

Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México

Mayela Rodríguez-Violante^{1,2}, Alejandra Villar-Velarde^{1,4}, Cristopher Valencia-Ramos^{1,3},
Amin Cervantes-Arriaga^{1,3}

RESUMEN

Objetivos: evaluar características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con enfermedad de Parkinson en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México con la finalidad de dar una aproximación de la situación actual de esta enfermedad en México; así como, analizar la validez externa de los estudios surgidos en esta población. **Material y métodos:** se realizó un estudio analítico de los casos evaluados en la Clínica de Movimientos Anormales en el periodo comprendido de junio del 2007 y julio del 2009. **Resultados:** se revisaron 402 expedientes clínicos de los cuales se obtuvieron 212 sujetos con enfermedad de Parkinson. La edad media fue de 63.1 ± 11.4 años, 93% con enfermedad de leve a moderada, 70% en tratamiento con levodopa, 95% presentó por lo menos un síntoma de disfunción no motora. La edad de inicio fue aproximadamente 3 años menor que en otras series con prevalencia tempranamente en hombres que en mujeres (54.5 vs 59.9 años). **Conclusiones:** con excepción de la edad de inicio de la enfermedad el resto de las características de la población hospitalaria estudiada son semejantes, por lo tanto, comparables a los estudios poblacionales internacionales a pesar de tratarse de población de un hospital de referencia neurológica. Este estudio permite obtener una aproximación a la situación actual en México.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, epidemiología, población hospitalaria, prevalencia.

Clinical and demographic features of Parkinson's disease from a tertiary referral center

ABSTRACT

Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative disorders. Mexico currently lacks reliable epidemiological studies regarding this disease. **Objective:** to describe the prevalence and associations of the demographic, clinical and therapeutic features of Parkinson's disease patients attending to the National Institute of Neurology and Neurosurgery in Mexico City in order to assess external validity. **Patients and methods:** we conducted an analytic cross-sectional study of all cases seen at the Abnormal Movement between June 2007 and July 2009. **Results:** a total of 402 clinical files were reviewed from which 212 corresponded to Parkinson's disease. Mean age was 63.1 ± 11.4 years, 93% had mild to moderate disease, 70% were on levodopa preparations and 95% has at least one non-motor dysfunction symptom. Mean age of disease onset was around 3 years lower compared to other studies with men having an earlier onset (54.5 vs 59.9 years). **Conclusions:** with the only exception of age of disease onset, all other features of our hospital-based population are similar and therefore comparable with international population-based studies. Since actual epidemiologic data of Parkinson's disease in Mexico is still missing this study may provide a broad picture of the current state of the disease in the country.

Key words: epidemiology, hospital-based, Parkinson's disease, prevalence.

La enfermedad de Parkinson (EP); es considerada la segunda patología neurodegenerativa en frecuencia sólo después de la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia o incidencia de la enfermedad; sin embargo, se estima de forma mundial que esta se presenta entre el 1 y 2% de la población mayor de 60 años de edad^{1,2}. De acuerdo al conteo de población y vivienda realizado en 2005; por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el 8.1% de la población en México se encuentra en este grupo de edad, lo que implicaría una prevalencia aproximada de 83,000 y 166,600 personas con EP en México.

La etiología de la EP aún no se conoce, aproximadamente el 90% de los casos se consideran esporádicos o idiopáticos, mientras que el resto tienen un origen genético ligado a alguno de los 13 *loci* identificados hasta la fecha³.

La EP se caracteriza clásicamente por manifestaciones motoras denominadas cardinales (temblor de reposo, bradiciencia, rigidez e inestabilidad postural). Se debe mencionar que a pesar de ser síntomas relativamente conocidos existe entre un 10 a aún 25% de error diagnóstico de EP cuando este no es realizado por un experto en movimientos anormales⁴. Por otra parte, los síntomas no motores son frecuentes presentándose hasta en el 90% de los casos y en particular la hiposmia, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos y síntomas gastrointestinales disautónomicos pueden preceder a las manifestaciones motoras⁵. El resto de síntomas no motores de la EP correlacionan con la edad y severidad de la enfermedad⁶.

