



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON Y OTROS PARKINSONISMOS.
DATOS DEL ESTUDIO POBLACIONAL
NEDICES

Tesis presentada por Ignacio Javier Posada Rodríguez
para la obtención del grado de Doctor

Directores:

Prof. Félix Bermejo Pareja

Prof. Exuperio Díez Tejedor

Madrid, 2010

AGRADECIMIENTOS

El equipo de investigación epidemiológica del Dr. Félix Bermejo Pareja lleva trabajando en el campo de la Neuroepidemiología desde principios de los años noventa. Ha elaborado una cohorte con más de 5.000 personas mayores de 65 años procedentes de tres zonas diferentes del centro de España que, seguidas a lo largo de ya más de 15 años, constituyen un estudio poblacional modélico (NEDICES). Con esta cohorte, el equipo ya ha realizado numerosas aportaciones científicas en enfermedades como el temblor esencial, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de Parkinson, entre otros. El esfuerzo y tiempo dedicados hasta ahora ha sido grande pero también ha sido grande el resultado.

Cuando el Dr. Félix Bermejo Pareja pidió mi colaboración acepté encantado, aunque con algunas dudas sobre mi papel en un equipo neuroepidemiológico ya que mi trayectoria profesional siempre había transcurrido primordialmente en el campo de la neurología clínica. Ahora, con el trabajo finalizado, le agradezco enormemente que me ofreciera esta oportunidad pues, por un lado, mi aprendizaje ha sido grande en materias que no conocía bien y que son tremendamente importantes para el conocimiento global de las enfermedades, y por otro lado, porque me ha permitido colaborar con distintos profesionales que ahora son también amigos.

Agradezco sinceramente la ayuda prestada:

- A todo el equipo, colaboradores y participantes del estudio NEDICES en general, y en particular, a quienes trabajaron en el análisis de mortalidad: Maria José

Medrano (neuroepidemióloga), Raquel Boix (neuroepidemióloga), Cilia Rodríguez (psicóloga) y Rocío Trincado (estadística). Agradezco especialmente la intensa y extensa colaboración de Rocío que me ayudó hasta en los pequeños detalles.

- A las Instituciones sanitarias (INSALUD, IMSALUD), Organismos oficiales y otros (Ayuntamiento de Getafe, Junta Municipal de Salamanca, Ayuntamiento de Arévalo, Centro Cívico "Margaritas", Centros de Salud "Sánchez Morate" y "Margaritas"), por facilitar medios e instalaciones.

- A mis compañeros neurólogos del "Hospital 12 de Octubre", especialmente a Julián Benito, que me han ayudado, de diversas maneras, a llevar a cabo el trabajo.

- A mis Directores de Tesis, Félix Bermejo Pareja y Exuperio Díez Tejedor, maestros desde mi época de estudiante de medicina y residente de neurología, por su estímulo constante, dedicación, enseñanzas y apoyo.

A mis padres

ABREVIATURAS

A

AVD: Actividades de la vida diaria

D

DCL: Deterioro cognitivo leve

E

EA: Enfermedad de Alzheimer

EC: Enfermedades crónicas

EP: Enfermedad de Parkinson

ENC: Enfermedades neurológicas crónicas

F

FR: Factores de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cerebrovascular

H

HR: Hazard Ratio

I

ICT: Isquemia cerebral transitoria

IC: Intervalo de confianza

L

L-dopa: Levodopa

N

NS, ns ó n.s.: No significativo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación de un estudio epidemiológico poblacional en el anciano	
1.1.1. Generalidades	9
1.1.2. El conocimiento sanitario de las enfermedades crónicas y las enfermedades neurológicas crónicas	10
1.1.3. Estudios epidemiológicos y neuroepidemiológicos poblacionales en el anciano	
1.1.3.1. Definiciones	13
1.1.3.2. Estudios transversales o de prevalencia	14
1.1.3.3. Estudios longitudinales o de cohorte	15
1.1.3.4. Dificultades de ejecución	17
1.1.4. Estudios poblacionales en el anciano realizados	
1.1.4.1. Internacionales	18
1.1.4.2. Españoles	19
1.2. Estudio NEDICES	20
1.3. Mortalidad en la enfermedad de Parkinson. Antecedentes. Factores de riesgo	22

2. HIPÓTESIS 26

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primarios y secundarios	29
--	----

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Metodología general	
4.1.1. Estudio poblacional “basado en censo”	31
4.1.2. Estudio en dos fases	31
4.1.3. Estudio de prevalencia de enfermedades neurológicas	32
4.1.4. Estudio de incidencia de enfermedades neurológicas	32
4.1.5. Cuestionarios y recogida de información	32
4.2. Población estudiada	34
4.2.1. Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones	34
4.2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional	36
4.2.3. Condiciones de elegibilidad	37
4.3. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos	
4.3.1. Evaluación basal. Prevalencia	39
4.3.1.1. Fase 1. Instrumentos de cribado	39
4.3.1.2. Fase 2. Diagnóstico clínico	40
4.3.1.2.1. Criterios diagnósticos	40
4.4. Mortalidad	43

4.5. Análisis de los datos	44
4.5.1. Riesgo de muerte de enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos	44
4.5.2. Factores de riesgo de mortalidad en enfermedad de Parkinson	45
5. RESULTADOS	
5.1. Participación y datos demográficos	
5.1.1. Población censada, elegible y cribada. Cohorte NEDICES	48
5.1.2. Prevalencia de parkinsonismos	49
5.1.3. Características sociodemográficas	51
5.1.4. Características clínicas de los participantes con enfermedad de Parkinson	52
5.2. Fallecidos. Edad de fallecimiento y tiempo de supervivencia	55
5.3. Riesgo de muerte	58
5.4. Factores de riesgo	60
6. DISCUSIÓN	
6.1. Aspectos metodológicos	69
6.2. Debilidades y fortalezas	72
6.3. Riesgo de muerte	74
6.4. Factores de riesgo	76
- Sexo	77
- Edad absoluta	78
- Edad de inicio de la enfermedad	79
- Duración de la enfermedad	80
- Grado de Hoehn y Yahr	81
- Demencia prevalente	83
- Tratamiento con levodopa	84
7. CONCLUSIONES	87
8. RESUMEN	89
9. BIBLIOGRAFÍA	95

INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL EN EL ANCIANO

1.1.1. Generalidades

El aumento de la longevidad humana es una conquista de la civilización pero conlleva el envejecimiento de la población. Éste se asocia con un incremento de enfermedades crónicas (EC) (38,39) y especialmente de enfermedades neurológicas crónicas (ENC) como el declive cognitivo y la demencia (33,148). La longevidad, sobre todo en los países desarrollados, es mayor de lo que se predijo hace unas décadas y está dando lugar a un *envejecimiento del envejecimiento* (incremento de los muy ancianos, mayores de 80-85 años) que generará, en el año 2.050, una pirámide de la población de estructura rectangular; entonces, dos tercios de la población podrán superar los 85 años de vida (141).

Las EC del anciano se caracterizan por una etiología incierta, con múltiples factores de riesgo (FR), un período de latencia largo, incapacidad manifiesta e incurabilidad (39). Hay EC sistémicas (artrosis, arteriosclerosis) y neurológicas (ENC) como la mayoría de las demencias (enfermedad de Alzheimer-EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos, la enfermedad cerebrovascular, el temblor esencial, la esclerosis lateral amiotrófica y muchas neuropatías crónicas. Algunas de estas ENC se han llamado enfermedades degenerativas o neurodegenerativas (41). En la actualidad, las ENC del anciano constituyen una substancial parte de la práctica neurológica en países desarrollados (33,148).

España es un país que ha envejecido rápidamente y de ser, en las primeras décadas del pasado siglo, una nación con mayoría de jóvenes ha pasado a ser un país con escasos nacimientos en las últimas décadas. Así, disputó a Luxemburgo la cabeza de los países con menor natalidad del mundo (poco más de 9 nacimientos por mil habitantes y 1,2 por mujer) y a Japón la mayor expectativa de vida femenina, superando a las mujeres europeas en longevidad (casi 83 años de expectativa media de vida en 2.001) (84,138). Estos condicionantes demográficos, escasa natalidad y alta expectativa de vida, han llevado a nuestro país a disponer de una tasa de envejecimiento elevada en el contexto de la ya de por sí envejecida Europa y a entrar en la cuarta fase de la transición epidemiológica, la de las enfermedades degenerativas y neurodegenerativas (140). En suma, España se ha convertido casi de repente en una sociedad de ancianos con escasa cultura histórica al respecto (99). El conocimiento de su salud, de sus principales EC y ENC tendrá cada vez más importancia porque estas enfermedades son ya y van a ser cada vez más en el futuro, tanto en España como en el resto de Europa, parte muy importante de la mortalidad y de la carga de enfermedad (81,116).

1.1.2. El conocimiento sanitario de las enfermedades crónicas y las enfermedades neurológicas crónicas

Hay un importante desconocimiento de las EC y ENC por parte de los sistemas sanitarios. Por un lado, la falta de curación actual de la mayoría de las EC del anciano, que afectan con gran frecuencia a los muy ancianos, hace que una amplia proporción de estos enfermos no acudan a los sistemas sanitarios (164). Por otro lado, es difícil su detección y diagnóstico en estadios leves que muchos médicos de atención primaria ni siquiera consideran prioritario. Además, contribuye también la institucionalización de

una parte no desdeñable de los ancianos y su mortalidad (80). Estas circunstancias han motivado que incluso el simple conocimiento descriptivo de estas enfermedades, es decir, cuántos casos hay en la población, no pueda realizarse con los datos de los sistemas sanitarios aunque éstos sean de origen diverso (clínicos, registros, mortalidad) (87).

Se requieren estudios poblacionales, que tienen como objeto de su observación a la globalidad de la población contemplada, para un adecuado conocimiento de las EC y ENC de los ancianos. Permiten calcular con mayor rigor su frecuencia, facilitan implementar una adecuada planificación de estrategias curativas y preventivas (47,48, 160) y también de servicios sociales e instituciones para los enfermos (83).

Las “encuestas” poblacionales a los ancianos se han mostrado muy fiables en la detección de EC con gran consistencia con los diagnósticos médicos (76,80). Sin embargo, para descubrir estadios iniciales de EC (muchas tienen períodos clínicos paucisintomáticos) o de enfermedades infrecuentes o de diagnóstico problemático (por ejemplo, EP, cardiopatía isquémica, demencia leve, y otras) estas “encuestas” son inapropiadas. Están basadas en datos subjetivos del mayor (o de informante) y sujetas por tanto a muy diferentes sesgos. En estos casos, es necesario realizar estudios epidemiológicos poblacionales biomédicos o sociomédicos de mayor envergadura (160, 164).

Circunscribiéndonos al ámbito neurológico, también hay necesidad de estudios poblacionales. Alrededor de la mitad de los casos de demencia y EA, y más aún de los casos de deterioro cognitivo leve (DCL), EP y temblor esencial, son desconocidos por el

sistema sanitario. Debemos mejorar el conocimiento global de todas estas ENC concretando con minuciosidad la frecuencia real, delimitando mejor la historia natural (hay muchos casos en la población que no han recibido ningún tratamiento) y estableciendo el pronóstico de forma más precisa (estudio de todos los casos existentes) (159).

Por otra parte, este tipo de estudios permiten el análisis de FR (39,109,127). Difícilmente desde la epidemiología clínica (estudios de casos y controles) puede obtenerse información suficiente para precisar FR de enfermedades de tan largos períodos de incubación. En este sentido, por ejemplo, la constatación de que los factores de riesgo cerebrovascular (FRCV) facilitan la aparición de la EA y DCL, conlleva su posible prevención y por ello tiene importancia práctica (40,89). También el descubrimiento de noxas ambientales (MPTP, insecticidas, pesticidas y otros) con valor patogénico en parkinsonismos de animales y del hombre (60,111) y en otras ENC (esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo- demencia de Guam) (33,42,155) son logros de gran valor desde el punto de vista de la prevención.

Es de esperar que en un futuro, los estudios poblacionales se puedan realizar con datos biológicos individuales (incluidos los genéticos y moleculares) (77) y con incorporación de información desde el nacimiento (hipótesis de Barker y Osmond) (14). Este tipo de estudios que incluyan FR, medioambientales y toxicológicos (detectables con tecnologías de gran precisión) y también con análisis de tejidos y necropsias de los fallecidos mejorarán nuestro conocimiento sobre la génesis de las EC y las ENC (33, 77,107).

1.1.3. Estudios epidemiológicos y neuroepidemiológicos poblacionales en el anciano

1.1.3.1. Definiciones

La epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas y las causas que las provocan (114,151). En general, puede decirse que los estudios epidemiológicos analizan en las poblaciones que exploran sus características demográficas (edad, sexo), datos biológicos, sociales (educación, clase social), hábitos de vida (tabaco, alcohol) y características genéticas (114). Sus objetivos pueden ser descriptivos, analíticos, clínicos, farmacológicos y otros.

Según los ciudadanos que estudien, los estudios epidemiológicos pueden ser poblacionales o no poblacionales. En los no poblacionales el objeto de estudio es un grupo seleccionado o limitado de ciudadanos que interesa para el propósito del estudio. Por el contrario, los estudios poblacionales examinan a una población entera, o una muestra representativa de ella. En el mejor de los casos están basados en el censo de esa población, o en las poblaciones sin censo, en registros que recojan la totalidad o casi-totalidad de la misma (cartilla sanitaria, contrato de agua). En el primer caso hablamos de estudios poblacionales “basados en censo”, y en el segundo caso, de estudios poblacionales “comunitarios”.

El diseño de todas estas investigaciones puede ser muy variado (109) pero los estudios epidemiológicos poblacionales suelen ser de observación (no se introducen terapias u

otras modificaciones en la evolución natural) y los más frecuentes son transversales o de prevalencia y longitudinales o evolutivos.

1.1.3.2. Estudios transversales o de prevalencia

Los estudios transversales tiene la finalidad de estimar la frecuencia de algún suceso en un momento dado (prevalencia, o proporción de casos concretos en un grupo de personas en un tiempo dado). La información que se obtiene de los participantes corresponde, habitualmente, a las características (enfermedad u otra variable) que éstos tienen en un momento concreto, lo que proporciona una fotografía instantánea de la realidad (112). Si este período es un día se denomina “prevalencia puntual”, si es un año u otro lapso de tiempo largo se llama “prevalencia de período” y si es a lo largo de toda la vida, “prevalencia en la vida”.

Estos estudios requieren una metodología propia de una investigación, lo que está fuera del alcance de la práctica clínica habitual (109,153). La población a estudiar (tamaño, ubicación) debe ser seleccionada específicamente para la obtención de los objetivos. Con frecuencia se ha de verificar un muestreo (selección) de una población de estudio de una gran población de partida: censo de una ciudad o semejante. Una vez seleccionada la población de estudio se establece el método para detectar los posibles casos de la enfermedad o rasgo que se analiza; a continuación, se obtiene la información de los casos detectados y, finalmente, se infieren los resultados obtenidos en el estudio a la gran población de partida (114). Los estudios de prevalencia en enfermedades no frecuentes (ejemplo, ENC) requieren un estudio en dos-tres fases: Cribado de la población de estudio (fase I), diagnóstico de la enfermedad a estudiar (fase II), que en

las ENC precisa de un especialista y, en ocasiones, de una revisión hospitalaria (fase III) (6).

