

# Incidencia y determinantes de discinesias inducidas por levodopa en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson

Amin Cervantes-Arriaga,\* Mayela Rodríguez-Violante,\*\* Mónica Salmerón-Mercado,\*\*  
Juan Calleja-Castillo,\* Teresa Corona,\* Petra Yescas,\*\*\*\* Elisa Alonso-Vilatela\*\*\*\*

\* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, \*\* Clínica de Movimientos Anormales, \*\*\* Departamento de Neurología, \*\*\*\* Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## ***Incidence and determinants of levodopa-induced dyskinesia in a retrospective cohort of Mexican patients with Parkinson's Disease***

### **ABSTRACT**

**Background.** Levodopa-induced dyskinesia is one of the main complications and limitations of the treatment of patients with Parkinson's disease. **Objective.** To determine the incidence and risk factors involved in the development of dyskinesias in a retrospective cohort of Mexican patients with Parkinson's disease. **Material and methods.** We reviewed a total of 601 cases of Parkinson's disease patients treated at the National Institute of Neurology and Neurosurgery in the period between January 1990 and June 2010; 482 of them had history of exposure to levodopa. **Results.** The follow-up was equivalent to 4,392 person-years. 154 patients had dyskinesias at some point in the evolution of the disease. The person-time incidence was 35 cases per 1,000 person-years. The onset of motor symptoms before 50 years of age and levodopa doses  $\geq 600$  mg of levodopa were the main risk factors for early development of dyskinesia (HR of 1.01 [95% CI 1.0 to 1.01,  $p = 0.001$ ] and HR 1.10 [95% CI 1.04 to 1.23,  $p = 0.04$ ], respectively). **Conclusion.** The main determinants of dyskinesias were present early age of onset of motor symptoms and the dose of levodopa. knowledge of these factors will improve the management planning.

**Key words.** Parkinson's disease. Dyskinesia. Levodopa. Incidence. Mexican.

## **RESUMEN**

**Antecedentes.** La discinesia inducida por levodopa es una de las principales complicaciones y limitaciones en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. **Objetivo.** Determinar la tasa de incidencia y los factores de riesgo implicados en el desarrollo de discinesias en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. **Material y métodos.** Se revisaron un total de 601 expedientes de pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo entre enero de 1990 y junio 2010; 482 de los mismos presentaron exposición a levodopa. **Resultados.** El tiempo de seguimiento de la muestra fue de 4,392 personas-año; 154 pacientes presentaron discinesias en algún momento de la evolución de la enfermedad. La tasa de incidencia persona-tiempo fue de 35 casos por cada 1,000 personas-año. El inicio de la sintomatología motora antes de los 50 años de edad y la dosis de levodopa  $\geq 600$  mg diarios de levodopa fueron los principales factores de riesgo para el desarrollo temprano de discinesias (HR de 1.01 [IC 95% 1.0 a 1.01,  $p = 0.001$ ] y HR 1.10 [IC 95% 1.04 a 1.23,  $p = 0.04$ ], respectivamente). **Conclusiones.** Los principales determinantes para presentar tempranamente discinesias fueron la edad al inicio de los síntomas motores y la dosis de levodopa. El conocimiento de estos factores permitirá mejorar la planeación del manejo.

**Palabras clave.** Enfermedad de Parkinson. Discinesias. Levodopa. Incidencia. Mexicana.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, (EP) la levodopa continúa siendo el tratamiento más efectivo; sin embargo, su indicación es en extremo limitada por las complicaciones motoras observadas con su uso crónico.

Las discinesias son un fenómeno motor complejo que consiste en la ejecución involuntaria de un movimiento en respuesta a la administración crónica del fármaco.

