

Características clínicas de la enfermedad de Parkinson en una cohorte de pacientes peruanos

Clinical features of Parkinson's disease in a Peruvian cohort of patients

Luis Torres-Ramírez L.,^a Villafuerte-Espinoza M.,^b Cosentino-Esquerre C.,^a
Flores-Mendoza M.,^a Vélez-Rojas M.,^a Suárez-Reyes R.,^a Núñez-Coronado Y.,^a

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enfermedad de Parkinson (EP) es la principal causa de parkinsonismo y la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por rigidez, temblor, hipocinesia e inestabilidad postural generalmente asimétrica así como buena respuesta al tratamiento dopaminérgico. El objetivo de este estudio fue hacer una descripción clínica de una población peruana con EP.

POBLACIÓN Y MÉTODOS. Estudio descriptivo de cohorte longitudinal y prospectivo de pacientes con EP atendidos desde julio de 2008 hasta julio de 2010 en el consultorio externo del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Aplicándose una ficha semiestructurada.

RESULTADOS. Cuatrocientos pacientes cumplieron los criterios de inclusión, se evidenció leve predominio masculino (1,5/1), con una edad promedio 63,6 años, la edad promedio de inicio de los síntomas motores fue de 57,9 años. El tiempo de enfermedad promedio al momento del diagnóstico fue 6 años. El síntoma de inicio fue el temblor en 290 pacientes (72,3%), hipocinesia en 61 (15,2%) y rigidez en 50 (12,5%), todos iniciaron de forma asimétrica. La afectación inicial de los síntomas fue mayormente en miembros superiores 349 pacientes (87,3%) En 276 pacientes (69%) la afectación inicial de un miembro llegó a bilateralizar en un promedio de tres años.

CONCLUSIONES. Se presentan las características clínicas del mayor registro de pacientes con EP en Perú, nuestro estudio reveló predominio del sexo masculino similar a otros estudios, con edad promedio dentro del rango que reporta la literatura, la mayoría diestros, los miembros superiores se afectaron inicialmente a predominio del miembro superior derecho, la bilateralización se dio en promedio tres años. Los síntomas cardinales de EP fueron hipocinesia, rigidez y temblor.

PALABRAS CLAVE. Enfermedad de Parkinson, Hipocinesia, Parkinsonismo, Rigidez, Temblor.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the first common cause of parkinsonism and it is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. The cardinal signs of the disease are rigidity, tremor, hypokinesia, and postural instability, usually asymmetric and good response to dopaminergic therapy

PATIENTS AND METHODS. A descriptive longitudinal, prospective cohort study included consecutive outpatients diagnosed as PD since July 2008 at July 2010 at the Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. A semistructured chart was applied.

RESULTS. Four hundred fulfilled the diagnostic criteria. Slight male predominance was evidenced (M:F = 1,5:1). The mean age of disease was 63,6 years. The mean age of onset of motor symptoms was 57.9 years. The mean disease duration at diagnosis was 6 years. The initial symptom is tremor in 290 patients (72,3%), hypokinesia 61 (15,2%) and rigidity 50 (12,5%), all initiated asymmetrically. The upper limb was first affected in 349 patients (87,3%). 276 patients (69%) presented with unilateral motor symptoms, and the development of bilateral motor signs was 3 years.

CONCLUSIONS. The clinical characteristics of PD in Peru are presented. Our study revealed a predominance of male sex similar to other studies; the mean age is within the range reported by the literature, mostly right handed, The upper limb was first affected, the patients presented with unilateral motor symptoms, and the development of bilateral motor signs was 3 years, The cardinal features of Parkinson's disease are hypokinesia, rigidity, tremor.

Key words. Hypokinesia, Parkinsonism, Parkinson's disease, Rigidity, Tremor.

