

Descripción clínica de pacientes con Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Hospital San Juan de Dios en Costa Rica.

Clinical characterization of patients with Parkinson's disease from the Movement Disorders Unit of the Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

Gabriel Torrealba Acosta¹, MD;
Kenneth Carazo Céspedes²,
MD; Jaime Fornaguera Trías³,
PhD.

¹Postdoctoral Research Fellow,
Neuromodulation Center/
Harvard Medical School
– Investigador Asociado,
Centro de Investigación en
Neurociencias/Universidad
de Costa Rica– Residente de
Neurología, CENDEISSS/Caja
Costarricense de Seguro Social
²Especialista en Neurología,
Servicio de Neurología/
Hospital San Juan de Dios, Caja
Costarricense de Seguro Social
³Director, Centro de
Investigación en Neurociencias/
Universidad de Costa Rica

Contacto de autor responsable:
Gabriel Torrealba Acosta,
Neuromodulation Center/
Harvard Medical School,
Centro de Investigación en
Neurociencias/Universidad
de Costa Rica. Correo
electrónico: gtorrealba@
neuromodulationlab.org

ANTECEDENTES: La enfermedad de Parkinson (EP) corresponde a la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer. El presente estudio busca describir la frecuencia de presentación de factores de riesgo y protectores, además de caracterizar, aspectos clínicos, principalmente motores y cognitivos, en los pacientes evaluados.

METODOLOGÍA: Es un estudio retrospectivo, observacional, de revisión de expedientes médicos. Se diseñó un instrumento de recolección de datos con las variables y escalas clínicas más relevantes para EP.

RESULTADOS: Se analizaron 129 pacientes con una edad promedio de 63.4 ± 12.2 años, de los cuales la mayoría eran hombres (60.4%). Los principales factores, descritos como de riesgo, para EP observados fueron: factores cardiovasculares, exposición a agua no potable y exposición a pesticidas y a herbicidas. Entre los factores descritos como protectores: el consumo de café, alcohol y fumado, se reportaron en más de la tercera parte de los pacientes. El principal motivo de consulta fue por tremor, seguido por la rigidez. La presencia de trastornos del sueño, estreñimiento, trastornos urinarios y alteraciones en el afecto se observaron en más de la mitad de los pacientes. Los reportes de escalas aplicadas reflejaron un grado de compromiso leve a moderado de la enfermedad.

CONCLUSIONES: Este estudio caracterizó 129 pacientes con EP en aspectos clínicos, motores y cognitivos. Los resultados observados concuerdan con los descritos en la literatura. Se requieren estudios de mayor complejidad que permitan realizar la comparación con grupos control, de tal forma que se le dé una mayor validez a los hallazgos descritos. También es pertinente continuar con estudios que permitan la caracterización de otras enfermedades neurológicas en la población costarricense.

FINANCIAMIENTO: Este estudio fue financiado con apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (proyecto N° 837-B5-304).

BACKGROUND: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's disease. This study aims to report on the frequency distribution of main

risk and protective factors for PD, while describing clinical, motor and cognitive characteristics of the patients assessed.

METHODOLOGY: This is an observational, retrospective, patient medical records based trial. We elaborated a data collection form with all of the main and relevant variables and standardized clinical scales for PD evaluation.

RESULTS: We analyzed 129 patient medical records from our registry, most of them were male (60.4%). Whole sample average age was of 63.4 ± 12.2 years. Main risk factors described for PD observed were: cardiovascular risk factors, non-potable water, pesticides and herbicides exposure. Main protective factors for PD reported were: coffee intake, alcohol and smoking; these were described in more than a third part of our patients. The most frequent reason for consultation was tremor, followed by stiffness. Sleep disorders,

constipation, urinary problems and mood disorders were documented in more than half of the patients. Finally, standardized scales mean scores showed a mild to moderate degree of severity in the sample evaluated.

CONCLUSIONS: We characterized motor and cognitive aspects for 129 PD patients, finding consistent results with prior reports; however we would need larger and more complex and controlled trials to further confirm these findings. It will be well advised to continue with the characterization of other neurological diseases in our population.

FUNDING: This study was partially funded by Vicerrectoria de Investigacion, University of Costa Rica (project N° 837-B5-304).

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson, enfermedad neurodegenerativa, epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 por James Parkinson, y en la actualidad constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente reportada en la literatura a nivel mundial, únicamente superada por la Enfermedad de Alzheimer⁽¹⁾. Su diagnóstico sigue siendo predominantemente clínico, y su fisiopatología se fundamenta básicamente en la muerte de neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra del mesencéfalo⁽²⁾. Existen muchas propuestas etiológicas que han intentado explicar este fenómeno neurodegenerativo, sin embargo aún se desconoce la causa que da inicio a este proceso⁽³⁾. El tratamiento, busca reponer la acción de la dopamina cerebral, ya sea a través de precursores de dopamina (como la L-3,4-dihidroxifenilalanina, o Levo-Dopa) o utilizando fármacos agonistas de receptores de dopamina neuronales⁽⁴⁾. No obstante, la muerte neuronal continúa, y conforme evoluciona, los diferentes tratamientos se vuelven, cada vez, menos eficaces. De forma paralela, el paciente presenta efectos adversos a los fármacos, y un mayor compromiso de otras funciones cerebrales no motoras como por

ejemplo: el afecto y la memoria⁽⁵⁾.

