



Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson

Silvia García,* Sergio Sauri Suárez,** Erika Meza Dávalo,*** Juan Lucino Castillo****

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo, progresivo y sin tratamiento curativo hasta el momento. En esta investigación se hace una revisión sobre lo más relevante de los aspectos histórico y epidemiológico de la enfermedad, sobre todo en los factores de riesgo y protectores reconocidos. Se consultaron las bases de datos MedLine y PubMed, desde enero de 1970 hasta julio de 2007, los criterios: *Parkinson disease, PD, parkinsonism, epidemiology, cohort study, prevalence, incidence, risk factors, pesticide, diet, coffee, smoking, alcohol, inflammation, susceptibility genes, mortality, dementia y prognosis*, se eligieron las publicaciones metodológicamente más sólidas y en especial metanálisis, además los aspectos históricos se consultaron en el buscador Google. Se encontró suficiente e importante información para lograr los objetivos de esta publicación.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, aspectos históricos, epidemiología, factores de riesgo.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative and progressive disease that at this moment has no curative treatment. We reviewed, from January 1970 to July 2007, these items: "Parkinson's disease", "PD", "parkinsonism", "epidemiology", "cohort study", "prevalence", "incidence", "risk factors", "pesticide", "diet", "coffee", "smoking", "alcohol", "inflammation", "susceptibility genes", "mortality", "dementia", and "prognosis" in MedLine and PubMed data bases. It was chosen solid methodological papers, specially meta-analyses, and Google search was used for historical aspect of Parkinson's disease. Important and enough information to get the objectives of this paper was found.

Key words: Parkinson's disease, historical aspects, epidemiology, risk factors.

Desde los primeros decenios posteriores al final de la segunda Guerra Mundial se advirtió una contundente transformación epidemiológica en las naciones industrializadas, lo que a finales del siglo XX se extendió a los países en vías de desarrollo. Este cambio se debió al abatimiento de las causas de muerte que aquejaron a la humanidad entre finales del siglo XIX y principios del XX, fundamentalmente procesos infecciosos y contagiosos, y fallecimientos por lesiones de combate

en las guerras, con ello aumentó la esperanza de vida y emergieron problemas de salud hasta entonces poco comunes, denominados crónico-degenerativos, y que en los albores del nuevo milenio representan el principal reto para los sistemas de salud del mundo, entre ellos la enfermedad de Parkinson.

Los primeros bosquejos de su descripción los hizo el célebre médico y escritor griego Galeno, en el siglo II dC; Sylvius de le Boe, en el siglo XVII, realizó varios estudios de los diferentes temblores y distinguió dos tipos: uno que aparecía en reposo (*tremor coactus*) y otro cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (*motus tremulous*). François Boissier de Sauvages, un siglo después, añadió que los temblores de reposo, a los que llamó *palpitaciones*, desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento.

La primera descripción formal de esta enfermedad la realizó el médico londinense James Parkinson (figura 1) en 1817, cuando no representaba mayor problema epidemiológico, quien la detalló y denominó *Parálisis agitante*. En ese momento no vislumbró la trascen-

* Neuróloga, Coordinadora de investigación.

** Servicio de neurología.

*** Neuropsicóloga.

**** Residente del Curso de postgrado en neurocirugía ISSSTE/UNAM.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Silvia García. Departamento de neurocirugía. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Coyoacán y Félix Cuevas, colonia Del Valle, CP 03229, México, DF.
Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx



Figura 1. James Parkinson nació el 11 de abril de 1755 en Londres, Inglaterra, falleció el 21 de diciembre de 1824.

dencia de su publicación, de hecho, en el prólogo de su ensayo reconocía que publicaba sólo “sugerencias precipitadas” y que había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva, y también aceptaba que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos. Aunque su descripción fue incompleta, su mérito fue relacionar una serie de síntomas aislados con una sola enfermedad.

Jean-Martin Charcot (figura 2), padre de la neurología clínica, fue quien a finales del siglo XIX denominó a la “parálisis agitante” enfermedad de Parkinson, en honor de quien primero la describió. En 1919, Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la *sustancia nigra*. Carlsson y Hornykiewicz, a finales del decenio de 1950, descubrieron que en el cerebro de los enfermos con este padecimiento había poca dopamina, lo que dio el sustento para la búsqueda de un tratamiento farmacológico, que fue realidad en 1961.