^a Médico neurólogo. Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

^b Médico Residente de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

En 1817, James Parkinson publicó su famosa monografía 'Un ensayo sobre la parálisis agitante'. En él describe una enfermedad neurológica, ahora conocida como enfermedad de Parkinson (EP), que consistía en temblor de reposo y una discapacidad motora progresiva; cabe señalar que sus observaciones se basaron en seis personas.¹ En el primer capítulo de ese ensayo da una definición de la enfermedad y revisa su historia natural, llama la atención la forma en que hace la descripción de los signos y síntomas más propia de un médico con una vasta experiencia en el tema que de uno que solo ha visto seis casos.²

El término parkinsonismo o síndrome parkinsoniano describe un síndrome caracterizado por rigidez, temblor de reposo e hipocinesia, del cual la EP es la principal causa (75%). Otras causas incluyen los denominados parkinsonismos atípicos o plus y los parkinsonismos secundarios.

El diagnóstico definitivo de EP se basa en estudios anatomopatológicos post-mórtem en los que se encuentra característicamente una reducción en el número de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y la presencia de los cuerpos de Lewy. Sin embargo la neurodegeneración en esta enfermedad excede a la sustancia negra.³ Recientemente, Braak y col., basados

en la presencia de cuerpos de Lewy, propusieron una evolución temporal y espacial de neurodegeneración iniciándose desde el bulbo olfatorio y nervio vago a las regiones del bulbo raquídeo y tegmento pontino (etapa 1 a 2, en ausencia de síntomas motores), seguido de un periodo sintomático cuando los cambios patológicos afectan mesencéfalo, incluida la sustancia negra (etapa 3), el mesocórtex (etapa 4) y el neocórtex (etapa 5 y 6).⁴

La prevalencia de la EP en países industrializados se estima entre 0,3% de la población general y 1% de la población mayor de 60 años y en estudios europeos encontraron tasas entre 100 y 200 por 100 000 habitantes,^{1,5} en un estudio la incidencia anual fue de 13 casos por 100 000 habitantes.⁶

Los criterios diagnósticos más usados son los de la United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDBB),⁷ que son bradicinesia, y al menos uno de los siguientes síntomas y signos: temblor de reposo, rigidez muscular o inestabilidad postural no debida a alteración visual primaria, cerebelosa, vestibular o propioceptiva. (Tabla 1). Cuando estos criterios son aplicados por neurólogos expertos en movimientos involuntarios cerca de 90% de los casos tienen un diagnóstico correcto. Sin embargo, hay poca información de la validez de estos criterios cuando se aplican tempranamente durante el curso de la enfermedad y por neurólogos generales.⁴

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson (EP) del banco de cerebros del Reino Unido

| Diagnóstico síndrome parkinsoniano | Criterios de exclusión para la EP | Criterios que apoyan el diagnóstico de EP (se requieren tres o más para un diagnóstico definitivo) |
|---|---|--|
| Bradicinesia y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez • Temblor de reposo • Inestabilidad postural | <ul style="list-style-type: none"> • Historia de ictus • Crisis oculógiras • Tratamiento con neurolépticos • Más de un familiar afecto • Remisión sostenida • Unilateral después de tres años • Parálisis de la mirada vertical • Signos cerebelosos • Alteración autonómica grave • Demencia temprana • Signos piramidales • Tumor o hidrocefalia en la resonancia. • Respuesta negativa a la levodopa • Exposición a MPTP | <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo unilateral • Temblor de reposo • Cuadro progresivo • Asimetría persistente que comprometa más el lado en el que comenzó. • Respuesta excelente (70-100%) a la levodopa. • Corea grave inducida por levodopa • Respuesta a la levodopa por más de cinco años. • Curso clínico de diez años o más. |

Con base en un registro prospectivo de pacientes con EP decidimos estudiar las características del síndrome motor o parkinsoniano en pacientes peruanos con esta enfermedad y compararlas con el comportamiento clínico de otras poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio descriptivo de cohorte longitudinal y prospectivo incluyó a todos los pacientes con EP que fueron atendidos en consultorio externo del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas entre julio del 2008 y julio del 2010. Se aplicó una ficha semiestructurada y precodificada a cada paciente para obtener las características clínicas y demográficas. El diagnóstico clínico se basó en los criterios diagnósticos de United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDBB).

