

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

*Por LUIS TORRES **

RESUMEN

Aunque las variables epidemiológicas de la enfermedad de Parkinson en el Perú se desconocen, se calcula una incidencia de 2,000 nuevos casos por año y una prevalencia de 20,000 pacientes con la enfermedad. La búsqueda de factores ambientales implicados aun prosigue.

SUMMARY

The epidemiologic variables of Parkinson's disease in Perú are unknown, but it is estimated that there are approximately 2,000 new cases per year and 20,000 patients affected. The research for enviromental factors continues.

PALABRAS-CLAVE : Incidencia, prevalencia, antioxidantes

KEY WORDS : Incidence, prevalence, antioxidants

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden de causa desconocida que se caracteriza clínicamente por bradiquinesia, rigidez, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales. La despigmentación de la sustancia nigra y la presencia de los cuerpos de Lewy son los criterios patológicos mas importantes. No existe un marcador biológico específico que permita confirmar el diagnóstico de EP en vida, el diagnóstico definitivo es a través del estudio anátomo-patológico.

El seguimiento epidemiológico a largo plazo de la EP es difícil porque los métodos de diagnóstico difieren entre las personas estudiadas. Se ha encontrado un 10 a 40% de pacientes con temblor esencial que tenían como diagnóstico EP. Diversas enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica, e incluso la depresión son difíciles de distinguir tempranamente de la EP¹.

* Jefe del Departamento de Neurogeriatria y Enfermedades Heredo-Degenerativas del Instituto de Ciencias Neurológicas, "Oscar Trelles Montes", Lima - Perú

Dos índices epidemiológicos se utilizan en el estudio de la EP:

INCIDENCIA

Es el número de casos nuevos de EP desarrollados o diagnosticados durante un tiempo específico, generalmente un año.

PREVALENCIA

Se refiere al número total de personas con EP en un tiempo y lugar determinado.

La prevalencia está en función de la incidencia y duración de la enfermedad. Se puede incrementar la prevalencia al mejorar el diagnóstico y prolongar la sobrevida de los pacientes.

Desde que, James PARKINSON comunicara sus seis casos en 1817², se han realizado muchos estudios de prevalencia e incidencia de la EP. KURLAND en 1958³, informó una prevalencia de 187 por 100,000 en la población de Rochester y consideró en conjunto al parkinsonismo postencefalítico, arterioesclerótico y no arterioesclerótico. La incidencia anual de la enfermedad fue estimada en 20 por 100 personas. En 1967 GUDMUNDSSON⁴ identificó casos de EP en Islandia, y estimó una incidencia de 16 por 100,000 casos de parkinsonismo arterio-esclerótico y no arterioesclerótico, la prevalencia fue estimada en 162 por 100,000 cifra similar a la de Rochester.

La prevalencia de la enfermedad varía ampliamente de 31 por 100,000 en el caso de Libia⁵ a 328 por 100,000 en la comunidad de Parsi, India⁶. Las diferencias metodológicas y geográficas explican estas variaciones⁷. Es posible que factores genéticos, ambientales y disminución de los factores protectores, contribuyan en la frecuencia de la enfermedad.

El método más adecuado para determinar la frecuencia de la enfermedad es el estudio "puerta por puerta", pero está limitado por el

costo y el tiempo; solo grupos de muy alto riesgo son estudiados de esa manera.

En el Perú no tenemos datos precisos sobre prevalencia e incidencia de esta enfermedad, sin embargo en el estudio de CUBA *et al.*⁸ en relación al lugar de nacimiento se observa una alta incidencia en la región de la sierra central y una mínima en la selva, aunque el 71.42% tenían como lugar de procedencia a Lima.

La incidencia de la EP podría estar en relación al incremento de industrias o a cambios relacionados con el estilo de vida como factores de riesgo, fluctuaciones periódicas en la incidencia podrían estar en relación o sugerir una etiología infecciosa.

