



AVANCES EN MEDICINA

Prediagnóstico de las presentaciones de la enfermedad de Parkinson en la atención primaria: un estudio de control de caso



Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study

J.A. Divisón Garrote^{a,c,*}, C. Escobar Cervantes^b y M. Seguí Díaz^d

^a Atención Primaria, Centro de Salud Casas Ibáñez, Albacete, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), Murcia, España

^d Unidad de Medicina de Familia y Comunitaria. Unidad Básica de Salud Es Castell., Menorca, España

Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2014;14:57-64.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson tiene un comienzo insidioso y es diagnosticada cuando los trastornos motores típicos aparecen. Sin embargo, las alteraciones típicas, motoras y no motoras, pueden aparecer de forma precoz antes del diagnóstico.

El objetivo del estudio fue, evaluar la asociación entre la presentación de varias características prediagnósticas en atención primaria y el diagnóstico de enfermedad de

Parkinson y el tiempo de aparición de estas primeras presentaciones antes del diagnóstico.

Métodos: Se identificaron individuos con un primer diagnóstico de enfermedad de Parkinson y otros sin la enfermedad, desde el 1 enero de 1996 hasta el 31 diciembre de 2012, de la base de datos de atención primaria del sistema de salud inglés.

Se identificaron los códigos de un rango de posibles síntomas precoces prediagnósticos que comprendían, características motoras (temblor, rigidez, inestabilidad, dolor o rigidez cervical y dolor o rigidez de hombros), disfunciones del sistema nervioso autónomo (estreñimiento, hipotensión, disfunción eréctil, disfunción urinaria y vértigo), alteraciones neuropsiquiátricas (alteraciones de memoria, ansiedad o depresión, deterioro cognitivo y apatía) y otras características (fatiga, insomnio, anosmia, hipersalivación y alteraciones del sueño) en los años previos al diagnóstico. Se valoró la incidencia de síntomas informados con una prevalencia mayor del 1% en 1.000 personas/año y el riesgo relativo para individuos con y sin la enfermedad a los 2, 5 y 10 años antes del diagnóstico.

Resultados: Ocho mil ciento sesenta y seis sujetos con enfermedad de Parkinson y 46.755 sin la enfermedad fueron incluidos. Apatía, alteraciones del sueño, anosmia,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jadivison@telefonica.net
(J.A. Divisón Garrote).

hipersalivación y deterioro cognitivo fueron reportados en un porcentaje inferior al 1% y fueron excluidos del análisis del estudio. Dos años antes del diagnóstico de la enfermedad, la incidencia de todas las características prediagnósticas estudiadas, excepto dolor o rigidez cervical, fue más alta en los pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad de Parkinson ($n=7.232$) que en los controles ($n=40.541$). Cinco años antes del diagnóstico, comparada con los controles ($n=25.544$) los pacientes a los que se les diagnosticó la enfermedad ($n=4.769$) tuvieron una incidencia más alta de temblor (RR: 13,7; IC 95%: 7,82-24,31), inestabilidad (RR: 2,19; IC 95%: 1,09-4,16), estreñimiento (RR: 2,24; IC 95%: 2,04-2,46), hipotensión (RR: 3,23; IC 95%: 1,85-5,52), disfunción eréctil (RR: 1,3; IC 95%: 1,11-1,51), disfunción urinaria (RR: 1,96; IC 95%: 1,34-2,8), rigidez (RR: 1,99; IC 95%: 1,67-2,37), fatiga (RR: 1,56; IC 95%: 1,27-1,91), depresión (RR: 1,76; IC 95%: 1,41-2,17) y ansiedad (RR: 1,41; IC 95%: 1,09-1,79). Diez años antes del diagnóstico, la incidencia de temblor (RR: 7,59; IC 95%: 1,11-44,83) y estreñimiento (RR: 2,01; IC 95%: 1,62-2,49) fue más alta en los individuos que desarrollaron la enfermedad ($n=1.680$) que en los controles ($n=8.305$).

Conclusiones: Un rango de características prediagnósticas puede ser detectado varios años antes del diagnóstico de la enfermedad en atención primaria. Estos datos, se podrían tener en cuenta para identificar a los individuos en etapas precoces de la enfermedad y para la inclusión en futuros ensayos clínicos y ayudar a comprender la progresión desde las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson.

Comentario

La enfermedad de Parkinson, es la 2.^a causa de enfermedad neurodegenerativa y su incidencia está aumentando debido al envejecimiento de la población¹. Se estima que afecta a un 1-2% de los mayores de 65 años y entre un 15% de los sujetos de 65-74 años y un 50% de los mayores de 80 años presentan algún síntoma típico de un trastorno extrapiramidal.