A causa de cambios demográficos que han llevado a un envejecimiento poblacional, se espera un aumento de la prevalencia de esta enfermedad con las eventuales repercusiones que esto pueda tener sobre los diferentes sistemas de salud. Es necesario caracterizar la forma y presentación de esta enfermedad en los pacientes de Costa Rica con el fin de tratar de mejorar el diagnóstico y optimizar su tratamiento.

No existe en la literatura, una caracterización clínica, motora y cognitiva, de pacientes con EP en nuestro país, que permita tomar decisiones desde un punto de vista clínico-terapéutico. El presente estudio recoge una serie de variables específicas que permiten realizar una descripción de este tipo, en pacientes con EP.

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Sujetos y diseño

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de

expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, evaluados en la Clínica de Trastornos de Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios, de la Caja Costarricense de Seguro Social, en la provincia de San José de Costa Rica. Para ser incluidos en este estudio, debía existir información completa acerca de antecedentes clínicos y sociodemográficos, además del resultado de la valoración con las escalas de UPDRS(6) (Unified Parkinson's Disease Ranking Scale, por sus siglas en inglés) y el MoCA(7) (Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés). Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética del Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense de Seguro Social (CLOBI-HSJD-33-2014) y con apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (Proyecto N° 837-B5-304).

2.2. Recolección de datos

Previo a la revisión de expedientes se diseñó un instrumento de recolección de datos con variables clínicas y sociodemográficas relevantes para la caracterización de esta población. Para la selección de las variables que se querían recopilar, se identificaron las más importantes descritas en la literatura, pero que además fuese esperable encontrarlas en los expedientes de cada paciente. Para ello, durante la elaboración del instrumento de recolección de datos, se revisaron cinco expedientes al azar de pacientes de la clínica en cuestión, con el fin de establecer la factibilidad de llegar a encontrar los datos requeridos en los expedientes clínicos.

El instrumento desarrollado reúne en su primera parte variables relacionadas con datos sociodemográficos del paciente, además de antecedentes heredofamiliares de enfermedad, factores de riesgo y factores protectores descritos en la literatura. Luego enumera, los criterios de diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (Criterios de Gelb)(8), además de comorbilidades y tratamientos con sus respectivas dosis. La segunda parte recoge los valores obtenidos en escalas estandarizadas para pacientes con EP que incluyen: UPDRS(6), MoCA(7), Hoehn & Yahr (H&Y)(9) y Schwab & England (S&E)(10).

2.3. Análisis estadísticos

Todos los datos fueron codificados y digitados en una base de datos electrónica. Los formularios fueron introducidos en dos ocasiones, por dos operadores diferentes, y posteriormente los datos fueron validados por el investigador principal comparando ambos archivos. En aquellos casos en donde habían discordancias o valores faltantes, se revisaron los instrumentos de recolección de datos físicos para corroborar la información requerida.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico STATA 13.0. Para la comparación de promedios de variables continuas normales se utilizó la prueba de t de Student; para la comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado y Fischer. Se elaboraron además, tres modelos de regresión lineal múltiple con el fin de establecer el grado de predicción y asociación que pudieran tener las variables sobre los resultados de evolución clínica y cognitiva de los pacientes. Finalmente, para aquellas variables que no tenían una distribución normal, se utilizaron pruebas no-paramétricas equivalentes (Mann-Whitney U) para su comparación.

3. RESULTADOS

Se revisaron 143 expedientes, de los cuales 14 no contaban con la información completa o habían sido vistos en la Clínica de Trastornos del Movimiento por manifestaciones extrapiramidales distintas a la EP. La Tabla 1 muestra las características de base de los 129 pacientes analizados e incluidos en el presente trabajo. Se observó un predominio de hombres (60.4%) con respecto a mujeres (39.6%), con promedios de edad de 63.4 ± 12.2 y 63.6 ± 12.3 años, respectivamente. Se reportó una mayor procedencia de zonas rurales para pacientes masculinos, en comparación con mujeres; y además se encontraron diferencias significativas relacionadas con el promedio de años de educación entre hombres (9.3 ± 4.7 años) y mujeres (7.4 ± 4.2 años).

Tabla 1. Características de base en pacientes evaluados con EP.

	Hombres (n=78)	Mujeres (n=51)	P
	60.4%	39.6%	
	n (%)	n (%)	
Edad (promedio \pm DS)	63.4 \pm 12.2	63.6 \pm 12.3	0.91
Procedencia			
Urbana	35 (44.8%)	28 (54.9%)	0.17
Rural	43 (55.2%)	23 (45.1%)	
Años de educación (promedio \pm DS)	9.3 \pm 4.7	7.4 \pm 4.2	0.04

La Tabla 2 resume, en porcentajes, la presencia de factores de riesgo y factores protectores de EP (como descritos en la literatura) en esta muestra. Un 97.4% de los hombres y un 94.1% de las mujeres presentaron al menos un factor de riesgo descrito para EP, y se observó un promedio de años de exposición a factores de riesgo de 16.4 ± 8.1 en hombres con respecto a 16.3 ± 7.8 años en mujeres. Para la mayoría de las categorías (Tabla 2) la proporción de hombres expuesta fue mayor, alcanzando significancia estadística entre sexos la exposición a herbicidas y a soldadura. Por el

contrario las mujeres, presentaron porcentajes mayores que los hombres en relación con la exposición al agua no potable y a la presencia de antecedentes heredofamiliares; en este último caso llegando a ser incluso significativamente diferentes comparados con el otro género.

