

Incidencia y determinantes de discinesias y fluctuaciones motoras en una cohorte multicéntrica retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson

Amin Cervantes-Arriaga¹, Mayela Rodríguez-Violante¹, Carlos Zuñiga-Ramírez², Ingrid Estrada-Bellmann³, Minerva López-Ruiz⁴, Carlos Cantú-Brito⁵, Daniel Martínez-Ramírez¹, Hugo Morales-Briceño¹, Carlos-Ramírez⁵, Rosalva-Mathieu⁵

RESUMEN

Las discinesias y fluctuaciones motoras son las principales complicaciones y limitantes del tratamiento de reemplazo dopaminérgico. *Objetivo:* determinar la tasa de incidencia de complicaciones motoras en una cohorte multicéntrica y retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Material y métodos:* se incluyeron 884 pacientes con EP atendidos en tres centros de referencia de la Ciudad de México, un centro en Guadalajara y uno en Monterrey México de enero a diciembre del 2011. *Resultados:* la tasa de incidencia de discinesias en persona-tiempo fue de 42 casos por cada 1,000 personas por año. La tasa de incidencia persona-tiempo de fluctuaciones fue de 53 casos por cada 1,000 personas por año. *Conclusiones:* la prevalencia e incidencia de discinesias y fluctuaciones es menor a lo esperado lo que amerita un mayor estudio. Este el primer estudio multicéntrico de EP con un tamaño muestral de esta magnitud efectuado en México.

Palabras clave: discinesias, fluctuaciones, enfermedad de Parkinson, tratamiento.

Incidence and determinants of dyskinesias and motor fluctuations in a retrospective multicenter cohort of Mexican patients with Parkinson's disease

ABSTRACT

Dyskinesia and motor fluctuations are the main complications and limitations of dopamine replacement therapy. *Objective:* to determine the prevalence and incidence of motor complications in multicentric and retrospective cohort of Mexican patients with Parkinson's disease. *Material and methods:* we included 884 patients with PD treated at three referral centers in Mexico City, a center in Guadalajara and a center in Monterrey during the period between January and December 2011. *Results:* The incidence of dyskinesias in person-time was 42 cases per 1000 person-years. The incidence rate of fluctuations in person-time was 53 cases per 1000 person-years. *Conclusions:* the prevalence and incidence of motor fluctuations and dyskinesias is less than expected which warrants further study. This is the first EP multicenter study with a sample size of this magnitude made in our country.

Key words: dyskinesia, fluctuation, Parkinson's disease, treatment.

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes de inicio en el adulto; siendo la segunda causa con más frecuencia de enfermedad degenerativa después de la demencia de Alzheimer. Se ha estimado que la incidencia de esta enfermedad en mayores de 60 años es de 13.4 por 100,000 habitantes por año en Estados Unidos de Norteamérica¹. En México no se tienen estudios epidemiológicos para prevalencia e incidencia. Se ha calculado que en el mundo debido al aumento de la tasa de sobrevivencia y al aumento de enfermedades degenerativas, la enfermedad de Parkinson afecta ahora a 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años calculándose que para el año 2030 esta cifra será duplicada por lo que conlleva a un problema de salud pública^{2,3}. La enfermedad de Parkinson es progresiva con una edad media de inicio de 55 años.

La discinesia inducida por levodopa y fluctuaciones motoras son las principales complicaciones y limitaciones del tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). La incidencia acumulada de discinesia en pacientes con EP en tratamiento con levodopa se ha reportado en aproximadamente el 40% en 4 a 6 años⁴.

La incidencia de fluctuaciones motoras se reporta en 82.1% a los 7 años de haber iniciado el tratamiento con levodopa; y de 35.7% aquellos sólo tratados con agonistas dopaminérgicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 884 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido atendidos en la Clínica de Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y del Hospital General de México, todos localizados en la Ciudad de México. Asimismo, se incluyeron pacientes de las respectivas clínicas del Hospital Universitario de Nuevo León y del Hospital Civil de Guadalajara. Se incluyeron en el estudio sólo aquellos sujetos con por lo menos dos visitas a la consulta externa en un lapso de 12 meses.

