

Estudio epidemiológico de la enfermedad de Parkinson en Navarra

Epidemiologic study of Parkinson's disease in Navarra

J.J. Viñes¹, R. Larumbe², M.T. Artázcoz³, I. Gaminde¹, D. Guerrero², J.V. Ferrer²

INTRODUCCIÓN

El parkinsonismo, a efectos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9^a revisión¹, se encuadra en las siguientes entidades: 332 Enfermedad de Parkinson; 332.0 Parálisis agitante que incluye: Parkinsonismo o Enfermedad de Parkinson; Idiopática; Primaria; NOE, y; 332.1 Parkinsonismo secundario que incluye: Parkinsonismo debido a fármacos. Quedan excluidos de esta entidad la enfermedad de Huntington (333.4), la Parálisis supranuclear progresiva (333.0), el Síndrome de Shy-Draeger (333.0) y sifilítico (094.82).

La enfermedad de Parkinson (EP) es una entidad degenerativa que afecta a los núcleos pigmentados del tronco del encéfalo, originada por la muerte neuronal de las células dopaminérgicas, y cuya etiología y fisiopatología no están todavía bien precisadas.

La EP, de presentación habitual en edades avanzadas, ha adquirido interés a par-

tir de la década de los años 90 como problema de salud pública, debido al creciente envejecimiento de la población y, sobre todo, al impacto social que han supuesto las enfermedades neurodegenerativas como la que nos ocupa y la enfermedad de Alzheimer.

Hasta el momento son muy escasos los estudios sobre la frecuencia de la enfermedad en distintas áreas geográficas²⁻⁸. Dichos estudios se han llevado a cabo con metodologías no homologadas y, en consecuencia, es difícil su comparación y el establecimiento de hipótesis de causalidad en base a la diferente frecuencia y forma de presentación geográfica de la enfermedad.

En las últimas décadas se vienen desarrollando estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos en relación a posibles factores de causalidad, tanto genéticos como medioambientales, de estilos de vida y ocupacionales, derivados de la distinta incidencia de la presentación

ANALES Sis San Navarra 1999, 22 (Supl. 3): 55-66.

1. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Departamento de Salud.
2. Centro de Investigación Biomédica. Servicio Navarro de Salud.
3. Servicio de Asistencia Sanitaria. Departamento de Salud.

Correspondencia:

Prof. Dr. J.J. Viñes Rueda
Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios
Pabellón de Docencia. Recinto Hospital de Navarra
31008 Pamplona
Tfno. 948 422006
Fax 948 422009

de la enfermedad según exposición a diferentes factores o marcadores de riesgo⁹⁻¹⁶, y después de la evidencia de que tóxicos exógenos como el N-Metil-4Phenil-Tetrahydropyridina (MPTP)¹⁷ genera parkinsonismo, hecho también reproducible en animales de experimentación¹⁸.

No ha llegado a demostrarse ningún defecto genético específico responsable de la etiopatogenia de la EP, sin perjuicio de la comprobación en algunos casos de una transmisión autosómica dominante detectada entre el 5 y 10% de los casos¹⁹⁻²⁰. En estos momentos el polimorfismo del gen CYP2D6 es objeto de estudio como marcador de riesgo por nuestra parte. Por otro lado, en estudio familiares se ha identificado recientemente el gen de la α -sinucleína como diana susceptible de mutación en los casos con transmisión autosómica dominante y aparición temprana de la EP²¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico la muerte dopamínérgetica se ha asociado al estrés oxidativo, de tal modo, que la liberación de radicales libres de oxígeno (RLO) no compensados en las células dopamínérgeticas podría ser decisiva en la génesis del síndrome parkinsoniano. En una reciente revisión bibliográfica²² se recogen diversos hallazgos que apoyan la hipótesis del estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson: disminución del glutatión reducido en la sustancia negra; disminución del glutatión peroxidasa; incremento del hierro en la sustancia negra; incremento de la actividad de la superóxido dismutasa; incremento del MDA; disminución de los ácidos grasos poliinsaturados en la sustancia negra; alteración del complejo I mitocondrial y alteración de la alfacetoglutarato dehidrogenasa mitocondrial.

La hipótesis del estrés oxidativo está en consonancia con la idea de que la exposición a metales y tóxicos procedentes de contaminación medioambiental como el manganeso, hierro, aluminio u otros²³⁻²⁵, puedan estar jugando un papel importante en la causalidad de la EP. En el mismo sentido surge la hipótesis de que la biodisponibilidad de sustancias antioxidantes, ya sea como componentes de la dieta habi-

tual o como antioxidantes de síntesis, puedan jugar un papel protector²⁶⁻²⁹. En este mismo sentido, niveles elevados de ácido úrico en sangre pueden ser un factor protector por su efecto antioxidante.

En consecuencia, el proyecto del Estudio Epidemiológico de la Enfermedad de Parkinson en Navarra planteó los siguientes objetivos:

– Conocer la frecuencia de la enfermedad en Navarra por la estimación de la prevalencia de la EP (332) a través del consumo de fármacos antiparkinsonianos.

– Determinar la incidencia tanto de la EP idiopática (332.0) como secundaria (332.1) a través de un registro poblacional de casos.