Se documentó en un 91.0% de los hombres y en un 90.2% de las mujeres, la presencia de al menos un factor protector (como descrito en la literatura), estimándose un promedio de años de exposición a factores protectores de 24 ± 11.8 años en hombres y 26 ± 11.9 años en mujeres. Exceptuando el

Tabla 2. Distribución de frecuencias de factores descritos como de riesgo y factores protectores, en pacientes evaluados con EP.

	Hombres (n=78)	Mujeres (n=51)	P
	n (%)	n (%)	
Factores de riesgo	76 (97.4%)	48 (94.1%)	0.31
Pesticidas	30 (38.5%)	14 (27.5%)	0.14
Herbicidas	35 (44.9%)	13 (25.5%)	0.02
Soldadura	21 (26.9%)	4 (7.8%)	0.01
Metales pesados	11 (14.1%)	2 (3.9%)	0.05
Agua no potable	29 (44.6%)	26 (59.1%)	0.09
Cardiovasculares	55 (70.5%)	31 (60.8%)	0.17
Antecedentes familiares	25 (32.1%)	27 (52.9%)	0.02
Años de exposición (promedio \pm DS)	16.4 \pm 8.1	16.3 \pm 7.8	0.98
Factores protectores	71 (91.0%)	46 (90.2%)	0.55
Tabaquismo	36 (46.2%)	15 (29.4%)	0.04
Paquetes/año	13	12	0.60
Café	59 (75.6%)	42 (82.4%)	0.24
N° tazas	3	3	0.89
Alcohol	56 (71.8%)	13 (25.5%)	<0.001
Actividad física	57 (73.1%)	17 (33.3%)	<0.001
Años de exposición (promedio \pm DS)	24.0 \pm 11.8	26.0 \pm 11.9	0.41

consumo de café (social), la proporción de hombres asociados al menos a un factor protector fue mayor en todas las categorías, en comparación con las mujeres (Tabla 2). Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación con el fumado, el consumo de alcohol y la práctica de deportes. No hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de paquetes/año de cigarrillos ni al número de tazas de café reportado entre hombres y mujeres.

En la Tabla 3 se resumen los motivos de consulta y

los criterios de diagnóstico de EP desglosados, según los porcentajes observados para cada categoría. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguna de estas categorías. El principal motivo de consulta reportado fue tremor, y por mucho (65.0%), seguido de rigidez y dolor. En general más del 80% de los pacientes presentaron al menos un criterio del Grupo A de la clasificación de Gelb siendo los más reportados la bradicinesia y la asimetría. Con respecto a los criterios diagnósticos del Grupo B de la misma clasificación mencionada, la inestabilidad postural,

Tabla 3. Distribución de frecuencias de motivos de consulta y criterios diagnósticos de Gelb, en pacientes evaluados con EP.

	Hombres (n=78) n (%)	Mujeres (n=51) n (%)	P
Motivos de consulta			
Tremor	50 (64.4%)	35 (66.0%)	
Rigidez	12 (15.1%)	3 (6.0%)	
Inestabilidad postural	3 (2.74%)	5 (10.0%)	
Bradicinesia	6 (6.85%)	3 (6.0%)	
Dolor	7 (8.22%)	5 (10.0%)	
Criterios diagnósticos			
Grupo A			
Tremor	65 (83.3%)	48 (94.12%)	0.06
Bradicinesia	73 (93.6%)	43 (84.3%)	0.08
Rigidez	64 (82.1%)	40 (78.4%)	0.39
Asimetría	75 (96.2%)	44 (86.3%)	0.05
Respuesta a L-dopa	70 (89.7%)	45 (88.2%)	0.62
Grupo B			
Inestabilidad	45 (57.7%)	33 (64.7%)	0.27
Alucinaciones	26 (33.3%)	13 (25.5%)	0.23
Trastorno cognitivo	49 (62.8%)	33 (64.7%)	0.49
Ortostatismo	5 (6.41%)	2 (4.0%)	0.44
Caídas	30 (38.5%)	17 (33.3%)	0.34
Síncope	5 (6.4%)	1 (1.9%)	0.23
Mano alienígena	2 (2.6%)	1 (1.9%)	0.66
Distonía	45 (57.7%)	29 (56.9%)	0.54
Disfagia	21 (26.9%)	17 (33.3%)	0.28
Ataxia	29 (37.2%)	19 (37.3%)	0.57
Trastorno olfatorio	26 (33.3%)	23 (45.1%)	0.12
Estreñimiento/Trastornos urinarios	45 (57.7%)	28 (54.9%)	0.45
Trastorno del sueño	51 (65.4%)	30 (58.8%)	0.29
Alteraciones en el afecto	40 (51.3%)	30 (58.8%)	0.26
Años de evolución (promedio ± DS)			
	8.06 ± 6.6	6.26 ± 4.16	0.40

el trastorno cognitivo y las distonías fueron los más frecuentemente reportados. Finalmente los trastornos del sueño, el estreñimiento o trastornos urinarios y las alteraciones en el afecto se observaron en más de la mitad de los pacientes evaluados.

