

Asociación inversa entre consumo de tabaco y enfermedad de Parkinson idiopática***Inverse association between smoking and idiopathic Parkinson's disease***R. Larumbe¹, J.J. Viñes¹, F. Guillén², I. Gaminde¹, M.T. Artázcoz¹**RESUMEN**

Se lleva a cabo la evaluación del efecto del consumo de tabaco durante el periodo de la vida entre los 20 y 50 años de edad, y la enfermedad de Parkinson idiopática, en un estudio caso-control realizado en Navarra. Se observa una asociación inversa: para el número de fumadores (OR = 0,66, IC 90% 0,41-1,05); para el número de años fumando (OR = 0,22, IC 90% 0,05-0,97); y para la cantidad de cigarrillos fumados ($z = 2,2298$, $p = 0,02$). Asimismo existe una relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos consumidos y el riesgo de enfermedad de Parkinson ($p = 0,01$). El mismo efecto se mantiene al analizar los datos por apareamiento 1:1 (OR = 0,59, IC 90% 0,31-1,10). Todo ello contribuye a dar consistencia al efecto protector del consumo de tabaco frente a la enfermedad de Parkinson idiopática. El status antioxidante, medido a través de diversos parámetros en sangre periférica, es inferior en los casos que en los controles para el glutatión reducido (GSH) ($p = 0,001$) y es una variable independiente respecto al consumo de tabaco.

Palabras clave: Tabaco. Enfermedad de Parkinson idiopática. Epidemiología Navarra.

ABSTRACT

An evaluation is made of the effect of smoking during the period of life between 20 and 50 years of age and idiopathic Parkinson's disease in a case-control study carried out in Navarra. An inverse association is observed: for the number of smokers (OR = 0.66, CI 90% 0.41-1.05); for the number of years smoking (OR = 0.22, CI 90% 0.05-0.97); and for the quantity of cigarettes ($z = 2.2298$, $p = 0.02$). Likewise, a dose-response relationship exists between the number of cigarettes consumed and the risk of Parkinson's disease ($p = 0.01$). The same effect is maintained on analysing the data by matching 1:1 (OR = 0.59, CI 90% 0.31-1.10). All of this contributes to giving consistency to the protective effect of smoking against idiopathic Parkinson's disease. The anti-oxidant status, measured by means of different parameters in peripheral blood, is lower in the cases than in the controls for reduced glutathione (GSH) ($p = 0.001$) and is an independent variable with respect to smoking.

Key words: Tobacco. Idiopathic Parkinson's disease. Epidemiology. Navarra.

ANALES Sis San Navarra 1999; 22 (1): 17-23.

1. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Gobierno de Navarra.
2. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.

Este trabajo ha sido realizado con financiación del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra para el Estudio Epidemiológico de la Enfermedad de Parkinson en Navarra 1994-1997.

Aceptado para su publicación el 28 de octubre de 1998.

Correspondencia

R. Larumbe
Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios
Recinto Hospital de Navarra
31008 Pamplona
Tfno. 948 422008
Fax 948 422009

INTRODUCCIÓN

La asociación entre la enfermedad de Parkinson (EP) y el consumo de tabaco se ha puesto de manifiesto en diversas publicaciones desde hace cuatro décadas, suscitando diversas interpretaciones sobre el sentido de tal asociación, su coherencia y plausibilidad. Los diferentes estudios que se han realizado al respecto, varían ampliamente en cuanto a metodología, criterios diagnósticos y periodos de observación, siendo difícilmente comparables.

Las primeras publicaciones de una asociación inversa entre consumo de tabaco y EP provienen de estudios sobre mortalidad de los fumadores¹⁴. A partir de la década de los años 70 se han prodigado los estudios caso-control que encuentran un efecto protector del consumo del tabaco respecto a la EP^{5,7}, así como estudios prospectivos de cohortes⁸. En otros trabajos, sin embargo, no se ha puesto en evidencia tal asociación^{9,10}.

Recientemente, Morens¹¹ en un artículo de revisión recoge 46 trabajos publicados hasta 1995 acerca de la asociación entre consumo de cigarrillos y EP y atribuye a dicha asociación criterios de causalidad, dado que existe consistencia en la asociación, que se observa en estudios de potencia adecuada; la relación consumo de tabaco e inicio de la enfermedad cumple criterios de temporalidad; es aparente la relación dosis-respuesta, y otras explicaciones alternativas son escasamente defendibles. En otro estudio reciente del grupo de trabajo EUROPARKINSON¹², se pone de manifiesto una asociación inversa entre tabaco y EP en las personas jóvenes, mientras que en edades avanzadas el tabaco parece constituir un factor de riesgo.