Ni Galeno, ni Parkinson o Charcot podían prever que a principios del siglo XXI este padecimiento fuera tan importante en los programas de salud pública de hoy.

La expectativa de vida se incrementó de manera importante en los últimos cien años, quienes nacieron

en los últimos dos decenios tienen la posibilidad de vivir entre 40 y 50 años más que quienes nacieron un siglo antes. Esto plantea un panorama de salud completamente distinto y una distribución poblacional etaria también diferente; las personas mayores de 40 años son más numerosas y, aunque disminuyen cada decenio después de los 60 años, son mucho más que antaño. Se abre un horizonte epidemiológico nuevo, las enfermedades cardiovasculares, degenerativas y el cáncer tomaron gran importancia, pues además de modificarse su frecuencia, suelen ser incurables y de larga evolución, lo que ocasiona mayor número de casos que, traducidos en costos, se transforman en grandes erogaciones para los diferentes sistemas de salud. Este es el escenario de la enfermedad de Parkinson, padecimiento de personas mayores que gracias a los progresos de la medicina logran vivir por más tiempo.

La importancia económica de este padecimiento es contundente, el gasto en Estados Unidos oscila



Figura 2. Jean Martin Charcot (1825-1893). Célebre neurólogo francés, conocido por sus experimentos públicos sobre el hipnotismo para tratar los ataques de histeria.

entre 7.1 y 24.5 millardos de dólares anuales, y la erogación implica tanto a gastos directos (servicio médico, fármacos, programas de rehabilitación, etc.) como a indirectos (básicamente disminución en la productividad).¹ En México no se conoce con certeza cuánto se invierte en este padecimiento; sin embargo, se puede inferir que, guardadas las proporciones, el desembolso es equivalente.

El propósito de este trabajo fue analizar la frecuencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, los factores que influyen su historia natural, de riesgo y protectores, y la morbilidad y mortalidad asociadas.

INCIDENCIA

Se calcula que los casos nuevos de enfermedad de Parkinson en una población determinada pueden subestimarse por falta de pericia diagnóstica de los profesionales de la salud.²

El diagnóstico definitivo del padecimiento se establece mediante estudio histopatológico, y como no se cuenta con un marcador bioquímico accesible ni un cambio estructural o funcional que pueda advertirse de manera inequívoca con los diferentes métodos hoy disponibles (un patrón de referencia), por el momento esta responsabilidad le corresponde al cuadro clínico;³ lo cual plantea un problema al diagnóstico *in vivo*: el estudio de Huges y su equipo encontró un error del 24% entre el diagnóstico clínico y los estudios anatomopatológicos, algo ya identificado por Rajput en un estudio previo,^{3,4} y que generó gran inquietud en la comunidad neurológica.

La enfermedad de Parkinson afecta a todos los grupos étnicos y a uno y otro sexo, con ligera predi-

lección por los varones. La incidencia es menor entre individuos de raza negra de Asia y África, en comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es claramente mayor. Si se compara la incidencia entre las personas de raza negra que residen en África y las de América, es menor en las primeras.⁵

Bower y colaboradores realizaron una investigación en la comunidad de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos,⁶ en la que se estimaron los nuevos casos a lo largo de 15 años, y encontraron una incidencia de 10.8/100,000 personas por año y frecuencia mayor entre hombres que en mujeres.

Kuopio y su equipo,⁷ en un estudio efectuado en el sur de Finlandia, observaron una incidencia de 17.2/100,000 para la población general.

El 95% de los casos, el grueso de estos enfermos, son pacientes de más de 60 años,⁸ lo cual es de gran interés para los estudiosos del tema, pues se trata de una variante esporádica de la enfermedad en la que no se ha demostrado vínculo familiar, por lo que se han propuesto diferentes teorías sobre el efecto determinante de los factores ambientales en su génesis.

Como su causa es incierta (no existe marcador biológico disponible para su diagnóstico y comparte datos clínicos con muchos padecimientos, algunos que incluso suelen imitarla) existen limitaciones para estimar correctamente sus casos nuevos.