La Tabla 4 reúne los tratamientos con sus respectivas dosis promedio recibidos por los pacientes. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con Levo-Dopa (L-Dopa) a dosis promedio de 444.3 ± 216.9 mg en hombres y 359.1 ± 199.4 mg en mujeres, encontrándose diferencias significativas entre ambos promedios. El segundo tratamiento más utilizado fue el Biperideno a dosis promedio de 5.2 ± 2.7 mg, seguido de la Bromocriptina con una dosis promedio de 4.8 ± 5.2 mg. La Amantadina y la Selegilina se reportan en mucha menor proporción. Se realizó el cálculo de años de

tratamiento recibido con base en el tiempo de uso de la L-Dopa, observándose un promedio de 10.87 ± 5.71 años en hombres y 10.86 ± 6.5 años en mujeres. Prácticamente iguales para ambos sexos. Finalmente en la Tabla 5 se resumen los resultados obtenidos de las escalas aplicadas a los pacientes. Para ninguna de las categorías se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. El resultado promedio obtenido en la UPDRSIII fue de 20.1 ± 14.6 y el promedio del valor total fue de 31.5 ± 23.6 . La mayor parte de los pacientes tenían valores de la escala H&Y entre 2, 2.5 y 3 siendo la categoría 3 la más frecuente. Tanto hombres como mujeres tuvieron un valor de la escala de S&E de 80% como resultado más reportado; y la mediana del resultado de MoCA para hombres y mujeres fue de 20 y 19 puntos, respectivamente.

Tabla 4. Distribución de frecuencias de tratamientos y dosis utilizadas, en pacientes evaluados con EP.

	Hombres (n=78) n (%)	Mujeres (n=51) n (%)	P
L-Dopa			
%	73 (93.6%)	44 (86.3%)	0.14
Dosis	444.3 ± 216.9	359.1 ± 199.4	0.04
Bromocriptina			
%	33 (42.3%)	17 (33.3%)	0.20
Dosis	5.95 ± 5.87	2.66 ± 2.55	0.06
Biperideno			
%	41 (52.6%)	26 (51.0%)	0.50
Dosis	5.87 ± 3.1	4.17 ± 1.6	0.02
Amantadina			
%	5 (6.41%)	1 (1.96%)	0.23
Dosis	375	300	0.90
Selegilina			
%	1 (1.28%)	-	0.60
Dosis	2.5	-	-
Años de tratamiento (promedio \pm DS)	10.87 ± 5.71	10.86 ± 6.5	0.90

Tabla 5. Resultados obtenidos de escalas UPDRS, H&Y, S&E y MoCA, en pacientes evaluados con EP.

	Hombres (n=78) n (%)	Mujeres (n=51) n (%)	P
UPDRS			
I	4.3 ± 2.4	4.5 ± 2.6	0.63
II	16.5 ± 10.9	17.7 ± 10.8	0.55
III	19.5 ± 12.8	20.8 ± 16.8	0.65
Total	31.1 ± 23.1	32.1 ± 24.7	0.81
Hoehn & Yahr			
1	6 (7.7%)	7 (13.7%)	0.89
1.5	5 (6.4%)	3 (5.9%)	
2	13 (16.7%)	9 (17.6%)	
2.5	17 (21.8%)	10 (19.6%)	
3	24 (30.8%)	18 (35.3%)	
4	6 (7.7%)	3 (5.9%)	
5	-	1 (1.96%)	
Schwab & England	80%	80%	0.99
MoCA	20	19	0.26

En el análisis de regresión múltiple, en conjunto todos los factores de riesgo y factores protectores explicaron únicamente un 12.0% del valor obtenido en la UPDRS, ninguno de los factores analizados alcanzó significancia estadística.

Utilizando como variable dependiente el resultado de la escala de MoCA se modelaron, mediante regresión múltiple, todos los factores de riesgo,

factores protectores, criterios diagnósticos y la dosis de tratamiento con L-Dopa. De este análisis se obtuvo que la edad y el presentar alucinaciones se asociaron con un peor resultado en la escala de MoCA, mientras que la presencia de antecedentes familiares y el antecedente de realizar algún tipo de actividad física regular predijeron un mejor resultado en dicha escala. En conjunto, estas

Tabla 6. Coeficientes obtenidos en modelos de regresión múltiple, en pacientes evaluados con EP.

Regresión lineal	Coefficiente de regresión	P
MoCA		
Edad	-0.150	<0.001
Alucinaciones	-3.885	0.001
Antecedentes familiares	3.046	0.002
Deportes	3.477	0.001
Dosis de L-Dopa		
Sexo femenino	-130.52	<0.001
Consumo de café	179.87	<0.001
Inestabilidad postural	91.55	0.014
Trastorno olfatorio	76.19	0.048
Trastornos de sueño	105.63	0.013

cuatro variables explicaban un 35.7% del valor obtenido en la escala de MoCA. Finalmente, se modeló la dosis de levodopa mediante regresión múltiple tomando en cuenta, de nuevo, todos los factores de riesgo, factores protectores y criterios de diagnóstico de la enfermedad. En este modelo se obtuvo que el sexo femenino se asoció con una menor dosis de tratamiento, mientras que el consumo de café, la inestabilidad postural, el trastorno olfatorio y los trastornos del sueño predijeron mayores requerimientos de dosis de L-Dopa. Estas cinco variables explicaron un 35.3% del comportamiento de los requerimientos de dosis de L-Dopa en los pacientes analizados. La Tabla 6 resume los coeficientes de regresión con su respectivos valores de P obtenidos en ambos modelos.