La expresión de estas discinesias ocurre por una respuesta anormal de los ganglios de la base a las drogas dopaminérgicas.<sup>1</sup> La respuesta subsecuente a esta anormalidad de los ganglios basales a los medicamentos antiparkinsonianos determina la forma y el tiempo de la expresión de las discinesias.<sup>2</sup>

Se ha propuesto recientemente que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra* es el mecanismo que condiciona una pobre estimulación de los receptores dopaminérgicos (D1 y D2) de la vía indirecta y sobreestimulación de los receptores de la vía directa, lo cual origina anomalías en las vías de conexión entre el estriado y la corteza motora, lo que a su vez establece una alteración funcional en los ganglios basales que puede condicionar la generación y persistencia de las discinesias.<sup>3</sup> Otros receptores posiblemente implicados son los glutamatergicos y serotoninérgicos.<sup>4</sup>

A pesar de los intentos para determinar la fisiopatología de las discinesias por levodopa aún no se cuenta con los elementos para confirmar estas teorías; lo que sí se sabe es de la existencia de factores que favorecen la aparición más temprana de estas discinesias.<sup>5</sup>

La aparición de discinesias guarda una relación directamente proporcional con el tiempo y la dosis utilizada de levodopa e invariablemente resultan en un gran reto terapéutico, aunque hay otros factores como la edad de inicio de la EP.<sup>6</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es determinar y analizar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de discinesias en una cohorte retrospectiva de pacientes mexicanos con EP atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo de enero de 1990 a junio 2011.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron los expedientes correspondientes al diagnóstico de EP (código G20 de la Clasificación

Internacional de Enfermedades en su décima versión, CIE-10) de los registros del Departamento de Neurogenética, así como de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) atendidos entre enero de 1990 y junio de 2010. Posteriormente se corroboró el cumplimiento de los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Reino Unido;<sup>7</sup> lo anterior fue realizado por al menos uno de los autores y en caso necesario se llegó a una decisión consensuada con al menos dos evaluadores, requiriéndose que uno de ellos fuera la especialista en movimientos anormales.

Se incluyeron en el estudio sólo aquellos sujetos con por lo menos dos visitas a la Consulta Externa en un lapso de 12 meses. Se consideró como paciente activo a aquel que acudió a su última cita programada; en caso de haber faltado a la última cita, se consideró la cita anterior inmediata. Se consideró como paciente inactivo a aquel que acumuló dos ausencias consecutivas, incluyendo la última cita programada.

Se registraron datos demográficos, fecha de nacimiento y género. Se registró el antecedente familiar en primero y segundo grado de EP, así como de temblor. Los antecedentes de hábito tabáquico se codificaron como tabaquismo actual, tabaquismo previo ya suspendido o sin historia de consumo. En lo que se refiere a datos de la enfermedad se registró el año de inicio de la sintomatología motora, el año de diagnóstico de la EP, el hemisferio afectado inicialmente, así como el tipo de inicio (rígido-bradikinético, tremorígeno o inestabilidad postural o de la marcha). Otras variables capturadas incluyeron el tratamiento farmacológico incluyendo la dosis indicada en la última cita; en caso de recibir levodopa se capturó el año de inicio de la misma. Finalmente se registró la presencia de fluctuaciones motoras (fin de dosis, retraso de inicio, on-off impredecible), congelamiento de la marcha y discinesias (pico de dosis, onda cuadrada o bifásicas). En caso de presentar alguna de las anteriores se consignó el año de inicio.

La dosis diaria de equivalentes de levodopa se calculó utilizando la siguiente fórmula:

- [levodopa (mg) x 1 o levodopa x 1.25 si recibía un inhibidor de la COMT] + [bromocriptina (mg) x 10] + [pramipexol (mg) x 89] + [rotigotina (mg) x 30] + [bromocriptina (mg) x 30] + [pergolida (mg) x 100] + [lisurida (mg) x 100] + [ropinirol (mg) x 21.3].

El estadio de la enfermedad se registró de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr (HY)<sup>8</sup> durante

su última cita y en aquellos pacientes con discinesias al momento de desarrollarlas. En caso de que el estadio de HY no estuviera consignado explícitamente en la nota clínica se valoró la posibilidad de determinarla a través de la descripción de la exploración física en la misma nota.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El estudio fue aprobado tanto por el Comité local de Investigación como por el de Ética.