No obstante hay consideraciones epidemiológicas con base en los estudios que estiman su incidencia (como grupos de edad, tipo de población, etc.), estas variables han impactado en los resultados de diversas series. En el cuadro 1 se sintetizan algunos estudios en los que diferentes autores en distintas poblaciones estimaron la incidencia de la enfermedad de Parkinson.

Cuadro 1. Estimación de la incidencia de enfermedad de Parkinson (EP) en diferentes estudios

Autor	Año	País	Población estudiada	Casos de EP	Índice (IC 95%)
Rajput y col. ⁹	1984	EUA (Rochester)	53,885	138	1.6 (1.3-1.9)
Wang y col. ¹⁰	1991	China	3'869,162	566	0.9 (0.6-1.4)
Mayeu y col. ¹¹	1988	EUA (Manhattan)	213,000	83	1.6 (1.3-2.1)
Baldereschi y col. ¹²	2000	Italia	4,341	42	2.1 (1.1-4.1)
Chen y col. ¹³	2001	Taiwan	11,411	37	1.1 (0.5-2.7)
Benito-Leon y col. ¹⁴	2004	España	5,160	30	2.6 (1.2-5.4)
de Lau y col. ¹⁵	2004	Holanda (Rotterdam)	6,566	67	1.5 (1.0-2.5)

PREVALENCIA

Hay elementos que influyen de manera decisiva en la determinación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson: en tanto que padecimiento crónico con duración de varios años, los casos nuevos se suman a los ya diagnosticados; dado que su tasa de mortalidad ha disminuido, en especial debido a los progresos terapéuticos, incide directamente en el total de casos en un momento determinado. Como la expectativa de vida general ha aumentado notoriamente, este conjunto de padecimientos puede aparecer en los grupos de individuos de mayor edad y, por último, el subdiagnóstico, como se apuntó al inicio, puede alcanzar hasta 50%.

Otros padecimientos neurodegenerativos que imitan fácilmente a la enfermedad de Parkinson, y que confunden sobre todo a clínicos poco diestros en el tema, son pobremente estudiados desde el punto de vista epidemiológico:^{16,17} por ejemplo, la atrofia de sistemas múltiples y la parálisis supranuclear progresiva (Still Richardson Olwesky), cuya prevalencia es de 3 a 5 por 100,000 habitantes, podrían añadirse incorrectamente al Parkinson.¹⁸

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la población general se estima en 0.3%, aunque entre personas con 65 a 90 años se incrementa exponencialmente hasta 3%.¹⁹

En 1999, Errea y colaboradores publicaron un estudio que llama la atención porque la prevalencia en la población de la provincia de Aragón, España, fue 2.5 veces menor que la estimada en una encuesta europea, la explicación para este hallazgo no es clara.²⁰

Sólo 10% de todos los pacientes con la enfermedad la manifiestan antes de los 40 años, esta variedad tiene características peculiares y quizá lo más relevante es que es una forma familiar del padecimiento, lo que plantea aristas genéticas y epidemiológicas distintas.

HISTORIA NATURAL Y MORTALIDAD

Historia natural

Hasta antes de introducir la levodopa al tratamiento de la enfermedad de Parkinson se podía observar, de manera muy clara, la forma en que este padecimiento

evolucionaba, pero el advenimiento del tratamiento sintomático eficaz modificó su historia natural en dos aspectos: la calidad de vida de los enfermos y los efectos indeseables de los medicamentos por el tiempo de administración (fenómeno *on-of*, *wearing off*, etc.).²¹

Hasta hoy se cataloga, como antaño, como un proceso neurodegenerativo, irreversible y progresivo, y ningún tratamiento ha modificado estos preceptos. Sin duda la supervivencia ha aumentado, pero sólo por la mejoría en las actividades motoras y el control apropiado de las complicaciones inherentes a este grupo de enfermedades.

Habitualmente comienza con temblor episódico unilateral en la mano, que tiende a ser constante en pocos meses; luego se agrega lentitud y rigidez del lado afectado, fallas para escribir y realizar de manera eficiente tareas motoras cotidianas, y a menudo en esta etapa se arrastra ligeramente el pie del lado afectado. En un lapso que varía de meses a pocos años, las fallas se perciben del lado opuesto del cuerpo, casi siempre con menor gravedad que en el lado inicial, condición que suele conservarse.