– Establecer el perfil clínico y demográfico de los enfermos de EP y las variables asociadas en el desarrollo de la enfermedad.

– Efectuar un estudio caso-control para el análisis de los parámetros bioquímicos y de estrés oxidativo, y de posibles factores asociados a la enfermedad, tales como: hábitat rural/urbano; hábitos dietéticos; ocupación laboral y consumo de tabaco.

MATERIAL Y MÉTODOS

La prevalencia de la EP (332) ha sido determinada en el periodo 1993 y 1994, por el consumo de drogas antiparkinsonianas incluidas en el grupo terapéutico N04A, del Ministerio de Sanidad, a través del cálculo de la dosis diaria definida (DDD), recomendada por Nordic Council on Medicines³⁰ por 100.000 habitantes, que estima el número de personas que en un periodo dado (prevalencia de punto) están consumiendo una dosis terapéutica diaria para la enfermedad de Parkinson. Los datos de consumo han sido facilitados por el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud, que da cobertura al 93,5% de la población de Navarra. La DDD por 100.000 habitantes de consumo de fármacos con levodopa (asociada a benseracida o carbidopa) permite una estimación adecuada de la prevalencia:

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN NAVARRA

$$\text{DDD por } 10^6 = \frac{\text{DDD consumidas en un periodo de tiempo}}{\text{Población x tiempo en días}} \times 10^6$$

Se ha utilizado la población de Navarra, habitantes del Censo de Población de 1991³¹, que era de 523.563, para determinar la DDD en personas de 65 años y más; en menores de 65 años y en el total de la población.

La incidencia de la EP idiopática (332.0) y de la EP secundaria (332.1) ha sido determinada a través del estudio de todos los enfermos que durante los años 1994 y 95 fueron diagnosticados como casos nuevos de parkinsonismo por los neurólogos del Sistema Sanitario de Navarra. Tales enfermos fueron remitidos al neurólogo del proyecto (R.L.) para su estudio clínico y clasificación diagnóstica, bien de EP o de síndromes relacionados (332, 333, 334 y 335 de la CIE, 9^a Revisión), a efectos de su inclusión como casos de EP.

Se utilizó el protocolo clínico Europarkinson³², y se aplicaron criterios diagnósticos de Ward y Gibb³³ y de Hughes³⁴.

En cada paciente se evaluó el grado de afectación de la enfermedad utilizando la escala unificada de valoración del parkinsonismo, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)³⁵ y la escala de graduación de Hoehn y Yahr³⁶. Asimismo se exploró el estado cognitivo de los pacientes mediante el Mini Mental State (MMS) de Folstein³⁷.

Los datos obtenidos fueron tabulados por sexo y edad en grupos de 5 años, para EP idiopática y EP secundaria por separado, y fueron referidos a la población de Navarra del censo de 1991, multiplicada por 2. Se han calculado las tasas brutas, las tasas específicas por edad y los casos esperados para la población estándar europea de World Population Prospects 1990 de la ONU³⁸. Las tasas han sido ajustadas por edad por estandarización directa. Los intervalos de confianza se expresan al 95% (± 2 EE) de las tasas promedio calculadas.

Se determinan también la edad promedio de inicio de la enfermedad y las desviaciones estándar (DE), para todos los

casos y para personas de 65 años y más, diferenciadas por sexos y por diagnósticos. Las diferencias de las tasas y de los promedios se valoran por la distribución normal (función Z).

Los parámetros clínicos y epidemiológicos de carácter cualitativo se expresan en porcentaje, en función de frecuencia relativa o proporcional.

Clinicometría

A todos los enfermos se les realizó una historia clínica y encuesta clinicométrica y demográfica, recogiendo datos sobre: fecha y lugar de nacimiento; lugares de residencia a lo largo de la vida; nivel de escolarización; actividad laboral ejercida, clasificada por sectores productivos; consumo actual y pasado de tabaco, alcohol, drogas y fármacos; enfermedades presentes en el momento actual; antecedentes personales; antecedentes de enfermedad neurológica en familiares de primer grado; hábitos alimentarios, con referencia al consumo cualitativo de alimentos con alto contenido en antioxidantes y vitaminas.

Estudio caso-control

A efectos de analizar factores asociados con la enfermedad se ha procedido a un estudio caso-control.

Casos

Se seleccionaron para el estudio de casos de EP idiopática, incidentes diagnosticados 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 por causas ajenas a la enfermedad, y los que presentaban signos objetivos de demencia.

Participaron en el estudio 82 enfermos con EP idiopática del total de los 98 inclui-

dos 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 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, motivo de su hospitalización, 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 por muestreo aleatorio simple 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, estuvieran en proceso activo de alguna enfermedad, 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. Para llevar a cabo el apareamiento 1:1, cuando se dispuso de más de un control por caso, se designó el control aleatoriamente.