Las variables demográficas y clínicas registradas incluyeron género, edad en años cumplidos, edad al inicio de los síntomas motores, y al momento del diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento de reemplazo dopaminérgico, uso de levodopa y año de inicio de la misma, presencia y año de inicio de fluctuaciones motoras, tratamiento, presencia y año de inicio de discinesias y estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Hoehn y Yahr (HY). El

estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación local. Todos los participantes firmaron consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para evaluar calidad de los datos recolectados y estadística descriptiva. Se realizaron curvas de sobrevivencia. El análisis inicial de las funciones de riesgo de tiempo al evento se realizó mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. El tiempo de exposición al factor de riesgo se calculó tomando el tiempo desde el año de inicio del tratamiento antiparkinsoniano, hasta el momento de desarrollar las complicaciones motoras o bien hasta el año de la última visita en el caso de no presentarlas. La comparación entre los dos factores se llevó a cabo mediante prueba de *Log-rank*. El efecto de las covariables se analizó mediante modelos de regresión de Cox. Las covariables introducidas al modelo se seleccionaron en base al análisis bivariado; el criterio utilizado para considerar una variable independiente en la construcción del modelo de Cox consistió en obtener un $p < 0.05$ en las pruebas de Mann-Whitney y en Kaplan-Meier. La probabilidad para el método de pasos se fijó en 0.05 para la entrada y de 0.1 para la salida del modelo. Se calculará el Hazard Ratio (HR) con su intervalo de confianza del 95%. La bondad del ajuste del modelo se evaluará mediante el $-2 \log$ de verosimilitud ($-2LL$); se considerará que las variables predictoras incluidas en el modelo son relevantes si la diferencia entre el $-2LL$ previo y posterior a la introducción de las mismas al modelo es estadísticamente significativo ($p < 0.05$). La significancia estadística se considerará con un $p < 0.05$. Se utilizó el programa STATA para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 503 hombres y 381 mujeres. El 97.5% de la muestra es de dominancia derecha. En cuanto a los aspectos heredofamiliares el 13.9% refirió por lo menos un familiar en primero o segundo grado con enfermedad de Parkinson. El 64.1% de los

Recibido: 2 julio 2012. Aceptado: 23 julio 2012.

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ²Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco; ³Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León; ⁴Hospital General de México; ⁵Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Correspondencia: Amin Cervantes-Arriaga. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: acervantes@innn.edu.mx

pacientes nunca habían fumado, el 26.4% lo suspendió tras el diagnóstico y sólo el 9.5% eran fumadores activos.

La edad media de la muestra fue de 65 ± 13 años. La edad de inicio de los síntomas motores fue de 66.6 ± 13.2 años. La edad al diagnóstico fue de 69.2 ± 13.3 años.

En cuanto a la fenomenología motora el 28.6% inició como enfermedad rígido-acinética, 66.6% con temblor y sólo el 4.8% con inestabilidad de la marcha o postural. El 58.8% de los pacientes iniciaron con sintomatología motora del hemisferio derecho.

El 55.5% de los pacientes tenían enfermedad leve (HY 1-2), el 32.6 se clasificaron como moderados (HY 2.5 a 3) y sólo el 11.9% como severa. El tiempo de evolución de la EP en los pacientes de la muestra fue de 7.9 ± 5.4 años con un HY medio de 2.6 ± 0.9 .

En cuanto al uso de levodopa en 77.7% de la muestra recibía como parte de su tratamiento algún medicamento con levodopa. La dosis media de levodopa fue de 602.5 ± 335.8 miligramos al día.

En cuanto al uso de agonistas dopaminérgicos; el 52.5% recibía uno, ya sea como monoterapia o como tratamiento adjunto. El 70.2% pramipexol en liberación inmediata, 0.13% pramipexol en liberación controlada, 0.03% recibía rotigítina y el resto bromocriptina. En lo que respecta a otros medicamentos sólo el 7.2% recibía un inhibidor de la COMT y el 22.3% biperideno.