En tres años se advierten alteraciones de la marcha, los pasos se vuelven cortos y los miembros inferiores pueden congelarse; poco después la voz disminuye de volumen y se torna algo áspera, en este periodo los pacientes experimentan falla para transitar a través de puertas, por lugares angostos y espacios pequeños; a los cinco años, en promedio, hay caídas y la marcha es típicamente propulsiva; alrededor de los siete años las caídas son frecuentes y representan un grave problema tanto por ellas en sí como por sus lesiones potenciales derivadas.

No es raro que en algunos pacientes los síntomas conserven cierta estabilidad durante largos periodos.

En 10 a 15 años el enfermo con Parkinson suele requerir asistencia para la mayor parte de sus actividades diarias, de tal manera que al final de la enfermedad el paciente es totalmente dependiente y en 30% hay demencia (figura 3).¹

Mortalidad

Los datos sobre la tasa de mortalidad por enfermedad de Parkinson son discordantes. Los reportes de Clare²² y Hely y colaboradores²³ (índice de mortalidad

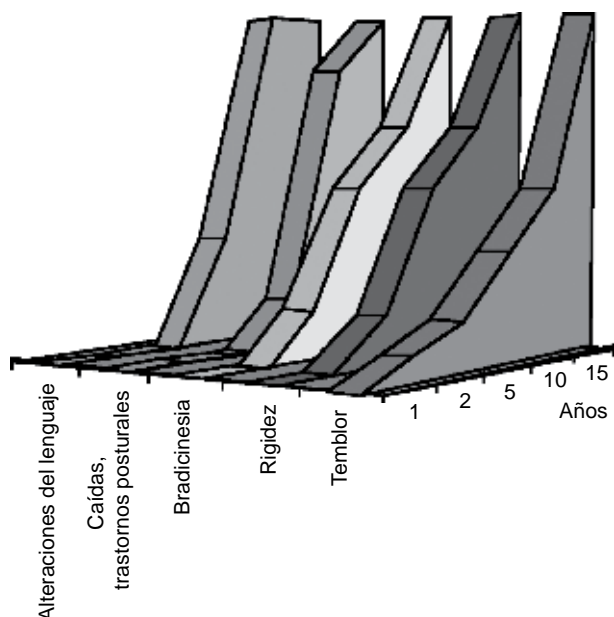


Figura 3. Evolución de las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson.

estandarizada de 1.8 en 149 pacientes australianos con la enfermedad) contradicen lo esperado con el advenimiento del arsenal terapéutico médico y quirúrgico, especialmente la introducción de dopaminérgicos y levodopa, pues no encontraron disminución del índice de mortalidad estandarizada; en contraparte, otros autores afirman que el tratamiento moderno sí produjo mejora en la calidad de vida de estos enfermos, como Utti y su equipo,²⁴ que sostienen que el tratamiento incrementó su esperanza de vida. Es decir, pese a que las medidas terapéuticas podrían alargar la esperanza de vida y sin duda mejorar la calidad de la misma, el padecimiento aún es progresivo y sin tratamiento curativo.

Como es difícil obtener información fidedigna, es complejo y complicado estimar la mortalidad por enfermedad de Parkinson. Los certificados de defunción no proporcionan información veraz, como sostienen Phillips y colaboradores en un estudio realizado en el Reino Unido²⁵ con base en esta fuente, en él concluyeron que la frecuencia de mortalidad por la enfermedad se subestimaba.

Aunque el error diagnóstico es frecuente,⁴ también ha sido motivo de polémica. Un estudio realizado por Maraganore y su equipo²⁶ informa que los casos con manifestaciones clínicas poco comunes fueron los que con mayor frecuencia se sometieron a la necropsia y

concluye que quizá este error clínico-diagnóstico esté sobrestimado.

Poewe,²⁷ en el editorial de una prestigiada revista, plantea la posibilidad de que estas discordancias se deban a las diferencias entre las poblaciones en que se han realizado los diversos estudios, y es partidario de que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen mayor supervivencia con los tratamientos disponibles.