Criterios de inclusión

El estudio incluyó a todo paciente con diagnóstico de EP realizado por neurólogos con experiencia en enfermedades neurodegenerativas y en base a los criterios diagnósticos ya mencionados (UKPDBB).

Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaron inicialmente un cuadro clínico sugestivo de EP pero que luego se presentaron síntomas que sugerían otro tipo de parkinsonismo o cuando se descubrió en los exámenes de imágenes que se trataba de un parkinsonismo secundario.
- Se excluyeron del estudio todas las fichas con datos incompletos.

Análisis estadístico

Se realizó la recolección de datos, luego se hizo la base de datos en Excel, para luego ser transportada la información al programa SPSSv17.0. Los resultados se expresaron mediante pruebas estadísticas descriptivas, gráficos, cuadros de distribución de frecuencias y porcentajes para la determinación de la magnitud y características de la problemática en estudio.

Toda la información recogida se consideró estrictamente confidencial y de manejo exclusivo por parte del grupo investigador. Los resultados son expresados de manera estratificada o global sin identificación de personas.

RESULTADOS

En nuestro trabajo evidenciamos un predominio del sexo masculino con 240 (60%) y el sexo femenino 160 (40%) (M/F = 1,5/1). En cuanto a la edad promedio de los pacientes en el momento de la primera consulta fue de 63,6 años (31 a 87 años).

La mayoría de los pacientes 394 (98,5%) son mestizos latinos, y solo un paciente fue de origen afroamericano (0,25%). Los nacidos en Lima fueron 95 (23,8%), seguido de Áncash 39 (9,8%) y Ayacucho 28 casos (7 %); 56,3% (225 casos) de los pacientes nacieron en una zona rural. Lima es la región de procedencia más frecuente con 287 pacientes (71,8%), y entre los distritos de Lima que tiene mayor número de pacientes son San Juan de Lurigancho,

Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson

| | n | % |
|---------------------------------|-----|--------|
| Sexo | | |
| Masculino | 240 | 60% |
| Femenino | 160 | 40% |
| Raza | | |
| Mestizo latino | 394 | 98.5% |
| Asiática | 2 | 0.5% |
| Afro americano | 1 | 0.3% |
| Caucásico | 3 | 0.8% |
| Departamento nacimiento | | |
| Lima | 95 | 23.25% |
| Áncash | 39 | 9.75% |
| Ayacucho | 28 | 7% |
| Otros | 238 | 59.50% |
| Departamento procedencia | | |
| Lima | 287 | 71.8% |
| San Juan Lurigancho | 29 | 10.1% |
| Comas | 20 | 7.0% |
| San Martín de Porres | 20 | 7.0% |
| Áncash | 12 | 3.0% |
| Huánuco | 12 | 3.0% |
| Junín | 12 | 3.0% |
| Otros | 77 | 19.25% |
| Grado de instrucción | | |
| Analfabeto | 27 | 6.7% |
| Primaria | 139 | 34.8% |
| Secundario | 156 | 39.1% |
| Técnico | 3 | 0.8% |
| Superior | 75 | 18.8% |

con 20 pacientes (10,1%), Comas y San Martín, con 18 pacientes cada uno (7,1%). En relación al grado de instrucción el secundario es el que predomina con 156 pacientes (39%) y el menos frecuente es el nivel técnico con 3 pacientes (0,8%). Tabla 2.

En relación a la ocupación, 134 (33,5%) pacientes son amas de casa, 93 (23,3%) cesante jubilado tanto mujeres y varones, agricultor 20 (5%). La destreza manual fue diestra en 393 (98,3%) pacientes. Sesenta y ocho pacientes (17%) reportaron al menos un familiar con una posible EP.