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados y estadística descriptiva. El análisis bivariado comparativo se realizó mediante pruebas t, Mann-Whitney y  $\chi^2$  según correspondiera. La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de varianza. El análisis inicial de las funciones de riesgo de tiempo al evento se realizó mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. El tiempo de seguimiento se calculó desde el año de ingreso al hospital hasta el año en que se realizó la última visita. El tiempo al evento correspondió a los años transcurridos entre el inicio del tratamiento con levodopa y el desarrollo de discinesias, es decir, la probabilidad acumulada de supervivencia libre de discinesias. La comparación entre dos factores se llevó a cabo mediante prueba de Log-rank.

El efecto de las covariables fue analizado mediante modelo de regresión de Cox. Las covariables introducidas al modelo se seleccionaron con base en el análisis bivariado; el criterio utilizado para considerar una variable independiente en la construcción del modelo de Cox consistió en obtener una  $p < 0.05$  en las pruebas de Mann-Whitney y en Kaplan-Meier. La codificación del evento fue uno para discinesias y cero para casos censurados. 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 calculó el *Hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza de 95%. El HR se interpreta como el número de veces que incrementa el riesgo o probabilidad de un evento (discinesias) en función de la unidad de cambio de la variable independiente ajustada al resto de covariables del modelo.

La bondad del ajuste del modelo se evaluó mediante el -2 log de la verosimilitud (-2LL); se considera 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 ( $p < 0.05$ ).

Se revisaron un total de 649 casos, cuyo diagnóstico de ingreso al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía correspondiera a EP. Posterior a verificar el cumplimiento de los criterios diagnósticos para la EP se descartaron 39 casos que correspondieron a un parkinsonismo atípico y nueve con información insuficiente en el expediente para soportar el diagnóstico. Se obtuvo un total de 601 casos de EP; de los anteriores sólo 119 no presentaron antecedente de exposición a levodopa (levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida). La muestra final incluyó a 482 sujetos con EP y exposición a levodopa, por lo tanto, en riesgo de presentar discinesias inducidas por levodopa. En todos los casos los sujetos recibían medicamento de patente. El 67.2% ( $n = 324$ ) de la muestra final estaba conformada por pacientes activos.

El tiempo de seguimiento de la muestra fue equivalente a 4,392 personas-año, la media de seguimiento fue de  $9.1 \pm 5.3$  años (rango 1 a 20, mediana 8). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de seguimiento aportado por los pacientes activos e inactivos ( $9.2 \pm 5.5$  vs.  $8.9 \pm 4.9$ ,  $p = 0.20$ ).

En lo que se refiere al antecedente de tabaquismo 66% ( $n = 318$ ) no fumaba, 23.2% ( $n = 112$ ) había suspendido el consumo y 10.8% ( $n = 52$ ) era fumador activo. Sólo 14.3% de la muestra tenía antecedente familiar de EP.

Las características demográficas y clínicas se muestran en el cuadro 1.

El 58% de los pacientes iniciaron la sintomatología motora en el hemicuerpo derecho. En cuanto al tipo de inicio de la EP, el 69.3% ( $n=290$ ) comenzó con temblor, 25.9 ( $n=125$ ) con rigidez y bradicinesia, mientras que solo 4.8% ( $n=23$ ) debutó con inestabilidad de la marcha o postural. Un total de 192

Cuadro 1. Características principales de la muestra estudiada.

Características	Media $\pm$ desviación estándar
482 pacientes	213 mujeres/ 269 hombres
Edad a la última visita (años cumplidos)	64.9 $\pm$ 11.8
Edad al inicio de los síntomas motores (años)	55.9 $\pm$ 13
Edad al diagnóstico (años)	58.4 $\pm$ 12.7
Duración de la enfermedad (años)	6.6 $\pm$ 5.2
Tiempo de tratamiento con levodopa (años)	5.6 $\pm$ 4.6
Dosis de levodopa (mg/día)	641.6 $\pm$ 327.7
Estadio de Hoehn y Yahr en la última cita	2.6 $\pm$ 0.9

Cuadro 2. Comparación entre pacientes con discinesia y sin ella.