Factores de riesgo

Recuérdese que: 1) se desconoce la causa de la enfermedad, 2) se considera neurodegenerativa y progresiva, y 3) pese a que la pérdida neuronal es selectiva, afecta a poblaciones neuronales heterogéneas.²⁸

Además, las manifestaciones clínicas ocurren cuando la pérdida neuronal alcanza entre 60 y 70%,²⁹ y pese a que se estima que el comienzo de la mengua de células nerviosas ocurre alrededor de los cinco años previos al inicio clínico de la enfermedad,^{22,30} la vinculación con eventos determinantes es difícil de precisar, de ello que se deban estimar factores de riesgo en la génesis epidemiológica de la enfermedad de Parkinson.

Ambientales

En su mayor parte se han calculado con base en estudios retrospectivos de casos y controles. La realización de estudios prospectivos plantea varias dificultades: como se desconoce el tiempo exacto del periodo preclínico, es difícil calcular el momento en que el evento en cuestión influyó en la génesis de la enfermedad, y tampoco se puede inferir el tiempo necesario para que dicho evento repercuta en la generación de la enfermedad.³¹

Comunidades rurales

Aunque la asociación del incremento en el riesgo de enfermedad de Parkinson y los ambientes rurales no es una constante, hay estudios que la apoyan. Existe la hipótesis de que los herbicidas, pesticidas y la ingestión de agua de pozo aumentan el riesgo, aunque se limita a sólo 10% de la población con la enfermedad (rango: 2-25%; IC 95%).^{22,32}

El descubrimiento de que la MPTP (1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6-tetrahidropiridina) puede ocasionar la muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas

abrió una vertiente capital en el entendimiento de la enfermedad, asentó la importancia de los factores ambientales en la causa de la enfermedad e impulsó el estudio de otras sustancias con este potencial.³³

Pesticidas

La mayor parte de las publicaciones que asocian la exposición a pesticidas con la enfermedad de Parkinson tiene varias limitaciones metodológicas.³¹ Priyadarshi y su equipo realizaron un metanálisis entre 1989 y 1999, y encontraron que los trabajos epidemiológicos eran muy heterogéneos y con riesgo relativo (RR) de 1.94 (1.49-2.53, IC 95%).³⁴ Un estudio prospectivo y longitudinal entre varones expuestos a pesticidas (trabajadores de una plantación), publicado en 2002, observó que la asociación de la enfermedad era significativa en quienes tenían un periodo de trabajo de más de 10 años, pero no con la exposición a pesticidas.³⁵

El paraquat y la reteneona, al igual que la MPTP, producen, en modelos animales, inhibición del complejo I y disminución de dopamina en el SNC. Este hallazgo es significativo para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y la vinculación de estas sustancias con el riesgo de padecerla, pues esta inhibición parece ser decisiva para la muerte celular.^{36,37}

Metales pesados

Los principales metales vinculados con el riesgo de enfermedad de Parkinson son manganeso, hierro, zinc, cobre y aluminio. El mecanismo hipotético es su acumulación en la sustancia *nigra*, lo que incrementaría el estrés oxidativo; sin embargo, las pruebas epidemiológicas de tal asociación aún no son concluyentes, pues hay pocos estudios de casos y controles.^{36,38}

Ingestión de alcohol

Aún se investiga la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad de Parkinson. Unos destacan un factor protector,³⁹⁻⁴¹ pero otros lo desmienten (cuadro 2).⁴²

Dieta

Son varios los grupos de nutrientes que se estima influyen en el riesgo de enfermedad de Parkinson, la mayor parte de los estudios son retrospectivos y mediante cuestionarios, lo que limita su validez. Pese a ello, se sabe que hay relación entre algunos nutrientes y los mecanismos de la enfermedad.

Ingestión baja de antioxidantes

Existen muchos estudios que evalúan el posible papel de las costumbres dietéticas en el riesgo de enfermedad de Parkinson, particularmente la inadecuada ingestión de antioxidantes, cuya disminución torna a las células más susceptibles a los agentes nocivos endógenos, exógenos o ambos.