Existen razones de plausibilidad respecto a los mecanismos por los que el consumo de tabaco puede justificar su efecto protector sobre la EP o retrasar sus manifestaciones clínicas: la hidrazida presente en el tabaco protege a los ratones frente al daño producido por el MPTP en las células nigroestriadas¹³; por otro lado, el monóxido de carbono y otros factores ligados al tabaco pueden inactivar radicales libres¹⁴; y el tabaco puede tener también efecto sobre la actividad mitocondrial y neutralizar el daño oxidativo¹⁵. Además, la nicotina

tiene efecto estimulador de las células dopaminérgicas facilitando la formación de dopamina¹⁶.

Durante los años 1994 y 1995 se ha llevado a cabo un estudio sobre la incidencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra a través de un Registro de casos nuevos diagnosticados en ese periodo, por parte de los especialistas en neurología del Sistema Sanitario de Navarra. A partir de los casos incluidos en el Registro, se ha realizado un estudio caso-control sobre factores de riesgo en el que, entre otros, se ha incluido el consumo de tabaco con el fin de comprobar la asociación con la enfermedad, lo que es motivo del presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Casos

Se seleccionaron para el estudio los casos diagnosticados de EP idiopática incidentes en el periodo 1994-95 y algunos casos prevalentes. El diagnóstico se estableció cuando estaban presentes al menos dos de los cuatro signos cardinales de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento o uno de los signos había mejorado con tratamiento en los casos tratados. Se excluyeron del estudio los pacientes residentes en centros geriátricos, ya que se consideró que habían modificado su régimen de vida habitual, y los que presentaban signos objetivos de demencia.

Participaron en el estudio 82 enfermos con EP idiopática del total de los 98 incluidos en el registro de casos. De los que no participaron, dos casos habían fallecido entre la fecha del registro y la realización de la encuesta, tres habían cambiado de domicilio fuera de Navarra, uno desarrolló graves problemas de memoria, un caso prevalente había desarrollado una enfermedad irreversible y 9 casos no desearon participar. De los 82 participantes, 65 fueron casos incidentes en el periodo 94-95 y 17 fueron casos diagnosticados entre los años 1989 y 1994.

Controles

Los controles se obtuvieron a través del registro de altas hospitalarias de la

misma Comunidad y Sistema Sanitario al que pertenecen los casos, producidas en el mismo periodo 1994-95, en las que consta, además del diagnóstico principal, otros diagnósticos secundarios (programa GDR, "Grupos de Diagnósticos Relacionados). Se excluyeron los que estaban diagnosticados de EP, enfermedades neurodegenerativas, demencias y neoplasias activas. Para cada caso se localizaron cuatro controles del mismo año de nacimiento (± 1), sexo y área geográfica de residencia según zonas básicas de salud. Todos fueron invitados a participar en el estudio sucesivamente para garantizar entre uno y dos controles por caso. De los controles seleccionados, se excluyeron aquellos que desde el alta

hospitalaria hubieran desarrollado enfermedades graves invalidantes, hubieran fallecido o presentaran imposibilidad física o psíquica para participar.

Dada la edad de los controles, otras patologías no se consideraron excluyentes, sin perjuicio de que en el examen médico se evidenciaran patologías motivo de la exclusión antes citada. Se obtuvo la colaboración de 131 personas, que apareadas por edad, sexo y lugar de residencia según zonas básicas de salud, garantizaban la suficiente cobertura de controles (Tabla 1). Para llevar a cabo el apareamiento 1:1, cuando se dispuso de más de un control por caso, se designó el control aleatoriamente.

Tabla 1. Casos y controles agrupados por edad, sexo y lugar de residencia.

Sexo Edad promedio (años)	Casos		Controles		Total
	Varones 69	Mujeres 72	Varones 68	Mujeres 73	
Grupos etarios					
< 64	14	7	26	8	55
65-69	12	3	20	6	41
70-74	14	8	22	12	56
75-79	11	4	14	9	38
80-84	1	4	4	5	14
85 y +	1	3	1	4	9
Total	53	29	87	44	213

Todos los sujetos, casos y controles, fueron estudiados en consulta ambulatoria, con un protocolo común en el que se recogieron datos de la historia y examen clínicos: lugares de residencia a lo largo de la vida; enfermedades actuales; antecedentes personales y familiares. Se llevó a cabo una encuesta de factores de riesgo, entre ellos, datos sobre el consumo de tabaco en el periodo de edad entre los 20 y 50 años, referidos a consumo de tabaco, total de años fumando entre los 20 y 50 años de edad y número de cigarrillos fumados al día de promedio.