	Pacientes sin discinesia	Pacientes con discinesia	p
Número de pacientes	328	154	
Género femenino	144 (43.9%)	69 (44.8%)	0.85
Años de seguimiento	8.3 ± 5.1	10.8 ± 5.2	< 0.001*
Edad de inicio de síntomas motores	58.1 ± 12.7	51.1 ± 12.3	< 0.001*
Edad de diagnóstico	60.8 ± 12.5	53.8 ± 11.7	< 0.001*
Edad a la última visita	66.5 ± 11.8	61.7 ± 11.3	< 0.001*
Tiempo de evolución desde el diagnóstico	5.7 ± 5	7.9 ± 5.1	< 0.001*
Años del inicio de los síntomas al uso de levodopa	3.6 ± 2.7	3.8 ± 3	0.49
Años del diagnóstico al uso de levodopa	1 ± 1.7	1 ± 1.9	0.67
Edad al inicio de levodopa	61.8 ± 12.1	54.5 ± 11.6	< 0.001*
Años recibiendo levodopa	4.8 ± 4.5	7.1 ± 4.4	< 0.001*
Dosis diaria de levodopa en miligramos	586.3 ± 304.7	759.5 ± 344.3	< 0.001*
Dosis diaria de equivalentes de levodopa	638.2 ± 314.4	821.4 ± 363.3	< 0.001*
Inicio rígido-bradicinético	76 (23%)	49 (31.8%)	0.04*
Inicio tremorígeno	232 (70.7%)	102 (66.2%)	0.34
Estadio de HY al momento de inicio de levodopa	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.3	0.79
Estadio de HY a la última visita	2.6 ± 0.9	2.8 ± 0.8	0.01*

\*Estadísticamente significativo. HY: Hoehn y Yahr.

sujetos (39.8%) presentaron fluctuaciones motoras durante el seguimiento. Estas fluctuaciones incluyeron deterioro de fin de dosis y retraso en el inicio de respuesta al tratamiento dopaminérgico.

Se tuvieron en total 154 pacientes con discinesias en algún momento de la evolución de la enfermedad. Prácticamente la totalidad de las mismas (96%) correspondieron a discinesia de pico de dosis. La tasa de incidencia persona-tiempo fue de 35 casos por cada 1,000 personas-año. En los pacientes con discinesias el tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas motores y la aparición de discinesias fue de  $7.7 \pm 3.7$  años. Por otra parte, el tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de EP y la aparición de discinesias fue de  $5 \pm 3.1$  años. Finalmente, el tiempo medio entre el inicio de la levodopa y la aparición de discinesias fue de  $3.9 \pm 2.7$  años.

En el cuadro 2 se comparan las características principales de los pacientes con y sin discinesias. No hubo diferencias entre la frecuencia de uso ni dosis de agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina, bromocriptina), inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO) e inhibidores de la catecol-o-metil-transferasa (iCOMT).

Al realizar el análisis mediante el método de Kaplan-Meier la mediana (percentil 50%) de supervivencia libre de discinesias fue de diez años (IC 95% 6.7 a 13.2). El percentil 75% correspondió a cuatro años, es decir, a los cuatro años de tratamiento con levodopa 25% de la muestra presentó discinesias.