El tiempo de enfermedad promedio al momento del diagnóstico fue 5,8 años (rango de 0,5 a 35 años).

La edad de inicio de los síntomas motores fue de 57,9 años (rango de 26 a 84 años). Se encontró 29 pacientes (7,25%) con una edad de inicio menor a 40 años. El síntoma de inicio más frecuente, basado en interrogatorio al paciente, familiares y/o con datos en la historia clínica fue el temblor en 290 (72,5%), seguido de la hipocinesia en 61 (15,25%) y finalmente rigidez en 50 pacientes (12,25%), todos iniciaron de forma asimétrica (Gráfico 1). Independientemente del síntoma de inicio y el segmento, el lado inicialmente afectado fue el derecho con 247 casos (61,8%). La afectación inicial de los síntomas se dio en miembros superiores en 349 pacientes (87,3%) predominando el miembro superior derecho en 223 pacientes (55,8%), seguido de miembro superior izquierdo con 126 (31,5%) (Gráfico 2). En el momento del estudio 275 pacientes (69%) presentaban ya un compromiso bilateral del cuadro parkinsoniano habiéndose bilateralizado en un promedio de tres años

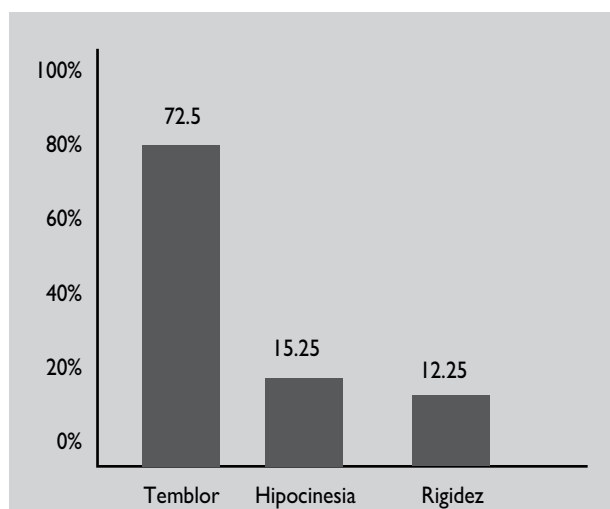


Figura 1. Síntomas iniciales de pacientes con enfermedad de Parkinson

(rango 1 a 14 años). Dentro de las características clínicas en el momento de la consulta los síntomas más frecuentes fueron la hipocinesia, en 395 (98,8%), la rigidez, en 388 (97%), y el temblor, en 361 (90,3%).

DISCUSIÓN

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente que no cuenta con marcadores biológicos para su diagnóstico. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio anatomopatológico post-mórtem de los cerebros de paciente afectados. Por tanto el diagnóstico en vida se realiza principalmente con las características clínicas. Hace casi veinte años se propusieron una serie de criterios clínicos los cuales siguen vigentes hasta la fecha y han permitido mejorar la precisión diagnóstica en vida de EP. Muchos de estos criterios se sustentan en la aparición y evolución del síndrome motor o parkinsoniano propio de esta enfermedad y que comprende la hipocinesia, rigidez y el temblor de reposo. Aunque en la actualidad se reconoce que la EP comprende una constelación de síntomas y signos de los más variados (cognitivos, del humor, autonómicos, etc.). El síndrome motor sigue siendo el más importante para establecer el diagnóstico.