Durante las pasadas dos o tres décadas y sin relación con las áreas geográficas, el índice de fallecimiento de pacientes con EP, ha aumentado correspondiendo a las edades de 65 a 75 años⁹. Esas observaciones son compatibles con el incremento de la sobrevida debido a la terapia con levodopa, la cual mejora de manera importante la sobrevida.

FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La mayor expectativa de vida es un factor de riesgo para la EP. Así, el aumento de la incidencia de la EP va en relación con incremento de la edad¹⁰. Pero declina en la octava década de vida. La explicación entre el incremento de la edad y la prevalencia de la enfermedad incluye probablemente una vulnerabilidad neuronal relacionada con la edad o a un mecanismo dependiente del tiempo. La mayor incidencia ocurre entre los 50 a 69 años de edad¹¹. CUBA *et al.*⁸ encontraron que la edad promedio de aparición de la EP fue 55.95 años, con diferencia entre hombres y mujeres (58.47 y 53.86 respectivamente).

La evaluación de algún factor de riesgo requiere mayor atención en poblaciones seniles. Por la mayor longevidad, las mujeres tienen un

alto porcentaje de riesgo para la EP. Por esta razón, uno puede sospechar que la prevalencia de la EP es mayor en ellas.

En el estudio realizado en China¹² se observa una relación de 3.7 entre hombres y mujeres esta diferencia tan amplia no se encontró en ninguna otra región del mundo. Al parecer el incremento de la prevalencia en el hombre está en relación a la función biológica o a los factores del estilo de vida. Futuras investigaciones podrán dar nuevas claves de la etiología de la EP.

En relación a la raza, la prevalencia de la EP parece ser alta en poblaciones blancas del hemisferio norte mientras que en áreas como Japón, China y África son bajas. La prevalencia de la enfermedad en Americanos negros y africanos es baja¹³. Excepción a estos hallazgos corresponde los estudios realizados puerta por puerta en el condado de Copiah, Mississippi¹⁴. La prevalencia en Copiah fue similar entre blancos y negros pero cuando se usaron criterios de diagnóstico más estrechos los blancos tuvieron mayor prevalencia. Sin embargo, los factores socioeconómico y ambiental pueden explicar las diferencias citadas aquí.

Otro factor de riesgo comunmente identificado es el hereditario. Se han comunicado muchos ejemplos de parkinsonismo familiar algunos con múltiples miembros con aparente parkinsonismo heredado de manera autosómico dominante¹⁵, pero la mayoría de los estudios se limitan a obtener historias de manera indirecta. En suma, la clínica y los criterios patológicos de los árboles genealógicos no son plenamente consistentes, salvo algunos casos, con la EP típica¹⁶.

MARAGANORE *et al.*¹⁷ estudiaron a 20 pacientes británicos con EP y proponían un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida. PAYAMI *et al.* en otro reporte sugerían también el mismo modo de transmisión¹⁸.

Otros estudios asignan un rol menor al factor genético, postulando una herencia multifactorial, con síntomas dependientes de factores ambientales¹⁹⁻²¹. MARTILLA *et al.*²² estudiaron la concordancia en 42 pacientes con EP (hermanos gemelos), y encontraron concordancia en un par de ellos. Se ha comunicado casos de otras familias con miembros afectados en varias generaciones²³. En el estudio de BURN *et al.*²⁴ empleando tomografía por emisión de positrones, observaron la captación putaminal de 18-F DOPA en pares de gemelos discordantes clínicamente para la EP. Encontraron que el 30% a 40% de los gemelos sintomáticos tenían disminución significativa de la captación. PIZZINI *et al.*²⁵ informaron que el grado de concordancia para la disminución de la captación de la 18F-DOPA no difiere en los monoocigotos y dicigotos. Sin embargo, la relación entre los hallazgos radiográficos, clínicos y patológicos en el diagnóstico de la EP es desconocida.