Esta enfermedad, es un síndrome, en el que la vía final común es la destrucción de las neuronas productoras de dopamina, no solo en la sustancia negra, sino también, en otras estructuras del sistema nervioso central. La depleción de dopamina en la sustancia negra ocasiona una alteración de la función del sistema estriado y los síntomas típicos son la hipocinesia, la rigidez y el temblor.

Otras alteraciones típicas de la enfermedad, dependen de la depleción de dopamina en otras estructuras del sistema nervioso y, probablemente, de la depleción de otros neurotransmisores, las más características serían: alucinaciones olfatorias, insomnio, depresión, demencia y disfunción autonómica (sialorrea, hipotensión ortostática...).

Las estrategias terapéuticas van encaminadas fundamentalmente a mejorar los síntomas, pero, sería de interés, la utilización de fármacos neuroprotectores que puedan retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad y la aparición de los síntomas.

Los fármacos neuroprotectores serán más beneficiosos cuanto más precoz sea el tratamiento, antes de que una

pérdida importante de neuronas productoras de dopamina haya ocurrido².

El diagnóstico de la enfermedad está basado en la identificación de los síntomas motores clásicos. Sin embargo, se estima que al menos un 50% de las neuronas productoras de dopamina ya se han perdido en el momento del diagnóstico, y las anomalías patológicas han comenzado en otras regiones cerebrales antes que la degeneración de estas neuronas.

Comparados con los sujetos sin enfermedad de Parkinson, varios síntomas no motores (depresión, estreñimiento, anosmia...) aparecen con más frecuencia en los sujetos con la enfermedad antes de que aparezcan los típicos síntomas motores. Cuándo aparecen estos síntomas en el curso de la enfermedad y si pueden ser detectados en atención primaria es desconocido.

El conocimiento de estas características con poder predictivo, podría ayudar a conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad en sus fases iniciales, y a poder identificar a los pacientes con más riesgo de desarrollar la enfermedad.

En el estudio de Scharag A et al., se estudia el valor predictivo de varias características a los 2, 5 y 10 años antes del diagnóstico de la enfermedad, encontrando, que varias de ellas (motoras y no motoras) tienen una clara asociación con la enfermedad. Los datos del estudio apoyan la existencia de una serie de características que podrían ayudar a comprender la fisiopatología de la enfermedad y a identificar a sujetos con riesgo de aparición y progresión de la enfermedad. Los síntomas estudiados no son solo típicos de la enfermedad de Parkinson pero si pueden ayudar a identificar a sujetos en estadios precoces de la enfermedad.

En otros estudios similares³, también se han encontrado características comunes que pueden tener valor predictivo como estreñimiento, rigidez, disfunción urinaria, hipotensión, disfunción eréctil en varones... Lo que apoya la existencia de características preclínicas que pueden hacer sospechar el diagnóstico de forma precoz.

En algunos estudios recientes⁴, se está intentando evaluar estas características preclínicas junto otros marcadores como polimorfismos genéticos, sonografía transcraneal y técnicas de SPECT para ver si combinados, son capaces de identificar la enfermedad en estadios muy precoces y definir la población de riesgo.

Los datos comentados, sugieren la utilidad de una serie de características que podrían ayudar a comprender la fisiopatología de la enfermedad y también ayudar a diseñar estrategias (modelos predictivos) para identificar a los individuos de riesgo en la población general.

Los resultados del estudio Schrag A et al., hacen pensar que el cribado poblacional debería ser posible en la población general, pero habrá que ser cuidadosos y considerar varias cuestiones previas tales como el posible beneficio los fármacos neuroprotectores antes de implantar cualquier programa de cribado.

De momento, es todo un campo de investigación en el futuro inmediato y la misión de los médicos de atención primaria será tratar de identificar de forma precoz a los sujetos con estas características preclínicas de la enfermedad y hacer un diagnóstico lo más precoz posible de la enfermedad de Parkinson.

Bibliografía

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steevens TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29:1583–90.
2. Lang AE, Melamed E, Poewe W, Rascol O. Trial designs used to study neuroprotective therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:86–95.
3. Stern MB, Siderowf A. Parkinson's at risk syndrome: Can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1: S89–93.
4. Gaeslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, et al. Prodromal features for Parkinson's disease-baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol.* 2014;221: 766–72.