DISCUSIÓN

La elaboración del instrumento de recolección de datos, basado en la revisión de la literatura, así como el análisis piloto realizado al inicio de este estudio, permitió la recolección de datos correspondientes a las variables más relevantes para la caracterización de estos pacientes. Existe literatura publicada de pacientes con EP en Costa Rica, que estudia la exposición ocupacional a pesticidas y su eventual riesgo aumentado de desarrollar EP⁽¹⁾. El presente estudio busca como objetivo principal complementar la caracterización de estos pacientes desde el punto de vista sociodemográfico y clínico.

La edad observada en este estudio mostró un rango amplio desde los 27 hasta los 89 años, no obstante se comporta de forma similar a lo reportado en otras series en donde la incidencia y prevalencia de la enfermedad aumentan por encima de los 55-60 años⁽¹²⁾. La edad promedio para los pacientes analizados fue de 63.5 ± 12.2 años. Una mayor parte de los hombres (55.2%) provenían de zonas rurales, mientras que en las mujeres la procedencia principal era de zonas urbanas. La procedencia de los pacientes, particularmente de zonas rurales, como factor de riesgo para desarrollar EP ha sido demostrado en varios estudios⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, algunos autores han cuestionado esta asociación, y otros estudios no han corroborado dicho riesgo⁽¹⁾. En aquellos estudios que demuestran

dicha asociación no se especifica el mecanismo que la explica, simplemente se describe que se comporta como un factor de riesgo independiente de la exposición a otros factores similares como pesticidas y herbicidas.

En la literatura se describen factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar EP⁽¹⁶⁾. En el presente estudio, más del 95% de los pacientes se expusieron al menos a un factor de riesgo.

Los factores de riesgo cardiovascular fueron los que se documentaron con mayor frecuencia en los pacientes evaluados. En este grupo se incluyó la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad arterial coronaria y evento cerebrovascular. La evidencia acerca del riesgo que cada uno tiene por separado no es concluyente, no obstante se propone que, en conjunto, podrían tener un mayor efecto sobre el desarrollo de la EP⁽¹⁾. El consumo de agua no potable así como la exposición a pesticidas y herbicidas se observaron en más del 30% de los pacientes evaluados. La presentación de estos factores de riesgo concuerda con la alta procedencia de zonas rurales que tienen los pacientes. Existen varios estudios que han asociado la exposición a estos agentes con el desarrollo de la EP⁽¹⁷⁾. Sin embargo la evidencia al respecto, no es consistente, máxime por la dificultad que implica establecer el agente específico al que se expuso el paciente, y cuál fue la dosificación del mismo^(16,18). Lo mismo ocurre con la exposición a soldadura y a metales pesados, en estos casos, se han propuesto varios metales como posibles agentes asociados con EP, entre ellos manganeso⁽¹⁹⁾, cobre, hierro⁽²⁰⁾ y mercurio⁽²¹⁾. Sin embargo la evidencia es escasa y los estudios carecen de diseños adecuados que permitan establecer esta asociación. En promedio, los pacientes de este estudio se habrían expuesto alrededor de 16 años a alguno de los agentes antes descritos. Posibles aspectos sociales de género entran en función cuando se plantean las diferencias en la exposición a sustancias tóxicas, lo cual deriva en que la población femenina pueda tener un desarrollo de la enfermedad más relacionado a aspectos intrínsecos.

También se han establecido factores protectores

de la EP, entre los cuales se mencionan: el tabaquismo⁽²²⁾ y alcohol⁽²³⁾, el consumo de café⁽²⁴⁾ y el realizar algún tipo de actividad física regular. De estos el tabaquismo y el café son los que han demostrado la mayor reducción de riesgo de desarrollar EP según los diferentes diseños de estudios⁽²⁵⁾. Además, para ambos pareciera que existe un fenómeno de dosificación dado que el efecto protector puede aumentar si se aumenta el consumo de los mismos⁽²⁶⁾. En este sentido, no se observaron diferencias significativas en el presente estudio, en relación con el número de paquetes de cigarrillos por año ni la mediana de consumo de tazas de café entre hombres y mujeres. El consumo de alcohol y la actividad física se apoyan en evidencia menos concluyente⁽¹⁶⁾. En el presente estudio llama la atención que más del 90% de los pacientes presentaban al menos un factor protector de EP y sin embargo todos cumplían criterios diagnósticos de la enfermedad. El principal factor protector presente fue el consumo del café, siendo, de forma no significativa, más frecuente en mujeres que en hombres. De acuerdo con lo descrito en la literatura, el efecto neuroprotector del café pareciera que varía según el sexo del individuo. Es así como, en hombres, se mantiene un efecto dosis dependiente lineal inverso, mientras que en mujeres dicho efecto protector varía según el uso concomitante de estrógenos. De esta forma se ha reportado una asociación inversa en mujeres que no utilizan estrógenos (OR=0.47, IC 95% 0.27-0.8) pero se pierde dicha relación en mujeres que utilizan estrógenos concomitantemente (OR=1.31, IC 95% 0.75-2.3)⁽²⁴⁾. En el presente estudio se documentó el uso de estrógenos en 8 mujeres (15.7%), sin embargo no se recabó la información acerca de la dosis ni del tiempo de uso. Dicha asociación inversa entre consumo de café y probabilidad de desarrollar EP también ha sido difícil de explicar. Se le ha atribuido a una intolerancia psicológica o fisiológica a la cafeína entre personas propensas a desarrollar la enfermedad. O bien, se ha considerado que la exposición regular y constante al putativo efecto neuroprotector del café podría retrasar el proceso neurodegenerativo de neuronas dopaminérgicas.⁽²⁷⁾