El tratamiento de la enfermedad se basa en el uso de medicamentos dopaminérgicos y otros que intervienen en la farmacodinámica y farmacocinética de los mismos⁷. La elección de dicho tratamiento depende de las características clínicas del paciente, pero puede ser afectado por factores externos como disponibilidad de los medicamentos y limitantes económicas en el caso de carecer de seguridad social.

En el presente trabajo se presentan las características clínicas, terapéuticas y demográficas de la población de pacientes con EP que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se trata de un centro de referencia nacional de tercer nivel, el cual proporciona atención principalmente a población que carece de seguridad social y que reside con frecuencia en el centro de México. El conocer las semejanzas y diferencias de esta población en particular con lo descrito en estudios poblacionales es relevante para la validez externa de los resultados de estudios de investigación clínica de los pacientes atendidos en este centro de referencia neurológica. Asimismo, al carecer de estudios poblacionales de EP en México el presente

trabajo permite una aproximación a los aspectos epidemiológicos de esta enfermedad en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron un total de 402 expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa y hospitalización por parte de la Clínica de Movimientos Anormales en el periodo comprendido del 1 de julio de 2007 al 31 de julio del 2009. Se excluyeron a pacientes con diagnóstico de temblor esencial o familiar, distonías, coreas, discinesias tardías por neurolepticos no asociadas a EP; también se excluyeron a pacientes con otros parkinsonismos como atrofia de sistemas múltiples, degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva y demencia por cuerpos de Lewy. Se obtuvieron 226 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido⁸ de los cuales 212 contaban con la información completa para incluirse en el análisis.

Las variables demográficas registradas incluyeron género, edad en años cumplidos, lateralidad, lugar de residencia de acuerdo a las áreas metropolitanas y rurales establecidas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)⁹ y antecedentes heredofamiliares de EP.

Las variables clínicas analizadas incluyeron edad al diagnóstico y/o inicio de los síntomas, duración de la enfermedad, tipo de inicio categorizado de forma dicotómica en tremorígeno o rígido-bradicinético, lateralidad del síntoma inicial, el estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Hoehn y Yahr (HY)¹⁰ y presencia de síntomas no motores de acuerdo al NMSQuest¹¹.

En lo referente al manejo terapéutico se obtuvo la frecuencia de uso de preparaciones con levodopa; así como, el uso de otros agonsitas dopaminérgicos. Por último se registro el uso de otros medicamentos como antidepresivos, ansiolíticos, inductores del sueño y antipsicóticos. Para el tratamiento dopaminérgico se calculó la dosis diaria de equivalentes de levodopa (LEDD)¹².

Para el análisis estadístico se llevó a cabo análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados en términos de datos faltantes y completos. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y

Recibido: 5 octubre 2010. Aceptado: 15 octubre 2011.

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.

²Clínica de Movimientos Anormales. ³Medicina Interna. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. ⁴Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit. ⁵Estudiante de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Correspondencia: Mayela Rodríguez Violante. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. 14269. México D.F. E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

dispersión; para las variables numéricas con distribución normal por prueba de Kilmogorov Smirnov, se calculó media y desviación estándar; mientras que en aquellas con distribución no normal o de tipo ordinal se utilizaron mediana y rangos. En el caso de variables nominales se determinaron porcentajes. Para el análisis bivariado se utilizó prueba de *t* de Student para comparación de medias o su equivalente no paramétrico y prueba de Chi cuadrada para variables nominales y ordinales.

RESULTADOS

Las características clínicas de los 212 pacientes se muestran en la tabla 1. El 59.4% de los sujetos se encontraba en el rango de edad de 56 a 75 años con sólo un 23.6% por debajo de 55 años y un 17% por arriba de los 75 años; la distribución por género y grupo de edad se muestra en la figura 1. El 72% de los casos fue diagnosticado después de los 50 años de edad. La edad media al diagnóstico presento una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) de acuerdo al género siendo menor en hombres (54.5 vs 59.9 años).

Tabla 1. Características principales de la muestra estudiada.