Los estudios transversales son relativamente rápidos y económicos, proporcionan el valor de prevalencia (enfermedad o un FR), pueden constituir el inicio de un estudio de cohorte y definen las características clínicas y demográficas del grupo estudiado, pudiendo revelar relaciones causales de interés (136). Una de las principales limitaciones de estos estudios es la posible ausencia de representatividad de la población elegida con respecto a la totalidad de los individuos de una comunidad. Otros inconvenientes son la dificultad que puede existir para establecer relaciones causales con los FR detectados, su insuficiencia en el estudio de enfermedades muy infrecuentes o raras y su vulnerabilidad a diversos sesgos (136).

1.1.3.3. Estudios longitudinales o de cohorte

Los estudios longitudinales o de cohorte permiten determinar la ocurrencia de un evento en un grupo de individuos inicialmente libres de él. En este tipo de investigaciones se analiza a una población durante un determinado período de tiempo y se registran cambios de interés durante ese período (85,114,131). Establecemos así la incidencia de una enfermedad (o suceso) que es el número de casos nuevos de esa enfermedad en una población definida y en un tiempo especificado.

Los estudios longitudinales se efectúan de forma habitual, primero con un estudio transversal inicial (o basal) y después con un seguimiento de los sujetos de la cohorte según sean los objetivos del estudio. Éste suele incluir al menos un nuevo corte

transversal de toda la cohorte para detectar nuevos casos, generalmente en el lapso de varios años.

La incidencia puede ser cuantificada por dos tipos de medida: “Incidencia acumulada”, proporción de una cohorte de sujetos que desarrolla la enfermedad en un tiempo dado, y la “tasa de incidencia o densidad de incidencia”, concepto más complejo que define con más exactitud el riesgo de una enfermedad, o con palabras técnicas, el potencial instantáneo de cambio en el estatus salud-enfermedad. Se calcula con un numerador (casos nuevos de la enfermedad) y un denominador (personas en riesgo por el tiempo de observación de cada una). La cuantía de personas-tiempo de observación es la suma de los tiempos que cada persona permanece en observación en la cohorte libre de enfermedad. Esta tasa adecua en las cohortes con movilidad (por mortalidad o por otra causa) el denominador, pues habitualmente la población que se analiza no es estable (sujetos que mueren o se pierden) en un período de tiempo (habitualmente en varios años). Las tasas de incidencia suelen precisar la morbilidad (nuevos casos no fatales) y la mortalidad (nuevos casos fatales) en un período de tiempo, que se suele especificar en personas-año (151).

Los estudios de cohorte son normalmente prospectivos, pero pueden ser también retrospectivos (reconstruyen la cohorte en el tiempo si se dispone de registros adecuados) (106). En las cohortes prospectivas es el equipo investigador quien documenta el evento y por esto, la calidad de las mediciones puede ser controlada (86). Las cohortes estudiadas pueden ser fijas (población definida *ab* inicio) o dinámicas (permiten la entrada y salida de nuevos sujetos de estudio durante la fase de

seguimiento). Un estudio de cohortes tiene calidad si la pérdida de sus miembros es reducida y está bien identificada (58,151).

1.1.3.4. Dificultades de ejecución

La realización de estudios epidemiológicos poblacionales en los ancianos tiene dificultades específicas: Precisar el inicio de la enfermedad, problemas para la realización de exámenes especiales si son necesarios, detección de la frecuente comorbilidad y pérdida de participantes (muerte, institucionalización y otras) (80). A éstas se añaden las propias de todos los estudios neuroepidemiológicos (7). Las más importantes son la pérdida de sujetos (menga, desgaste o atrición de la cohorte) y la necesidad del diagnóstico de caso neurológico (EP, por ejemplo) por un experto (neurólogo, geriatra, o ambos), diagnóstico que además ha de ser estandarizado (159). Dado que la neurología es una especialidad en la que la mayoría de los diagnósticos son cognitivos o clínicos (34), no se basan en marcadores biológicos, la presencia en el estudio de campo de neurólogos con experiencia en las enfermedades a estudiar es la norma. Esta necesidad de diagnóstico "experto" (que aún así sólo garantiza en la EP, por ejemplo, poco más del 80% de eficacia) se traduce en la práctica en el alto costo de personal (especialistas) (159).

Cuando estudiamos ENC existe además una dificultad añadida de índole práctica y es que la participación suele disminuir en los muy ancianos en los que, sin embargo, las ENC siguen aumentando. Esto es debido al asilamiento, cambios de domicilio por cuidadores, la fragilidad o muerte (a veces lejos del domicilio habitual) que son

frecuentes en ellos (126). El coste de estos estudios por todas estas razones suele ser elevado.

En síntesis, un estudio neuroepidemiológico poblacional en el anciano de tipo longitudinal es largo (años de diseño, desarrollo y análisis), complejo y costoso económicamente (sobre todo por gastos de personal). También el análisis de los resultados es con frecuencia difícil (29). Los de tipo transversal son más cortos en el tiempo, más sencillos y más baratos pero también más limitados.

1.1.4. Estudios poblacionales en el anciano realizados

1.1.4.1. Internacionales

Desde la década de los sesenta se ha analizado el estado de salud y diversas enfermedades en ancianos en estudios poblacionales transversales, efectuados fundamentalmente en países anglosajones (104). Los estudios de cohortes han sido mucho más reducidos. Los más conocidos, *Framingham*, *Alameda County*, *Honolulu*, fueron diseñados, esencialmente, para investigar los FRCV en sujetos de edad media (156) pero en la actualidad, al haber envejecido las poblaciones, proporcionan numerosos datos sobre la salud de los ancianos.

En la *web* del *National Institute of Aging (NIA)* (135) existe una amplia lista de los estudios poblacionales financiados (total, o en parte) por este instituto. Se pueden destacar en América, los EPESE (*Established population for epidemiological studies of the elderly*) de Estados Unidos (47) y el estudio de envejecimiento de Canadá (8). Y en

Europa, el de Goteburgo en Suecia (157), el de Rotterdam (97) y el estudio de envejecimiento italiano (2,121), aunque existen algunos otros en Alemania y en Gran Bretaña (12,104,129). En las dos últimas décadas, dada la creciente longevidad se han realizado estudios (muchos internacionales y multicéntricos- FINE, SENECA, HALE, CALAS) en los muy ancianos o para explorar específicamente la mortalidad y sus causas (52,104,108,128,165).

Uno de los asuntos importantes en la investigación del envejecimiento es saber si en el incremento de la expectativa de vida que se está adquiriendo, se conserva la calidad de vida (o independencia, al menos). Parece bien establecido que la morbilidad y discapacidad se incrementan con la edad, aumentando la dependencia en las actividades de la vida diaria (AVD) del 30 al 70% (4) en los octogenarios y centenarios, respectivamente. En algunos trabajos se comprueba que la proporción de ancianos con comorbilidad asociada aumenta con la edad (sobre todo en el varón) (168), pero en otros se detecta menor comorbilidad (163); incluso en uno, un 19% no presenta enfermedad alguna (102).

1.1.4.2. Españoles

En nuestro país se han realizado estudios en ancianos en los que se investiga el estado de salud, pero la mayoría son tipo “encuesta”. Algunos tienen como objetivo principal la evaluación de demencia, ENC o enfermedades psiquiátricas (59,115). Los estudios epidemiológicos complejos son muy limitados (79,82,104). También son escasos los estudios en población muy anciana (152).

1.2. ESTUDIO NEDICES

El estudio NEDICES (acrónimo en inglés de *Neurological Disorders in Central Spain*), realizado con personas de 65 y más años, seguidas a lo largo de más de 15 años, es un estudio neuroepidemiológico poblacional de tipo longitudinal prospectivo modelo.

Está basado en censo, agrupando varios millares de participantes obtenidos de los censos municipales de tres zonas de la región centro de España, y se ha utilizado una metodología en dos fases.

Es un estudio sociomédico (datos referidos por participantes y acompañantes) en los aspectos generales del estudio, y biomédico en cuanto a las ENC investigadas, pues los participantes fueron examinados por neurólogos que utilizaron la información propia del estudio y cualquier otra disponible (médico de cabecera, hospital u otras) para establecer los diagnósticos.

Tiene dos tipos de objetivos, neurológicos y generales.

Sus objetivos generales son el estudio del estado de salud, el estilo de vida, los FRCV, la evolución en el tiempo de seguimiento y la repercusión de todo ello en la mortalidad general de la cohorte.

Como objetivos neurológicos se plantea analizar diversos aspectos epidemiológicos (prevalencia, incidencia, FR y mortalidad) de varias ENC: demencia y EA, DCL, EP y otros parkinsonismos, ictus e isquemia transitoria, y temblor esencial.

Ha sido desarrollado por el equipo neuroepidemiológico del Hospital Universitario “12 de Octubre” que ya tiene experiencia en estudios poblacionales, pues realizó, al comienzo de los años noventa, un estudio poblacional basado en censo en tres barrios de Madrid (27), financiado por el FIS, en el que se investigaron principalmente la prevalencia de DCL, demencia e ictus, y diversos aspectos de la salud de los ancianos. Este equipo se integró además en el estudio multicéntrico de la OMS sobre demencias asociadas al envejecimiento (2,33), que realizó un estudio de concordancia diagnóstica en demencias y financió un estudio piloto de los test de cribado poblacional en demencia (9,10) para varios países.

Todas estas características y su elaboración rigurosa hacen que la cohorte NEDICES sea muy adecuada para el estudio de las ENC del anciano.

De hecho, ya se han realizado análisis pormenorizados, en sub-estudios, de algunas enfermedades neurológicas como enfermedades cerebro-vasculares (65,66), temblor esencial (17,20-24,35,118-120), enfermedad de Parkinson y parkinsonismos (18,19), demencia (28,36,139), deterioro cognitivo leve (30), enfermedad de Alzheimer (57) y, a lo largo de la evolución de la cohorte, de otras (epilepsia, cefalea y jaqueca) (124,144) y de algunos subgrupos de edad de la cohorte como los nonagenarios (43-45,103,104).

1.3. MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ANTECEDENTES. FACTORES DE RIESGO

Antes de la introducción de la levodopa en 1.969 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los estudios clínicos (series de casos) y epidemiológicos mostraron que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían menor supervivencia que la población general. En 1.967, Hoehn y Yahr (95) en un artículo ya clásico mostraron un índice de mortalidad de los enfermos de Parkinson 2,9 veces más alto que el de la población general ajustado por edad, sexo y etnia. Este estudio, sin embargo, fue producto de una serie clínica y puede pensarse que la cohorte no era representativa de la población global de enfermos de Parkinson. En ese sentido, otro estudio de la misma época (137) pero éste ya poblacional, mostró también un incremento de la mortalidad de los enfermos de Parkinson aunque solo 1,6 veces el de la población general ajustado por edad.

Siguiendo a estos primeros trabajos, ha habido numerosos estudios dirigidos a analizar el problema de la mortalidad de los enfermos de Parkinson. Los resultados han sido muy heterogéneos. La mayoría de ellos han presentado índices de mortalidad superiores al de la población general oscilando desde poco más de 1 hasta 3,5. Por el contrario, algunos han mostrado índices de igualdad o incluso inferiores a la unidad (TABLA 1). Las razones son metodológicas y múltiples. El número de casos estudiados es muy variable, el tiempo de seguimiento oscila también desde unos pocos años hasta dos décadas, el *status* vivo-muerto se obtiene de registros muy diferentes, el análisis de factores de riesgo de mortalidad asociados a la enfermedad de Parkinson puede ser muy limitado o amplio, los criterios diagnósticos y de inclusión-exclusión de la enfermedad

TABLA 1: Estudios que analizan la mortalidad en la enfermedad de Parkinson con respecto a la población general.

Autor	Índice mortalidad	Años seguimiento	Nº pacientes
Hoehn y Yahr, 1967 (95)	2,9	2-15	241
Nobrega <i>et al</i> , 1967 (137)	1,6	-	203
Sweet y McDowell, 1975 (158)	1,9	5	100
Barbeau, 1976 (13)	2,4	6	80
Diamond y Markham, 1976 (61)	1,0	-	1.087
Zumstein y Siegfried, 1976 (167)	1,0	-	1.155
Marttila <i>et al</i> , 1977 (125)	1,85	6	349
Joseph <i>et al</i> , 1978 (105)	1,33	-	1.625
Diamond y Markham, 1979 (62)	1,4	-	327
Rinne <i>et al</i> , 1980 (149)	1,95	9	349
Shaw <i>et al</i> , 1980 (154)	1,45	6	178
Curtis <i>et al</i> , 1984 (49)	2,59	12	176
Rajput <i>et al</i> , 1984 (147)	1,6	13	168
Hoehn, 1986 (96)	1,2	15	182
Cedarbaum y McDowell, 1987 (46)	1,9	16	100
Diamond <i>et al</i> , 1987 (63)	2,21	15	359
Diamond <i>et al</i> , 1989 (64)	2,14	17	359
Ebmeier <i>et al</i> , 1990 (72)	2,35	3,5	243
Kuroda <i>et al</i> , 1992 (110)	2,47	4,1	438
Uitti <i>et al</i> , 1993 (162)	2,1	17	179
Ben-Shlomo y Marmot, 1995 (15)	2,6	20	220
Wermuth <i>et al</i> , 1995 (166)	1,9	18	458
Bennett <i>et al</i> , 1996 (25)	2,0	9,2	159
Morens <i>et al</i> , 1996 (132)	2,5	29	134
Tison <i>et al</i> , 1996 (161)	3,43	5	24
Louis <i>et al</i> , 1997 (117)	2,7	7	288
P.S. Group (DATATOP), 1998 (143)	0,8	8,2	800
Hely <i>et al</i> , 1999 (91)	1,58	10	149
Berger <i>et al</i> , 2000 (26)	2,3	3-10	252
Donnan <i>et al</i> , 2000 (68)	1,76	7	97
Morgante <i>et al</i> , 2000 (134)	2,3	8	63
Guttman <i>et al</i> , 2001 (88)	2,5	6	15.304
Montastruc <i>et al</i> , 2001 (130)	1,0	10	60
Parashos <i>et al</i> , 2002 (142)	2,2	15,5	89
Elbaz <i>et al</i> , 2003 (73)	1,6	24	110
Fall <i>et al</i> , 2003 (74)	2,4	9	170
Herlofson <i>et al</i> , 2004 (90)	1,35	8	245
Hughes <i>et al</i> , 2004 (98)	1,64	11	90
De Lau <i>et al</i> , 2005 (53)	1,8	10	166
Hely <i>et al</i> , 2005 (92)	1,86	15	149
Marras <i>et al</i> (DATATOP), 2005 (122)	1,04	13	800
D'Amelio <i>et al</i> , 2006 (51)	2,1	13,5	59
Chen <i>et al</i> , 2006 (50)	1,6	16	288
Hely <i>et al</i> , 2008 (93)	3,1	20	136
Driver <i>et al</i> , 2008 (70)	2,32	6	560
Diem-Zangerl <i>et al</i> , 2009 (67)	1,3	20	238

Referencias bibliográficas entre paréntesis.

son inconstantes, pueden estudiarse enfermos de Parkinson prevalentes o incidentes y, sobre todo, porque no son comparables los estudios basados en grupos de pacientes seleccionados con los estudios poblacionales basados en la comunidad.