En relación con la etiología multifactorial de la EP, algunos genes que intervienen en el metabolismo enzimático han sido identificados y podrían contribuir a dar mayor riesgo de la EP. Variantes alélicas para la citocromo P450, isoenzima CYP2D6²⁶ y algunos haplotipos específicos de la monoamino oxidasa²⁷⁻²⁸ ocurre con el incremento de la frecuencia en individuos con EP, esas asociaciones no han sido reportadas universalmente²⁹. Estas variantes potencialmente podrían resultar en efectos tóxicos en los niveles de algunos componentes endógenos o exógenos que de otro modo pueden ser tóxicas. Se ha identificado un gen anormal en una familia con el complejo de Demencia-Parkinson-Amiotrofia y Degeneración Palido Pontonígrica³⁰. Se ha descrito recientemente la unión al cromosoma 4 en una familia con típica EP³¹. Existe la esperanza de que el factor genético en la etiología de la EP pueda ser clarificado con el rápido desarrollo de la tecnología de la genética molecular.

La idea que la exposición a tóxicos juega un rol en la etiología de la EP se debe a la observación que la inyección intravenosa del compuesto 1-metil-1,2,4,6- tetrahidropiridina (MPTP) utilizado por adictos, causaba parkinsonismo. Esta observación ha dado nuevas luces sobre que factores ambientales tóxicos podrían influir o ser causa de la EP, aunque un aspecto importante que diferencia la enfermedad de la intoxicación con el MPTP, es que los signos en la EP idiopática se desarrollan gradualmente, mientras que sustancias tóxicas que ingresan o se acumulan lentamente en el cerebro, son difíciles de evaluar y su significado puede estar errado.

RAJPUT *et al.*³² observaron una asociación entre EP de inicio temprano y residencia rural en Saskatchewan, también TANNER *et al.*³³ notaron similar asociación en una serie de Chicago. Para HUBBLE *et al.*³⁴ la mayor asociación estaba en relación al uso de pesticidas, sobre todo con el Paraquat, cuya fórmula clínica es similar al MPTP. Es intrigante el resultado de esa observación y tendría que ser valorado cautelosamente, sin embargo, todos los estudios descritos previamente son limitados y realizados en pequeña escala.

La observación que el parkinsonismo era secuela común de la encefalitis letárgica, pandemia en la segunda y tercera década de este siglo, hizo que se propusiera a un agente infeccioso como causa del parkinsonismo. Un estudio³⁵ sugería que la exposición intrauterina por el virus de la influenza podría causar pérdida de neuronas de la sustancia negra y consecuentemente un incremento a la vulnerabilidad a la EP, pero esta observación no ha sido confirmada. Muchas pruebas para identificar al agente infeccioso en la enfermedad de Parkinson han fracasado³⁶. FAZZINI *et al.*³⁷ encontraron un incremento de los títulos de anticuerpos a coronavirus en líquido cefaloraquídeo en personas con EP. Los Coronavirus específicos tienen afinidad para los ganglios basales en algunos animales.

HUBBLE *et al.*³⁸ y KOHBATA *et al.*³⁹ encontraron elevación de los títulos de

anticuerpos de la *Nocardia asteroides* en pacientes con EP y en ratones con un síndrome de tipo parkinsoniano. Existe en la actualidad una tendencia a descartar tal posibilidad.

Estudios retrospectivos han informado una asociación entre traumatismos craneanos y la EP³³⁻⁴⁰. CUBA *et al.*⁸ encontraron que un 23.13% de los pacientes tenían historia previa de trauma craneo-encefálico. Estudios comparativos, prospectivos no han encontrado esta asociación⁴¹ y asumen que los pacientes con una enfermedad crónica como la EP buscan explicaciones en enfermedades previas particularmente aquellas que tengan que ver con injurias en el sistema nervioso central y en especial localizadas en la cabeza.