Características	Media $\pm$ desviación estándar
212 pacientes	93 mujeres / 119 hombres
Edad, años cumplidos	63.1 $\pm$ 11.4
Edad al diagnóstico, años	56.9 $\pm$ 11.8
Duración de la enfermedad, años	6.6 $\pm$ 5.2
Estadio de Hoehn & Yahr	2.4 $\pm$ 0.7

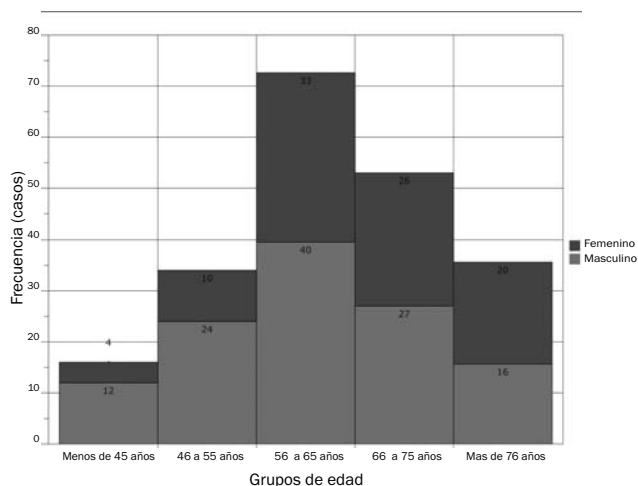


Figura 1. Distribución de los casos de acuerdo a grupo de edad y género.

El 23% de los casos refirió algún antecedente familiar de enfermedad de Parkinson; sin embargo, este sólo pudo ser comprobado en 10 sujetos. El 64% de los pacien-

tes residían en la zona metropolitana del valle de México, el 20% provenía de zonas rurales y los restantes pertenecían a otras zonas metropolitanas del centro del país. No se encontraron ninguna diferencia entre las variables demográficas y clínicas al comparar la residencia en zona urbana con zona rural.

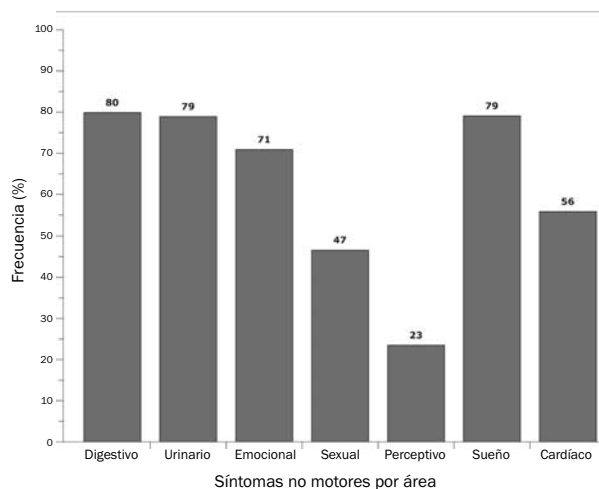


Figura 2. Frecuencia en porcentaje de los síntomas no motores por área.

Manifestaciones clínicas de la EP

En lo referente a las manifestaciones clínicas el 74% inició con temblor mientras que el resto con rigidez-bradicinesia. El 58.4% de los pacientes comenzó con sintomatología en el hemicuerpo derecho. En cuanto a la severidad de enfermedad el 47% presentaba una enfermedad leve (HY 1 a 2), 46% enfermedad moderada (HY 2.5 a 3) y 7% enfermedad severa (HY 4 a 5). Los síntomas no motores fueron reportados en el 95% de los sujetos. Entre los síntomas mas frecuentes se encontro estreñimiento (56%), urgencia urinaria (59%), tristeza (68%) e insomnio (48%). Los síntomas no motores por área se muestran en la figura 2.

Tratamiento de la EP

El 70% ($n=148$) de los sujetos recibían manejo con alguna preparación de levodopa; de estos el 55% ($n=81$) tomaba levodopa como monoterapia mientras que el restante ingería adicionalmente algún agonista dopaminérgico. El 23% ($n=49$) se encontraba en tratamiento solo con un agonista dopaminérgico. El 14% recibía amantadina, el 11% inhibidores de la MAO, el 5% inhibidores de la COMT y el 24% anticolinérgicos. La dosis media de equivalentes de levodopa diarios fueron 615.1 $\pm$ 404.6 mg. Las dosis medias de los distintos antiparkinsonianos se muestran en la tabla 2.