Los principales antioxidantes de la dieta habitual son las vitaminas E y C,⁴³ que tendrían un papel neuroprotector al disminuir el estrés oxidativo y neutralizar el efecto lesivo de los radicales libres. Los estudios al respecto no son alentadores, no han modificado los requerimientos de levodopa en los enfermos. Es necesario evaluar este efecto en las fases presintomáticas, pues el daño empieza a generarse al menos cinco años antes de que inicien los síntomas.^{44,45}

Sólo el estudio de Rijk y colaboradores,⁴⁶ en una población noruega, encontró que el consumo de vitamina E era significativamente menor en pacientes con la enfermedad de Parkinson que en los controles. Aunque no es concluyente, debe considerarse para nuevos estudios y posibles estrategias preventivas.

Cuadro 2. Estudios que estimaron el riesgo relativo del consumo de alcohol para enfermedad de Parkinson (EP)

Año	Estudio	Género	Características de estudio	Muestra	Pacientes con EP	RR IC 95%
2001	Leisure Word cohort Study ³⁹	Ambos	Más de dos bebidas al día vs abstemios (casos y controles)	13,979	395	0.73 (0.56-0.96)
2003	Nurses' Health Study ⁴⁰	Mujeres	Individuos con ingestión abundante vs ingestión leve	88,722	167	1.0 (0.40-2.20)
2003	Health Professionals Follow-up Study ⁴⁰	Hombres	Individuos con ingestión abundante vs ingestión leve	47,367	248	0.60 (0.40-1.10)

Grasas y ácidos grasos

La influencia de la dieta rica en grasas sobre el riesgo de enfermedad de Parkinson es poco clara. Se supone que las dietas ricas en lípidos incrementan la cantidad de radicales libres de oxígeno por peroxidación lipídica.⁴⁵ Algunos estudios de casos y controles encontraron cierta asociación que no ha sido confirmada en estudios de cohorte.⁴⁷

Hay reportes de que la alta ingestión de ácidos grasos polinsaturados se relaciona con disminución en el riesgo de enfermedad de Parkinson, pues se supone que funcionarían como neuroprotectores y antiinflamatorios.⁴⁸

Hierro

Como el hierro puede inducir la formación y el incremento de radicales libres en la sustancia *nigra*, se considera que el aumento en la ingestión de este metal predispone a la enfermedad de Parkinson. Aunque hubo estudios que sugirieron la asociación, otros más recientes no la han apoyado.⁴⁹

Factores dietéticos vinculados con el metabolismo de homocisteína

Se ha atribuido a la homocisteína un efecto neurotóxico, por lo que la ingestión de sustancias que modifican su concentración, como las vitaminas B₆, B₁₂ y el folato, influirían en el riesgo. Uno de los estudios más sólidos al respecto⁵⁰ no pudo demostrar esta relación, y el de Rotterdam mostró menor riesgo con la ingestión alta de vitamina B₆ y ningún vínculo con la vitamina B₁₂ y folato.

Consumo de tabaco

Un factor que consistentemente se ha observado reduce el riesgo de enfermedad de Parkinson es el consumo de tabaco,⁵¹ y sin duda uno de los más estudiados.³²

La mayor parte de los trabajos es de casos y controles; sin embargo, Grandinetti y su equipo⁵² realizaron uno de cohorte y Hernan y colaboradores⁵³ un metanálisis sobre su efecto en la reducción del riesgo (cuadro 3). Hellenbrand y su equipo⁵⁴ demostraron que esta

Cuadro 3. Estudios prospectivos que evalúan el tabaquismo respecto del riesgo de enfermedad de Parkinson (EP)

