% de los pacientes con EP [94]. Posteriormente, se han publicado varios artículos que investigaban grandes cohortes clínicas, siendo sus resultados congruentes con los de la revisión sistemática mencionada, que sugería que la prevalencia de la depresión clínicamente relevante en pacientes con EP es del 30-35% [95-99].

El consorcio EURODEP publicó en 2010 la prevalencia de depresión en parkinsonismo. Cuando únicamente se consideraban los datos de los centros que habían utilizado el *Geriatric Mental State* (GMS) [100] como instrumento de valoración, la prevalencia de depresión en parkinsonismo era mayor que aplicando los criterios diagnósticos de depresión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV). Al excluir a las personas con demencia, las diferencias se mantenían (Tabla IV) [95].

En la tesis doctoral de Cuevas-Esteban, la frecuencia de depresión (subcasos incluidos) en el grupo de sujetos con parkinsonismo fue del 23,5% [31].

Conclusiones

Este artículo presenta una revisión sobre la incidencia y prevalencia del parkinsonismo en población general, sus factores de riesgo y protectores, así como su asociación con depresión y demencia. Todos los estudios revisados adolecen de ciertas limitaciones metodológicas, que justifican nuevos estudios prospectivos en los que además se puedan incluir visiones translacionales al mismo tiempo que investigación básica.

En los datos iniciales de nuestro estudio (ZARA-DEMP), prospectivo y con criterios diagnósticos estandarizados, hemos demostrado una alta prevalencia e incidencia de parkinsonismo (cercana a 2.000 por 100.000 y de 215 por 100.000 personas/año, respectivamente). Así mismo, también mostramos una elevada asociación con demencia y depresión, con un diseño y una metodología rigurosos, evidenciando la relevancia de esta conjunción.

La tríada parkinsonismo, depresión y demencia resulta devastadora para una población normalmente en proceso de envejecimiento y, por tanto, presenta importantes implicaciones para la salud pública.

Bibliografía

1. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26 (Suppl 1): S1-58.
2. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential

- diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (Suppl 1): S90-2.
3. Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007; 83: 129-51.
 4. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15: 1112-8.
 5. Hughes AJ. Clinicopathological aspects of Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 (Suppl 2): 13-20.
 6. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-8.
 7. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 708-22.
 8. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
 9. Seijo-Martínez M, Castro del Río M, Rodríguez-Álvarez J, Suárez-Prado R, Torres-Salgado E, Paz-Esquete J, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): a community-based door-to-door survey. *J Neurol Sci* 2011; 304: 49-54.
 10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees 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.
 11. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 1992; 42: 1901-7.
 12. De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, Van der Meche FG, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 2143-6.
 13. Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin KP, Chen HM, et al. A door-to-door survey of Parkinson's disease in a Chinese population in Kinmen. *Arch Neurol* 1996; 53: 66-71.
 14. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 111-5.
 15. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S21-3.
 16. Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, Rocca WA. Prevalence of Parkinson's disease in Junín, Buenos Aires Province, Argentina. *Mov Disord* 1997; 12: 197-205.
 17. Clavería LE, Duarte J, Sevillano MD, Pérez-Sempere A, Cabezas C, Rodríguez F, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord* 2002; 17: 242-9.
 18. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 267-74.
 19. Bermejo F, Gabriel R, Vega S, Morales JM, Rocca WA, Anderson DW. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from central Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 225-31.
 20. De Rijk MC, Izourno C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, López-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 10-5.
 21. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1996; 14: 317-35.
 22. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985; 42: 655-7.
 23. Martínez-Suárez MM, Blázquez-Menes B. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Asturias (España). Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Rev Neurol* 2000; 31: 1001-6.
 24. Errea JM, Ara JK, Aibar C, De Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999; 14: 596-604.
 25. Criado-Álvarez JJ, Romo-Barrientos C, Martínez-Hernández J, González-Solana I. Consumo de antiparkinsonianos en Castilla-La Mancha. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1998; 27: 405-8.
 26. Artácoz-Sanz MT, Viñes-Rueda JJ. The estimation of prevalence of Parkinson disease in Navarra. An epidemiological study of the consumption of anti-parkinsonian drugs. *Rev Esp Salud Publica* 1995; 69: 479-85.
 27. Bergareche A, De la Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, De Arce A, Poza JJ, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol* 2004; 251: 340-5.
 28. Copeland JRM, Beekman ATF, Braam AW, Dewey ME, Delepaule P, Führer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry* 2004; 3: 45-9.
 29. Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 179-88.
 30. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 497-506.
 31. Cuevas-Esteban J. Epidemiología del parkinsonismo: asociación con depresión y demencia [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2015.
 32. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62: 734-41.
 33. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000; 55: 1358-63.
 34. De Lau LML, Giesbergen PCLM, De Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 63: 1240-4.
 35. Vines JJ, Larumbe R, Gaminde I, Artácoz MT. Incidence of idiopathic and secondary Parkinson disease in Navarre. Population-based case registry. *Neurologia* 1999; 14: 16-22.
 36. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1992; 10: 317-29.
 37. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 637-41.
 38. Taylor KSM, Counsell CE, Harris CE, Gordon JC. Screening for undiagnosed parkinsonism in people aged 65 years and over in the community. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 79-85.
 39. Mores DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LK. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996; 46: 1044-50.
 40. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 637-9.
 41. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274: 1197-9.
 42. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.

43. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-8.
44. Bonifati V, Dekker MCJ, Vanacore N, Fabbri G, Squitieri F, Marconi R, et al. Autosomal recessive early onset parkinsonism is linked to three loci: PARK2, PARK6, and PARK7. *Neuro Sci* 2002; 23 (Suppl 2): S59-60.
45. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44: 601-7.
46. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21: 435-40.
47. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003; 60: 1761-6.
48. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to rural environmental factors: a population based case-control study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 279-86.
49. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999; 14: 28-37.
50. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 185-9.
51. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 842-7.
52. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31: 2003-5.
53. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1688-95.
54. Becker C, Brobert G, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31: 1808-12.
55. Becker C, Jick SS, Meier CR. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 31-5.
56. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 118-24.
57. Abbott RD, Ross GW, White LR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-7.
58. Becker C, Meier CR. Statins and the risk of Parkinson disease: an update on the controversy. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 261-71.
59. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 276-84.
60. Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, Seidler A, Vieregge P, Nischan P, et al. Diet and Parkinson's disease. II: a possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996; 47: 644-50.
61. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 289-95.
62. Marder K, Iang MX, Alfaró B, Mejia H, Cote L, Jacobs D, et al. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998; 50: 1141-3.
63. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1059-64.
64. Hernán MA, Logroscino G, García-Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1097-9.
65. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 211-20.
66. Alonso A, García-Rodríguez LA, Logroscino G, Hernán MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 671-4.
67. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011; 26: 1022-31.
68. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 18-22.
69. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007; 83: 329-42.
70. Stern MB. Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 95-7.
71. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 664-9.
72. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2): S81-92.
73. Pillon B, Deweer B, Vidalhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B. Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia* 1998; 36: 1-9.
74. Weintraub D, Simuni T, Caspell-García C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 919-27.
75. Dubois B, Burn DJ, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-24.
76. Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-13.
77. Playfer JK. Depression, cognition and quality of life in parkinsonian patients. *Age Ageing* 1999; 28: 333-4.
78. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 938-42.
79. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75: 1062-9.
80. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1255-63.
81. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-9.
82. Athey RJ, Porter RW, Walker RW. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing* 2005; 34: 268-73.
83. De Lau LML, Schipper CMA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1265-9.
84. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease –epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 35-47.
85. Nilsson FM, Kessing LV, Sørensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 202-11.
86. Leiknes I, Tysnes OB, Aarsland D, Larsen JP. Caregiver distress associated with neuropsychiatric problems in patients with early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 418-24.
87. Hughes IA, Ross HF, Mindham RSH, Spokes EGS. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 118-23.
88. Leentjens AFG. Depression in Parkinson's disease: conceptual

- issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 120-6.
89. Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 869-73.
 90. Merschedorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M, et al. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 2003; 36: 221-5.
 91. Erdal KJ. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults. *J Clin Psychol* 2001; 57: 1559-69.
 92. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-58.
 93. Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 310-23.
 94. Keijnders JS, Ehart U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-9.
 95. Braam AW, Beekman ATE, Dewey ME, Delespaul PA, Fichter M, Lobo A, et al. Depression and parkinsonism in older Europeans: results from the EURODEP concerted action. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 679-87.
 96. Martínez-Martín P, Schapira AH V, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1623-9.
 97. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.
 98. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 1073-82.
 99. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 1889-96.
 100. Prince M, Acosta D, Chiu H, Copeland J, Dewey M, Sczufca M, et al. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGE-CAT algorithm. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 429-36.

Parkinsonism, depression and dementia: a devastating triad which deserves a thorough research

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a relatively rare disease, increasing its prevalence in elderly people. It is essential to know the environmental assumptions related to risk and protective factors which may lead to preventive measures.

Aims. To review literature about epidemiological studies examining PD and parkinsonism, to describe most replicated risk and protective factors for EP, and to expose its association with depression and dementia from an epidemiologic view.

Development. There are large variations of prevalence and incidence of PD and parkinsonism, justified by methodological differences and population of study. Studies indicate a high comorbidity of both dementia and depression with PD and parkinsonism. It is still unknown mechanisms that may mediate this association.

Conclusions. Although there are many studies investigating about the epidemiology of parkinsonism and PD, and its association with depression and dementia, lack of conclusive evidence justifies further prospective studies in general population. More thorough research could improve understanding of the disorder. Moreover, given its high prevalence in elderly population, research in this area may have important implications for health policies.

Key words. Dementia. Depression. Elderly. Epidemiology. Parkinsonism. Parkinson.