No se encontraron diferencias al comparar mediante LogRank los siguientes factores: género, antecedente de tabaquismo, estadio de HY, uso de agonista dopaminérgico, uso de inhibidor de la MAO. Los pacientes con inicio con rigidez-bradicinesia

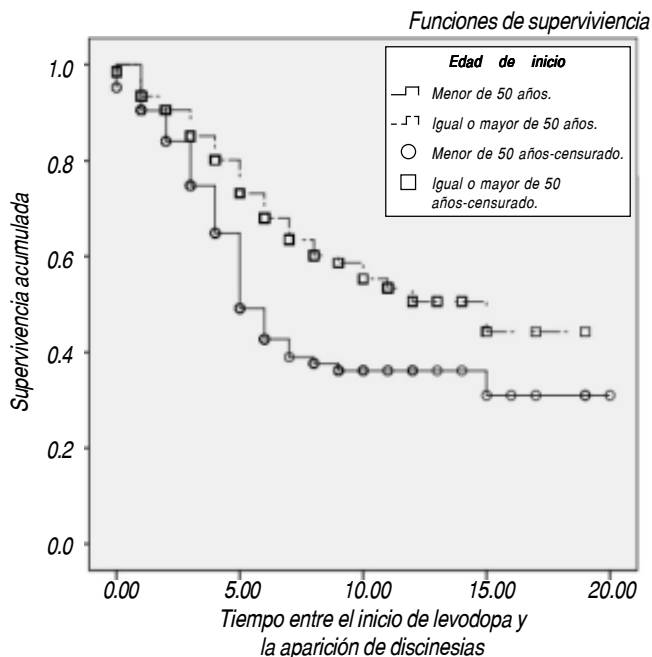


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier comparando los grupos de edad de inicio de la sintomatología motora menor de 50 años con aquellos de inicio igual o mayor de 50 años. LogRank < 0.0001. Supervivencia expresada como años libres de discinesia.

y los que iniciaron con inestabilidad de la marcha presentaron discinesias más tempranamente que aquéllos con temblor, aunque sin alcanzar significancia estadística (14.2 vs. 14.5 vs. 17.4,  $p = 0.05$ ).

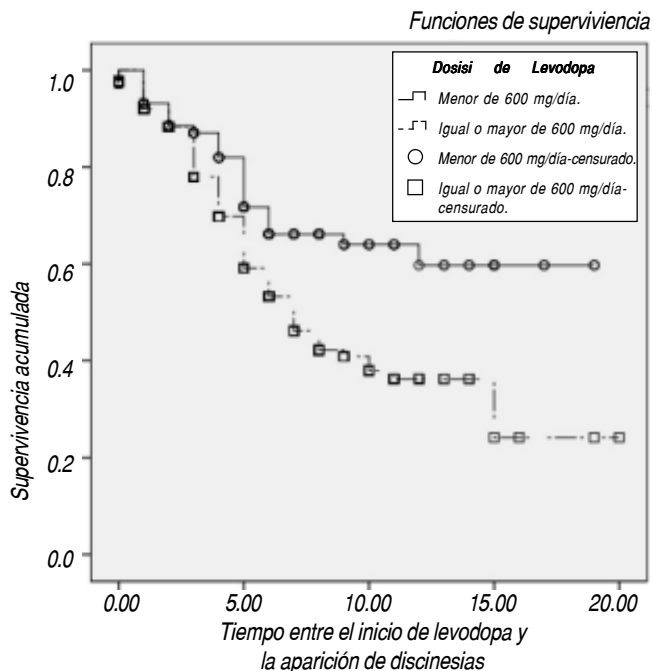


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier comparando los grupos de dosis diaria de levodopa < 600 mg con aquéllos que recibieron 600 mg o más. LogRank = 0.001. Supervivencia expresada como años libres de discinesia.