Año	Estudio	Muestra (pacientes con EP)	Género	Tipo de comparación	Casos	RR (IC 95%)
1994	Honolulu Asia Aging Study	8,004	Hombres	Fumador-no fumador	58	0.39 (0.22-0.70)
				Fumador reciente-no fumador		0.25 (0.14-0.46)
				Fumador crónico-no fumador		0.50 (0.28-0.87)
2001	Leisure World Cohort Study	13,979	Ambos	Fumador reciente-no fumador	395	0.42 (0.25-0.69)
				Fumador crónico-no fumador		0.92 (0.73-1.16)
2001	Nurses' Health Study	121,700	Mujeres	Fumador-no fumador	153	0.59 (0.43-0.81)
				Fumador reciente-no fumador		0.40 (0.20-0.70)
				Fumador crónico-no fumador		0.70 (0.50-1.00)
2001	Health Professionals Follow-up Study	51,529	Hombres	Fumador-no fumador	146	0.49 (0.35-0.69)
				Fumador reciente-no fumador		0.30 (0.10-0.80)
				Fumador crónico-no fumador		0.50 (0.40-0.70)

reducción en el riesgo de enfermedad de Parkinson por consumo de tabaco es del 50% respecto de la población general (RR 0.5, -0.3-0.7, IC 95%).

En la mayor parte de los estudios se ha encontrado una relación inversa entre el consumo de tabaco y la enfermedad, en algunos incluso se eliminaron factores perturbadores, como la menor supervivencia entre fumadores.

La razón de este efecto protector del tabaco no es clara, la explicación más recomendable es que la nicotina estimula la liberación de dopamina, actúa como antioxidante y modifica la actividad de la enzima MAO-B, mecanismos bien conocidos en la fisiopatología de la enfermedad.⁵⁵

Como los daños al sistema cardiovascular y los efectos carcinogénicos del tabaco rebasan por mucho este potencial benéfico, no se recomienda como medida de prevención.

Consumo de cafeína

La cafeína es un inhibidor del receptor α_2 de la adenosina, lo que favorece una mejor función motora, por lo que su consumo se considera protector de la enfermedad de Parkinson. Un metanálisis demostró (en ocho estudios de casos y controles, y cinco de cohorte) su efecto protector (RR 0.65, IC 95%).⁵⁴

Inflamación

La relación entre los procesos inflamatorios y la proclividad a la enfermedad de Parkinson aún no se establece. Exámenes postmórtem de pacientes con la enfermedad revelaron desequilibrios en las citocinas del líquido cefalorraquídeo; sin embargo,

no es claro si estos datos son causa o efecto. Sin el mismo grado de demostración que en la enfermedad de Alzheimer, se ha encontrado que los antiinflamatorios no esteroides reducen el riesgo de enfermedad de Parkinson.⁵⁶

Factores genéticos

El 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tiene un componente genético bien definido (cuadro 4) y 90% corresponde a la variante esporádica, en este último grupo parece que influyen tanto factores ambientales como genéticos, sin definirse aún la proporción de ellos para cada persona.

Los genes vinculados con la enfermedad son los que participan en el metabolismo de la dopamina y el mitocondrial, y en la destoxificación, además de los relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas y con los factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson.⁵⁷

Hay consenso en que para la manifestación de la variante esporádica deben coincidir la predisposición genética y factores ambientales que causen la expresión de los genes en un momento determinado; la expresión y repercusión dependerán de la susceptibilidad particular de cada individuo.³²

El polimorfismo en los genes NAT2, MAOB, GSTT1, alelo APOE-2 y el haplotipo para Tau H1 se han asociado con la variante esporádica, pero su significado fisiopatológico aún no se determina. Hasta el momento el estudio genético se enfoca en el polimorfismo del ADN mitocondrial, cuyas variantes modificarían la susceptibilidad a padecer enfermedad de Parkinson.⁵⁸

Cuadro 4. Genes involucrados en la génesis de la enfermedad de Parkinson

Genes implicados	Gen/Locus	Patrón de herencia
a-Synuclein	4q21-23	Autosómico dominante
Parkin	6q25.2-27	Autosómico recesivo
UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1)	4p14	Autosómico dominante
PARK3	2p13	Autosómico dominante
PARK4	4p14-16	Autosómico dominante
PARK6	1p35-35	Autosómico recesivo
PARK7	(DJ-1) 1p36	Autosómico recesivo
PARK8	12p11.2-q13.1	Autosómico dominante
PARK10	1p32	Autosómico dominante