Todos los sujetos, casos y controles, fueron estudiados en consulta ambulatoria, con un protocolo común, y se llevó a

cabo una encuesta de factores de riesgo sobre: residencia rural/urbana, ocupación, hábitos sociales y datos sobre el consumo de tabaco: total de años fumando, y número de cigarrillos fumados al día de promedio. Todo ello en el periodo entre los 20 y 50 años de edad. El estudio se completó con una encuesta de historia de dieta diseñada para el Estudio Prospectivo sobre Dieta, Cáncer y Salud (EPIC)³⁹, que incluye la ingesta de antioxidantes.

Además de una hematometría y perfil bioquímico habitual, se realizaron los siguientes estudios: el status nutricional (albúmina, proteínas totales, ferritina): el "status antioxidante" (niveles de glutatión reducido, licopeno, α -tocoferol y β -caroteno); marcadores de daño oxidativo (niveles de MDA en plasma pobre en plaquetas); y metabolismo del hierro (transferrina e índice de saturación del hierro).

Análisis estadístico

Se ha efectuado el análisis estadístico para la determinación de la odds ratio (OR), chi-cuadrado e intervalos de confianza de las tablas de contingencia con el programa "EPITABLE" del paquete estadístico "EPI INFO" versión 6.04b⁴⁰.

Para el análisis dosis/respuesta de consumo de tabaco se ha aplicado la función chi-cuadrado de tendencia lineal según el método extendido de Mantel⁴¹, utilizando el programa STATCALC del paquete estadístico EPI INFO versión 6,04b.

El ajuste de ingesta de vitaminas C y E de consumo de calorías se realizó con el programa SPSS 6.0.

RESULTADOS

La prevalencia⁴² de la enfermedad de Parkinson (332) estimada a través del consumo de DDD de levodopa, es de 161,5 por 100.000 (10^5) habitantes con un intervalo de confianza (IC) al 95% entre 172,4-150,6 por 10^5 , para el conjunto de la población de Navarra. En los menores de 65 años la tasa de prevalencia se estima en 8×10^5 (IC 95% 10,4-5,6) y en las personas mayores de 65 años en una tasa de prevalencia de $1001,1 \times 10^5$ (IC 95% 1069,6-1092,4). Ello representa en números absolutos la existencia en Navarra entre 903 y 789 enfermos

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN NAVARRA

de Parkinson. Dado que la fuente de los datos es el consumo de antiparkinsonianos, no es posible la estimación de la prevalencia por géneros por separado, como tampoco distinguir la prevalencia de EP en idiopática o secundaria.

La incidencia⁴³ de la EP idiopática (Tabla 1) en los varones es de $10,20 \times 10^5$ personas/año (IC 95%, 12,9-7,46) superior a la de las mujeres que es de $6,26 \times 10^5$ personas/año (IC 95%, 8,36-4,12). Esta diferencia es significativa ($p \leq 0,02$). Las tasas ajustadas por edad son de $10,06 \times 10^5$ en

varones y $4,92 \times 10^5$ en mujeres, siendo la razón de tasas estandarizadas 2,04 veces más en hombres que en mujeres.

Las tasas específicas por edad aumentan de manera diferente en los varones que en las mujeres con el transcurso de los años (Fig. 1).

La edad promedio de comienzo de la EP idiopática en los varones es de 67,5 años (DE=8,5) y en las mujeres de 72,6 años (DE=5,0), lo que supone un adelanto en la presentación de la enfermedad de 5,1 años en los varones ($p < 0,007$).

Tabla 1. Incidencia de la enfermedad de Parkinson secundaria (332.1 CIE, 9^a rev.) en Navarra (1994-1995).

Varones			Mujeres			Total		
Total	>65 años		>65 años			> 65 años		
Edad Media=74,8	Edad Media = 76,4	DE = 6,2	Edad Media = 71,2	Edad Media = 73,7	DE = 7,7	Edad media = 72,6	Edad media = 74,8	DE = 5,3
Edad (años)	Nº. casos	Tasa x 100,000	Casos esperados	Nº casos	Tasa x 100,000	Casos esperados	Nº. casos	*Tasa x 100,000
	*	**		*	**		**	**
<50	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	-
50-54	-	0,00	0,00	1	3,89	0,23	1	1,92
55-59	-	0,00	0,00	1	3,44	0,19	1	0,10
60-64	2	7,04	0,37	3	10,17	0,53	5	8,63
65-69	1	3,96	0,19	6	21,39	1,00	7	13,13
70-74	4	22,97	0,67	5	21,60	0,63	9	22,19
75-79	6	45,96	1,33	7	36,07	1,04	13	40,05
80-84	4	48,37	0,78	5	37,27	0,60	9	41,51
>85	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	-
	17	3,27	3,34	28	5,31	4,23	45	4,30
								3,75

*Tasa calculada con población de Navarra de 1991 (INE, 1993).