Además, se realizó una analítica general y del estado oxidativo en sangre periférica. Como parámetros bioquímicos del estado oxidativo se determinaron los siguientes: glutatión reducido (GSH), malondialdehído (MDA), "global antioxidant

status" (GAS), alfa-tocoferol, licopeno y b-carotenos, los cuales han sido objeto de evaluación en relación al consumo de tabaco.

Análisis estadístico

Se ha efectuado el análisis estadístico para la determinación de la odds ratio (OR), chi-cuadrado e intervalos de confianza al 90% de las tablas de contingencia, con el programa "EPITABLE" del paquete estadístico "EPI INFO" versión 6.04b¹⁷.

Para el análisis dosis/respuesta del consumo de tabaco se ha aplicado la función chi-cuadrado de tendencia lineal según el método extendido de Mantel¹⁸, utilizando el programa STATCALC del paquete estadístico EPI INFO versión 6,04b.

RESULTADOS

El 37,8% de los casos de EP idiopática (31/82) fueron consumidores de tabaco entre los 20 y 50 años de edad, frente a un 48,09% de los controles (63/131). Al comparar fumadores y no fumadores (Tabla 2), la OR de desarrollar EP fue de 0,66 (IC 90% 0,41-1,05). Se observa también una asociación inversa entre consumo de tabaco y EP

para el número de años que han fumado en el periodo entre los 20 y 50 años de edad (OR = 0,22; IC 90% 0,05-0,97), y para la cantidad de cigarrillos fumados en ese periodo ($142,76 \times 10^3$ los casos y $206,07 \times 10^3$ los controles) ($Z = 2,2298$, $p < 0,02$). Existe también una asociación lineal inversa entre número de cigarrillos consumidos y enfermedad de Parkinson ($X^2 = 5,948$, $p = 0,014$), lo que da idea de un efecto dosis-respuesta (Tabla 3).

Tabla 2. Consumidores de tabaco entre los 20 y los 50 años de edad. Todos los casos y controles.

	Casos	Controles	Total
Fumó	31 (37,8%)	63(48,09%)	94
20 años y más	27	61	88
menos de 20 años	4	2	6
No Fumó	51	68	119
Total	82	131	213

OR (fumar/no fumar) = 0,66 / (IC 90%, 0,41-1,05)

OR (número de años fumando) = 0,22 / (IC 90%, 0,05-0,97)

Tabla 3. Relación entre número de cigarrillos consumidos entre los 20 y 50 años de edad y E.P.

Tabaco	N	% enfermos	OR	IC 95%
No fumador	119	42,9	1,00	-
1-100	28	53,6	1,54	0,67-3,52
101-200	22	27,3	0,50	0,18-1,37
201-300	28	21,4	0,36	0,14-0,96
>300	16	25,0	0,44	0,14-1,46

χ^2 tendencia lineal = 5,948

P = 0,014

Al valorar el consumo de tabaco y EP en los varones, sigue persistiendo la asociación negativa para el total de fumadores (OR = 0,59; IC 90%, 0,32-1,06), para el número de años fumando (OR = 0,11; IC 90%, 0,02-0,72), y para la cantidad de cigarrillos fumados ($Z = 2,2921$; $p < 0,02$).

Al aparear 1:1 casos y controles (Tabla 4), se mantiene el efecto protector encontrado para el tabaco (OR = 0,59; IC 95% 0,31-1,10).

Tabla 4. Nº de parejas concordantes y discordantes en el consumo de tabaco entre los casos y los controles pareados 1:1.

		Controles	
		+	-
Casos	+	18	13
	-	22	29

Existe un mejor status antioxidante (niveles de GSH) entre los controles que entre los casos, con independencia del consumo de tabaco ($p \leq 10^{-9}$).

Entre los casos incidentes de EP la edad media de los fumadores es 68,54 años y la edad de los no fumadores 70,07 años.

