

Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK

Amin Cervantes-Arriaga¹, Mayela Rodríguez-Violante^{1*}, Minerva López-Ruiz², Ingrid Estrada-Bellmann³, Carlos Zuñiga-Ramírez⁴, Elisa Otero-Cerdeira⁵, Azyadeh Camacho-Ordoñez¹, Paulina González-Latapi¹, Hugo Morales-Briceño¹ y Daniel Martínez-Ramírez¹

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.; ²Hospital General de México, México, D.F.; ³Hospital Universitario «José E. González», Monterrey, N.L.; ⁴Hospital Civil, Guadalajara, Jal.; ⁵Hospital Español, México, D.F.

Resumen

Introducción: El Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) es un estudio anidado en una cohorte multicéntrica que permitirá conocer los determinantes motores, no motores y genéticos de la enfermedad de Parkinson (EP) en la población mexicana. **Material y métodos:** Hasta la fecha se cuenta con el registro de 1,083 sujetos. Se presenta la información demográfica y clínica de la muestra actual, así como su comparación con la literatura internacional.

Resultados: Se incluyeron 607 hombres y 476 mujeres con EP. La edad media de los pacientes fue de 64.7 ± 12.9 años. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2.4 ± 2.6 años. El 34% de los sujetos solo contaba con educación primaria. El 54.4% de los sujetos se encontraba en tratamiento con agonista dopaminérgico. **Conclusión:** Los sujetos con EP incorporados al ReMePARK son comparables a otros registros internacionales con la excepción de los años de educación formal, el retraso en el tiempo de diagnóstico y la utilización de agonistas dopaminérgicos. La caracterización de los pacientes mexicanos con EP permitirá definir líneas de investigación, así como optimizar el diagnóstico y manejo de esta enfermedad en nuestro país. Finalmente se presentan las perspectivas a futuro del registro.

PALABRAS CLAVE: EP. México. Registro.

Abstract

Introduction: The Mexican Registry of Parkinson's disease (ReMePARK) is nested within a multicentric cohort aimed to describe motor, non-motor, and genetic determinants of Parkinson's disease in Mexican patients. **Material and methods:** To date, clinical and demographic data from 1,083 subjects has been obtained. Here we present the demographic and clinical data of the current sample along with its comparison with international reports. **Results:** A total of 607 male and 476 female subjects with Parkinson's disease were included. The mean age of the patients was 64.7 ± 12.9 years. The time from onset of symptoms to diagnosis was 2.4 ± 2.6 years. About 34% of subjects had only elementary education. Of the subjects, 54.4% were under treatment with dopamine agonists. **Conclusion:** Subjects with Parkinson's disease incorporated into ReMePARK are comparable with other international registries, with the exception of the years of formal education, time to diagnosis, and the use of dopamine agonists. The characterization of the Mexican population with Parkinson's disease will improve diagnosis and therapeutic management as well as define research efforts in this area. Finally, registry future directions are presented. (Gac Med Mex. 2013;149:497-501)

Corresponding autor: Mayela Rodríguez-Violante, mrodriguez@innn.edu.mx

KEY WORDS: Parkinson's disease. Mexico. Registry.

Correspondencia:

*Mayela Rodríguez-Violante
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Esta investigación ha sido financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), fondo sectorial 182133.

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Fecha de recepción: 21-03-2013

Fecha de aceptación: 07-09-2013

Introducción

La EP afecta actualmente a 4.1-4.6 millones de personas mayores de 50 años, y se ha estimado que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conducirá a un problema de salud pública¹. Hasta la fecha en México no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la EP. Tampoco existen estudios de carácter multicéntrico y con tamaño muestral suficientes para elaborar un perfil demográfico y clínico de los sujetos con EP en el país. La evidencia actual sugiere una heterogeneidad clínica en poblaciones con EP de distintos países, por lo que es factible que los pacientes mexicanos con EP se comporten de forma diferente tanto desde el punto de vista fenotípico (motor y no motor) como genotípico^{2,3}. A todo ello se deben sumar las diferencias socioculturales y económicas propias del país. El objetivo del registro es determinar las características generales de edad, género y duración de la EP en la población mexicana de distintos centros hospitalarios, los fenotipos de síntomas motores predominantes en la población mexicana y los esquemas de terapia de reemplazo dopamínérgicos utilizados con mayor frecuencia en la población mexicana. La creación de un registro nacional de la EP permite obtener información con potencial para impactar en la generación tanto de conocimiento como de estrategias específicas de salud.