**Casos calculados para World Population Prospects 1990 (ONU, 1992).

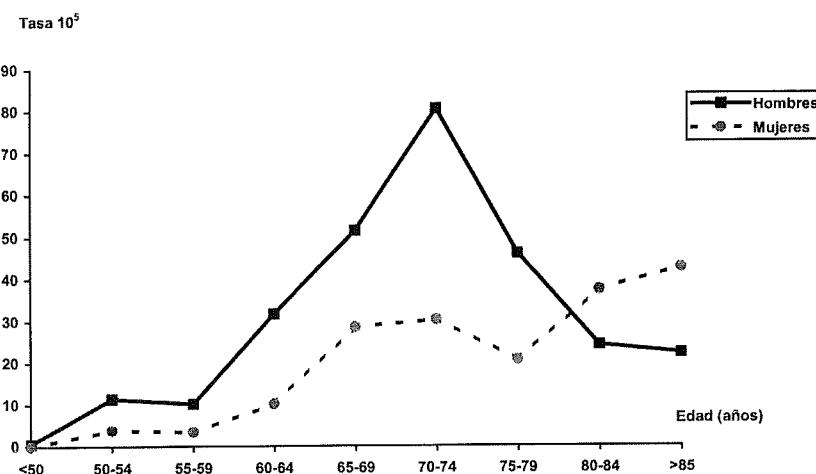


Figura 1. Incidencia de la Enfermedad de Parkinson idiopática (332,0 CIE 9^a rev) en Navarra, 1994-95.

La incidencia del parkinsonismo secundario (332,1) es de $3,27 \times 10^5$ personas/año (IC 95%, 4,82-1,72) en los varones, inferior a la incidencia en las mujeres que es de 5,31 por 10^5 personas/año (IC 95%, 7,28-3,35) ($p<0,10$). La presentación de EP secundaria a lo largo de la edad es equivalente en ambos sexos. La edad promedio de inicio de EP secundaria en la mujer es de 71,2 años (DE=7,7), mientras que en el varón es de 74,8 años (DE=6,2), cuya diferencia no alcanza nivel de significación ($p<0,09$).

La duración media de la enfermedad se estima en 12,8 años.

La clinicometría y los factores sociodemográficos¹⁴ obtenida de los 86 casos de EP idiopática seleccionados según criterios de la Sociedad del Banco de Cerebros del Reino Unido nos indica que el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico se produjo: antes del primer año tras el inicio del cuadro clínico en el 24,4% de casos; entre el primero y tercer año en el 53,2% de los casos; y a partir del tercer año de iniciada la sintomatología en el 23,3%.

El síntoma de inicio más frecuente fue el temblor (64,4% de todos los casos), encontrándose los pacientes de promedio, en el estadio 2,0 de la escala de Hoehn y

Yahr, y siendo la puntuación UPDRS promedio de 25,33 (DE=11,44) en el momento del diagnóstico. No se han encontrado diferencias entre sexos en los parámetros clínicos indicados.

En el 8,14% de los enfermos se constataron antecedentes familiares de primer grado (padres o hermanos) afectados de EP.

El medio rural representa el hábitat de residencia más frecuente (68,8% de los casos). La actividad laboral ejercida por los varones entre los 20 y 50 años (en el periodo cronológico entre las décadas de 1940 y 1970) fue mayoritariamente la relacionada con la agricultura y ganadería (60,4%), seguida de la actividad industrial (22,9%) y el sector servicios (8,3%). La mayoría de las mujeres (77,4%) declaraba haber ejercido labores domésticas. La no disponibilidad de censos de población por actividad laboral en el periodo 1940-1970 nos impide conocer el riesgo real de exposición de la EP según actividad laboral.

El estudio caso-control¹⁵ ha permitido comparar: el estado bioquímico nutricional; el de parámetros antioxidantes; y del metabolismo del hierro plasmático entre los enfermos con EP idiopática y los correspondientes controles (Tabla 2). Res-

Tabla 2. Estado bioquímico, stress oxidativo y metabolismo del hierro.

	Pacientes con EP idiopática	Controles	
<i>Parámetros bioquímicos de status nutricional (Media SD).</i>			
Media (SD)			
Glucosa	103,94 (22,93)	41,90 (10,20)	
Urea	4,96 (1,16)	216,81 (38,51)	
Urato	107,26 (48,79)	7,16 (0,40)	
Colesterol total	4,48 (0,22)	112,37 (37,86)	
Triglicéridos	41,08 (12,13)	5,39 (1,13)	$p \leq 0,05$
Proteínas totales	215,77 (38,25)	102,37 (42,78)	
Albúmina	7,17 (0,44)	4,43 (0,26)	
<i>Niveles plasmáticos de diversas moléculas relacionadas con el estrés oxidativo</i>			
GSH	0,10 (0,06)	15,46 (7,99)	$p \leq 0,001$
MDA	11,41 (2,61)	0,07 (0,05)	
Vitamina E	0,11 (0,09)	0,29 (0,12)	
Betacaroteno	16,96 (4,09)	12,44 (3,88)	
Licopeno	0,07 (0,06)	0,14 (0,13)	
<i>Niveles plasmáticos de diversas moléculas relacionadas con el metabolismo del hierro</i>			
Hierro	91,21 (35,05)	148,70 (191,10)	
Ferritina	330,59 (52,70)	27,53 (11,35)	$p \leq 0,05$
Transferrina	87,18 (29,72)	97,66 (98,20)	$p \leq 0,001$
Índice de sat. transferrina	264,05 (47,89)	32,91 (13,52)	$p \leq 0,05$

pecto a los parámetros bioquímicos de proteínas totales, albúmina, triglicéridos, LDL y HDL, así como de la hematimetría, colesterol total, glucosa y urea, fueron equivalentes sin diferencias de ningún valor entre los casos y controles que garantiza la homogeneidad y apareamiento caso-control de patologías no relacionadas con enfermedades neurodegenerativas. Solamente el nivel de uratos fue inferior en los pacientes con EP (4,96) que en los controles (5,39) ($p \leq 0,05$). De los casos de EP, fueron excluidos por hiperuricemia 3 casos (3,65%) y 27 controles (20,61%). Esta diferencia representa un OR de 0,40 (IC 95%, 0,17-0,58) con una significación estadística de $p \leq 0,03$.