El motivo de consulta más frecuente de los pacientes evaluados fue el tremor, seguido de la

rigidez y luego el dolor. Es claro que al tratarse de una población cautiva parte de un estudio retrospectivo, probablemente el tremor sea la manifestación más evidente. No obstante, es posible que se requiera de una mayor vigilancia de signos y síntomas tempranos para una atención de los pacientes más expedita.

Como era de esperarse, más de un 80% de los pacientes presentaron criterios diagnósticos del Grupo A de Gelb⁽⁸⁾, siendo el más frecuente: la asimetría de las manifestaciones clínicas, seguido por la bradicinesia. Un 89% de los pacientes manifestaban buena respuesta a L-Dopa. Los criterios del Grupo B se observaron en una menor proporción de los pacientes, siendo los más frecuentes: el trastorno cognitivo y en segundo lugar las distonías. Los síncope, el ortostatismo y la “mano alienígena” se describen en si acaso 6% de los pacientes. Los criterios de Gelb permiten discriminar, al inicio del diagnóstico, entre la forma clásica de EP versus formas adicionales de extrapiramidalismo. Estas formas adicionales que asocian un componente neurodegenerativo más extenso, en conjunto, se les conoce como Síndromes Parkinson Plus. Cuantos más criterios del Grupo A y menos del Grupo B tengan los pacientes, mayor probabilidad se tiene de que la enfermedad sea de tipo clásica⁽⁸⁾. No obstante si desde un inicio de la enfermedad, al momento del diagnóstico se presentan criterios del Grupo B, es más probable que se trate de un Parkinson Plus. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados como Parkinson en su variante clásica, pese a que la presencia de criterios del Grupo B haya alcanzado hasta un 60% para algunas de las categorías. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que conforme avanza la enfermedad, se puede esperar encontrar la presencia de estas manifestaciones años después de que aparezcan los primeros síntomas⁽²⁸⁾. En este caso el promedio de años de evolución de la enfermedad fue de 8 años para los hombres y 6 años para las mujeres, tiempo en el cual se podrían esperar manifestaciones del Grupo B.

Existen otras manifestaciones clínicas que no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de la enfermedad pero su presencia ayuda a confirmar

el diagnóstico. Entre estos se consideran: trastornos olfatorios (como hiposmia y anosmia), estreñimiento y trastornos urinarios (frecuencia y urgencia urinaria), trastornos del sueño (insomnio y trastornos del sueño REM) y alteraciones en el afecto (depresión y ansiedad)⁽²⁹⁾. Estos hallazgos se observaron en más de la mitad de los pacientes evaluados.

El principal fármaco indicado en estos pacientes fue la L-Dopa (>85% de los pacientes), incluso se observó una diferencia significativa marginal con respecto a las dosis promedio recibidas entre hombres y mujeres, siendo mayor en los hombres. Los otros tratamientos (bromocriptina, biperideno, amantadina y selegilina) de forma independiente se indicaron en menos del 50% de los pacientes. En general estos tratamientos se pueden utilizar, incluso como monoterapia, de forma temprana cuando las manifestaciones son muy leves. O bien, en etapas tardías cuando se presentan fluctuaciones motoras y disquinesias asociadas al tratamiento que obligan a reducir la dosis de la L-Dopa; en estas condiciones sobre todo los agonistas dopaminérgicos y la amantadina pueden estabilizar los circuitos neuronales de ganglios basales mejorando las fluctuaciones y las disquinesias^(30,31). Es importante recalcar que la población atendida corresponde en su mayoría a población en el sistema de seguridad social, por lo que el tipo de fármacos viene determinado principalmente por la lista de medicamentos disponible por parte de la institución.

La última parte del instrumento de recolección de datos reúne los resultados obtenidos en cuatro escalas estandarizadas para pacientes con EP. La UPDRS⁽⁶⁾ es una escala que evalúa la evolución y progreso de la EP además de la respuesta, subjetiva y objetiva, que ha tenido el paciente con el tratamiento con L-Dopa y con agonistas dopaminérgicos. Consta de 4 partes: las primeras dos partes evalúan la percepción del paciente hacia la enfermedad, así como, la respuesta que ha tenido con el tratamiento con L-Dopa. La tercera parte se realiza en dos momentos, primero en lo que se conoce como el “período OFF”, en el cual se explora al paciente con un tiempo al menos de 12 horas, sin el efecto del medicamento.