Hace algunos años estudiamos de manera retrospectiva una serie de pacientes hospitalizados en veinticinco años en las salas de hospitalización del Departamento de Movimientos Involuntarios en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (Cuba y col.).⁸ En esta ocasión hemos querido conocer cómo se comporta el síndrome parkinsoniano en una importante cohorte (400 casos consecutivos) de pacientes con Parkinson diagnosticados de acuerdo a los criterios clínicos vigentes de la UKPDBB.⁷

Encontramos un relativo mayor predominio del sexo masculino (M:F; 1,5/1) similar a lo reportado por la bibliografía, así en un metaanálisis de 17 estudios el predominio fue masculino (M:F, 1,46/1).⁹ Sin embargo, hay diferencia por la etnicidad, ya que 14 de estos estudios fueron realizados en población occidental como EEUU, España, Italia e Inglaterra, con una proporción 1,58/1 y en dos estudios de estas poblaciones encontraron una proporción (M:F < 1), mientras que en estudios con población asiática la distribución de géneros fue casi igual (M:F 0,95).⁹

Las posibles causas subyacentes en relación al género, sería las hormonas esteroideas femeninas con propiedades neuroprotectoras así también tendría relación la exposición ambiental y factores laborales de riesgo o influencias genéticas relacionados al género.^{4,10} Así mismo varios

estudios no encuentran diferencias de incidencia de EP entre varones y mujeres menores de 60 años.⁴

En cuanto a la edad de inicio de los síntomas motores el promedio fue de 57,9 años similar a 55 años que encontramos en el estudio retrospectivo antes mencionado (Cuba y col.).⁸ Siendo la EP una enfermedad del envejecimiento, que presenta un incremento gradual en la prevalencia que se inicia después de los 50 años y un aumento abrupto en la prevalencia después de los 60 años, la enfermedad antes de los 30 años es muy rara y con frecuencia indica que se trata de una forma hereditaria de parkinsonismo,¹¹ hay un pico de incidencia de la EP entre los 50 y 69 años. Entre 5% y 10% de los casos comienza antes de los 40 años en cuyo caso se habla de comienzo juvenil,¹² en nuestro trabajo encontramos 29 pacientes menores de 40 años.

En cuanto a la destreza manual 393 pacientes (98,3%) eran diestros así como comunicaron Cosentino y Torres en 80 pacientes, 72 de ellos era diestros (92,5%).¹³

En nuestro trabajo 247 pacientes (61,8%) reportaron que el lado derecho fue donde se presentó el primer síntoma, así como reportaron Cosentino y Torres (60%);¹³ el inicio de los síntomas en los miembros superiores fue 87,3% y los miembros inferiores 12,7% parecido a lo informado por Dickson y col. (80% y 20%, respectivamente)¹⁴ y por Cosentino y Torres (72,5% y 27,5%, respectivamente).¹³ La bilateralización se dio en 276 pacientes (69%) de 1 a 14 años (promedio de 3 años) cifra similar a la comunicada por Cosentino y Torres¹³ donde la bilateralización se dio

en 55 pacientes (68,5%) de 1 a 6 años (promedio 3,12 años), el desarrollo de bilateralización de los síntomas motores no es una característica temprana en la EP, toma como mínimo un año para que esto ocurra, si bien la sustancia negra se dispone somatotópicamente y los síntomas de la EP son causadas por lesión de este núcleo y se extiende con un patrón espacio-temporal en el curso de la enfermedad, la mayoría de pacientes con EP muestran afectación patológica de ambos lados de la pars compacta de la sustancia negra y por lo tanto mostrará síntomas bilaterales en algún momento de la enfermedad.¹⁴

El síntoma de inicio fue el temblor en 290 pacientes (72,3%) así como se reporta en la literatura.¹

En cuanto a los síntomas cardinales de la EP, un gran porcentaje de nuestros pacientes tuvieron hipocinesia (98%), rigidez (97%), temblor (90,3%), y alteración de la marcha (73,5%).

Puesto que el diagnóstico de la EP recae en criterios clínicos estos deben ser estrictamente seguidos a fin de mejorar la precisión diagnóstica en vida de los pacientes. Un correcto diagnóstico implica un curso evolutivo determinado así como una respuesta predecible a los tratamientos aceptados. Asimismo, tiene implicancia en las investigaciones epidemiológicas la correcta selección de pacientes para ensayos de nuevos tratamientos, entre otros.