Por lo que se refiere al status antioxidante, se han encontrado diferencias entre los niveles plasmáticos de GSH entre casos ($0,10 \pm 0,06$) y controles ($0,29 \pm 0,12$) con clara significación ($p \leq 10^{-9}$).

Los niveles de MDA, vitamina E, licopeno y betacarotenos, no diferían entre casos y controles. Al comparar los niveles plasmáticos de estas sustancias entre pacientes tratados con L-Dopa y no tratados, se encontraron diferencias para los niveles de betacarotenos entre ambos grupos, pero no para el resto de parámetros.

En el grupo de pacientes con EP (N=79), los niveles de GSH se correlacionan con la edad ($r=0,42$; $p \leq 0,001$), de manera que los niveles son mayores a medida que ésta aumenta. Esta correlación se manifiesta para los varones, pero no para las mujeres ($p \leq 0,1$). En el grupo control no se encuentra esta correlación con la edad en ninguno de los géneros. No existe correlación de los niveles de GSH con el tiempo de evolución de los síntomas ni con las puntuaciones en la escala UPDRS.

Respecto al metabolismo del hierro, y aunque siempre dentro de los rangos considerados como normales, en los pacientes con EP se encontraron valores significativamente mayores de ferritina y transferrina que en los controles, con un índice de saturación de la transferrina menor en los casos de EP. El hierro no mostró cambios significativos entre casos y controles.

El tratamiento con L-Dopa no modificó los niveles séricos de los parámetros del metabolismo del hierro estudiados. No existe correlación entre los niveles séricos de hierro y los parámetros antioxidantes, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad.

La encuesta de dieta referida al consumo estimado de betacaroteno y licopeno es equivalente para los casos y para los controles. Las diferencias observadas de mayor consumo cuantitativo de Vitamina C en los casos que en los controles y menor de Vitamina E en los casos que en los controles desaparecen cuando se ajustan los consumos a la ingesta calórica.

El consumo de tabaco⁴⁶ referido al periodo comprendido entre los 20 y 50 años de edad fue menor en los casos de EP idiopática en el 37,8%, frente al 48,09% en los controles, (OR=0,66; IC 90% 0,41-1,05) (Fig. 2).

Esta asociación inversa se mantiene para el número de años fumando (OR $\leq 0,22$; IC 90% 0,05-0,97) y para la cantidad de cigarrillos fumados ($p \leq 0,02$). Existe también una asociación lineal inversa entre el número de cigarrillos consumido y EP ($p \leq 0,014$) evidenciando un efecto dosis-respuesta.

Los menores niveles de glutation reducido en los casos que en los controles es un valor independiente del consumo de tabaco.

DISCUSIÓN

Lo expuesto en el presente trabajo se contiene en parte en las publicaciones que ha dado origen el Proyecto de investigación sobre la Epidemiología del Parkinson en Navarra y cuyos planteamientos metodológicos y de interpretación, se discuten en su mayor parte en los trabajos correspondientes sobre la prevalencia⁴², incidencia⁴³, aspectos clínicos y demográficos⁴⁴, sobre asociación inversa entre consumo de tabaco y la enfermedad de Parkinson idiopática⁴⁶ y estados bioquímico y antioxidante de los enfermos de Parkinson⁴⁵. En el momento actual se está procediendo a completar el análisis de la historia de dieta y la enfermedad de Parkinson en el conjunto de nutrientes y la frecuen-

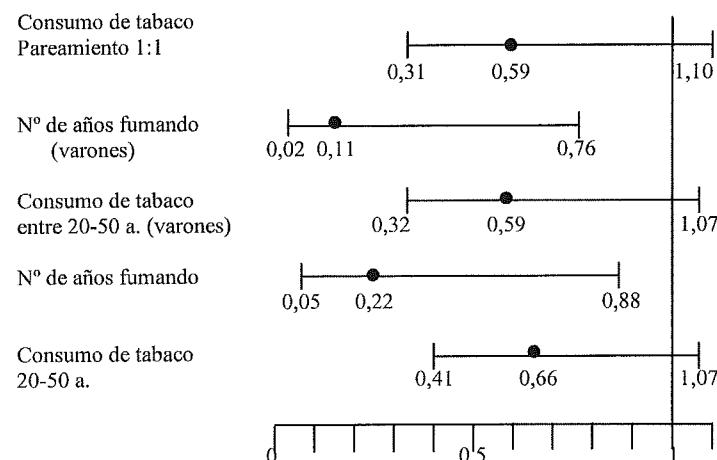


Figura 2. OR entre casos y controles de consumo de tabaco y EP. Intervalos de confianza del 90%.

cia de genes con supuesta implicación en la EP, que serán objeto de próximas publicaciones.