CONCLUSIONES

Se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson. Tiene distribución mundial aunque afecta predominantemente a individuos de raza blanca. Su incidencia varía de 10 a 18 casos por 100,000 personas por año y afecta a uno y otro sexos con discreta predilección por los varones. Se estima que su prevalencia oscila entre 0.3 y 3% de la población general. De los factores de riesgo estudiados, la edad y el consumo de tabaco han sido los más consistentes, el primero como positivo y el segundo como inverso. En 10% de los enfermos hay un factor genético bien definido, suelen ser pacientes en quienes la enfermedad aparece temprano. El 90% de los casos manifiesta la versión esporádica, en la que participan factores genéticos y ambientales sin definirse aún el grado de su participación. Todavía se requieren estudios más exhaustivos para precisar la influencia de los factores de riesgo conocidos y desconocidos en la manifestación de la enfermedad, e instrumentar medidas profilácticas eficaces. El conocimiento y entendimiento de sus factores epidemiológicos no sólo proporcionarán información para implantar medidas de salud pública, sino que aportarán información valiosa para el combate a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Siderowf A. Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics. *Neurol Clin* 2001;19(3):565-78.
2. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, 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(1):10-5.
3. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism — a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50(2):140-8.
5. Jendroska K, Olasode BJ, Daniel SE, et al. Incidental Lewy body disease in black Africans. *Lancet* 1994;344(8926):882-3.
6. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52(6):1214-20.
7. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999;52(2):302-8.
8. Albin RL. Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clin Geriatr Med* 2006;22(4):735-51.
9. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984;16(3):278-82.
10. Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ. Parkinson's disease in China. *Coordination Group of Neuroepidemiology, PLA. Chin Med J (Engl)* 1991;104(11):960-4.
11. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):820-7.
12. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, 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(9):1358-63.
13. Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001;57(9):1679-86.
14. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004;62(5):734-41.
15. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63(7):1240-4.
16. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38(7):1031-4.
17. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Arch Neurol* 1995;52(10):1017-22.
18. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354(9192):1771-5.
19. Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1994;13(4):175-8.
20. Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999;14(4):596-604.
21. Yanagisawa N. Natural history of Parkinson's disease: From dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006 (in press).
22. Clarke CE. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord* 1995;10(3):250-6.
23. Hely MA, Morris JG, Traficante R, et al. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):300-7.
24. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993;43(10):1918-26.
25. Phillips NJ, Reay J, Martyn CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(9):587-8.
26. Maraganore DM, Anderson DW, Bower JH, McDonnell SK, Rocca WA. Autopsy patterns for Parkinson's disease and related disorders in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1999;53(6):1342-4.

27. Poewe W. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):280-1.
28. Lang A, Lozano A. Parkinson's Disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339(15):1044-53.
29. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114(Pt 5):2283-301.
30. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119(Pt 2):585-91.
31. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35.
32. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42(7):1328-35.
33. Ben-Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):4-16.
34. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21(4): 435-40.
35. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59(11):1787-92.
36. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3(12):1301-6.
37. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's-divergent causes, convergent mechanisms. *Science* 2004;304((5674):1120-2.
38. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8(5):297-309.
39. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20(2):118-24.
40. Hernán MA, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54(2):170-5.
41. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999;14(1):28-37.
42. Jiménez-Jiménez FJ, Mateo D, Giménez-Roldán S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 1992;7(4):339-44.
43. Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. *Ann Neurol* 2003;53(suppl 3):S87-97.
44. Zhang SM, Hernán MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002;59(8):1161-9.
45. Farooqui AA, Horrocks LA. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell Mol Neurobiol* 1998;18(6):599-608.
46. Rijk MC, Breteler MM, den Breeijen JH, et al. Dietary antioxidants and Parkinson disease: The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1997;54(6):762-5.
47. Johnson CC, Gorell JM, Rybicki BA, Sanders K, Peterson EL. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1999;28(6):1102-9.
48. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000;18(4-5): 383-99.
49. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 1999;14(1):21-27.
50. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004;160(4):368-75.
51. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995;45(6):1041-51.
52. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1129-38.
53. 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(3):276-84.
54. Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):328-39.
55. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004;27(9):561-8.
56. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10(suppl 1):S3-7.
57. de Lau LM, Koudstaal PJ, van Meurs JB, Uitterlinden AG, Hofman A, Breteler MM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and PD. *Ann Neurol* 2005;57(6):927-30.
58. van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):804-11.