Las complicaciones motoras del tratamiento antiparkinsoniano sólo se tuvieron disponibles para 89 de los pacientes (58 recibiendo levodopa). El 51% presentaba alguna fluctuación motora y 21% discinesias.

Tabla 2. Características principales de la muestra estudiada.

Medicamento	Media $\pm$ DE (mg/día)	Rango (mínimo-máximo)
Levodopa (n=148)	605 $\pm$ 325,6	1 525 (100 – 1 625)
Pramipexol (n=110)	1,5 $\pm$ 1,1	4,25 (0,75 – 5)
Amantadina (n=29)	244 $\pm$ 75	300 (100 - 400)
Biperideno (n=52)	3,4 $\pm$ 2	7 (1 – 8)
Entacapone (n=11)	445,5 $\pm$ 258,3	600 (200 – 800)
Rasagilina (n=14)/Selegina (n=13)	1/7 $\pm$ 3,5	1/9 (1 – 10)
LEDD	615,1 $\pm$ 404,6	1 900,5 (44,5 – 1 945)

DE: Desviación estándar

En lo referente a otros medicamentos el 4% recibía algún neuroléptico (clozapina o quetiapina), 22.6% un antidepresivo (tricíclicos o inhibidores de la recaptura de serotonina) y 18.3 tomaba benzodiazepinas.

En la figura 3 se muestra la distribución de la frecuencia de uso de levodopa, agonistas dopaminérgicos y levodopa en conjunto con un agonista dopaminérgico.

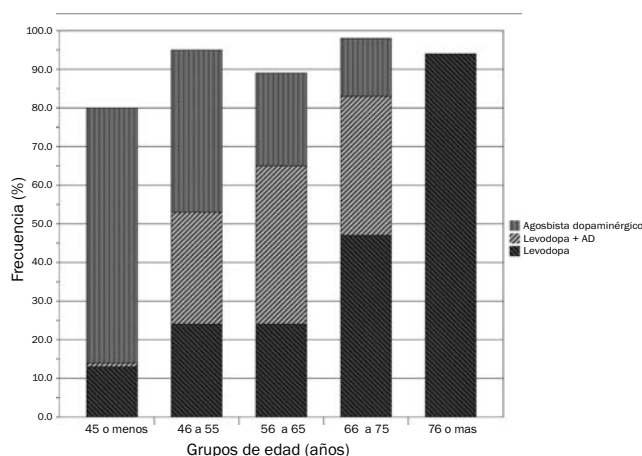


Figura 3. Frecuencia de uso en porcentaje de levodopa, agonistas dopaminérgicos (AD) y la combinación de ambos de acuerdo al grupo de edad.

DISCUSIÓN

Los estudios basados en población hospitalaria son susceptibles al denominado sesgo de referencia el cual puede conducir a asociaciones erróneas como consecuencia de características sociodemográficas distintas. En el caso particular de estudios de EP; se sabe que los pacientes referidos a un hospital de tercer nivel tienden a ser más jóvenes, de género masculino y ser usuarios frecuentes de clínicas de atención primaria¹³; en esta serie la edad media al diagnóstico fue de 57 años mientras que lo publicado en la mayor parte de los estudios poblaciones internacionales esta se sitúa entre los 60 y 65 años de edad¹⁴. Por otra parte,

estos mismos estudios han reportado un inicio discretamente más temprano en hombres que en mujeres, en la serie aquí presentada la edad media de inicio para mujeres fue estadísticamente mayor que en hombres lo que también sugiere un sesgo de referencia. La tasa hombres/mujeres fue de 1.3 la cual es consistente con otras series.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad al ser atendidos por primera vez en este Instituto fue de 6.6 $\pm$ 5.2 años, siendo menor en los casos de pacientes jóvenes. Lo anterior refleja de forma indirecta el tiempo de referencia de estos pacientes a un centro especializado. Cabe mencionar que en su mayoría los pacientes fueron referidos de unidades de primer nivel donde la atención es proporcionada por médicos generales o familiares. La severidad de la enfermedad en el 93% de los casos fue de leve a moderada con una mediana de Hoehn y Yahr en *on* de 2.5 lo que es comparable a lo reportado en la literatura internacional y pudiera estar en relación a un control adecuado de la enfermedad.