Material y métodos

El ReMePARK forma parte de un estudio de cohorte multicéntrica diseñado para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos de la EP en la población mexicana⁴. El ReMePARK tiene un carácter nacional, multicéntrico, observacional y prospectivo en el cual se recolecta, en un formato de reporte de caso estandarizado, la información demográfica y clínica de sujetos con EP atendidos en diversos centros hospitalarios de segundo y tercer nivel de México (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Hospital Universitario de Monterrey y Hospital Civil de Guadalajara).

Los criterios de inclusión utilizados son sujetos con diagnóstico de EP mediante los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido⁵ de cualquier género, edad

y estadio de la enfermedad. Los investigadores identifican a los sujetos en la práctica clínica o en bases de datos preexistentes y obtienen el consentimiento informado para la inclusión.

El formato de reporte de caso fue desarrollado en base a estudios previos realizados por el grupo de investigación⁶⁻⁸. La información sociodemográfica recolectada incluye género, fecha de nacimiento, lateralidad o dominancia, antecedentes familiares de Parkinson y de temblor, escolaridad medida en años de educación formal completos, lugar de origen y lugar de residencia. En cuanto a la información propia de la EP, se interroga y corrobora en el expediente lo siguiente: edad de inicio de los síntomas motores, síntoma inicial predominante (temblor, rigidez-bradicinesia o inestabilidad postural o de la marcha), asimetría de los síntomas motores, fecha de diagnóstico de EP y tratamiento actual, incluyendo dosis y complicaciones derivadas del tratamiento (discinesias inducidas por levodopa y fluctuaciones motoras). El único instrumento clínimétrico aplicado para fines del registro es la escala de estadios de Hoehn y Yahr (HY)⁹, la cual es aplicada por un neurólogo especializado en movimientos anormales o, en su defecto, por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de Neurología y con experiencia reconocida en la atención de pacientes con EP.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Investigación y Bioética y actualmente es financiado por el CONACyT.

Análisis estadístico

Análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados incluyendo datos faltantes (se considerará como aceptable un porcentaje inferior al 5%). Se realiza estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se realiza la prueba de normalidad (Kil'mogorov Smirnov) para determinar la distribución de las variables numéricas. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de t o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney), según correspondiera. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrada. Se consideró un $p < 0.005$ como significancia estadística. Se utilizó el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) en su versión 17.

Tabla 1. Comparación de la frecuencia y dosis diaria en miligramos de los distintos fármacos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución

Medicamento		EP temprana (≤ 5 años) n = 389	EP avanzada (> 5 años) n = 694	p
Levodopa	n (%)	219 (56.3%)	613 (88.3%)	< 0.001*
	Dosis en mg	504.1 ± 274	659 ± 323.6	< 0.001*
Entacapone	n (%)	12 (0.3%)	30 (4.3%)	0.312
	Dosis en mg	250 ± 308.9	466 ± 298.7	0.042*
Pramipexol	n (%)	206 (52.9%)	295 (42.5%)	0.001*
	Dosis en mg	1.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.286
Rotigotina	n (%)	43 (11%)	45 (6.5%)	0.011*
	Dosis en mg	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.6	0.703
Selegilina	n (%)	15 (3.9%)	69 (9.9%)	< 0.001*
	Dosis en mg	10	10	> 0.99
Rasagilina	n (%)	49 (12.6%)	63 (9.1%)	0.085
	Dosis en mg	1	1	> 0.99
Amantadina	n (%)	24 (6.2%)	160 (23%)	< 0.001*
	Dosis en mg	59.1 ± 109.8	170.2 ± 152.6	0.001*

*Estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012 se incluyeron un total de 1,081 sujetos con EP, 607 (56%) hombres y 476 (44%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de 64.7 ± 12.9 años.