CHARCOT²³, en el siglo pasado, citaba al estrés como posible causa de la EP. Estudios de laboratorio han sugerido que el estrés produce cambios en el sistema dopaminérgico central y podría contribuir a desarrollar el parkinsonismo⁴². Conocido es que personas afectadas con EP empeoran sus síntomas con periodos de estrés extremo⁴³ y existen reportes ligados a situaciones emocionales y físicas que desarrollaron EP⁴⁴⁻⁴⁵. La evaluación de la relación de la severa pérdida emocional o estrés físico para el desarrollo de la EP debe ser mejor estudiada.

FACTORES PROTECTORES PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se han propuesto factores protectores en la dieta que pudieran prevenir el desarrollo de la EP. Las pacientes con deficiencia de vitamina E han mostrado reducción de la captación a nivel del putamen de la 18F-DOPA en la tomografía por emisión de positrones³⁹. Por ello, se decía que el consumo de alimentos ricos en tocoferol disminuía el riesgo de desarrollar EP. Sin embargo, el estudio de DATATOP demostró, entre otras cosas, que el Tocoferol no tenía eficacia para disminuir la progresión de la EP⁴⁶. En la actualidad existen reportes con resultados contradictorios al respecto.

Las áreas geográficas con una baja prevalencia para la EP no serían aquellas con una menor concentración de toxinas ambientales, sino aquellas con una dieta alta de sustancias protectoras o una dieta baja de pro-oxidantes.

Un estudio realizado en militares veteranos de Estados Unidos en la década de 60 resultó en la observación en una asociación inversa entre fumadores y EP⁴⁷. Existe una baja prevalencia de EP entre fumadores⁴⁸⁻⁴⁹. Otros estudios más recientes no encontraron asociación entre consumo de

tabaco y EP⁵⁰. Fumar es extremadamente raro en las mujeres chinas pero muy común en los varones, pero la EP ocurre en hombres chinos aproximadamente cuatro veces más que en las mujeres de ese país⁵¹. Si el fumar ejerce un verdadero efecto protector, una alta prevalencia de EP podría ser esperada en la población femenina de la china y en aquellos no fumadores.

La EP es una entidad probablemente multifactorial en la que la susceptibilidad genética interactúa con algún factor del medio ambiente, el cuál sigue aún buscándose.