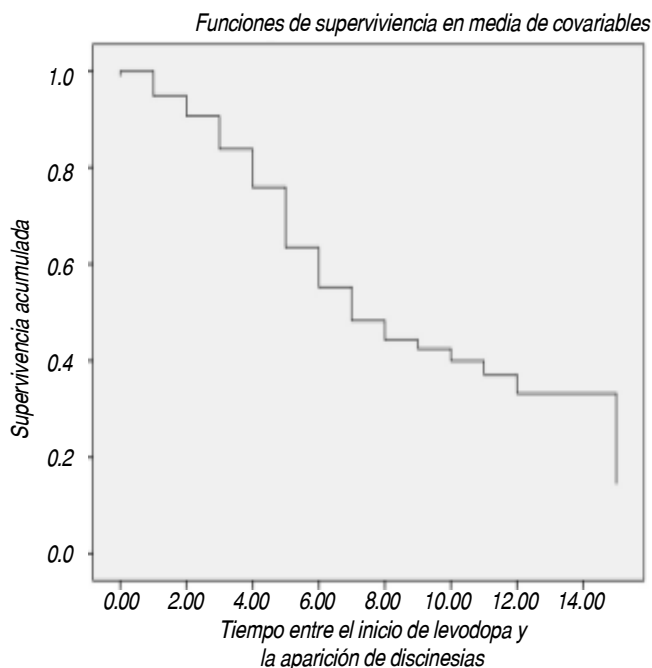


Figura 3. Curva de riesgo proporcional de Cox. Supervivencia expresada como años libres de discinesia.

Al comparar a los pacientes de acuerdo con el tipo de inicio se observó que los que debutaron con rigidez-bradicinesia o inestabilidad de la marcha iniciaron más tempranamente el uso de levodopa (diferencia de media de  $5.4 \pm 1.2$ ,  $p = 0.01$ ), y recibían una dosis mayor de la misma (diferencia de media de  $71.8 \pm 34$ ,  $p = 0.04$ ).

Por otra parte, sí hubo una diferencia en el tiempo de supervivencia libre de discinesias de acuerdo con el grupo de edad; los pacientes con inicio de la sintomatología motora antes de los 50 años de edad presentaron discinesias más tempranamente respecto al tiempo en tratamiento con levodopa (Figura 1). De la misma manera, los pacientes que recibían > 600 mg diarios de levodopa presentaron discinesias de forma más temprana (Figura 2).

Las covariables introducidas al modelo de riesgo proporcional de Cox fueron edad a la última visita, edad de inicio de los síntomas motores, edad al momento del diagnóstico, edad al inicio de la levodopa, dosis de levodopa en miligramos, estadio de HY. La edad a la última visita mostró un HR de 0.91 (IC 95% 0.87 a 0.94,  $p < 0.001$ ); el HR de la edad al momento del diagnóstico fue de 1.10 (IC 95% 1.01 a 1.20,  $p = 0.04$ ). La dosis diaria de levodopa tuvo un HR de 1.01 (IC 95% 1.0 a 1.01,  $p = 0.001$ ). La edad de inicio de la levodopa mostró un HR 1.10 (IC 95% 1.04 a 1.23,  $p = 0.04$ ). La edad al inicio de los síntomas y la severidad de la EP al momento de desarrollar discinesias no mostraron significancia estadística. La bondad del modelo fue adecuada con un -2LL con  $p < 0.001$ . La curva de riesgo proporcional de Cox se muestra en la figura 3.

## DISCUSIÓN

La incidencia acumulada de discinesias en pacientes con EP en tratamiento con levodopa se ha reportado en aproximadamente 40% en 4-6 años.<sup>9</sup> En nuestra cohorte retrospectiva la incidencia acumulada fue de 32% durante un seguimiento medio de 9.1 años (mediana ocho años). La diferencia en el tiempo aportado por pacientes activos e inactivos no tuvo significancia estadística, por lo que la probabilidad de sesgo es baja. El grupo de pacientes que desarrollaron discinesias tuvo una media de seguimiento mayor que aquéllos que no las presentaron; sin embargo, en el análisis multivariado esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Los factores de riesgo generalmente asociados con discinesias incluyen la edad, género y dosis de levodopa. Se ha descrito que el inicio de la EP en

edades tempranas aumenta el riesgo de discinesias, además de asociarse con una aparición temprana de las mismas.<sup>10</sup> En esta cohorte los pacientes que desarrollaron discinesias comenzaron con síntomas parkinsonianos siete años antes que aquéllos que permanecieron libres de discinesia durante el seguimiento y como consecuencia presentaban una edad menor. Lo anterior es consistente con lo reportado en la literatura; se considera que a mayor edad la respuesta a la levodopa disminuye, lo cual explicaría la reducción en el riesgo de discinesias en pacientes de mayor edad.