El 7.4% no concluyó la educación primaria, mientras que en el otro extremo el 25.6% de los sujetos contaba con grado universitario. No obstante, la mayor parte de los sujetos solo completaron la educación primaria (34%). Los años de escolaridad de los pacientes fueron 8.9 ± 4.9 años.

La edad de inicio de los síntomas motores fue de 56.7 ± 13.4 años, mientras que la edad en el momento de establecer el diagnóstico fue de 59 ± 13 años, es decir, existió un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 2.4 ± 2.6 años. El 89% de los sujetos fueron catalogados como EP de inicio tardío (≥ 40 años), el 10.3% correspondieron a EP de inicio temprano (21-39 años) y el restante, a EP juvenil (≤ 20 años). El síntoma motor predominante al inicio de la enfermedad fue temblor, en el 65.5% de los sujetos, seguido de rigidez-bradicinesia, en el 30%.

El estadio de HY en el momento del registro fue de 2.4 ± 0.9 . El 59.5% de la muestra se encontraba en un estadio leve de la enfermedad (HY I-II), mientras

que el 28% en un estadio moderado (HY III). Solo un 12.5% de los sujetos fue catalogado como estadio grave (HY IV-V).

En lo que se refiere al uso de medicamentos antiparkinsonianos, el 76.8% de los pacientes recibía alguna formulación con levodopa (levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa/entacapona); el 54.4% de los sujetos se encontraba en tratamiento con algún agonista dopamínérgico (pramipexol o rotigotina); mientras que el 18.1% recibían manejo con algún inhibidor de la monoaminoxidasa (selegilina o rasagilina). En la tabla 1 se muestran la frecuencia de utilización y dosis diaria de los medicamentos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución. La levodopa y la amantadina se utilizaron más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada, mientras que pramipexol fue más utilizado en la EP temprana.

Discusión

La distribución por género, con discreto predominio del masculino, es similar a la reportada internacionalmente. El estudio longitudinal en EP o Estudio Longitudinal en Enfermedad de Parkinson (ELEP) (n = 357) en España reportó un predominio

del género masculino (54%). La edad media reportada en ese mismo estudio fue de 66.2 ± 11.2 años lo cual también es comparable con nuestra población¹⁰.

El tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas motores en nuestra población fue prácticamente de 30 meses; un estudio reciente en 1,050 sujetos con EP en España reporta un retraso en el diagnóstico de 13.8 ± 12.9 meses¹¹.

En lo que se refiere al uso de medicamentos, el ELEP reporta que el 75% de sus participantes recibía tratamiento con levodopa, mientras que el 68% estaba en tratamiento con algún agonista dopaminérgico. Por otra parte, los 344 sujetos de la cohorte holandesa PROPARK (*PROfiling PARKinson's disease*) recibían levodopa (65%) y un agonista dopaminérgico (68%)¹². En la población mexicana el uso de levodopa fue discretamente superior; sin embargo, la frecuencia de utilización de agonistas dopaminérgicos fue notoriamente menor. Esto podría ser consecuencia de restricciones económicas, por el mayor costo de estos medicamentos; no obstante, se debe destacar que el uso de inhibidores de la monoaminoxidasa sí es equiparable a otros estudios internacionales (18.5 vs 19.1%) a pesar de tener un costo similar a los agonistas dopaminérgicos⁶. En cuanto a la utilización de medicamentos antiparkinsonianos de acuerdo con el tiempo de evolución, destaca el uso de levodopa y amantadina en pacientes con enfermedad avanzada, lo cual es esperable debido a la propia historia natural de la EP que requiere el uso de levodopa conforme progresá. La utilización de dosis mayores de levodopa conlleva una mayor incidencia de discinesias, que se manejan habitualmente con amantadina, lo cual explica su mayor uso en este grupo de pacientes. Por otra parte, el pramipexol y la rotigotina son utilizados con mayor frecuencia en etapas tempranas; esto es consistente con las guías de práctica clínica. Finalmente, en el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (selegilina y rasagilina), destaca un mayor uso de la selegilina en etapas avanzadas en comparación con la rasagilina, que es un medicamento de incorporación más reciente al arsenal terapéutico, lo cual podría explicar este fenómeno.