BIBLIOGRAFIA

1. KOLLER, WC. (1987): "Classification of Parkinsonism". En Koller, WC. (ed). *Handbook of Parkinson's Disease*. New York, Marcel Dekker 51-80.- 2. PARKINSON, J. (1817): "An Essay on the Shaking Palsy". London, Sherwood, Neely and Jones.- 3. KURLAND, LT. (1958): "Epidemiology: Incidence, geographic distribution and genetic considerations. En Field W (ed): *Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 5-43.- 4. GUDMUNDSSON, KR. (1967): "A clinical survey of parkinsonism in Iceland". *Acta Neurol Scand* 33:9-61.- 5. ASHOK, PP; RADHAKRISHNAN, K.; SRIDHARAN, R. *et al.* (1986): "Parkinsonism in Benghazi, East Libya". *Clin Neurol Neurosurg* 88:109-113.- 6. BHARUCHA, NE.; BHARUCHA, EP; BHARUCHA, AE.; *et al.* (1988): "Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi community of Bombay, India". *Arch Neurol* 45:1321-1323.- 7. ZHANG, ZX.; ROMAN, GC. (1993): "World-wide occurrence of Parkinson's disease: An updated review". *Neuroepidemiology* 12:195-208.- 8. CUBA, JM.; COSENTINO, C.; DIAZ, A. *et al.* (1995): "Algunos Aspectos clínicos epidemiológicos de los síndromes parkinsonianos en un servicio de Neurología en 25 años". *Rev. Per. Neurol* 1:70-73.- 9. VANACORE, N.; BONIFATI, V.; BELLATRECCIA, A. *et al.* (1992): "Mortality rates for Parkinson's disease and parkinsonism in Italy (1969-1987)". *Neuroepidemiology* 11:65-73.- 10. RAJPUT, AH.; OFFORD, KP.; BEARD, CM. *et al.* (1987): "A case control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease". *Neurology* 37:226-232.- 11. DIAMOND, SG.; MARKHAM, CH.; HOEHN, MN. *et al.* (1990): "An examination of male-female differences in progression and mortality of parkinson's disease". *Neurology* 40:763-766.- 12. LI, SC.; SCHOENBERG, BS.; WANG, CC.; *et al.* (1985): "A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China". *Arch Neurol* 42:655-657.- 13. PADDISON, RM. & GRIFFITH, RP. (1974): "Occurrence of Parkinson's disease in black patients at Charity Hospital in New Orleans". *Neurology* 24:688-690.- 14. SCHOENBERG, BS.; OSUNTOKUN, BO.; ADEUJA, AOG. *et al.* (1988): "Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural US and in rural Nigeria: Door-to-door community studies". *Neurology* 38:645-646.- 15. DUVOISIN, RC. (1993): "The genetics of Parkinson's disease". *Adv Neurol* 60:306-315.- 16. GOLBE, LL.; DI TORIO, G.; BONAVITA, V. *et al.* (1990): "A large Kindred with autosomal dominant Parkinson's disease". *Ann Neurol* 27:276-282.- 17. MARAGANORE, DM.; HARDING, AE. & MARSDEN, CD. (1991): "A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease". *Mov Disord* 6:205-211.- 18. PAYAMI, H.; LARSEN, K.; BERNARD, S. *et al.* (1994): "Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients". *Ann Neurol* 36:659-661.- 19. BARBEAU, A.; POURCHER, E. (1982): "New data on the genetics of Parkinson's disease". *Can J Neurol Sci* 9:53-60.- 20. KONDO, K.; KURLAND, L. & SCHULL, W. (1973): "Parkinson's disease: Genetic analysis and evidence of a multifactorial etiology". *Mayo Clin Proc* 48:465-475.- 21. MJOES, H. (1949): "Paralysis agitans: A clinical and genetic study". *Acta Psychiatrica and Neurologica* 54(suppl):1-194.- 22. MARTILA, RJ.; KAPRIO, J.; KOSHEVVOO, M. *et al.* (1988): "Parkinson's disease in a nationwide twin cohort". *Neurology* 38:1217-1219.- 23. CHARCOT, JM. (1878): "*Lectures on the Diseases of the Nervous System*", vol. 1; translated Sigeron G. London, The New Sydenham Society.- 24. BURN, DJ.; MARK, MH.; PLAYFORD, ED. *et al.* (1992): "Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography". *Neurology* 42:1894-1900.- 25. PICCINI, P.; BURN, D.; SAWLE, G. *et al.* (1995): "Dopaminergic function in relatives of Parkinson's disease patients: A Clinical and PET study". *Neurology* 45(suppl 4): A203.- 26. ARMSTRONG, M.; DALY, AK.; CHALERTON, S. *et al.* (1992): "Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease". *Lancet* 339:1017-1018.- 27. HOJAMISLIGIL, GS.; GIRMEN, AS.; FINK, JS. *et al.* (1994): "Hereditary variations in monoamine oxidase as a risk factor for Parkinson's disease". *Mov Disord* 9:305-310.- 28. KURTH, JH.; KURTH, MC.; PODUSILO, SE. *et al.* (1993): "Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease". *Ann Neurol* 33:368-372.- 29. KURTH, JH.; HUBBLE, JP.; EGGERS, EA. *et al.* (1995): "Lack of association of CYP2D6 and MAO-B