Del mismo modo, los distintos factores que pudieran condicionar la mortalidad de la enfermedad de Parkinson también han sido objeto de análisis en los trabajos referenciados a lo largo de los años. Tanto los estudios poblacionales como los clínicos han considerado el tema. Se han estudiado en este sentido el sexo, la etnia, consumo de café, hábito tabáquico y alcohólico, edad de inicio y de diagnóstico de la enfermedad, edad y duración de la enfermedad, diversas características clínicas (afectación motora...) y grado Hoehn y Yahr de los enfermos, asociación de demencia y tratamiento con L-dopa o agonistas dopaminérgicos. Los resultados han sido también muy variables, cambiantes a lo largo de los años y, con frecuencia, contradictorios.

Podríamos decir que hoy en día la duración de la enfermedad (53,132), la presencia de demencia (53,72,90) o la gravedad de los síntomas motores (117) son las características de la enfermedad que se consideran más implicados en la mortalidad de los enfermos parkinsonianos. De todos modos, por las mismas razones metodológicas comentadas anteriormente el valor de todos estos resultados es discutible en muchas ocasiones.

Ante esta situación no aclarada, decidimos acometer un estudio de mortalidad en pacientes con enfermedad de Parkinson utilizando una metodología estricta cuyos resultados fueran por ello lo más sólidos y menos cuestionables posibles. Se necesitarían métodos diagnósticos fiables con criterios diagnósticos explícitos e internacionalmente aceptados, un seguimiento evolutivo largo, un análisis exhaustivo de las variables clínicas que podrían influir en la mortalidad de los pacientes con

enfermedad de Parkinson y, por supuesto, todo ello en el seno de un estudio epidemiológico poblacional rigurosamente elaborado, el estudio NEDICES.

Ningún estudio de este tipo ha sido realizado previamente en España.

HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo son:

1. El riesgo de muerte de los enfermos de Parkinson estaría incrementado con respecto a la población general.
2. Algunas características de la enfermedad de Parkinson como su duración, la asociación de demencia o el estado motor podrían ser factores de riesgo de mortalidad independientes.

OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

En este trabajo buscamos como **objetivos primarios**:

1. Analizar el riesgo de muerte de los pacientes con enfermedad de Parkinson prevalente de la cohorte NEDICES, en relación con la población general.
2. Identificar las características de la enfermedad de Parkinson que pudieran comportarse como factores de riesgo o protectores y condicionar las potenciales diferencias de mortalidad entre individuos.

Como **objetivo secundario**:

Dado que durante el estudio de prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la cohorte NEDICES se realiza el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y otros parkinsonismos, de manera tangencial, también determinaremos:

3. El riesgo de muerte de los pacientes de la cohorte NEDICES que tienen otros parkinsonismos, en relación con la población general.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. METODOLOGÍA GENERAL

4.1.1. Estudio poblacional “basado en censo”

Los estudios epidemiológicos sobre enfermedades para las que no existe un tratamiento curativo como las ENC y que aparecen en pacientes con frecuencia muy ancianos, deben estudiarse con metodología poblacional (esto es, en todos los habitantes de una población definida) porque muchos de estos pacientes no acuden a los servicios sanitarios (16,31,32,150). La forma más precisa de seleccionar la totalidad de una población es utilizando los censos municipales.

4.1.2. Estudio en dos fases

Las mencionadas ENC son padecimientos difíciles de diagnosticar y requieren el concurso de especialistas. No es posible por motivos de tiempo y económicos que un grupo de especialistas estudie a gran cantidad de participantes, la gran mayoría de los cuales no padece las enfermedades a estudiar. Así pues, se requiere una metodología de cribado (*screening*) (6,31) que consiste, esencialmente, en realizar un test de detección de la enfermedad que se quiere estudiar, en toda la población. Sólo los sujetos que dan positivo en este test son estudiados por los especialistas. Se realiza pues en dos fases. En la primera o fase I (de cribado o *screening*) se encuesta a toda la población elegible; en la fase II (de diagnóstico) se estudian sólo los posibles casos (con cribado positivo) y se efectúa un diagnóstico. La fase I se realiza por investigadores legos (encuestadores sin capacitación médica, estudiantes o amas de casa del barrio) y la II ha de hacerse por especialistas entrenados en el diagnóstico de las enfermedades que son objeto del

estudio (31,109). Se practica también un estudio previo de sensibilidad de los instrumentos de cribado para comprobar su eficacia, y un estudio de falsos negativos del cribado para verificarla de nuevo en el estudio de campo (7, 31).

4.1.3. Estudio de prevalencia de enfermedades neurológicas

Se utilizó la prevalencia puntual como medida de frecuencia más útil en enfermedades crónicas irreversibles (112) y se estableció el 1 de mayo de 1.994 como día de prevalencia puntual. Esto es, la presencia de parkinsonismo, temblor, demencia e ictus debería estar presente o no el día de prevalencia para considerar al participante del estudio afecto o no de la misma. Para el ictus e isquemia cerebral transitoria (ICT) se empleó la prevalencia a lo largo de toda la vida, esto es, el ictus o ICT debían haber sucedido antes o en el día de prevalencia y el sujeto haber sobrevivido para ser incluido como afecto por estas enfermedades.

4.1.4. Estudio de incidencia de enfermedades neurológicas

Con el objeto de determinar la incidencia de enfermedades crónicas irreversibles se realizó un segundo corte determinándose como día de prevalencia puntual el 1 de mayo de 1.997, tres años después del corte basal. En líneas generales, la metodología del segundo corte fue similar a la del primero: estudio en dos fases (*screening* y diagnóstico) y a la misma población de las tres áreas cribadas inicialmente.

4.1.5. Cuestionarios y recogida de información

El protocolo del estudio NEDICES, en el primer corte transversal en 1.994, constaba de un amplio cuestionario (cuestionario completo) que debía ser cumplimentado por todos los participantes y los allegados en la fase I. Además tenía un minicuestionario que se enviaba por correo a los participantes que no realizaron la encuesta cara a cara; un cuestionario al médico de cabecera si no se realizó el protocolo completo o el minicuestionario; y un cuestionario de mortalidad. Este cuestionario fue realizado por entrevistadores legos, e incluía unos 500 ítems que evaluaban: datos demográficos, estado general de salud (salud subjetiva, principales enfermedades crónicas médicas, neurológicas y psiquiátricas, capacidad funcional y consumo de fármacos), FRCV, FR para enfermedades neurológicas, medicaciones (incluyendo antidepresivos) y varias características del estilo de vida (ingesta de alcohol, hábito de fumar y práctica de ejercicio físico). Asimismo constaba de un protocolo de cribado (*screening*) para las enfermedades neurológicas investigadas: temblor esencial, ictus e isquemia cerebral transitoria (ICT), demencia y parkinsonismo.

En el segundo corte de 1.997 se modificó levemente el cuaderno de recogida de datos incrementando moderadamente el contenido de la información general a recoger (unos 800 ítems por participante). Se amplió también el cuestionario de evaluación de los médicos de cabecera a los participantes que no quisieron ser evaluados directamente. El resto de los cuestionarios (minicuestionario postal y cuestionario de fallecimiento) así como el protocolo de cribado para enfermedades neurológicas, no se modificaron.

El estudio fue aprobado por los Comités Éticos y de Investigación de los Hospitales Universitarios “12 de Octubre” y “de la Princesa” de Madrid. La firma de un consentimiento informado del ciudadano (o de un allegado en el caso de imposibilidad

de aquél) fue condición *sine qua non* para la participación en la cohorte, y se obtuvo de los familiares cuando existía afectación cognitiva o sensorial grave del sujeto.

La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos numerados (sin nombre) y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio (Ley PDP 15/1999 y RD 1720/2007).

4.2. POBLACIÓN ESTUDIADA

Los participantes objeto de estudio en NEDICES son ciudadanos de 65 y más años de edad (“ancianos” o “mayores” en el texto).

La edad de los participantes y los cálculos de población de las distintas áreas de estudio seleccionadas se fijaron en fecha 31 de diciembre de 1.993.

4.2.1. Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones

Se estudiaron tres zonas del centro de España, dos urbanas (Getafe y Madrid) y una rural (Arévalo) (FIGURA 1).

A) Barrio de Margaritas (Getafe). Este barrio de Margaritas (14.800 habitantes aproximadamente) tenía una población anciana de 2.134 mayores y disponía de ambulatorios del Servicio Nacional de Salud (SNS) cercanos. Getafe es un municipio de unos 170.000 habitantes situado en las afueras de Madrid, compuesto principalmente

por personas de clase trabajadora (trabajadores de cuello azul). El barrio de Margaritas se localiza en la zona centro-norte de Getafe y su principal fuente de empleo está en el sector de servicios. Presentaba un índice de envejecimiento de un 15,5%. Se seleccionaron todos los mayores del censo municipal del citado barrio.

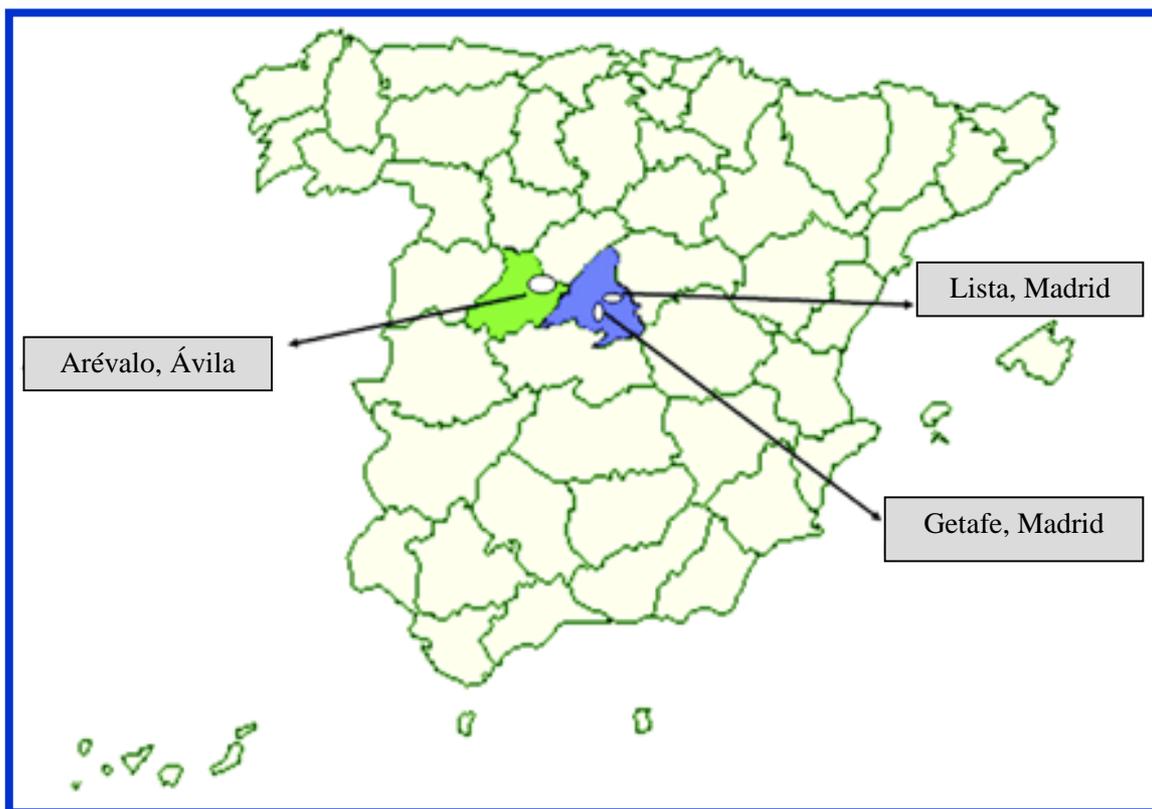


FIGURA 1: Áreas geográficas seleccionadas en el estudio NEDICES.

B) Barrio de Lista. El barrio de Lista está situado en el centro de Madrid y forma parte del Distrito Municipal de Salamanca. Su población estaba constituida por unos 150.000 habitantes cuando se inició el estudio, de los cuales el 16,5% tenían 65 o más años. Es un barrio de clase media y media-alta (trabajadores de cuello blanco) donde la población activa se dedica fundamentalmente al servicio administrativo y comercio.

Para este estudio se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por grupos de 5 años de edad y sexo, integrada por 2.113 mayores del censo municipal del citado barrio.

C) Zona rural de Arévalo (Ávila). Es un área rural que comprende unos 38 pequeños pueblos menores de 1.000 habitantes cada uno, y próxima a la ciudad de Ávila, a unos 125 Km. al noroeste de Madrid. En conjunto, los 38 núcleos de población sumaban, aproximadamente, 9.000 habitantes (se excluye la propia ciudad de Arévalo, que se considera zona urbana). Es una población muy envejecida (índice de envejecimiento cercano al 24%), y se dedica principalmente a la agricultura. La población censal fue de 2.148 mayores e integraba a todos los ancianos del área rural de Arévalo.

4.2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional

Estas tres zonas fueron elegidas por las siguientes razones:

A) Población censal de alrededor de 2.000 mayores. Este es un tamaño adecuado para poder evaluar prevalencia (e incidencia a tres años) de las enfermedades neurológicas investigadas por área. El tamaño mínimo para la enfermedad con menos incidencia (EP) de las que se estudiarían, con los intervalos de confianza usuales (95%), y una disminución calculada de la cohorte del 15-20% anual, se consideró que debía ser superior a 1.500 participantes.

B) Existencia de registros informáticos con datos médicos de atención primaria en el área de salud.

C) Motivos profesionales, como era la buena relación entre el grupo de neurólogos y epidemiólogos del estudio NEDICES y los médicos de atención primaria y autoridades locales, para intentar minimizar el rechazo a participar en la cohorte y para poder completar la información con datos médicos en los casos que éste se diera.

D) Existencia de suficientes diferencias de estructura socioeconómica que permitiera obtener una población total de estructura social, nivel educativo y socioeconómico, y hábitat, lugar, y estilo de vida variado que facilitara la evaluación de los diferentes FRCV en la génesis de las enfermedades a estudiar. La diferente composición social de las poblaciones permitía *a priori* contar con una mezcla de población anciana con diferentes estilos de vida y verosímilmente de FRCV.