DISCUSIÓN

En el diseño del estudio caso-control se ha tratado de evitar los sesgos controlables al utilizar todos los casos incidentes que aceptaron el estudio, y seleccionarse los controles entre todas las altas hospitalarias de las mismas áreas geográficas de los enfermos. Las encuestas realizadas a casos y controles estaban normalizadas evitando sesgos de información y la utilización de casos incidentes sin trastornos mentales evitó sesgos de recuerdo. El apa-

reamiento por sexo y edad en el estudio del hábito tabáquico tiene especial interés para evitar factores de confusión por el diferente hábito tabáquico entre sexos y generacional. El equiparamiento por lugar de residencia, evita factores de confusión entre urbano/rural, ya que este factor puede modificar el hábito de consumo de tabaco y factores asociados al mismo, como ocupación, exposiciones medio ambientales, factores culturales o socioeconómicos concurrentes.

Este equiparamiento por residencia, si bien anula factores de carácter urbano o rural, no puede considerarse como sobrepareamiento, ya que la residencia no es factor ni marcador de riesgo, ni se asocia directamente con la exposición.

Por otro lado, al investigar el consumo de tabaco en el periodo de supuesta inducción de la enfermedad (entre los 20 y 50 años de edad), se evita la posible influencia de la o las enfermedades actuales en el hábito tabáquico.

Nuestros datos sugieren que existe una asociación inversa entre el hecho de fumar y la aparición de EP. La tendencia es clara

y consistente para niveles de intervalos de confianza al 90%, y para una potencia del estudio (1-b) del 70%. La asociación es manifiesta no sólo al tener en cuenta la tasa de fumadores entre los casos (37,8%) y los controles (48,09%), sino también si se tiene en consideración el número de años fumando (Fig. 1) y el número de cigarrillos fumados entre los 20 y 50 años de edad, hecho éste que refleja un efecto dosis-respuesta ($p = 0,01$). En nuestro estudio hemos hecho referencia al periodo comprendido entre los 20 y 50 años de edad, por entender que es en edades tempranas de la vida donde probablemente tendrían su implicación los posibles factores exógenos inductivos de la enfermedad. Ese periodo es arbitrario y a él se han referido otros factores estudiados como actividad laboral o lugar de residencia. En los estudios publicados sobre la relación EP-consumo de tabaco, se hace referencia al hecho de haber fumado alguna vez y al consumo total, pero no se tiene en cuenta el periodo de la vida en que se ha fumado.

Aunque el hecho de fumar se asocia con un efecto protector de la EP, no parece retrasar la aparición de la enfermedad: la

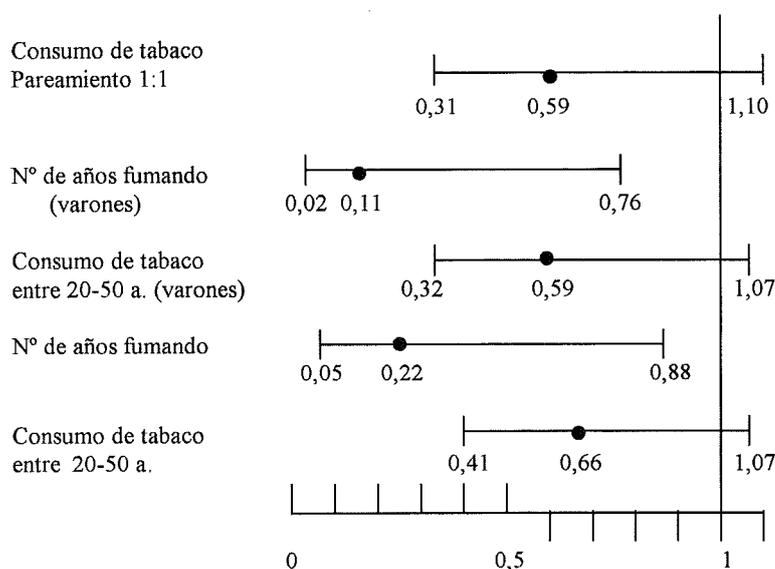


Figura 1. OR entre casos y controles de consumo de tabaco y E.P. Intervalos de confianza del 90%.

edad media de los casos incidentes fumadores es similar a la de los casos incidentes no fumadores. Grandinetti y col.⁸ encuentran este mismo hallazgo en su estudio realizado en una cohorte extensa en Japón. Si bien se ha considerado la edad en el momento de la encuesta, esta edad es prácticamente la misma que la edad de diagnóstico en los casos incidentes.