Este es el primer estudio prospectivo sobre las características motoras de una serie de pacientes con EP en el Perú.

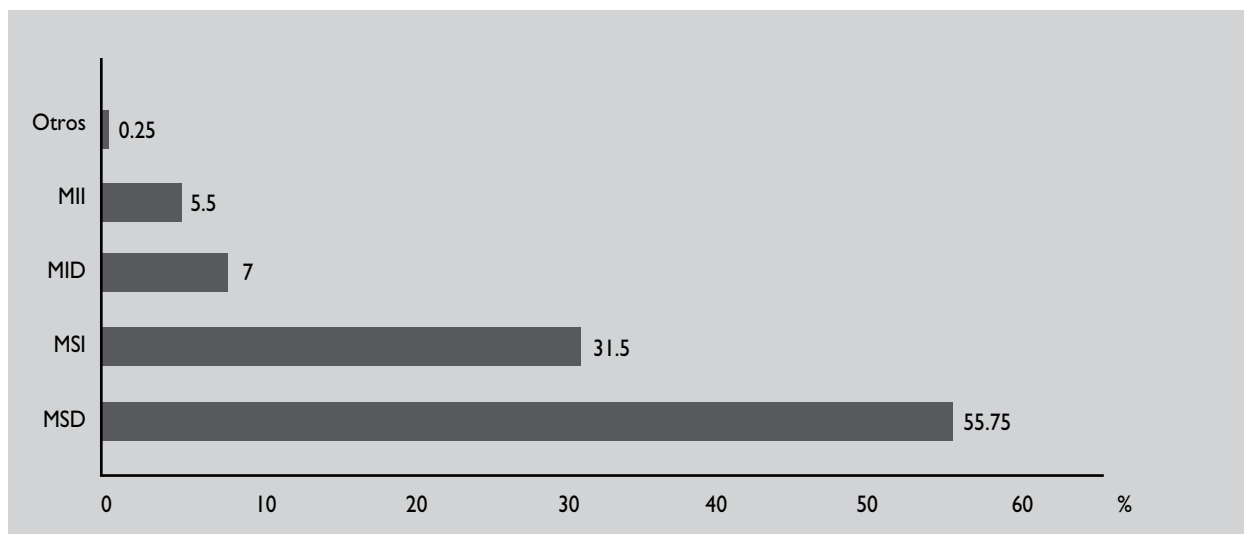


Figura 2. Miembro inicial afectado de pacientes con enfermedad de Parkinson

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004; 363:1783-93.
2. Scorticati M, Micheli F. Historia de la enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, editor. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Buenos Aires: Panamericana Press; 2006. p. 1-9.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-870.
4. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 5):18-32.
5. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson' disease in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology*. 2000; 54 (11 Suppl 5):S21-23.
6. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency of idiopathic Parkinson disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*. 1995;142:820-7.
7. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-6.
8. Cuba JM, Cosentino C, Díaz A, Torres L, Martinot C. Algunos aspectos clínico-epidemiológicos de los síndromes parkinsonianos en un servicio de neurología en 25 años. *Rev Per Neurol*. 1995;1:70-5.
9. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:905-6.
10. Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med*. 2007;4(1):8-18.
11. Jankovic J, Shannon K. Trastornos del movimiento. En: Bradley W, Daroff R, editores. *Neurología clínica*. Madrid: Mosby Press; 2010. p. 2095-136.
12. Bueri J. Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson. En: Micheli F. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Buenos Aires: Panamericana Press; 2006. p. 161-72.
13. Cosentino C, Torres L. Bilateralisation time in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996;11(Suppl 1):11.
14. Dickson JM, Grünewald RA. Somatic symptom progression in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004; 10:487-92.

Correspondencia del autor

Luis Torres-Ramírez. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.
Jr. Ancash 1271 Lima 1. Tel. (51-1) 4117732. Fax (51-1) 4441266
torresl@terra.com.pe torresramirezl@hotmail.com