E) Poblaciones que pudieran ser atendidas por un único equipo neurológico (Hospital Universitario “12 de Octubre”) para disponer así de criterios diagnósticos más uniformes.

4.2.3. Condiciones de elegibilidad

En cada municipio (Getafe para Margaritas, distrito de Salamanca para Lista, y Arévalo) el Ayuntamiento disponía de un censo regular de la población que incluía información sobre el sexo, fecha de nacimiento, domicilio y nivel de educación.

La base de donde se obtuvo la población del estudio fue la lista de los residentes, con 65 o más años, en fecha 31 de diciembre de 1.993, extraída del censo del Ayuntamiento.

En las áreas de Margaritas y Arévalo incluyó la totalidad de los mayores censados. En el barrio de Lista, como se ha expuesto, se realizó un muestreo *ab initio* de unas 2.000 personas, obtenido por edad, en grupos de 5 años, y sexo, de modo que fueran representativas del total de la población de mayores de Lista.

Las condiciones precisas de elegibilidad que se aplicaron posteriormente en las tres zonas para el estudio fueron:

- Estar vivo,
- localizable,
- con residencia censal en las áreas a 31/12/1.993,
- y residencia real durante seis o más meses en 1.993 (para evitar los problemas de seguimiento que acarrear los ciudadanos empadronados en un municipio pero sin residencia habitual en él).

El estudio incluyó como elegibles a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones si el asilamiento estaba ubicado en el barrio o cerca de él. Por el contrario, se excluyeron los empadronados en el barrio pero institucionalizados fuera de él, por razones de factibilidad de la investigación.

La investigación obtuvo datos de la familia y allegados, si estaban encargados del cuidado de las personas elegibles, en las tres comunidades (29,131).

Las autoridades municipales proporcionaron los padrones correspondientes después de la exposición del estudio, de las ayudas oficiales de investigación, y de la explicación de los objetivos y metodología del mismo.

4.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMOS

4.3.1. EVALUACIÓN BASAL. PREVALENCIA

La prevalencia se definió como el número de casos por 100 personas calculados el 1 de mayo de 1.994 (fecha de prevalencia).

4.3.1.1. Fase 1. Instrumentos de cribado

La evaluación basal se realizó en 1.994 (1.994-1.995). En la primera fase, entrevistadores entrenados para interrogar de forma uniforme y con lenguaje no sofisticado médicamente, visitaron a los sujetos en su domicilio o en las residencias cercanas. Hubo dos tipos de cuestionario, uno largo y otro corto. El largo se realizó cara a cara o telefónicamente y consistía en 500 ítems recogiendo datos demográficos, estado de salud (incluyendo enfermedades médicas, neurológicas y psiquiátricas), factores de riesgo para enfermedades neurológicas, medicaciones (incluyendo antidepresivos) y aspectos del estilo de vida (consumo de alcohol y hábito tabáquico). El cuestionario corto se envió por correo a los sujetos que rehusaron o no se pudo contactar con ellos cara a cara o telefónicamente. Este cuestionario recogía solo aspectos demográficos, las enfermedades neurológicas investigadas (temblor esencial, ictus, demencia y parkinsonismo), medicación que tomase y el nombre de su médico de atención primaria.

Las tres preguntas que se hicieron para el screening de parkinsonismo (preguntas acerca de diagnóstico previo de enfermedad de Parkinson, temblor y bradicinesia) eran adaptaciones en español de las usadas en el *Italian Longitudinal Study on Aging*

Working Group (ILSA) (121). Los sujetos que respondieron positivamente a al menos una de las tres, pasaban a la fase 2. Para comprobar la validez de estas preguntas de screening, se exploró una muestra de 183 personas seleccionadas por un procedimiento aleatorio simple de entre las que respondieron negativamente; ninguna presentaba parkinsonismo.

4.3.1.2. Fase 2. Diagnóstico clínico

Las personas que resultaron positivas en la fase 1 tuvieron una breve valoración neurológica, bien en la consulta del médico del Sistema Nacional de Salud, bien en su domicilio, especialmente si tenían algún impedimento físico o rehusaban ir al hospital. Se les realizó una historia clínica y se les sometió a un examen clínico estructurado con una valoración neurológica completa, incluyendo exploración de la bradicinesia, el temblor, la rigidez, las alteraciones de la marcha y la estabilidad postural según marca la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (75)* que permitió el diagnóstico de parkinsonismo y su clasificación. En su caso, la categorización de los que padecían enfermedad de Parkinson se realizó con la escala de Hoehn y Yahr (95). Para incrementar la fiabilidad del diagnóstico de enfermedad de Parkinson, los pacientes que aceptaron fueron filmados de una forma estandarizada durante su exploración.

4.3.1.2.1. Criterios diagnósticos

Definimos parkinsonismo por cuatro signos cardinales: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y alteración de reflejos posturales. Se diagnosticó de parkinsonismo cuando al menos dos signos estaban presentes en un sujeto que no estuviera recibiendo

medicación antiparkinsoniana, o cuando existía al menos uno si el paciente estaba siendo tratado específicamente.

Entre los sujetos que cumplieron estos criterios, se establecieron los siguientes subgrupos etiológicos:

- **Parkinsonismo medicamentoso**, si existía uso de medicación antidopaminérgica en los 6 meses anteriores a la aparición de los síntomas teniendo historia previa negativa de signos parkinsonianos. El diagnóstico se consideró confirmado si los síntomas parkinsonianos desaparecían o mejoraban 6 meses después de retirar los fármacos, si ello era posible.

- **Parkinsonismo en enfermedad vascular**, fue definido si existían al menos dos de los siguientes hallazgos: Historia de ictus de repetición con aparición brusca y progresión "a saltos" de los estigmas parkinsonianos, hipertensión, incontinencia emocional y parálisis pseudobulbar, marcha rígida de base amplia y signos piramidales.

- **Parkinsonismo asociado a otros datos clínicos o secundario a otras enfermedades** como infección del sistema nervioso central, trauma craneoencefálico, tumor cerebral, demencia, u otras enfermedades neurológicas que pudieran afectar a los ganglios basales fue definido según el diagnóstico clínico habitual sin criterios específicos. Este tipo de parkinsonismo también incluyó los síndromes Parkinson-plus. Si el paciente tenía o no demencia se determinó siguiendo los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition* (DSM-III-R, según la nomenclatura de la época) (3).

- **Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo idiopático**, cuando se habían excluido todas las otras posibles causas de parkinsonismo.

- El subgrupo **parkinsonismo no específico** se estableció para los casos en los que la información clínica disponible era insuficiente para poder alcanzar una etiología concreta.

Con el fin de confirmar todos los diagnósticos, los pacientes diagnosticados de parkinsonismo fueron re-explorados por un segundo neurólogo, y posteriormente re-evaluados por un grupo de cuatro neurólogos *senior*. En caso de desacuerdo, prevaleció el diagnóstico del neurólogo *senior*. Todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson fueron además re-evaluados con diferentes criterios diagnósticos utilizados internacionalmente que, en general, son diferentes combinaciones de los cuatro signos cardinales (bradicinesia, rigidez, temblor y alteración de reflejos posturales) y algunas características clínicas adicionales (duración de los síntomas y asimetría).

Los sujetos que no pudieron ser valorados clínicamente o rehusaron una exploración *in-situ*, fueron evaluados por los neurólogos mediante un cuestionario telefónico para parkinsonismo de validez demostrada (71). Además, siempre que se dispuso de ellos y se consideró necesario, se utilizaron informes médicos o las historias clínicas de los pacientes para confirmar o excluir las enfermedades sospechadas.

Todos los pacientes con algún tipo de parkinsonismo fueron reevaluados por al menos un neurólogo, en el segundo corte de fecha 1/05/97, durante el estudio de incidencia.

4.4. MORTALIDAD

Se determinó la mortalidad general de la cohorte a los 10,7 años (128 meses) determinando el *status* vida/muerte y fecha de fallecimiento de todos los casos. Las defunciones ocurridas desde el reclutamiento de la cohorte en la fecha de prevalencia (1 de mayo de 1.994) hasta la fecha del análisis de mortalidad (31 de diciembre de 2.004) se obtuvieron a partir de las historias clínicas y mediante el cruce de la base de datos del NEDICES con el Índice Nacional de Defunciones proporcionado por el Ministerio de Sanidad y Consumo. El cruce se realizó mediante la detección de concordancia de, por este orden, sexo, fecha de nacimiento y apellidos. En caso de discrepancia en cuanto a la fecha de defunción se tomó como correcta la fecha reflejada en el certificado de defunción.

La variable tiempo fue personas-año calculada desde la fecha de prevalencia a la fecha de evaluación del seguimiento en los participantes vivos, o la fecha de defunción en los participantes que habían fallecido antes de la fecha de seguimiento. En los 50 pacientes fallecidos desde su selección en el censo pero antes del inicio del seguimiento y que habían sido estudiados a través de familiar, el tiempo de observación se computó como 0,5 meses.

La causa de muerte no fue analizada.

4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Versión 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) de la Unidad de Epidemiología del Hospital Universitario "12 de Octubre".

Se hizo un análisis descriptivo de las características socio-demográficas de la cohorte y de las características específicas de la EP utilizando distribuciones de frecuencias, y se analizaron diferencias entre sujetos con EP y otros parkinsonismos respecto a la población general utilizando el test de la chi-cuadrado de Pearson en el caso de variables categóricas, o bien mediante una comparación de medias con la T de Student o análisis de la varianza (ANOVA) para variables cualitativas. En todos los test se utilizó un nivel de confianza del 95%.

4.5.1. Riesgo de muerte de enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos

En el estudio de riesgo de muerte en EP y otros parkinsonismos se utilizaron análisis univariados, entre ellos el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, para estimar las tasas de supervivencia en el periodo estudiado determinando mediante el estadístico *Log-rank test* la igualdad de distribuciones de supervivencia, y examinar su asociación con la mortalidad, seleccionando para su inclusión en los posteriores análisis multivariados aquellas variables que presentaran una asociación significativa. Para los análisis multivariados se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox (123), con la edad como variable dependiente del tiempo, estimando el riesgo de mortalidad (hazard ratio, HR) asociado a EP y otros parkinsonismos, y sus curvas de supervivencia,

ajustando el modelo por diversas covariables (factores de confusión) de interés. Se estableció el nivel de significación en el 95%.

Se seleccionaron para el análisis multivariado como factores de confusión las siguientes variables: edad, sexo, nivel educativo (analfabeto, sabe leer y escribir, estudios primarios, secundarios o superiores), comorbilidad como número de enfermedades de un total de 13 (hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, cáncer, cataratas, osteoporosis, alteraciones psiquiátricas, sordera, problemas circulatorios, hipercolesterolemia tratada farmacológicamente, artrosis tratada con anti-inflamatorios no esteroideos), tabaquismo (<5 años y <30 paquetes/año = no fumador; >5 años cualquier cantidad = fumador), antecedente de ictus (sí/no) y demencia prevalente (sí/no). Todos estos factores de confusión se determinaron en la fecha de prevalencia. Estas variables se escogieron porque cada una de ellas aisladamente podría condicionar el riesgo de mortalidad. De este modo pudo calcularse el riesgo de mortalidad de los participantes con enfermedad de Parkinson y de los participantes con otros parkinsonismos en relación con el resto de la cohorte, independientemente de la influencia que cualquiera de las variables de confusión pudiera tener sobre dicha mortalidad.

4.5.2. Factores de riesgo de mortalidad en enfermedad de Parkinson

En un análisis posterior investigamos qué factores podrían condicionar el riesgo de mortalidad en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson. Se analizaron, además de la edad y el sexo, algunas variables clínicas que en estudios previos fueron factores de riesgo y de las que existían datos completos verificados: demencia asociada

a EP (sí/no), grado de Hoehn y Yahr (<3, ≥3), edad de inicio (<40, 40-64, 65-79, ≥80), duración de la enfermedad (<2 años, 2-5 años, >5 años) y tratamiento con levodopa (sí/no), todo ello registrado también en la fecha de prevalencia.

Este estudio se desarrolló en tres fases. Primero se analizó cada variable comparando el grupo de enfermos de Parkinson con el resto de la cohorte (incluidos y excluidos los parkinsonismos) mediante regresión de Cox ajustada por edad, sexo, nivel educativo, comorbilidad, tabaquismo, antecedente de ictus y demencia (cuando se analizó la demencia asociada a EP se excluyó del análisis la demencia prevalente como factor de confusión). En una segunda fase, se estudió cada variable solo en el grupo de enfermos de Parkinson entre sí, mediante análisis de Kaplan-Meier obteniendo las correspondientes curvas de supervivencia. Por último, se estudiaron también estas variables, solo en el grupo de enfermos de Parkinson, mediante regresión de Cox ajustada por edad y sexo.

RESULTADOS

5.1. PARTICIPACIÓN Y DATOS DEMOGRÁFICOS

5.1.1. Población censada, elegible y cribada. Cohorte NEDICES

La población seleccionada por censo en las tres áreas fue de 6.395 personas. Solo 5.914 fueron elegibles. De estos 5.914 participantes, 52 (0,9%) habían fallecido, 292 (4,9%) rehusaron participar y otros 292 (4,9%) no pudieron ser contactados por cambio de domicilio, por lo que finalmente se incluyeron 5.278 (89,2%) ciudadanos en el estudio que constituyeron la cohorte NEDICES (TABLAS 2 y 3).

TABLA 2: Población del corte basal (1994) en el estudio NEDICES según su tipo de evaluación en el estudio: censal, elegible y cribada.

N	Población censal		Población elegible		Población cribada	
	6.395		5.914		5.278	
Grupo edad	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
65-69	853 (32,3)	1.072 (28,6)	808 (33,0)	1.009 (29,1)	736 (32,9)	911 (30,0)
70-74	701 (26,5)	945 (25,2)	673 (27,5)	889 (25,6)	623 (27,8)	788 (25,9)
75-79	480 (18,2)	688 (18,3)	437 (17,9)	641 (18,5)	404 (18,1)	555 (18,3)
80-84	342 (12,9)	582 (15,5)	305 (12,5)	533 (15,4)	279 (12,5)	460 (15,1)
85-89	195 (7,4)	329 (8,8)	165 (6,7)	283 (8,2)	151 (6,7)	236 (7,8)
90 y más	72 (2,7)	135 (3,6)	58 (2,4)	113 (3,3)	45 (2,0)	90 (3,0)
Total	2.643 (41,3)	3.752 (58,7)	2.446 (41,3)	3.468 (58,6)	2.238 (42,4)	3.040 (57,6)
	6.395 (100,0%)		5.914 (92,5%)		5.278 (82,5%)	

N: número de participantes (porcentajes entre paréntesis). Edad en años.

TABLA 3: Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (corte basal, 1994).