Las conclusiones que se han alcanzado hasta el momento son las siguientes:

– La prevalencia estimada de la enfermedad de Parkinson en Navarra, es de 161,5 enfermos por 100.000 habitantes (IC 95%, 172,4-150,6), lo que representa la existencia de entre 903 y 789 enfermos de Parkinson. Se trata de una prevalencia media respecto a otras áreas europeas, si bien estas estimaciones a través del consumo de levodopa están sometidas, a efectos comparativos, a críticas metodológicas y están influenciadas por la variabilidad asistencial y terapéutica de los enfermos en cada área geográfica.

– La incidencia de EP idiopática en Navarra queda determinada en 10,20 casos nuevos por 100.000 habitantes/año en los hombres, superior a la incidencia de casos nuevos en las mujeres, que es de 6,26 casos por 100.000 habitantes año. Esta diferencia, que es claramente significativa ($p \leq 0,02$), significa que los hombres están sometidos a un riesgo dos veces superior de adquirir la enfermedad. Esta diferente afectación de los hombres de la EP idiopática queda corroborada por la mayor precipocidad de la presentación de la enferme-

dad, adelantándose en 5,1 años respecto al inicio de la enfermedad en las mujeres ($p \leq 0,007$); además, la edad de mayor afectación en los hombres (70-74 años) difiere al de las mujeres, que es más tardía (85 años y más).

– La incidencia de EP idiopática en Navarra sólo es comparable con estudios que han ajustado la tasa por edad. En tal sentido, la incidencia en Navarra, con una tasa ajustada por edad para ambos sexos de 7,36 por 100.000, se sitúa por debajo de la de Finlandia (11,7), Islandia (18,2), Polonia (11,5), Reino Unido (9,4), Rochester (20,0) y Honolulu (11,1); en sentido contrario, China tiene una tasa ajustada por edad de 1,9, siendo menor que la del resto de áreas.

El comportamiento del Parkinsonismo secundario en sus perfiles epidemiológicos, es diferente del de la EP idiopática, ya que la incidencia de la EP secundaria es superior en las mujeres que en los hombres, siendo, a su vez, también más precoz el comienzo en este género.

– Sólo en la cuarta parte (24,4%) de los enfermos se realiza el diagnóstico dentro del primer año de iniciados los síntomas; la mitad de ellos se diagnostican entre 1 y 3 años desde el inicio de la enfermedad, y la cuarta parte tarda más de 3 años en ser

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN NAVARRA

diagnosticados. Por tanto, proceden actuaciones médico-educativas y de detección precoz que permitan un diagnóstico y tratamiento más tempranos.

– La duración de la enfermedad en su conjunto es de 12,8 años de promedio desde su inicio, inferior a la esperanza de vida a la edad de 65 años. El 8% de EP idiopática podría estar justificado por factores genéticos, lo que es conforme con la bibliografía actual con respecto al papel de los genes en la enfermedad, y sitúa a la gran mayoría de los enfermos (92%) en una hipótesis de causalidad a factores exógenos.

– Comprobamos el alto porcentaje de enfermos provenientes del medio rural (68,8%), sin que ello permita obtener conclusiones debido a la falta de datos demográficos de asentamiento de las poblaciones con anterioridad a los censos de 1970. En el mismo sentido y por la misma razón, resulta difícil evaluar de forma concluyente la relación mayoritaria de los enfermos con la agricultura (60,4%) y en las mujeres la dedicación a labores domésticas. El nivel cultural y educativo mayoritariamente bajo de los enfermos tampoco permite sacar conclusiones, debido a la falta de fuentes válidas de información al respecto en el periodo de 1940 a 1970. Sin embargo, tales hallazgos son definitivos de la ruralidad.

Por otro lado, nuestro estudio orientado prioritariamente a factores dietéticos y consumo de tabaco, nos ha llevado a la búsqueda de controles para el apareamiento por factores de hábitat, quedando, de esta manera, enmascarados el análisis de factores de carácter de exposición rural y especialmente agrícola.

– Aparece como altamente significativa la reducción de los niveles plasmáticos de glutation reducido (GSH) en los enfermos de EP idiopática respecto a las personas consideradas población normal ($p \leq 0,001$), lo que indica una situación de estrés oxidativo por encima del que podría considerarse en un proceso normal de envejecimiento. El posible sesgo de la edad entre casos y controles está eliminado. Ello se encuentra en consonancia con el hallazgo de una disminución de GSH en la sustancia

negra de pacientes con EP. La modificación del nivel de glutation reducido correlaciona con la edad de los enfermos varones, en el sentido de que las personas que inician la enfermedad en edad superior, mantienen mejores niveles de GSH que los enfermos jóvenes, lo que podría interpretarse que éstos se encuentran sometidos a mayor estrés oxidativo, y a una posible relación con la precoz y más intensa exposición a agentes causales en el periodo de inducción de la EP idiopática.