Posteriormente, se administran 200/50 mg de L-Dopa/Carbidopa, y se espera a que el paciente alcance un estado en el cual refiera estar con el mejor efecto posible obtenido por el medicamento. A esta condición se le conoce como el “período ON”. Ambos momentos son evaluados y se le asigna una puntuación desglosada en esta escala y, posteriormente, se comparan los puntajes finales y se obtiene un valor aproximado de respuesta al tratamiento. Para este estudio se obtuvo un valor total en esta escala, de 31.5 ± 23.6 sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. Este resultado coincide de forma aproximada con un estadio de evolución 2.5-3 en la escala de H&Y. La escala de H&Y⁽⁹⁾, establece la evolución del paciente según el compromiso motor y de equilibrio que presenta. En este estudio, la mayor parte de los pacientes se clasificaron con valores de H&Y entre 2, 2.5 y 3 lo cual corresponde a enfermedad bilateral leve a moderada. La mayor parte de los pacientes se clasificaron con un 80% de funcionalidad según otra escala aplicada conocida como la Escala de Schwab & England. Dicha escala mide la capacidad que tiene el paciente de llevar a cabo las actividades de la vida diaria⁽¹⁰⁾. Un 80% en esta escala significa que el paciente logra hacer las actividades de forma independiente, pero casi al doble del tiempo que le tomaba previo a iniciar con las manifestaciones de la EP. Por último, se recogieron datos de la escala de MoCA aplicada a estos pacientes. Esta escala es una herramienta abreviada que evalúa la esfera cognitiva⁽⁷⁾. Permite explorar los dominios cognitivos de atención, memoria, lenguaje, percepción y construcción viso-espacial, así como, de funciones ejecutivas. No solo ha sido validada para pacientes con EP, sino que además, tiene una versión en español que puede ser aplicada como prueba de cribado para evaluar demencia y deterioro cognitivo leve⁽⁷⁾. En este estudio, los hombres presentaron una mediana de 20 puntos en comparación con las mujeres que presentaron una mediana en 19 puntos. Ambos valores están por debajo del límite de normalidad (normal >26), sin alcanzar el corte de demencia, por lo que se clasificarían como deterioros cognitivos leves, según esta escala.

Finalmente se realizaron tres modelos de regresión lineal múltiple con el fin de establecer asociaciones

entre las variables recopiladas. En los tres modelos se introdujeron los datos correspondientes a factores de riesgo, factores protectores, criterios de diagnóstico y dosis de L-Dopa. Se utilizaron como variables dependientes los resultados de la UPDRS, la escala de MoCA y la dosis de L-Dopa. El modelo que empleó la UPDRS como variable secundaria no arrojó ninguna relación significativa entre las variables incluidas. En el segundo modelo que utilizó la escala de MoCA, se encontró que la edad y las alucinaciones predecían de forma negativa el resultado obtenido en la escala de MoCA, mientras que tener antecedentes heredofamiliares de EP y realizar actividad física de forma regular se asociaban con mejores resultados en dicha prueba. Es esperable que la edad impacte sobre la función cognitiva de cualquier individuo, máxime aquel que tiene algún proceso neurodegenerativo de base⁽¹²⁾. Por otro lado, la asociación de EP con alucinaciones sugiere la presencia de un proceso neurodegenerativo más extenso, que compromete un mayor número de áreas cerebrales corticales, con mayor destrucción neuronal y posible depósito de Cuerpos de Lewy⁽³²⁾. Por ello, la asociación obtenida en el modelo de regresión múltiple concuerda con lo observado en pacientes con otras formas de Parkinson Plus de tipo Demencia por Cuerpos de Lewy⁽³³⁾. Por otro lado, la actividad física no solo puede mejorar el componente motor de la enfermedad, sino que también la parte cognitiva de la misma, como se ha demostrado en otro tipo de demencias⁽³⁴⁾. Lo que cuesta más explicar de este modelo corresponde al efecto beneficioso que podría asociar tener antecedentes heredofamiliares de EP. En este sentido, existen muchas variantes genéticas hereditarias de esta enfermedad, algunas de ellas con fenotipos cognitivos menos agresivos que los que se esperarían para otras variantes de EP⁽³⁵⁾.

El último modelo tomó en cuenta la dosis de L-Dopa como variable continua dependiente. En este modelo se observó que el sexo se asociaba con una reducción de dosis de L-Dopa; lo cual va acorde a lo mencionado previamente, en donde se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, requiriendo las mujeres menor dosis del fármaco. En este mismo modelo se observó que el consumo del café, la inestabilidad postural

y los trastornos del sueño y trastornos olfatorios se relacionaron de forma directa con la dosis de L-Dopa. Es esperable que la pérdida de equilibrio y los trastornos de sueño y olfatorios se asocien con un mayor compromiso del paciente y por ende predigan mayores requerimientos de tratamiento. Llama la atención que este hallazgo no se haya repetido para los otros criterios diagnósticos que también reflejan el compromiso del paciente. Finalmente el café se ha propuesto como un factor protector por lo que es difícil explicar la relación que pueda tener un mayor consumo de café con mayores requerimientos de dosis de tratamiento.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra, el tipo de diseño, al ser retrospectivo y basado en revisión de expedientes no permite la comparación de los resultados obtenidos con la de sujetos control. Por ello el análisis se basa en la presencia o ausencia de factores de riesgo y factores protectores. Además, el tamaño de la muestra es pequeño, reduciendo el poder estadístico del estudio para encontrar asociaciones significativas entre las variables.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio permite caracterizar una muestra de pacientes con diagnóstico de EP en Costa Rica y permite a su vez establecer las proporciones en las que se presentan factores de riesgo y factores protectores en los pacientes de ambos sexos evaluados. También, describe en estos pacientes cómo se distribuyen los hallazgos clínicos que conforman los criterios de diagnóstico de EP además de establecer los tratamientos más utilizados y sus respectivas dosis promedio.