Grupo edad	Lista (n = 1.566)		Arévalo (n = 1.937)		Margaritas (n = 1.775)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
65-69	213	302	258	284	265	325
70-74	139	226	286	290	198	272
75-79	123	170	161	187	120	198
80-84	88	125	110	169	81	166
85-89	55	75	58	88	38	73
90 y más	20	30	14	32	11	28
Total	638	928	887	1.050	713	1.062

n: número de participantes. Edad en años.

5.1.2. Prevalencia de parkinsonismos

Se detectaron 118 sujetos con parkinsonismo: 81 con enfermedad de Parkinson (68,6%), 26 con parkinsonismo medicamentoso (22%), 6 con parkinsonismo asociado a otros datos (5,1%), 3 parkinsonismo vascular (2,5%) y 2 parkinsonismo no específico (1,7%).

La prevalencia global fue de 2,2% (IC 95%, 1,8-2,6) para todos los tipos de parkinsonismo y 1,5% (IC 95%, 1,2-1,8) para la enfermedad de Parkinson. Las cifras de prevalencia aumentaron con el incremento de la edad hasta un límite de 80 años para los hombres y 85 para las mujeres tanto en el parkinsonismo globalmente analizado como en la enfermedad de Parkinson (TABLA 4).

Los diagnósticos de todos los parkinsonismos se confirmaron en el segundo corte durante el estudio de incidencia.

TABLA 4: Prevalencia edad y sexo específica (por 100 personas) de cada uno de los tipos de parkinsonismo estudiados, en fecha 1 de mayo de 1994.

	Sexo		
	Varones	Mujeres	Ambos
Parkinsonismo de todos los tipos			
65–69 años			
N° de casos (tam. pobl.)	11 (739)	4 (912)	15 (1.651)
Prevalencia (IC 95%)	1,4 (0,6–2,2)	0,4 (0–0,8)	0,9 (0,4–1,3)
70–74 años			
N° de casos (tam. pobl.)	15 (621)	14 (787)	29 (1.408)
Prevalencia (IC 95%)	2,4 (1,2–3,6)	1,8 (0,9–2,7)	2,0 (1,3–2,7)
75–79 años			
N° de casos (tam. pobl.)	16 (403)	6 (555)	22 (958)
Prevalencia (IC 95%)	4,0 (2,1–5,9)	1,1 (0,2–2,0)	2,3 (1,3–3,2)
80–84 años			
N° de casos (tam. pobl.)	9 (279)	24 (460)	33 (739)
Prevalencia (IC 95%)	3,2 (1,1–5,3)	5,2 (3,2–7,2)	4,5 (3,0–6,0)
≥ 85 años			
N° de casos (tam. pobl.)	7 (196)	12 (326)	19 (522)
Prevalencia (IC 95%)	3,6 (1,0–6,2)	3,7 (1,6–5,7)	3,6 (2,0–5,1)
Total			
N° de casos (tam. pobl.)	58 (2.238)	60 (3.040)	118 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	2,5 (1,8–3,1)	2,0 (1,5–2,5)	2,2 (1,8–2,6)
Enfermedad de Parkinson			
65–69 años			
N° de casos (tam. pobl.)	7 (739)	1 (912)	8 (1.651)
Prevalencia (IC 95%)	0,9 (0,2–1,6)	0,1 (0–0,3)	0,5 (0,1–0,8)
70–74 años			
N° de casos (tam. pobl.)	13 (621)	10 (787)	23 (1.408)
Prevalencia (IC 95%)	2,1 (1,0–3,2)	1,3 (0,5–2,1)	1,6 (0,9–2,2)
75–79 años			
N° de casos (tam. pobl.)	15 (403)	3 (555)	18 (958)
Prevalencia (IC 95%)	3,7 (1,9–5,5)	0,5 (0–1,1)	1,9 (1,0–2,8)
80–84 años			
N° de casos (tam. pobl.)	6 (279)	18 (460)	24 (739)
Prevalencia (IC 95%)	2,1 (0,4–3,8)	3,9 (2,1–5,7)	3,2 (2,0–4,4)
≥ 85 años			
N° de casos (tam. pobl.)	2 (196)	6 (326)	8 (522)
Prevalencia (IC 95%)	1,0 (0–2,4)	1,8 (0,4–3,2)	1,5 (0,5–2,5)
Total			
N° de casos (tam. pobl.)	43 (2.238)	38 (3.040)	81 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	1,9 (1,4–2,4)	1,2 (0,9–1,6)	1,5 (1,2–1,8)
Otros tipos de parkinsonismo			
Parkinsonismo medicamentoso			
N° de casos (tam. pobl.)	10 (2.238)	16 (3.040)	26 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	0,4 (0,1–0,7)	0,5 (0,2–0,7)	0,5 (0,3–0,7)
Parkinsonismo asociado a otros datos			
N° de casos (tam. pobl.)	4 (2.238)	2 (3.040)	6 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	0,2 (0,0–0,4)	0,1 (0–0,2)	0,1 (0–0,2)
Parkinsonismo vascular			
N° de casos (tam. pobl.)	0 (2.238)	3 (3.040)	3 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	0,0	0,1 (0–0,2)	0,1 (0–0,2)
Parkinsonismo no específico			
N° de casos (tam. pobl.)	1 (2.238)	1 (3.040)	2 (5.278)
Prevalencia (IC 95%)	0,0	0,0	0,0

tam. pobl.: tamaño población; IC: intervalo de confianza.

5.1.3. Características sociodemográficas

Hubo una cierta preponderancia de mujeres (57,6%; IC 95%, 56,3-58,9) sobre hombres (42,4%; IC 95%, 41,1-43,7) en la cohorte total. Por grupos, se mantuvo esta preponderancia del sexo femenino sobre el masculino entre los enfermos con otros parkinsonismos (mujeres 62,2%; IC 95%, 46,1-75,9 y hombres 37,8%; IC 95%, 24,1-53,9) y los sujetos sin parkinsonismo (mujeres 57,7%, IC 95%, 56,4-59,1 y hombres 42,3%; IC 95%, 40,9-43,6) pero no así entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en los que hubo menos mujeres (46,9%; IC 95%, 36,4-57,7) que hombres (53,1%; IC 95%, 42,3-63,6). Estas diferencias sin embargo no fueron significativas.

El día de prevalencia (mayo/94) la edad media de la cohorte total fue 74,3 años (IC 95%, 74,1-74,5). Por grupos de diagnóstico, la edad media de los enfermos de Parkinson fue 77 años (IC 95%, 75,8-78,2), de los otros parkinsonismos 78,7 años (IC 95%, 75,8-81,5) y de los sujetos sin parkinsonismo 74,2 años (IC 95%, 74,0-74,4). Hubo una diferencia significativa de la edad media entre los tres grupos ($p < 0,001$) con una edad media discretamente mayor en los grupos de enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos que en el grupo sin parkinsonismo. También hubo diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los distintos grupos de edad con mayor número de sujetos con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en el grupo de edad de 80-84 y menor número de sujetos con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en el grupo de edad de 65-69 años comparado con los sujetos sin parkinsonismo.

La distribución por sexo, grupos de edad y nivel educativo de la cohorte queda recogida en la tabla (TABLA 5).

TABLA 5: Características socio-demográficas de la cohorte NEDICES.

		Enf. Parkinson N (%) (IC 95%)	Otros parkinsonismos N (%) (IC 95%)	No parkinsonismo N (%) (IC 95%)	Chi- cuadrado
Sexo	Hombre	43 (53,1%) (42,3-63,6)	14 (37,8%) (24,1-53,9)	2.181 (42,3%) (40,9-43,6)	n.s.
	Mujer	38 (46,9%) (36,4-57,7)	23 (62,2%) (46,1-75,9)	2.979 (57,7%) (56,4-59,1)	
Edad	65-69 años	10 (12,3%) (6,8-21,3)	6 (16,2%) (7,7-31,1)	1.631 (31,6%) (30,4-32,9)	<0,001
	70-74	21 (25,9%) (17,6-36,4)	8 (21,6%) (11,4-37,2)	1.382 (26,8%) (25,6-28,0)	
	75-79	21 (25,9%) (17,6-36,4)	4 (10,8%) (4,3-24,7)	934 (18,1%) (17,1-19,2)	
	80-84	20 (24,7%) (16,6-35,1)	11 (29,7%) (17,5-45,8)	708 (13,7%) (12,8-14,7)	
	≥ 85	9 (11,1%) (6,0-19,8)	8 (21,6%) (11,4-37,2)	505 (9,8%) (9-10,6)	
Nivel educativo	Analfabeto	15 (18,8%) (11,7-28,7)	5 (13,9%) (6,1-28,7)	691 (13,5%) (12,6-14,5)	n.s.
	Sabe leer y escribir	29 (36,2%) (26,6-47,2)	19 (52,8%) (37,0-68,0)	2.044 (40,0%) (38,6-41,3)	
	Estudios primarios	26 (32,5%) (23,2-43,4)	7 (19,4%) (9,8-35,0)	1.687 (33,0%) (31,7-34,3)	
	Bachiller y superior	10 (12,5%) (6,9-21,5)	5 (13,9%) (6,1-28,7)	693 (13,5%) (12,6-14,5)	

N: número de sujetos; IC: intervalo de confianza; n.s.: no significativo.

No hubo diferencias significativas en el sexo ni en el nivel educativo entre los grupos de diagnóstico. Sí hubo diferencias significativas entre algunos grupos de edad con mayor número de sujetos con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en el grupo de edad de 80-84 y menor número de sujetos con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en el grupo de edad de 65-69 años comparado con los sujetos sin parkinsonismo.

5.1.4. Características clínicas de los participantes con enfermedad de Parkinson

La edad de aparición de enfermedad de Parkinson, ambos sexos en conjunto, osciló entre 41 y 84 años. El percentil 25 fue a los 65 años, el percentil 50 (medio) fue a los 70 años, y el percentil 75 fue a los 76 años. En la TABLA 6 se desglosa la edad de inicio por grupos de edad y sexo.

TABLA 6: Participantes con enfermedad de Parkinson según la edad de inicio de la enfermedad, desglosados por grupos de edad y sexo.

	Hombre					Total	Mujer					Total
	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85		65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	
Edad inicio												
40-64	4	7	1	-	-	12	2	1	-	1	1	5
(%)	(57,1)	(53,8)	(5,9)			(27,9)	(66,7)	(12,5)		(5,9)	(16,7)	(13,2)
65-79	3	6	16	3	1	29	1	7	4	14	-	26
(%)	(42,9)	(46,2)	(94,1)	(100)	(33,3)	(67,4)	(33,3)	(87,5)	(100)	(82,4)		(68,4)
≥ 80	-	-	-	-	2	2	-	-	-	2	5	7
(%)					(66,7)	(4,7)				(11,8)	(83,3)	(18,4)
Total	7	13	17	3	3	43	3	8	4	17	6	38

Edad en años.

Con respecto a la clasificación de Hoehn y Yahr, aproximadamente un 60% de los pacientes estaban en estadios iniciales, grado 1 (11,1%) y grado 2 (49,4%), mientras que el resto estaban en los grados 3 (14,8%), 4 (19,8%) ó 5 (4,9%). La distribución, según categorías agrupadas en < 3 y ≥ 3 , por grupos de edad y sexo, queda recogida en la TABLA 7.

TABLA 7: Participantes con enfermedad de Parkinson según categorías agrupadas de la clasificación de Hoehn y Yahr, desglosados por grupos de edad (en años) y sexo.

	Hombre					Total	Mujer					Total
	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85		65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	
Grado Hoehn-Yahr												
< 3	4	6	14	2	1	27	1	3	2	12	4	22
(%)	(57,1)	(46,2)	(82,4)	(66,7)	(33,3)	(62,8)	(33,3)	(37,5)	(50,0)	(70,6)	(66,7)	(57,9)
≥ 3	3	7	3	1	2	16	2	5	2	5	2	16
(%)	(42,9)	(53,8)	(17,6)	(33,3)	(66,7)	(37,2)	(66,7)	(62,5)	(50,0)	(29,4)	(33,3)	(42,1)
Total	7	13	17	3	3	43	3	8	4	17	6	38

En las siguientes tablas se muestra también el número de sujetos con enfermedad de Parkinson, desglosados por grupos de edad y sexo, según la duración de la enfermedad (TABLA 8), si recibían o no tratamiento con L-dopa (TABLA 9), y según la presencia o ausencia de demencia (TABLA 10), todo ello determinado en la fecha de prevalencia.

TABLA 8: Participantes con enfermedad de Parkinson (EP) según la duración de la enfermedad, desglosados por grupos de edad (en años) y sexo.

	Hombre					Total	Mujer					Total
	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85		65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	
Duración EP												
< 2 años (%)	-	1 (7,7)	2 (11,8)	-	-	3 (7,0)	-	1 (12,5)	1 (25,0)	1 (5,9)	-	3 (7,9)
2-5 años (%)	5 (71,4)	5 (38,5)	12 (70,6)	1 (33,3)	2 (66,7)	25 (58,1)	1 (33,3)	4 (50,0)	1 (25,0)	5 (29,4)	5 (83,3)	16 (42,1)
≥ 5 años (%)	2 (28,6)	7 (53,8)	3 (17,6)	2 (66,7)	1 (33,3)	15 (34,9)	2 (66,7)	3 (37,5)	2 (50,0)	11 (64,7)	1 (16,7)	19 (50,0)
Total	7	13	17	3	3	43	3	8	4	17	6	38

TABLA 9: Participantes con enfermedad de Parkinson según recibieran L-dopa o no en la fecha de prevalencia, desglosados por grupos de edad (en años) y sexo.

	Hombre					Total	Mujer					Total
	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85		65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	
Tratamiento con L-dopa												
Sí (%)	1 (14,3)	10 (76,9)	8 (47,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	22 (51,2)	3 (100)	4 (50,0)	2 (50,0)	5 (29,4)	1 (16,7)	15 (39,5)
No (%)	6 (85,7)	3 (23,1)	9 (52,9)	1 (33,3)	2 (66,7)	21 (48,6)	-	4 (50,0)	2 (50,0)	12 (70,6)	5 (83,3)	23 (60,5)
Total	7	13	17	3	3	43	3	8	4	17	6	38

TABLA 10: Participantes con enfermedad de Parkinson con y sin demencia, desglosados por grupos de edad (en años) y sexo.

	Hombre					Total	Mujer					Total
	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85		65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	
Demencia												
Sí	1	-	2	-	-	3	1	1	1	4	3	10
(%)	(14,3)		(11,8)			(7,0)	(33,3)	(12,5)	(25,0)	(23,5)	(50,0)	(26,3)
No	6	13	15	3	3	40	2	7	3	13	3	28
(%)	(85,7)	(100)	(88,2)	(100)	(100)	(93,0)	(66,7)	(87,5)	(75,0)	(76,5)	(50,0)	(73,7)
Total	7	13	17	3	3	43	3	8	4	17	6	38

La gran mayoría de los pacientes con EP, tanto hombres (93%) como mujeres (92,1%), llevaban más de 2 años desde el inicio de la enfermedad. Aproximadamente la mitad de los hombres (51,2%) recibían tratamiento con L-dopa, pero las mujeres estaban tratadas en menor medida (39,5%). Una mayoría (83,9%) no tenía demencia asociada pero era algo más habitual en las mujeres (26,3%) que en los hombres (7%).