En lo que se refiere al género se ha reportado que las mujeres con EP tienen un mayor riesgo de discinesias;<sup>11</sup> sin embargo, evidencia reciente indica que no es un factor de riesgo independiente y más bien se relaciona con un menor índice de masa corporal y dosis de levodopa.<sup>12</sup> En el presente estudio no se encontró asociación alguna entre el género y el desarrollo de discinesias inducidas por levodopa.

En lo que se respecta a la levodopa diversos ensayos clínicos han demostrado una relación entre la dosis de este medicamento y la aparición de discinesias. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes que comienzan la levodopa como tratamiento inicial tienen un mayor riesgo de discinesias que aquéllos que lo hacen con agonistas dopaminérgicos.<sup>13-15</sup> En pacientes del presente estudio la dosis diaria de levodopa en miligramos fue mayor en los pacientes con discinesias que en los que permanecieron libres de las mismas. Cabe mencionar que no hubo diferencia en el tiempo de exposición a la levodopa por lo que el efecto dependería de la dosis y no del tiempo o cronicidad de exposición a levodopa.

Por otra parte se ha reportado que el riesgo de discinesias es mejor explicado por la dosis de levodopa por kilogramo de peso más que por la dosis total en sí misma;<sup>16</sup> sin embargo, un estudio reciente de casos prevalentes con discinesia inducida por levodopa no demostró una relación con la dosis de levodopa ajustada al peso.<sup>17</sup> Desafortunadamente, debido al carácter retrospectivo de este estudio no se tuvo disponible la información de talla y peso de la totalidad de los pacientes, por lo que no fue posible ahondar en este aspecto.

También se encontró diferencia en la dosis de equivalentes de levodopa; sin embargo, la mayor parte de estos equivalentes son aportados por la misma levodopa más que por los agonistas dopaminérgicos. Lo anterior es apoyado por el hecho de que no hubo diferencia entre los sujetos con y sin discinesias en lo que respecta a la frecuencia de uso de agonistas dopaminérgicos ni de inhibidores de la COMT.

Finalmente, la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento con levodopa también juega un papel importante en la aparición de discinesias. Se ha reportado que aquellos pacientes que inician levodopa en el estadio I presentarán discinesias a los 66 meses, mientras que aquéllos que inician durante el estadio III desarrollarán discinesias a los 24 meses.<sup>18</sup> Se ha sugerido que el factor relevante no es el estadio en el cual se inicia la levodopa sino la dosis inicial.<sup>19</sup>

En la cohorte aquí presentada no hubo diferencia en el estadio de HY entre los grupos. Lo anterior puede deberse a que el inicio del tratamiento con levodopa no sólo se basa en la severidad sino en otros aspectos como la edad y ocupación. Otro punto a considerar es el hecho de que al tratarse de un estudio en población hospitalaria se tiende a una sobrerepresentación de los estadios intermedios; en términos generales los pacientes con enfermedad leve o muy severa no acuden regularmente a la Consulta Externa. Debido a lo anterior, la falta de relación con la severidad de la enfermedad puede corresponder a un sesgo de selección.

Por otra parte los pacientes que iniciaron con rigidez-bradicinesia mostraron una tendencia a desarrollar discinesias; sin embargo, al analizar por tipo de inicio se observó que este grupo presentaba una menor edad de inicio y recibía una dosis mayor de levodopa.