Los resultados obtenidos en escalas estandarizadas establecen un compromiso leve a moderado de la enfermedad, para esta muestra de pacientes, tanto desde el punto de vista motor como cognitivo. En modelos de regresión múltiple se identificaron algunas variables que explican el comportamiento de variables dependientes, entre ellas, el resultado del MoCA y los requerimientos de L-Dopa.

Aspectos de género deben de ser tomados en cuenta

a la hora de considerar la exposición a factores de riesgo en donde las mujeres podrían tener un desarrollo de la enfermedad menos influenciado por los mismos.

Se recomienda continuar con el proceso de caracterización de las enfermedades neurológicas en pacientes costarricenses, ello permitirá comprender mejor el comportamiento de dichas enfermedades en nuestra población, y podría de alguna manera mejorar el abordaje y tratamiento de estas patologías.

Las poblaciones cautivas, pese a la ventaja de poder ser analizadas mejor desde un punto de vista experimental más controlado, presentan limitaciones importantes que dificultan la generalización de la información, no obstante al comparar los hallazgos con la literatura médica reportada, permiten aproximar algunos aspectos interesantes. Por ejemplo: el hecho de que los pacientes atendidos en los hospitales ya tengan una evolución considerable de la enfermedad y un compromiso cognitivo asociado, evidencian la necesidad de una detección y diagnóstico más temprano de esta patología. Estudios de mayor complejidad permitirían evaluar aspectos en la población general y del manejo extrainstitucional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los asistentes Wendy Ramírez y Jodard Picado por su inmensa colaboración en la recolección de datos y elaboración de la base electrónica.

REFERENCIAS

- Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26 Suppl 1:S1-58.
- Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:193-222.
- Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease? *Ann Neurol*. 2008;64:1-4.
- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;36(9):543-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.003>
- Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2005 Apr 26 [cited 2015 Feb 23];64(8):1404-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851731>
- Goetz CC. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50.
- Gallego M, Ferrándiz M. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. ... *Real Invest Demenc* [Internet]. 2009;4-11. Available from: <http://www.revistaalzheimer.com/PDF/0206.pdf>
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Jan 9];56(1):33-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923759>
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50:318 and 16 pages following.
- Marinus J, Visser M, Stiggelbout a M, Rabey JM, Martínez-Martín P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):388-95.
- Steenland K, Wesseling C, Román N, Quirós I, Juncos JL. Occupational pesticide exposure and screening tests for neurodegenerative disease among an elderly population in Costa Rica. *Environ Res*. 2013;120:96-101.
- de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(June):525-35.
- Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Feb 23];105(2):77-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903115>
- McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, et al. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* [Internet]. 1998 Jan [cited 2015 Aug 24];17(6):310-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778597>
- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease - Is there a link? *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):156-64.
- Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. 2007;83.

17. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* [Internet]. 2001 Jun [cited 2015 Feb 5];86(2):122–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11437458>
18. Firestone J a., Lundin JI, Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2010;53(3):217–23.
19. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* [Internet]. 2003 Jun 10 [cited 2015 Feb 23];60(11):1761–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796527>
20. Kaur D, Andersen J. Does cellular iron dysregulation play a causative role in Parkinson's disease? *Ageing Res Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Feb 23];3(3):327–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231240>
21. Ngim C-H, Devathasan G. Epidemiologic Study on the Association between Body Burden Mercury Level and Idiopathic Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology* [Internet]. Karger Publishers; 1989 [cited 2015 Aug 24];8(3):128–41. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/110175>
22. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1994 Jun 15 [cited 2015 Feb 23];139(12):1129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209872>
23. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* [Internet]. 2000 Nov 14 [cited 2015 Feb 23];55(9):1350–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087780>
24. Ascherio A, Chen H. Caffeinated clues from epidemiology of Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2003 Dec 9 [cited 2015 Feb 23];61(11 Suppl 6):S51–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663011>
25. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2014 Dec 16];52(3):276–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205639>
26. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* [Internet]. 2004 Sep [cited 2015 Feb 20];27(9):561–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331239>
27. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung K-H, et al. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2000 May 24 [cited 2016 Sep 27];283(20):2674. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.283.20.2674>
28. De Lau LML, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Park Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;20:613–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.030>
29. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in parkinson's disease. Expanding the view of parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;31(3):S1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.013>
30. Ossig C, Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm*. 2013;120:523–9.
31. Ossig C, Reichmann H. Treatment Strategies in Early and Advanced Parkinson Disease. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;33(1):19–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861914000772>
32. Chen S, Tsai S. The Epidemiology of Parkinson ' s Disease. 2010;22(2).
33. Zupancic M, Mahajan A, Handa K. Dementia with lewy bodies: diagnosis and management for primary care providers. *Prim care companion CNS Disord* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 27];13(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295275>
34. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(1):62–6.
35. Corti O, Lesage S, Brice a. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 2011;91:1161–218.