- alleles with Parkinson's disease in a Kansas cohort". *Neurology* 45 (suppl 4): A429.- 30. WSZOLEK, Z. & PFEIFER, R. (1997): "Heredo familial parkinsonian syndromes". In: *Movement Disorders*, Mc Gran-Hill, New York. 1997;351-364.- 31. TEMLETT, JA. (1996): "Parkinson's disease: biology and etiology". *Curr Opin Neurol* 9:303-307.- 32. RAJPUT, AH.; VITTI, RJ.; STERN, W. *et al.* (1986): "Early onset of Parkinson's disease in saskatchewan: environmental considerations for etiology". *Can J Neurol Sci.* 13:312-316.- 33. TANNER, CM.; CHEN, B.; WANG, W. *et al.* (1987): "Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease". *Can J Neurol Sci* 14:419-423.- 34. HUBBLE, JP.; CAO, T.; HASSANEIN, RE. *et al.* (1993): "Risk factors for Parkinson's disease". *Neurology* 43:1693-1697.- 35. MATTOCK, C.; MARMOT, M. & STERN, G. (1988): "Could Parkinson's disease follow intrauterine influenza?: A speculative hypothesis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:753-756.- 36. MARTTILA, RJ.; HALONEN, P. & RINNE, UK. (1977): "Influenza virus antibodies in parkinsonism". *Arch Neurol* 34:99-100.- 37. FAZZINI, E.; FLEMING, J. & FAHN, S. (1990): "Cerebrospinal fluid antibodies to coronaviruses in patients with Parkinson's disease". *Neurology* 40:169.- 38. HUBBLE, J.; KJELSTROM, J.; BEAMANN, B. *et al.* (1992): "Nocardia serology in Parkinson's disease". *Mov Disord* 7:292.- 39. KOHBAITA, S. & SHIMOKAWA, K. (1993): "Circulating antibody to Nocardia in the serum of patients with Parkinson's disease". *Adv Neurol* 60:355-357.- 40. FACTOR, SA. & WEINER, WJ. (1991): "Prior history of head trauma in Parkinson's disease". *Mov Disord* 6:225-229.- 41. WILLIAMS, DB.; ANNEGERS, JF.; KOKMEN, E. *et al.* (1991): "Brain injury and neurologic sequelae". *Neurology* 41:1554-1557.- 42. SNYDER, AM.; STRICKER, EM.; ZIGMOND, MJ. (1985): "Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism". *Ann Neurol* 18:551-554.- 43. GOETZ, CG. (1990): "Motor vehicle accident and Parkinson's disease disability". *Mov. Disord* 5(suppl 1): 16.- 44. GIBBERD, FB. & SIMMONS, JP. (1980): "Neurological disease in ex-Far-East prisoners of war". *Lancet* ii:135-138.- 45. TREVES, TA.; RABEY, JM.; KORCZYN, AD. (1990): "Case-control study, with use of temporal approach, for evaluation of risk factors for Parkinson's disease". *Mov. Disord* 5 (suppl 1): 11.- 46. PARKINSON'S STUDY GROUP (1993): "Effects of Tocopherol and Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease". *N Engl J Med* 328:176-183.- 47. KAHN, HA. (1996): "The Dorn Study of smoking among US veterans". In National Cancer Institute, *Epidemiologic Approaches to the Study of Cancer and Other Diseases*. Washington, DC, US Government Printing Office, Monograph 19:1-125.- 48. JIMENEZ-JIMENEZ, FJ.; MATEO, D. & GIMENEZ-ROLDAN, S. (1992): "Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: A case-control study". *Mov Disord* 7:339-344.- 49. TANNER, CM.; KOLLER, WC.; GILLEY, DC. *et al.* (1990): "Cigarette smoking, alcohol drinking and Parkinson's disease: Cross-cultural risk assessment". *Mov Disord* 5 (suppl 1):11.- 50. MAYEUX, R.; TANG, MX.; MARDER, K. *et al.* (1994) "Smoking and Parkinson's disease". *Mov Disord* 9:207-212.- 51. TANNER, CM.; CHEN, B.; WANG, W. *et al.* (1989): "Environmental factors and Parkinson's disease: A case-control study in China". *Neurology* 39:660-664.