5.2. FALLECIDOS. EDAD DE FALLECIMIENTO Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

De los 5.278, hubo 1 caso en el que no se pudo determinar su *status* vida/muerte. Así mismo, en 19 casos de los fallecidos no se pudo determinar la fecha exacta de fallecimiento, por lo que se desconoce su tiempo de supervivencia, y no constan en el cálculo.

Todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson o de cualquier otro parkinsonismo fueron incluidos.

Fallecieron el 28,3% de las mujeres y el 42,5% de los hombres del total de la cohorte. En los grupos de pacientes con EP y otros parkinsonismos, sin embargo, el número de fallecidos hombres y mujeres fue similar. En la TABLA 11 se muestra el número y porcentaje de participantes vivos y fallecidos de la cohorte, según grupos de edad y sexo.

La edad media en el momento del fallecimiento entre los casos de enfermedad de Parkinson fue de 83,4 años (IC 95%, 82,1-84,8), 81,8 años para los varones (IC 95%, 79,9-83,8) y 84,9 años para las mujeres (IC 95%, 83,1-86,8). Entre los casos con otros parkinsonismos fue de 85,4 años (IC 95%, 81,1-92,9), 87 años para los varones (IC 95%, 81,1-92,9) y 83,7 para las mujeres (IC 95%, 76,8-90,6). Entre los sujetos sin parkinsonismo fue de 82,4 años, (IC 95%, 82,1-82,8), 81 años para los varones (IC 95%, 80,5-81,4) y 84,1 años para las mujeres (IC 95%, 83,5-84,6). Las diferencias entre los tres grupos no fueron significativas y, desglosadas por sexo, solo fueron significativas entre los varones con otros parkinsonismos y sin parkinsonismo ($p < 0,05$).

El tiempo de supervivencia medio, en años, desde el comienzo del estudio hasta el fallecimiento fue de 7,2 años (IC 95%, 6,4-8,0), 7,6 años para los varones (IC 95%, 7,5-8,6) y 6,8 años para las mujeres (IC 95%, 5,6-7,9) entre los casos de enfermedad de Parkinson. Entre los casos con otros parkinsonismos fue de 6,8 años (IC 95%, 5,5-8,2), 5,3 años para los varones (IC 95%, 3,1-7,6) y 7,8 para las mujeres (IC 95%, 6,0-9,5). Entre los sujetos sin parkinsonismo fue de 8,7 años (IC 95%, 8,6-8,7), 8,1 años para los

TABLA 11: Participantes vivos y fallecidos en la fecha de registro de mortalidad (31/12/2004), desglosados por grupos de edad (en años) y sexo.

	Enf. de Parkinson		Otros parkinsonismos		Resto cohorte		Total	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
FALLECIDOS								
65-69	3	-	1	1	187	100	191	101
(%)	(1,6)		(0,5)	(1,0)	(97,9)	(99,0)		
70-74	6	7	1	1	221	136	228	144
(%)	(2,6)	(4,9)	(0,4)	(0,7)	(96,9)	(94,4)		
75-79	12	2	-	2	199	174	211	178
(%)	(5,7)	(1,1)		(1,1)	(94,3)	(97,8)		
80-84	3	14	3	2	165	205	171	221
(%)	(1,8)	(6,3)	(1,8)	(0,9)	(96,5)	(92,8)		
≥ 85	2	4	5	3	142	209	149	216
(%)	(1,3)	(1,9)	(3,4)	(1,4)	(95,3)	(96,8)		
Total	26	27	10	9	914	824	950	860
VIVOS								
65-69	4	3	2	2	538	805	544	810
(%)	(0,7)	(0,4)	(0,4)	(0,2)	(98,9)	(99,4)		
70-74	7	1	2	4	386	639	395	644
(%)	(1,8)	(0,2)	(0,5)	(0,6)	(97,7)	(99,2)		
75-79	5	2	-	2	188	373	193	377
(%)	(2,6)	(0,5)		(0,5)	(97,4)	(98,9)		
80-84	-	3	-	6	108	230	108	239
(%)		(1,3)		(2,5)	(100)	(96,2)		
≥ 85	1	2	-	-	46	108	47	110
(%)	(2,1)	(1,8)			(97,9)	(98,2)		
Total	17	11	4	14	1.266	2.155	1.287	2.180

varones (IC 95%, 7,8-8,3) y 9,0 años para las mujeres (IC 95%, 8,9-9,2). Comparadas las medias, globalmente, hubo diferencias significativas entre dos de los tres grupos: enfermos de Parkinson versus sujetos sin parkinsonismo (p=0,001) y enfermos con

otros parkinsonismos versus sujetos sin parkinsonismo ($p=0,005$). Analizadas por sexo, las diferencias fueron significativas entre los varones con otros parkinsonismos y sin parkinsonismo ($p<0,02$) y entre las mujeres con enfermedad de Parkinson y sin parkinsonismo ($p<0,001$).

El tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 45.327,21 personas-año.

5.3. RIESGO DE MUERTE

Ajustado por edad, sexo, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente, el riesgo de muerte para los sujetos que padecían enfermedad de Parkinson fue más elevado que para los que no padecían ningún tipo de parkinsonismo de forma estadísticamente significativa: Hazard Ratio (HR) 1,49; IC 95%, 1,09-2,02; $p<0,02$. Por el contrario, los sujetos con otros tipos de parkinsonismo no tuvieron mayor riesgo de mortalidad: HR 1,23; IC 95%, 0,74-2,06; n.s. (TABLA 12).

TABLA 12: Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los pacientes con enfermedad de Parkinson y con otros parkinsonismos comparado con el resto de la cohorte, ajustado por edad, sexo, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente.

	HR	IC 95%	<i>p</i>
Enf. de Parkinson	1,49	1,09 – 2,02	< 0,02
Otros parkinsonismos	1,23	0,74 – 2,06	n.s.

n.s.: no significativo.

El riesgo de muerte para los enfermos de Parkinson fue mayor que para los que no padecían ningún tipo de parkinsonismo de forma estadísticamente significativa. Por el contrario, no fue significativamente superior en los sujetos con otros tipos de parkinsonismo.

La supervivencia de los tres grupos está representada en la FIGURA 2.

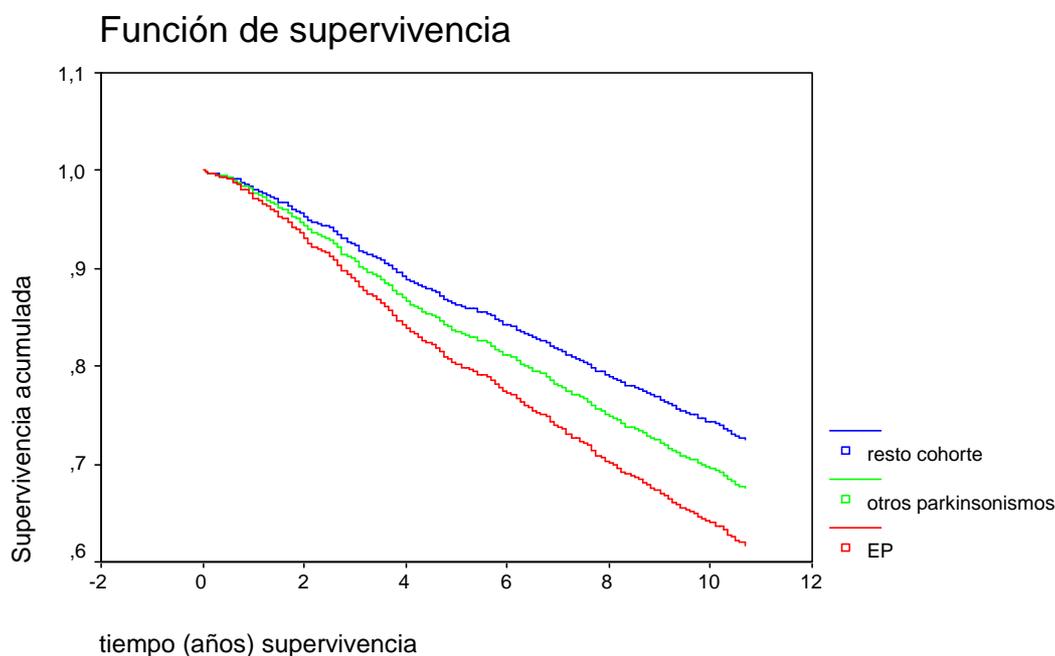


FIGURA 2: Función de supervivencia para los sujetos con enfermedad de Parkinson (EP), otros parkinsonismos y el resto de la cohorte, ajustado por edad, sexo, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente. La gráfica muestra, mediante las curvas de supervivencia acumulada de los distintos grupos, cómo el riesgo de muerte para los sujetos que padecían EP fue más elevado que para los que no padecían ningún tipo de parkinsonismo y esta diferencia fue estadísticamente significativa: Hazard Ratio (HR) 1,49; intervalo confianza (IC) 95%, 1,09-2,02; $p < 0,02$. Los sujetos con otros tipos de parkinsonismo tuvieron una cierta diferencia con respecto al resto de la cohorte pero no fue estadísticamente significativa: HR 1,23; IC 95%, 0,74-2,06; n.s.

Cuando se analiza separadamente por sexos, la enfermedad de Parkinson incrementó el riesgo de muerte en las mujeres (HR 1,77; IC 95%, 1,15-2,72; $p < 0,01$), pero no en los hombres de forma significativa (HR 1,24; IC 95%, 0,78-1,95; n.s.). Fueron factores de riesgo en los hombres la edad, la comorbilidad, el tabaquismo, el antecedente de ictus y la demencia prevalente. En las mujeres, además de la enfermedad de Parkinson, la edad, la comorbilidad y la demencia prevalente (TABLA 13).

TABLA 13: Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los pacientes con enfermedad de Parkinson comparado con los sujetos sin parkinsonismo, según el sexo y ajustado por edad, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente.

Enf. de Parkinson	HR	IC 95%	p
Hombres	1,24	0,78 – 1,95	n.s.
Mujeres	1,77	1,15 – 2,72	0,01

n.s.: no significativo.

La enfermedad de Parkinson incrementó el riesgo de muerte en los hombres y en las mujeres pero solo en las mujeres el incremento fue estadísticamente significativo.

El riesgo de muerte en la cohorte total fue mayor para los hombres que para las mujeres en un 80% (HR 1,80; IC 95%, 1,53-2,12; $p < 0,001$).

5.4. FACTORES DE RIESGO

- 1ª fase:

Cuando analizamos los posibles factores de riesgo que podrían condicionar el incremento de mortalidad en el grupo de enfermedad de Parkinson con respecto al resto de la cohorte, mediante regresión de Cox ajustada por edad, sexo, nivel educativo, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente (excepto en el análisis de la demencia en enfermedad de Parkinson), obtuvimos valores significativos para enfermedad de Parkinson sin demencia, enfermedad de Parkinson con demencia, grado Hoehn y Yahr < 3 , edad de aparición de enfermedad de Parkinson entre 65-79 años, duración de la enfermedad > 5 años y tratamiento con L-dopa (TABLA 14).

No hubo diferencias en los resultados incluyendo o excluyendo los sujetos con otros parkinsonismos en el resto de la cohorte.

De este análisis merece la pena comentar:

- Que la mortalidad está incrementada en la enfermedad de Parkinson sin y con demencia, pero el riesgo de muerte es un 60% mayor si tienen demencia (HR 2,16; IC 95%, 1,07-4,35; $p < 0,05$) que si no la tienen (HR 1,52; IC 95%, 1,08-2,13; $p < 0,02$).

TABLA 14: Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los pacientes con enfermedad de Parkinson, según diversas características de la enfermedad, comparado con el resto de la cohorte.

	HR	IC 95%	<i>p</i>
Demencia*			
sí	2,16	1,07-4,35	< 0,05
no	1,52	1,08-2,13	< 0,02
Hoehn y Yahr			
< 3	1,53	1,05-2,23	< 0,05
≥ 3	1,41	0,84-2,36	n.s.
Edad de inicio**			
40-64 años	1,61	0,76-3,41	n.s.
65-79 años	1,84	1,28-2,64	0,001
≥ 80 años	0,64	0,26-1,56	n.s.
Duración enfermedad			
< 2 años	1,91	0,71-5,11	n.s.
2-5 años	1,20	0,78-1,83	n.s.
> 5 años	1,99	1,23-3,25	< 0,01
L-dopa			
sí	1,60	1,0-2,55	< 0,05
no	1,41	0,94-2,11	n.s.

n.s.: no significativo.

El riesgo de muerte, con respecto al resto de la cohorte, está incrementado en los enfermos de Parkinson con y sin demencia, con grado Hoehn y Yahr <3, con edad de inicio entre 65-79 años, con una duración de la enfermedad <5 años y si estaban tratados con L-dopa, todo ello calculado en fecha de prevalencia. La regresión de Cox fue ajustada por edad, sexo, nivel educativo, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente. *La demencia prevalente fue excluida como factor de confusión cuando se analizó la mortalidad en la enfermedad de Parkinson sin y con demencia. ** No hubo pacientes con edad de inicio de la enfermedad de Parkinson inferior a 40 años.

- Los enfermos de Parkinson con grado de Hoehn y Yahr <3 tienen un riesgo incrementado de muerte con respecto a los no enfermos de Parkinson (HR 1,53; IC 95%, 1,05-2,23; $p<0,05$). Sin embargo, no tienen incrementado el riesgo de muerte los enfermos de Parkinson con categoría ≥ 3 , más graves.

- Fallecen más los enfermos de Parkinson que los no enfermos de Parkinson si la edad de aparición de la enfermedad fue entre 65-79 años (HR 1,84; IC 95% 1,28-2,64; $p=0,001$) pero no en los otros grupos de edad.

- Solo fallecen más los enfermos de Parkinson que los no enfermos si tienen una duración de la enfermedad >5 años y de forma muy significativa además (HR 1,99; IC 95%, 1,23-3,25; $p<0,01$).

- Los enfermos de Parkinson fallecen más que los no enfermos si están tomando L-dopa en la fecha de prevalencia (HR 1,60; IC 95%, 1,0-2,55; $p=0,05$) pero no si no la están tomando.

- *2ª fase:*

En el análisis de mortalidad para cada una de estas cinco características de la enfermedad de Parkinson, estudiadas por separado mediante Kaplan-Meier, mostraron tendencia a la significación con una menor supervivencia la presencia de demencia, el inicio de la enfermedad ≥ 80 años, la mayor duración de la enfermedad y el no estar tratado con L-dopa. Fue indiferente el grado de Hoehn y Yahr. La mayor diferencia fue para la duración de la enfermedad con una disminución del tiempo medio de supervivencia de 2,96 años entre los enfermos con duración >5 años y < 2 años. Dichas tendencias no dependieron de la edad cuando se analizó la edad media de los grupos (datos no mostrados). No obstante, la tendencia de ninguna de estas características alcanzó significación estadística (TABLA 15).