– Dentro de los límites de la normalidad, hemos encontrado unos niveles plasmáticos de transferrina y ferritina, y un índice de la saturación de transferrina menor en los pacientes con EP. Este hecho podría representar una avidez incrementada para la captación, transporte y depósito tisular de hierro en los pacientes con EP. Este hallazgo está en consonancia con las alteraciones del metabolismo del hierro encontradas en las células de la sustancia negra de estos pacientes. Estas células tienen alterados los mecanismos de "buffer" del hierro, el cual se acumula de forma libre, incrementando y promoviendo la oxidación celular.

La ingesta de nutrientes de valor antioxidante como la Vitamina C, la Vitamina E, los betacoretenos o el licopeno no influyen en la protección del estrés oxidativo de los enfermos de Parkinson, por ser equivalentes entre casos y controles.

– Los niveles de ácido úrico se asocian de forma inversa con la EP idiopática, tanto en los rangos considerados normales ($p \leq 0,05$), como a niveles tenidos como hiperuricémicos ($p \leq 0,03$), lo que se interpreta como un efecto protector, siendo plausible, dado que el ácido úrico es reconocido como antioxidante.

– El proyecto de investigación sobre la Epidemiología del Parkinson en Navarra contribuye a la consistencia de la asociación inversa del consumo de tabaco y la enfermedad de Parkinson para el número de años fumando y para la cantidad de cigarrillos fumados. Si bien el error a para esta afirmación lo situamos en el 10%, debe considerarse la consistencia de la asociación inversa a estos niveles. Ello se ratifica con el efecto dosis-respuesta

($p \leq 0,014$) en relación con el número de cigarrillos consumidos en el periodo de edad entre 20 y 50 años.

Agradecimientos

A los Neurólogos del Sistema Sanitario de Navarra que remitieron los enfermos al estudio: T. Ayuso, M. Bujanda, G. Delgado, J. Gállego, F. Jarauta, F. Lacruz, JM. Manubens, E. Maraví, F. Martínez Ibáñez, P. Quesada, G. Soriano y JA. Villanueva.

A M^a José Lasheras, Diplomada universitaria en dietética y Diplomada universitaria en enfermería.

A Francisco Guillén Grima, por su asesoramiento estadístico.

A Aurelio Barricarte, director en Navarra del Proyecto europeo dieta y cáncer (EPIC) y a Josep Soldevilla, Director de Ndiet Soft S.L. por las correspondientes autorizaciones para la utilización del programa informático EPIC-Soft, y a Carlos Alberto González por la explotación informática de la historia de dieta.

Al Laboratorio del Centro de Especialidades Príncipe de Viana del Servicio Navarro de Salud.

A Celina Equiza y Maribel Vidaurre por su asistencia.

Al Departamento de Salud, por la financiación del proyecto y al Servicio Navarro de Salud, por el apoyo logístico al proyecto a través del Centro de Investigación Biomédica y del Centro de Especialidades Príncipe de Viana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación Internacional de enfermedades. 9^a Revisión Modificación Clínica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
2. DE PEDRO-CUESTA J. Parkinson's disease occurrence in Europe. *Acta Neurol Scand* 1991; 82: 357-365.
3. ZHANG Z-X, ROMAN GC. Worldwide Occurrence of Parkinson's disease: An updated Review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.
4. MATÍAS GUIU J. Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson. *Neuroepidemiología*. Barcelona: J.R. Pons, S.A., 1993.
5. ROMÁN GC, ZHANG ZX, ELLENBERG JH. The neuroepidemiology of Parkinson's disease. En: Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW, editores. *Etiology of Parkinson's disease*. Nueva York: Marcel Dekker 1995; 203-243.
6. KURLAND LT. Epidemiology: incidence geographic distribution and genetic considerations. En: Fields WS, editor. *Pathogenesis and treatment of parkinsonism*. Springfield: Charles C. Thomas, 1958.
7. DE PEDRO CUESTA J, PETTERSEN IJ, VASSILOPOULOS D, MICHELI F, GARCÍA INESTA A. Epidemiological assessment of levodopa use by populations. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 328-335.
8. DE PEDRO CUESTA J. Risk factors of Parkinson's disease. En: Vuylsteek K, Hallen M, editores. *Epidemiology*. Amsterdam: IOS Press, 1994; 182-211.
9. GOLDSMITH J, HERISHANU Y, ABARBANEL J, WEINBAUM Z. Clustering of Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch Environ Health* 1990; 45: 88-94.
10. HEARTZM C, WIENS M, BOWERING D, SNOW B, CALNE D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990; 17: 349-355.
11. RIGGS J. Cigarette smoking and Parkinson disease: the illusion of a neuroprotective effect. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 88-89.
12. RYBICKI B, JOHNSON C, UMAN J, GORELL J. Parkinson's disease (PD) mortality and the industrial use of heavy metals in Michigan. *Mov Disord* 1993; 8: 87-92.
13. SEMCHUK K, LOVE E, LEE R. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992; 42: 1328-1335.
14. TANAKA M, SOTOMATSU A, HIRAI S. Aging of the brain and vitamin E. *J Nutr Sci Vitaminol Tokyo* 1992; Spec No: 240-243.
15. WONG G, GRAY C, HASSANEIN R, KOLLER W. Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 287-289.
16. ZUBER M, ALPEROVITCH A. {Parkinson' disease and environmental factors}. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1991; 39: 373-87. Parkinson's disease points to environmental etiology. *Arch Environ Health* 1990; 45: 88-94.
17. LANGSTON J *et al*. Identification as impurity in "synthetic heroin" and effect on drug users. Siena 1983; 219.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN NAVARRA