Por otra parte, en nuestro registro los años de escolaridad de los pacientes (8.9 ± 4.9 años) son menores a lo publicado en estudios realizados en Europa (11.2 ± 3 años)¹³ y EE.UU. (14.5 ± 1 años)¹⁴.

En base a los datos presentados previamente resulta claro que existen dos aspectos, adicionales a

la educación, que difieren de forma notoria de lo publicado en la literatura. El primero es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas motores hasta el diagnóstico; en este punto se plantea analizar los factores clínicos (tipo de síntoma motor inicial) y los demográficos (escolaridad, lugar de residencia, edad y género) que potencialmente pudieran relacionarse con el retraso diagnóstico.

El segundo punto es la elección del tratamiento de reemplazo dopaminérgico, en particular el uso de agonistas dopaminérgicos. Se buscará determinar si la causa es inherente al paciente (limitación económica), al neurólogo tratante (falta de prescripción) o bien al medicamento (falta de tolerancia).

Finalmente, se requiere incluir en el registro a sujetos provenientes de población abierta no hospitalaria. Una de las limitaciones de incluir solo a sujetos atendidos en centros de segundo y tercer nivel es la generación de un sesgo de referencia, que queda de manifiesto en la sobrerepresentación de sujetos en estadios II y III de la EP en relación con estadios iniciales y tardíos de la misma (HY I y IV-V, respectivamente). Sin embargo, debe destacarse la alta tasa de error diagnóstico de la EP cuando este no es realizado por un especialista¹⁵. Actualmente se ha iniciado la incorporación de centros de referencia de los sistemas de seguridad social; esto es relevante ya que probablemente existan algunas diferencias en comparación con la población no derechohabiente incluida hasta la fecha.

En conclusión, la población de sujetos con EP atendidos en los centros hospitalarios participantes en el ReMePARK es comparable a otros registros internacionales, con la excepción de los años de educación formal, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico, y la utilización de agonistas dopaminérgicos.

Financiamiento

Estudio financiado a través del fondo sectorial 182133 del CONACyT.

Bibliografía

- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68:384-6.
- Wright Willis A, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA. Geographic and ethnic variation in Parkinson's disease: a population-based study of US medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*. 2010; 34:143-51.
- Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson's disease genetic loci. *Neurology*. 2012;79:659-67.

4. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Zuñiga-Ramírez C, et al. Protocolo de estudio para una cohorte multicéntrica de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos sobre la progresión. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2012;17:159-64.
5. 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.
6. Rodríguez-Violante M, Ramírez-Valadez C, Mathieu Betancour R, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Características clínicas y fenotipo motor de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson de tres centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neurol*. 2011;12:288.
7. Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Cervantes-Arriaga A, Morales-Briceño H. Estudio piloto de la implementación de la escala corta de evaluación de la enfermedad de Parkinson (SPES/SCOPA) en pacientes de dos centros de referencia de la Ciudad de México. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12:386.
8. Rodríguez-Violante M, López-Ruiz Minerva, Estrada-Bellmann I, Cervantes-Arriaga A. Implementación de una evaluación corta estandarizada de la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci*. 2012;13:183-6.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
10. ELEP group. A longitudinal study of patients with Parkinson's disease (ELEP): aims and methodology. *Rev Neurol*. 2006;42:360-5.
11. Martínez-Martín P, Hernández B, Ricart J. Factores determinantes del inicio de tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes españoles con enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2013. [Epub ahead of print]
12. Van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:51-8.
13. Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Mov Disord*. 2013;28:183-9.
14. Steenland K, MacNeil J, Seals R, Levey A. Factors affecting survival of patients with neurodegenerative disease. *Neuroepidemiology*. 2010;35:28-35.
15. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000;57:369-72.