La discinesia fue reportada en el 23.7% de pacientes. En los pacientes expuestos a levodopa ($n=657$) se tuvieron 199 casos con discinesia. La prevalencia de discinesia inducida por levodopa en este grupo fue de 30.2%. Dado que el tiempo de seguimiento para este subgrupo fue equivalente a 4,709 pacientes por año; la tasa de incidencia de discinesia inducida por levodopa fue de 42 casos por cada 1,000 personas por año. El modelo de riesgo proporcional mostró como principales factores de riesgo para el desarrollo de discinesias al inicio de la sintomatología motora antes de los 50 años de edad (HR de 1.01) y la dosis de levodopa igual o mayor de 600 miligramos diarios de levodopa (HR 1.10).

Del total de la muestra el 31.6% presentaba fluctuaciones motoras. La más frecuente fue el deterioro de fin de dosis en el 66.3% de los casos. El tiempo total de años de seguimiento fue equivalente a 5,182 personas por año. Como ya se menciona la prevalencia de fluctuaciones motoras fue de 31.6% y la incidencia fue de 53 casos por cada 1,000 personas por año.

Las covariables introducidas al modelo de riesgo proporcional de Cox fueron la duración de la EP mayor de 5 años, uso de levodopa, dosis diaria de equivalente de levodopa y estadio de HY. Los determinantes principales fueron la dosis de equivalentes de levodopa (HR 1.40) y el uso de levodopa (HR 1.61).

DISCUSIÓN

La fluctuación motora más frecuente es el deterioro de fin de dosis (*wearing off*); esta se caracteriza por la reaparición de síntomas parkinsonianos en pacientes previamente bien controlados, es decir, se trata de un acortamiento en el beneficio clínico objetivo de la levodopa en cuanto a duración del efecto, llegando a ser muy similar a su vida media: 60 a 90 minutos. Los periodos de "off" aparecen 2 o 3 horas posteriores a la toma de la levodopa y ceden tras la toma de la siguiente dosis. En estos casos se prefieren dosis bajas en intervalos cortos y/o administración de algún agonista dopaminérgico. Otros pacientes sufren fluctuaciones súbitas e impredecibles, fenómeno de "on-off"; se estima una frecuencia del 10%.

El deterioro de fin de dosis predecible es la pérdida del efecto en el tiempo esperado de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinámica de la levodopa. Los pacientes también pueden presentar "off" impredecible, es decir pérdida aleatoria del efecto no relacionada con la última dosis de levodopa; dentro de estas alteraciones se tiene el "off" súbito el cual se caracteriza por periodos de acinesia de segundos de duración. El "delayed on", o retardado en el "on", se refiere al incremento del tiempo de latencia entre la toma y el "on", en ocasiones incluso se pueden presentar falla de dosis ("dose-failure" o "no-on"). Otras fluctuaciones son el empeoramiento de inicio de dosis (empeoramiento transitorio al inicio de dosis), el rebote de fin de dosis (exacerbación al final de dosis), bloqueos motores o congelamiento de la marcha tanto en "on" como en "off" ("freezing") que involucra dificultad transitoria para iniciar el movimiento. Por último existe el fenómeno denominado como "yo-yoing" que consiste en obtener un segundo periodo de "on" posterior a una sola dosis de levodopa.

Los mecanismos que quizás se encuentran involucrados son periféricos, inherentes a levodopa y centrales. Los factores periféricos incluyen un vaciamiento gástrico retrasado como consecuencia de la EP y de la activación de dopa-decarboxilasa en la mucosa gástrica que a su vez ocasiona el paso de levodopa a dopamina y estimulación de los receptores dopaminérgicos gástricos. Los mecanismos centrales propuestos incluyen conversión a dopamina por otras células (sero-toninérgicas) las cuales son incapaces de reciclarla resultando en una estimulación pulsátil en lugar de continua. Otras teorías involucran una regulación a la alta de receptores gabaérgicos e hiperactividad de neuronas estriatales, por último, se ha propuesto teorías farmacogenéticas como se menciona posteriormente⁵.