18. CASETA I, GRANIERI E, GOVONI V, TOLA M, PAOLINO E, MONETTI V et al. Epidemiology of Parkinson's disease in Italy. A descriptive survey in the U.S.L. of Cento, province of Ferrara, Emilia Romagna. *Acta Neurol Napoli* 1990; 12: 284-291.
19. GASSER T, WSZOLEK ZK, TROFATTER J, OZELIUS L, VITTI RJ, LEE CS. Genetic linkage studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes. *Ann Neurol* 1994; 36: 387-396.
20. SMITH CAD, GOUGH AC, LEIGH PN et al. Debrisoquine hydroxilase gene polymorphism and susceptibility of Parkinson's disease. *Lancet* 1992; 339: 1375-1377.
21. GASSER T. Genetics of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl 1): S53-S57.
22. LARUMBE R. Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson. *ANALES Sis San Navarra* 1998; 21: 187-196.
23. YASUI M, KIHIRA T, OTA K. Calcium, magnesium and aluminum concentrations in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1992; 13: 593-600.
24. YOUSIM M, BEN SHACKAR D, RIEDERER P. The possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 1-12.
25. ZAYED J, DUCIC S, CAMPANELLA G, PANISSET J, ANDRE P, MASSON H y cols. Facteurs environnementaux dans l'etiology de la maladie de Parkinson. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 286-291.
26. Parkinson Study Group Datatop: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1052-1060.
27. LOGROSCINO G, MARDER K, COTE L, TANG M-X, SHEA S, MAYEUX R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996; 39: 89-94.
28. MORENS DM, GRANDINETTI A, WASLIEN CI, PARK CB, ROSS GW, WHITE LR. Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake. *Neurology* 1996; 46: 1270-1274.
29. DE Rijk MC, BRETELER MMB, DEN BREEIJEN JH, LAUNER LJ, GROBEE DE, VAN DER MECHÉ FGA et al. Dietary antioxidants and Parkinson Disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1997; 54: 762-765.
30. Nordic Council on Medicines. ATC index with DDDs. WHO Collaborating Center for Drug statistic methodology. Oslo: World Health Organisation, 1995.
31. Instituto Nacional de Estadística. Censo de Población española 1991. Madrid: INE, 1993.
32. BRETELER MMB, ALPEROVITCH A, LÓPEZ-POUSA S, MANUBENS JM, ROCCA WA. EUROPARKINSON: a European concerted action on incidence and risk factors for Parkinson's disease [resumen]. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 17.
33. WARD CD, GIBB WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245-248.
34. HUGHES AJ, BEN-SHLOMO Y, DANIEL SE, LEES AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.
35. STERN MB. The clinical characteristics of Parkinson's disease and Parkinsonian syndrome: diagnosis and assessment. En: Stern MB, Hurting HI, editores. *The comprehensive management of Parkinson's disease*. Nueva York: PMA Publishing Company 1988, 3-50.
36. HOEHN MM, YAHR MD. Parkinson: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
37. FOLSTEIN MJ, FOLSTEIN SE, MC HUG PR. Mini-mental state. A practical grading for cognitive state of patients for the clinical. *J Psychiatry Res* 1975, 12: 189-198.
38. UN: World Population Prospect 1990. Nueva York: UN, 1991.
39. EPIC. España. Estudio Prospectivo sobre dieta, cáncer y salud (EPIC) en España. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 781-785.
40. DEAN AG, DEAN JA, COULOMBIER D, BRENDL K, SMITH DC, BURTON AH et al. Epi Info version. A World-Processor, Database an Statistics Program for Public Health on IBM Compatible microcomputers. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention 1995.
41. SCHLESSELMAN JJ. Case-control studies. Design, Conduct and Analysis. New York. Oxford University Press, 1982.
42. ARTÁCOZ SANZ, MT, VIÑES RUEDA JJ. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 479-485.
43. VIÑES JJ, LARUMBE R, GAMINDE I, ARTÁCOZ MT. Incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática y secundaria en Navarra. Registro poblacional de casos. *Neurología* 1999; 14: 16-22.

44. LARUMBE R, GAMINDE I, VIÑES JJ. Aspectos clínicos y demográficos de la enfermedad de Parkinson. *ANALES Sis San Navarra* 1999; 22: 255-259.
45. LARUMBE R, FERRER JV, VIÑES JJ, GUERRERO D, FRAILE P. Estudio caso-control de los estados bioquímico, estrés oxidativo y metabolismo del hierro plasmático en la enfermedad de Parkinson (En prensa).
46. LARUMBE R, VIÑES JJ, GUILLÉN F, GAMINDE I, ARTÁZCOZ MT. Asociación inversa entre consumo de tabaco y enfermedad de Parkinson idiopática. *ANALES Sis San Navarra* 1999; 22: 17-23.