En lo referente al tratamiento se ha estimado que el 80% de los pacientes con EP reciben levodopa, mientras que el 75% recibe agonistas dopaminérgicos ya sea en mono o politerapia¹⁵; en la serie aquí presentada la levodopa era utilizada por el 70% de los sujetos pero sólo el 57% utilizaba un agonista dopaminérgico (pramipexol o bromocriptina). Se ha reportado que el tratamiento inicial de los pacientes con EP es indicado por un neurólogo sólo en la tercera parte de los casos y que los especialistas en movimientos anormales tienden a utilizar, con mayor frecuencia agonistas dopaminérgicos con base a los resultados de ensayos clínicos recientes¹⁶, por lo que es muy probable que la baja frecuencia en el uso de agonistas dopaminérgicos en nuestra población se deba a que la atención y tratamiento inicial fueron indicados por un médico general. Asimismo, otro factor de gran importancia radica en el hecho de que estos pacientes carecen de seguridad social lo que implica que ellos mismos deben adquirir los medicamentos.

Las complicaciones motoras secundarias al tratamiento con levodopa, se encontraron en aproximadamente el 51%, mientras que la prevalencia reportada a nivel mundial es alrededor del 57%. Cabe mencionar que la prevalencia de las fluctuaciones motoras se relaciona de forma directa con los años de tratamiento¹⁷, esta información no se tuvo disponible para la totalidad de la población estudiada pero el uso de levodopa si fue menor lo que podría explicar esta diferencia.

Los síntomas no motores se presentaron prácticamente en la totalidad de la muestra y sus frecuencias fueron similares a las descritas en otras poblaciones¹⁸. Es de destacar la alta frecuencia de síntomas depresivos en la muestra (68%) y el hecho de que sólo el 23% de ellos recibía tratamiento. A pesar que la incidencia en el uso de

antidepresivos coincide con otros estudios¹⁹ se debe enfatizar la búsqueda intencionada de depresión en los pacientes con EP a través de instrumentos validados como la escala de depresión de Montgomery-Asberg, Beck o Hamilton²⁰.

CONCLUSIÓN

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en este centro de referencia son comparables a aquellas de otros estudios poblacionales internacionales a excepción de la edad de inicio la cuál es discretamente menor. Lo anterior es relevante para la interpretación de estudios futuros realizados en esta población hospitalaria.

Por otra parte, debido a la falta de información epidemiológica de la enfermedad de Parkinson en México este estudio permite una aproximación a la situación de la misma.

REFERENCIAS

- Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease Part 1. Pathophysiology, symptoms, burden and assessment. *Am J Manag Care* 2008; 14 (Suppl 2):S40-8.
- De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Baldereschi. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000;54:S21-3.
- Belin AC, Westerlund M. Parkinson's disease: a genetic perspective. *FEBS J* 2008; 275:1377-83.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1497-9.
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord* 2007; 23: 101-6.
- Gulati A, Forbes A, Stegie F, Kelly L, Clough C, Chaudhuri KR. A clinical observational study of the pattern and occurrence of non-motor symptoms in Parkinson's disease ranging from early to advanced disease. *Mov Disord* 2004; 19(suppl9):S406.
- Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:743-57.
- 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.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Delimitación de las zonas metropolitanas de México 2005. INEGI. México, 2007.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-42.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest Study. *Mov Disord* 2006; 7: 916-23.
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex)* 2009;14:116-9.
- Rybicki BA, Johnson CC, Gorell JM. Demographic differences in referral rates to neurologists of patients with suspected Parkinson's disease: Implications for Case-Control Study design. *Neuroepidemiology* 1995; 14:72-81.
- Twelves D, Perkins KS, Co unsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:19-31.
- Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter european study. *Mov Disord* 2009; 24:826-32.
- SwarzTrauber K, Koudelka C, Brodsky MA. Initial pharmacotherapy in a population of veterans with Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66:1425-6.
- Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 200; 21:677-92.
- Merello M. Non-motor disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2008; 47(5):261-70.
- Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 1997; 49:1168-70.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077-92.