TABLA 15: Análisis de mortalidad con método Kaplan-Meier para cada una de las características de enfermedad de Parkinson.

	Supervivencia media en años (IC 95%)	Casos supervivientes (%)	Log-rank p
EP sin demencia (n=68) EP con demencia (n=13)	7,43 (6,58-8,27) 5,95 (4,25-7,65)	25 (36,76%) 3 (23,08%)	0,163
Hoehn y Yahr < 3 (n=49) Hoehn y Yahr ≥ 3 (n=32)	7,26 (6,30-8,22) 7,08 (5,81-8,36)	17 (34,69%) 11 (34,38%)	0,911
Inicio: 40-64 años (n=17) Inicio: 65-79 años (n=55) Inicio: ≥ 80 años (n=9)	7,71 (6,12-9,29) 7,25 (6,35-8,16) 5,82 (3,17-8,48)	8 (47,06%) 17 (30,91%) 3 (33,33%)	0,544
Duración < 2 años (n=6) Duración 2-5 años (n=41) Duración > 5 años (n=34)	9,49 (8,63-10,34) 7,40 (6,32-8,48) 6,53 (5,32-7,74)	2 (33,33%) 17 (41,46%) 9 (26,47%)	0,296
L-dopa sí (n=37) L-dopa no (n=44)	7,82 (6,79-8,85) 6,65 (5,56-7,75)	15 (40,54%) 13 (29,55%)	0,210

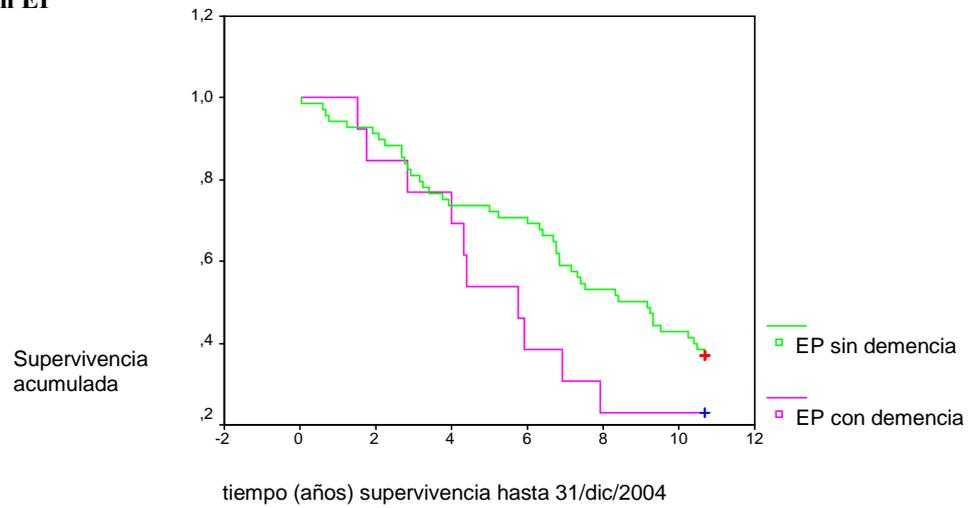
IC: intervalo de confianza; n: número de enfermos.

Mostraron tendencia a la significación, con menor supervivencia de los enfermos de Parkinson, la presencia de demencia, el inicio de la enfermedad ≥80 años, la duración de la enfermedad >5 años y no estar tratado con L-dopa, todo ello determinado en fecha de prevalencia (significativo p<0,05). La diferencia de supervivencia mayor fue para la duración de la enfermedad (2,96 años).

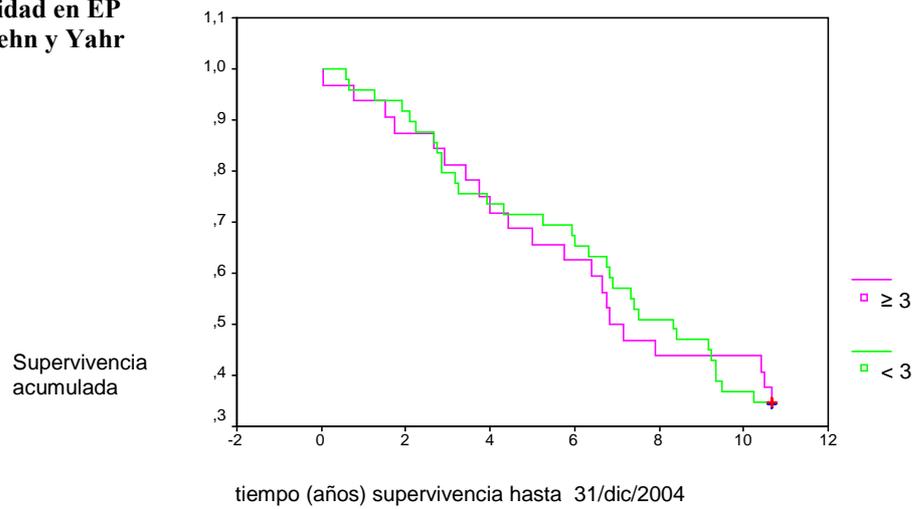
La supervivencia de los enfermos de Parkinson según cada una de las características de la enfermedad estudiadas se muestra en las FIGURAS 3A, B, C, D y E.

FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER

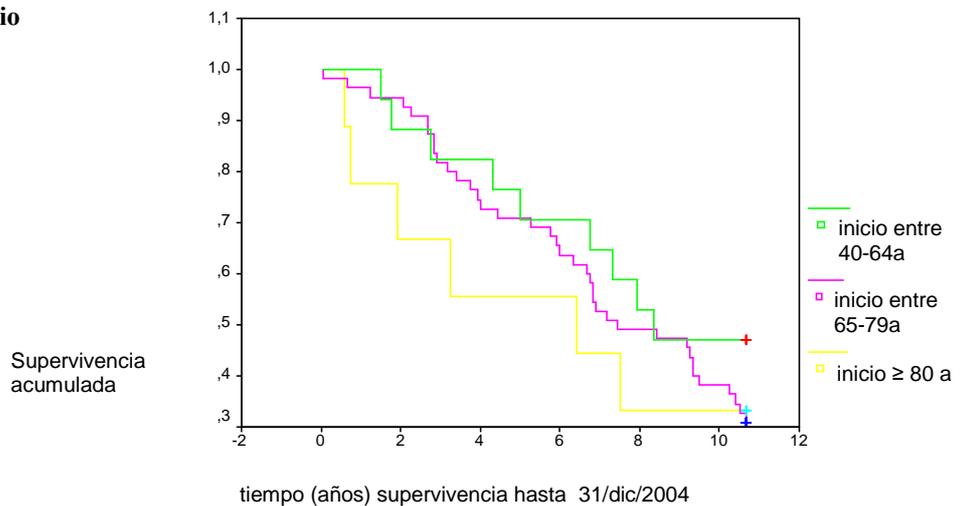
3A: Mortalidad en EP con/sin demencia



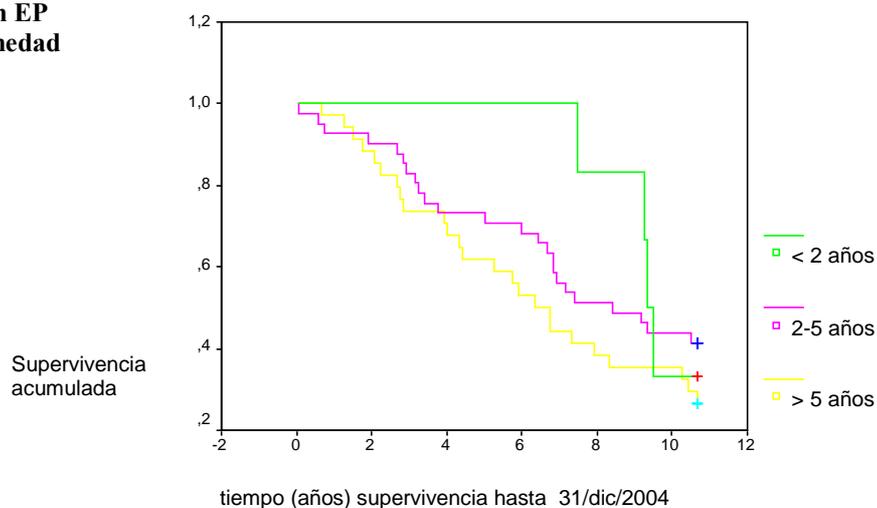
3B: Mortalidad en EP y grado Hoehn y Yahr



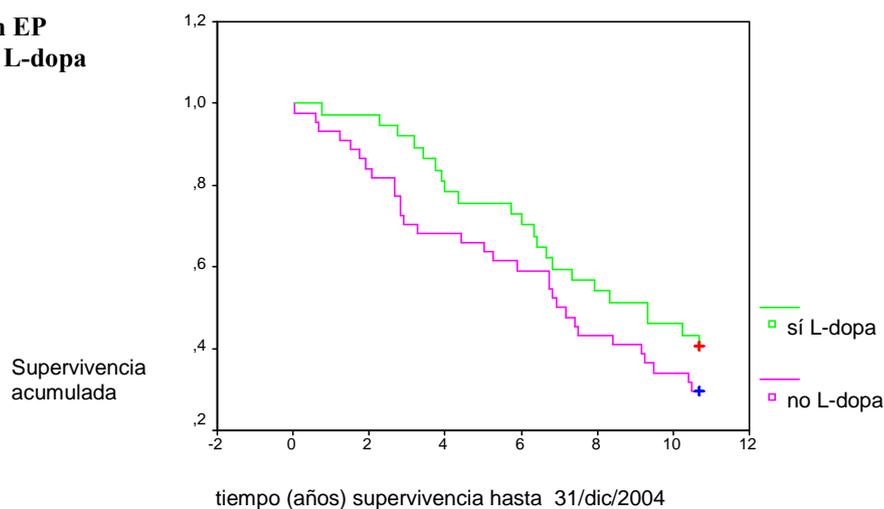
3C: Mortalidad en EP y edad de inicio



3D: Mortalidad en EP y duración enfermedad



3E: Mortalidad en EP y tratamiento con L-dopa



FIGURAS 3A, B, C, D y E: Funciones de supervivencia Kaplan-Meier para las distintas características clínicas de los enfermos de Parkinson (EP). Las gráficas muestran la supervivencia acumulada de los enfermos de Parkinson según tuvieran o no demencia (A), según la categoría agrupada de Hoehn y Yahr (B), según la edad de inicio (C), según la duración de la enfermedad (D) y según recibieran o no tratamiento con L-dopa (E), todo ello en fecha de prevalencia. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos pero mostraron tendencia a la significación, con menor supervivencia, la presencia de demencia, el inicio de la enfermedad ≥ 80 años, la duración de la enfermedad > 5 años y no estar tratado con L-dopa.

- 3ª fase

A pesar de esa tendencia a la significación de algunas de las características estudiadas con el método de Kaplan-Meier, el análisis multivariado de todas ellas mediante regresión de Cox ajustada por edad y sexo, en el conjunto de los enfermos de Parkinson, no mostró significación estadística para ninguna (TABLA 16).

TABLA 16: Hazard ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los pacientes con enfermedad de Parkinson, según diversas características de la enfermedad, comparados entre sí. La regresión de Cox fue ajustada por edad y sexo.

	HR	IC 95%	p
Demencia			
no (referencia)	-	-	0,497
sí	1,33	0,58-3,06	
Hoehn y Yahr			
< 3 (referencia)	-	-	0,969
≥ 3	0,98	0,53-1,82	
Edad de aparición			
40-64 años (referencia)	-	-	0,793
65-79 años	1,43	0,50-4,05	
≥ 80 años	1,40	0,13-14,34	
Duración enfermedad			
< 2 años (referencia)	-	-	0,226
2-5 años	1,42	0,43-4,63	
> 5 años	2,66	0,70-10,15	
L-dopa			
sí (referencia)	-	-	0,160
no	1,55	0,83-2,88	
Sexo			
mujeres (referencia)	-	-	0,566
hombres	1,24	0,58-2,65	
Edad			
65-69 (referencia)	-	-	0,316
70-74	2,87	0,71-11,51	
75-79	4,49	0,80-25,00	
80-84	8,49	1,21-56,69	
≥ 85	8,50	0,56-127,03	

No hubo diferencias significativas de mortalidad de los enfermos de Parkinson entre sí según las distintas características clínicas estudiadas (significativo $p < 0,05$).

En este análisis, al examinar la mortalidad por sexos de los enfermos de Parkinson entre sí, los varones parkinsonianos tuvieron un riesgo de muerte algo mayor que las mujeres parkinsonianas pero la diferencia no fue significativa (HR 1,24; IC 95%, 0,58-2,65; n.s.).

Con respecto a la edad calculada en la fecha de prevalencia, no hubo tampoco diferencias significativas de mortalidad de los pacientes parkinsonianos entre sí, según el grupo de edad al que pertenecieran ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

6.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS

El tipo de estudio epidemiológico más adecuado para hacer un estudio de mortalidad de una enfermedad debe reunir ciertas características. Debe ser un estudio prospectivo, basado en el seguimiento de casos incidentes, que se diagnostiquen con criterios clínicos estrictos, que reúna un número elevado de casos, y que se recluten en un diseño poblacional. Así mismo, si la enfermedad estudiada es una enfermedad crónica como la enfermedad de Parkinson, el seguimiento debe ser prolongado, al menos durante 10 años y la supervivencia del grupo de enfermos estudiado debe compararse con una población control lo más similar y amplia posible.

A lo largo de los años se han publicado, en nuestro conocimiento, al menos cuarenta y seis estudios que investigan la mortalidad en la enfermedad de Parkinson con respecto a la población general (TABLA 1, página 23). Si descontamos los que estudian la misma población o incluso igual cohorte pero con distintos años de seguimiento, incluyendo solo el de más largo período de observación (49,51,63,64,73,91-93,122,134,142,143,154,162), y excluimos los de diagnóstico dudoso o erróneo por incluir parkinsonismos de todo tipo, incluso síndromes parkinson-plus, en el grupo de teóricos enfermos de Parkinson (25,88), obtendríamos un total de treinta y seis estudios, un enorme número de trabajos analizando la mortalidad de los enfermos de Parkinson. Sin embargo, todos estos estudios son extraordinariamente diversos en lo que respecta a las características que consideramos necesarias para que los resultados sobre mortalidad en esta enfermedad sean valorables, o de peso. Así hay estudios prospectivos y retrospectivos; de casos incidentes, prevalentes o mixtos; poblacionales o de series de casos; con seguimientos desde 2,15 a 29 años; con poblaciones control obtenidas aleatoriamente,

en el mejor de los casos, o solo datos de mortalidad de la población general que pueden ser muy diferentes de los de la población del área de estudio. Se han utilizado diferentes edades límite y criterios diagnósticos de la enfermedad, y puede haber o no validación de dichos diagnósticos. Los tiempos de realización de los estudios, obviamente, se distribuyen a lo largo de varias décadas, y algunos de ellos son incluso de la época pre-levodopa. Los métodos estadísticos de análisis de los datos también son muy diferentes, a veces muy simples, a veces análisis multivariados complejos. Todas estas diferencias metodológicas hacen que los índices-*ratios* de mortalidad resultantes sean muy variables y de diferente fiabilidad. Se han publicado en algunos casos incrementos de mortalidad en la enfermedad de Parkinson de hasta más de tres veces los de la población general, y en otros, por el contrario, se ha encontrado supervivencia "super-normal" con ratios de mortalidad inferiores a 1 (TABLA 1, página 23).