Algunos autores¹² consideran que las discrepancias encontradas en los diferentes estudios respecto a la existencia o no de una asociación inversa entre consumo de tabaco y EP, pueden ser debidas al efecto de la edad de la muestra estudiada. En estudios en que la edad de inicio de la EP es menor (fundamentalmente estudios de casos hospitalarios) suele encontrarse asociación inversa, mientras que en aquellos en los que la edad de inicio es mayor, la asociación no es consistente o no existe. En nuestro caso, la edad de inicio de la EP se sitúa en 69,5 años (67,5 años en los hombres y 72,6 años en las mujeres), la cual no puede considerarse como una edad temprana, y aun así se sugiere la existencia de una asociación.

La existencia de un efecto dosis-respuesta en nuestro estudio nos induce a pensar que la tendencia encontrada hacia una asociación inversa entre tabaco y EP es real, aunque no podemos concluir cuál es el sentido de tal asociación. Se ha especulado sobre el posible efecto neuroprotector de la nicotina, sobre la posibilidad de que la nicotina actúe competitivamente inhibiendo la acción de determinadas toxinas, o que el humo del tabaco reduzca la producción de radicales libres. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos publicados no se puede determinar la existencia de una relación causal entre tabaco y EP.

Se observa una diferencia en el nivel de glutatión reducido (GSH) favorable a los controles, aunque ello no se asocia al mayor consumo de tabaco, sino que aparece como variable independiente del mismo. En consecuencia, el menor nivel antioxidante debe ser achacado a la presencia de la enfermedad y no está influida por el consumo de tabaco. En este sentido, estamos realizando el análisis del status antioxidante y su relación con la historia

de dieta y con el metabolismo del hierro, lo cual será motivo de otras publicaciones.

Agradecimientos

A los neurólogos del Servicio Navarro de Salud que remitieron los enfermos al estudio: T. Ayuso, M. Bujanda, G. Delgado, J. Gállego, F. Jarauta, F. Lacruz, JM. Manubens, E. Maraví, F. Martínez Ibañez, P. Quesada, G. Soriano y JA Villanueva. También a Maribel Vidaurre por su asistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. DORN HF. The Mortality of smokers and nonsmokers. En: Proceedings of the Social Statistics Section, American Statistical Association 1958; 1: 34-71.
2. DORN HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Public Health Rep 1959; 74: 581-593.
3. KAHN HA. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on eight and one-half years of observation. En: Haenszel W, ed. Epidemiologic approaches to the study of cancer and other chronic diseases. National Cancer Institute Monograph. Bethesda, US Department of Health, Education and Welfare, 1966; 1-25.
4. HAMMOND EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. En: Haenszel W, ed. Epidemiologic approaches to the study of cancer and other chronic diseases. National Cancer Institute Monograph. Bethesda, US Department of Health, Education and Welfare, 1966; 127-204.
5. BARON JA. Cigarette smoking and Parkinson's disease. Neurology 1986; 36: 1490-1496.
6. HOFMAN A, COLLETTE HJA, BARTELDTS AIM. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands. Neuroepidemiology 1989; 8: 296-299.
7. 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: 339-344.
8. GRANDINETTI A, MORENS DM, REED D, MACÉACHERN D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. Am J Epidemiol 1994; 139: 1129-1138.
9. SASCO AJ, PAFFENBARGER RS. Smoking and Parkinson's disease. Epidemiology 1990; 1: 460-465.

10. MAYEUX R, MING-XIN T, MARDER K, CÔTÉ LJ, STERN Y. Smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 207-212.
11. 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: 1041-1051.
12. TZOURIO C, ROCCA WA, BRETELER MM, BALDERESCHI M, DARTIGUES J-F, LÓPEZ-POUSA S et al. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect?. *Neurology* 1997; 49: 1267-1272.
13. YONG VW, PERRY TL. Monoamine oxidase B, smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1986; 72: 265-272.
14. JENNER P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994; 344: 796-798.
15. SMITH PR, COOPER JM, GOVAN GG, HARDING AE, SCHAPIRA AHV. Smoking and mitochondrial function: a model for environmental toxins. *Q J Med* 1993; 86: 657-660.
16. GRESHAM LS, MOLGAARD CA, SMITH RA. Induction of cytochrome P-450 enzymes via tobacco smoke: a potential mechanism for developing resistance to environmental toxins as related to parkinsonism and other neurologic diseases. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 114-116.
17. DEAN AG, DEAN JA, COULOMBIER D, BREDEL KA, SMITH DC, BURTON AH et al. *Epi Info version 6: A Word-Processor, Database and Statistics Program for Public Health on IBM Compatible microcomputers*. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention 1995.
18. SCHLESSELMAN JJ. *Case-control studies: Design, Conduct and Analysis*. New York, Oxford University Press, 1982.