En el análisis multivariado se obtuvieron como factores de riesgo independientes a la edad al momento del diagnóstico, la dosis diaria recibida de levodopa en miligramos y una edad más temprana de inicio de la levodopa. Estos factores concuerdan con lo publicado por Grandas, *et al.*,<sup>5</sup> quienes reportaron que un inicio de la EP previo a los 50 años de edad y una dosis inicial de levodopa > 600 mg/d se asocian con un mayor riesgo de aparición de discinesias.

El HR de estos factores fue discreto (mayor para la edad temprana de diagnóstico y de inicio de tratamiento con levodopa); el HR de 1.10 puede interpretarse como 10% de riesgo a desarrollar discinesias por cada año de seguimiento libre de las mismas.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el diseño retrospectivo del mismo, ya que el control sobre las variables medidas es limitado. En lo que se refiere a la presencia de discinesias la posibilidad de no ser mencionada en la nota clínica del expediente se considera baja dado que son alarmantes para el paciente y su cuidador, la mayor parte de las veces es evidente durante la exploración, y amerita un ajuste en el esquema antiparkinsoniano indicado.

Otras variables como el peso y talla del paciente al momento de desarrollar discinesias presentaron mayores dificultades, ya que sólo en 31% de los casos se reportaron estos parámetros. En otros casos como la aplicación de escalas motoras éstas eran prácticamente inexistentes en las notas, lo que impidió incluir el estado motor en el análisis. Otro factor a considerar es que sólo fue posible registrar la dosis diaria total de levodopa, pero no el número de tomas al día; esto es de relevancia pues se ha descrito que la estimulación pulsátil o discontinua de los receptores dopaminérgicos juega un rol fundamental en la fisiopatología de las discinesias.<sup>20</sup>

Finalmente, debe destacarse el hecho de que la población estudiada proviene de un centro de tercer nivel y que en la mayor parte de los casos la atención y tratamiento fue otorgada por un neurólogo especialista en movimientos anormales.

### CONCLUSIÓN

La incidencia de discinesias en esta cohorte retrospectiva de pacientes con EP fue de 35 casos por cada 1,000 personas-año. Los principales determinantes para presentar tempranamente discinesias fueron la edad al inicio de los síntomas motores (menor de 50 años) y la dosis de levodopa. Aunque estos dos factores sólo explican parcialmente el riesgo, conocerlos se considera de gran utilidad clínica para el médico tratante, ya que permitirá optimizar el manejo.

### REFERENCIAS

1. Jenner P. Molecular mechanisms of L-Dopa-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 665-77.
2. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21: 677-92.
3. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2008; 23: S570-S579.
4. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005; 20: 919-31.
5. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246: 1127-33.
6. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ajlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005; 20: 342-4.
7. 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.

8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
9. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa related dyskinesia and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-58.
10. Schrag A, Quinn N. Dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community based study. *Brain* 2000; 63: 205-9.
11. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabaia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62: 601-05.
12. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M, Ross I. Cascade of levodopa dose and weight related dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 499-505.
13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1481-91.
14. Stowe R, Ives N, Clarke CE, van Hilten JJ, Ferreira J, Hawker RJ, et al. DA therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane* 2008.
15. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
16. Sharma JC, Ross IN, Rascol O, Brooks D. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *Eur J Neurol* 2008; 15: 493-6.
17. Walker RW, Howells AR, Gray WK. The effect of levodopa dose and body weight on dyskinesia in a prevalent population of people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 27-9.
18. Kostic VC, Marinkovic J, Svetel M, Stefanova E, Przeborski S. The effect of stage of Parkinson's disease at the onset of levodopa therapy on development of motor complications. *Eur J Neurol* 2002; 9: 9-14.
19. 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.
20. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, DeLong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with current model. *Ann Neurol* 2000; 47: S22-S34.

Reimpresos:

**Dra. Mayela Rodríguez-Violante**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Insurgentes sur, Núm. 3877

Col. La Fama,

14269, México, D.F.

Tel.: 5606-3822, Ext.: 5018

Fax: 5171-6456

Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

Recibido el 4 de agosto 2011.  
Aceptado el 17 de noviembre 2011.