Las discinesias inducidas por levodopa pueden presentarse al poco tiempo (meses) de iniciado el

tratamiento con levodopa aunque habitualmente estas se observan más tardíamente. Se estima que se presentan en el 60% pacientes después de 3 o 4 años de iniciado el manejo con levodopa. La gravedad de las discinesias abarca desde discretas hasta incapacitantes y depende de la edad del paciente y dosis utilizada. El espectro clínico incluye corea, balismo y distonías, afectan con mayor intensidad el lado más afectado por el Parkinson y empeoran en situaciones de estrés emocional.

Las discinesias aparecen por lo general en *píco de dosis* cuando el medicamento alcanza su acción máxima aunque también se pueden presentar a lo largo de todo el *"on"* (discinesia de onda cuadrada). Las discinesias disminuyen al reducir la dosis de la levodopa. Otros tipos menos frecuentes de discinesias incluyen la distonía en *"off"*, y la discinesia difásica (*al inicio y fin de dosis*).

Las discinesias inducidas por levodopa son uno de los factores que limitan el uso del medicamento; sin embargo, también se considera que la aparición de las mismas es el mejor indicador de que se ha alcanzado una dosis óptima^{6,8}.

En un estudio previo en pacientes con EP del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se reportó una prevalencia de fluctuaciones motoras del 33.9% y una incidencia de 43 casos por cada 1,000 personas por año⁹. Una de las limitaciones de dicho estudio fue el hecho de que la muestra en su totalidad provenía de un centro de referencia de tercer nivel. El presente estudio incluye pacientes de diversos centros de segundo y tercer nivel por lo que teóricamente se espera que sea más representativo de la población general con EP. Se encontró una prevalencia de fluctuaciones del 31.6% que de hecho es menor a la reportada en el estudio antes mencionado. Por otra parte, la tasa de incidencia fue mayor; lo anterior refleja que aunque se tuvieron menos casos con fluctuaciones estos se presentaron más tempranamente.

De igual forma se reportó en la población del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía una prevalencia de discinesias de 23.7% y una incidencia de 35 casos por cada 1000 personas/año¹⁰. En el presente estudio la prevalencia de discinesia inducida por levodopa fue de 30.2% y la tasa de incidencia de discinesia inducida por levodopa fue de 42 casos por

cada 1,000 personas por año; en ambos casos mayor que en la población del Instituto Nacional de Neurología.

Los factores de riesgo tanto para discinesias como para fluctuaciones fueron los mismos. En el caso de las fluctuaciones motoras los principales determinantes son el uso de levodopa y la dosis de equivalentes de levodopa. En el caso de las discinesias la edad de inicio de la EP y la dosis de levodopa utilizada.

CONCLUSIÓN

La prevalencia e incidencia de discinesias es menor a lo esperado lo que amerita mayor estudio. Este el primer estudio multicéntrico de EP con un tamaño muestral de esta magnitud efectuado en México.

REFERENCIAS

1. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157: 1015-22.
2. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurol* 2007;30;68:384-6.
3. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution. Multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 2007;69: 2093-104.
4. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor complications and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1756-60.
5. Cabo López I, García Ruiz PJ, Vazquez Fernandez del Pozo S, Sánchez Bernardos V. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Mov Disord* 2010; 25:2735-9.
6. Jenner P. Molecular mechanisms of L-Dopa-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:665-77.
7. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21:677-92.
8. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2008; 23: S570-9.
9. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Yescas P, Alonso-Vilatela E. Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:141-6.
10. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Salmerón-Mercado M, Calleja-Castillo J, Corona T, Yescas P, et al. Incidencia y determinantes de discinesias inducidas por levodopa en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Rev Invest Clin* 2012; en prensa.