Un estudio epidemiológico "ideal" que compile todas las características óptimas comentadas inicialmente sería muy costoso y precisaría de mucho tiempo de elaboración. De hecho, no hemos encontrado ninguno en los trabajos analizados y solo uno de ellos se "aproxima" (132). De todos modos, el aspecto que hemos considerado fundamental e inexcusablemente necesario para un análisis de mortalidad y supervivencia de la enfermedad de Parkinson es que el diseño del estudio sea poblacional. Lo hemos considerado así porque los trabajos con series de casos tienen un sesgo de selección demasiado importante ya que excluyen los pacientes más leves que no solicitan asistencia médica, o incluso que no están diagnosticados, y también los más graves que tienden a no participar o no tener consultas médicas regladas por estar institucionalizados o tener dificultades de desplazamiento. Esto disminuye considerablemente la validez de sus resultados sobre mortalidad. Se ha podido

comprobar que el número de casos de enfermos de Parkinson en una población se incrementa hasta en un 42% cuando se examinan todos los sujetos, al identificarse los pacientes no diagnosticados previamente (5,133).

Existen diez estudios con diseño poblacional de la era post-levodopa (15,51,53,68,72-74,90,117,132) y además un metanálisis europeo que analiza otros cinco estudios poblacionales más de similares características (26) (TABLA 17).

TABLA 17: Estudios que analizan la mortalidad en la enfermedad de Parkinson de tipo poblacional.

Autor	IM	Años sgto.	Nº pac.	Tipo estudio	Prevalentes vs Incidentes	Nº contr.	Dg. validado
Ebmeier et al, 1990 (72)	2,35	3,5	243	comunitario	prevalentes	233 †††	no
B-Shlomo y Marmot, 1995 (15)	2,6	20	220	comunitario	prevalentes	421 ††	sí
Morens et al, 1996 (132)	2,5	29	134	comunitario	ambos	7.872	sí
Louis et al, 1997 (117)	2,7	7	288	comunitario	prevalentes	1.690	sí
Berger et al, 2000 (26)	2,3	3-10	252	censo	prevalentes	15.891	sí
Donnan et al, 2000 (68)	1,76	7	97	comunitario	incidentes	920 ††	no
Elbaz et al, 2003 (73)	1,6	24	110	comunitario	incidentes	185 ††	sí
Fall et al, 2003 (74)	2,4	9	170	comunitario	prevalentes	229 ††	sí
Herlofson et al, 2004 (90)	1,35	8	245	comunitario	prevalentes	NC	sí
De Lau et al, 2005 (53)	1,8	10	166	censo	ambos	6.803	sí
D'Amelio et al, 2006 (51)	2,1	13,5	59	censo	prevalentes	118 †	sí
NEDICES, 2010 (146)	1,49	10,7	81	censo	prevalentes	5.197	sí

IM: índice de mortalidad; Años sgto.: años de seguimiento; Nº pac.: número de pacientes; Nº contr.: número de controles; NC: Sin controles, las referencias son los índices de mortalidad de la población general; Dg.: diagnóstico; censo: basado en censo; †: controles ajustados por edad y sexo; † †: controles ajustados por edad, sexo y área; † † †: controles ajustados por edad, sexo y médico general. Referencia bibliográfica entre paréntesis.

Nuestro estudio también es un estudio poblacional: Fue diseñado como seguimiento de una cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson previamente identificados en un estudio de prevalencia basado en censo. Por ello consideramos que nuestros resultados son sólidos y pueden tener como referencia para su discusión los once estudios previamente mencionados. Antes de ello, no obstante, para valorar en su justo término dichos resultados, conviene comentar algunas debilidades y fortalezas metodológicas de nuestra investigación.

6.2. DEBILIDADES Y FORTALEZAS

La principal debilidad viene del hecho de estudiar casos prevalentes, y no incidentes. Esto tiene algunos inconvenientes. Hace que se pierdan para el análisis los casos más graves de enfermedad de Parkinson que fallecen antes de la fecha de prevalencia, y de la pérdida de más casos varones, que tienen una esperanza media de vida menor que las mujeres. Así mismo, cuando se calculan los tiempos de inicio o de duración de la enfermedad así como diversas características clínicas también en los primeros momentos del desarrollo de la enfermedad, los datos son necesariamente menos precisos que si el estudio se realiza con casos incidentes. Conseguir un número importante de casos incidentes para realizar un estudio de este tipo es muy difícil en enfermedades de baja incidencia como la enfermedad de Parkinson, y lo demuestra el hecho de que solo se ha realizado en dos ocasiones (68,73). Existen además dos estudios mixtos, con casos incidentes y prevalentes (53,132), pero el resto son todos estudios de casos prevalentes.

Una segunda debilidad es un relativamente limitado número de pacientes, a pesar de la relativa alta prevalencia de enfermedad de Parkinson detectada en nuestra población de estudio. Esto reduce el poder estadístico aunque ha sido en cierta manera minimizado al incluir un gran número de controles de la población general. Solo un estudio incluyó menor número de pacientes que el nuestro (51) pero ocho estudios tuvieron menor número de controles.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que la muestra de pacientes no es una muestra obtenida de una cohorte más o menos representativa, sino que está extraída de la población entera, censada, de unas comunidades bien definidas, y con una participación muy alta de las mismas (89%). En el estudio de Louis et al (117) por ejemplo la participación fue del 72% y se considera que la participación es adecuada solo cuando está por encima del 80% de la población asignada. Además se hizo una encuesta-*screening* inicial a la totalidad de la población seleccionada. En otros casos solo se encuesta a una muestra aleatoria de esa población elegida (26), o se buscan los pacientes en registros sanitarios de médicos, hospitales, prescripción de fármacos, instituciones de ancianos... de la misma (15,68,72-74,90,117,132) que puede excluir a pacientes no diagnosticados o que no solicitan asistencia sanitaria ni ayudas sociales. El hecho de haber tenido una prevalencia de enfermedad de Parkinson alta en el estudio inicial de prevalencia (1.500 x 100.000 habitantes) es un indicativo de que se han detectado un gran número de enfermos de Parkinson, incluso algunos que no estaban previamente diagnosticados. Esto hace que en nuestro grupo de enfermos estén representados enfermos con muy diferentes características, tiempos de evolución y tratamientos y que los resultados que obtengamos sobre mortalidad representen mejor a la población global de enfermos de Parkinson. Solo los estudios de D'Amelio et al (51),

de Lau et al (53) y tres de los estudios incluidos en el metanálisis europeo (26) utilizaron este cuidadoso y exhaustivo método de identificación de pacientes. La participación de los enfermos una vez seleccionados fue además del 100%. En el estudio de Ben-Shlomo y Marmot (15) por ejemplo, fue solo del 47,8 %.

Otros aspectos que dan fortaleza a los resultados de nuestro estudio son los criterios diagnósticos de la enfermedad estrictos e internacionalmente aceptados (11,55,56), así como la comprobación del diagnóstico por neurólogos y en dos fechas distintas con 3 años de evolución que permitió asegurar, con criterios clínicos, que se han estudiado pacientes realmente con enfermedad de Parkinson. Ningún paciente diagnosticado inicialmente como enfermedad de Parkinson en nuestro estudio dejó de confirmarse en la re-evaluación clínica realizada tres años después de la fecha de prevalencia, durante el estudio de incidencia, a diferencia por ejemplo del estudio de Fall et al (74) en el que un pequeño número de pacientes (1,7%) desarrollaron después síndromes parkinson-plus. El tiempo de seguimiento, 10,7 años, es un tiempo bastante largo para obtener resultados valorables aunque en enfermedades crónicas como la enfermedad de Parkinson seguimientos más largos de 15 ó 20 años (15,132) hubieran dado más peso aún a los resultados. También es relevante el hecho de que la población control es la totalidad del resto de la cohorte y no solo controles ajustados por edad, sexo u otras características (15,51,68,72-74) que representan peor a la población general y son siempre un número más reducido.

6.3. RIESGO DE MUERTE

Nuestro estudio muestra un incremento de la mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson de 1,49 veces el de la población general. Todos los estudios poblacionales de referencia obtuvieron también índices de mortalidad de los enfermos de Parkinson superiores a la población general. Oscilaron entre 1,35 y 2,70, pero la mayoría fueron superiores a 2. Nuestro índice es de los inferiores y merece la pena interpretarlo. Creemos que el hecho de haber realizado nuestro análisis estadístico ajustado a un gran número de variables como edad, sexo, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente, ha podido reducir nuestra *hazard ratio* por haber restringido el número de factores que pudieran contribuir a la mortalidad de los pacientes independientemente de su enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, en el estudio de Louis et al (117) la demencia prevalente incrementa en un 80% el riesgo de muerte de los pacientes parkinsonianos frente a la población general sin demencia, y en un 60% entre la población general sin enfermedad de Parkinson. Esto da idea de la importancia de haber ajustado nuestro análisis de mortalidad con el factor demencia prevalente. Nuestro ajuste por comorbilidad también merece la pena subrayarlo. Los enfermos de Parkinson, según algunos estudios, fallecen mayoritariamente por infección respiratoria (74,91,95,117) y pueden tener mayor (69,100) o menor (78,95,101) incidencia de cáncer y enfermedades respiratorias y vasculares (15). Ajustar el estudio de riesgo de mortalidad con factores como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedente de cáncer entre otros es sin duda relevante para una mayor precisión del resultado final. Solo el trabajo de Louis et al (117) es también meticuloso en este sentido ajustando su investigación con factores como edad, sexo, nivel educativo, etnia y tabaquismo pero sin embargo excluye totalmente del estudio los sujetos con antecedente de ictus – también los excluyó Ebmeier et al (72) – lo que sin duda es un sesgo importante. Ninguno de los estudios poblacionales de referencia ha realizado un

ajuste de factores de confusión tan exhaustivo como el nuestro. Algunos estudios ni siquiera utilizan análisis estadísticos multivariados (72,132). En consecuencia, creemos que nuestro índice de mortalidad puede considerarse más real. Merece la pena destacar en este sentido que los dos trabajos que analizan solo casos incidentes (68,73) obtienen unos índices muy similares al nuestro, algo más bajos que el resto.

El tiempo de supervivencia medio fue de 7,2 años en los enfermos de Parkinson y de 8,7 años en los sujetos sin parkinsonismo y no hubo diferencias significativas de la edad media en el momento de fallecimiento entre esos grupos. Podemos concluir que los enfermos de Parkinson tienen un riesgo de muerte aumentado con respecto a los sujetos sin parkinsonismo, con una esperanza de vida menor.

El riesgo de mortalidad del resto de parkinsonismos no fue diferente del de la población general. Solo los pacientes con síndrome parkinson-plus incluidos en el subgrupo de "parkinsonismo con otros datos" podrían en principio tener una mortalidad superior a la población general dado el mal pronóstico de estas enfermedades. El pequeño número de pacientes de este subgrupo no ha sido suficientemente relevante para mostrar diferencias significativas de mortalidad del grupo de otros parkinsonismos con respecto a la población general.

6.4. FACTORES DE RIESGO

Los distintos factores que pudieran condicionar el incremento de mortalidad de la enfermedad de Parkinson también ha sido objeto de estudio a lo largo de los años. Tanto

los estudios poblacionales como los no poblacionales han analizado el tema. Se han estudiado en este sentido el sexo, la etnia, consumo café, hábito tabáquico y alcohólico, edad de inicio y de diagnóstico de la enfermedad, edad y duración de la enfermedad en fecha de prevalencia y diversas características clínicas como afectación motora, grado Hoehn y Yahr de los enfermos, asociación de demencia y tratamiento con L-dopa o agonistas dopaminérgicos.

Los resultados han sido muy diferentes y, con frecuencia, contradictorios. Por las mismas razones metodológicas comentadas inicialmente el valor de dichos resultados es cuestionable en muchos casos, así que discutiremos únicamente los obtenidos en los estudios poblacionales de referencia. En nuestro estudio investigamos el sexo, la edad, la edad al inicio de la enfermedad, la duración, el grado de Hoehn y Yahr, la demencia y el tratamiento con L-dopa, todo ello registrado en la fecha de prevalencia.

Sexo

La relación entre riesgo de muerte y sexo ha sido positiva con mayor riesgo de muerte en la enfermedad de Parkinson para los hombres en dos estudios (26,74) y, por el contrario, mayor riesgo de muerte para las mujeres, aunque sin especificar nivel de significación, en un estudio (72). Resultó negativo, sin diferencias entre sexos, en cinco estudios (15,53,73,90,117). En nuestra cohorte, globalmente fallecieron más los hombres que las mujeres, pero la enfermedad de Parkinson solo fue un factor de riesgo estadísticamente significativo en las mujeres. Los pacientes varones con enfermedad de Parkinson tuvieron un riesgo aumentado de muerte pero sin significación estadística. Del mismo modo, el tiempo medio de supervivencia de las mujeres con enfermedad de

Parkinson fue de 6,8 años y el de las mujeres sin parkinsonismo de 9 años, diferencia estadísticamente significativa cuando se analiza este dato desglosado por sexo. Por el contrario, no fueron significativas las diferencias entre los varones.

Cuando estudiamos la mortalidad por sexos pero solo de los enfermos de Parkinson entre sí, los varones parkinsonianos fallecieron algo más que las mujeres parkinsonianas pero la diferencia tampoco fue significativa.

Con todo ello, podríamos concluir que, en la cohorte total, el sexo sí fue un factor relevante de mortalidad. Los hombres tuvieron mayor riesgo de muerte que las mujeres, y la enfermedad de Parkinson fue un factor de riesgo en todos, pero solo en las mujeres alcanzó significación estadística. Los hombres fallecerían más que las mujeres pero por otras causas.

Edad absoluta

Con respecto a la edad calculada en la fecha de prevalencia, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas de mortalidad de los pacientes parkinsonianos entre sí, según el grupo de edad al que pertenecieran. Hubo diferencias significativas con mayor mortalidad en los pacientes de más edad en dos estudios: En mayores de 70 años (72) y entre 70 y 80 años (90); mayor riesgo de muerte cuanto más jóvenes (15); y sin diferencias en el metanálisis europeo (26). Los resultados de nuestro estudio se calcularon ajustando con sexo y otras características de la enfermedad de Parkinson mientras que en el resto de estudios el análisis fue menos controlado, por lo que los resultados podían estar ligados a otras circunstancias como gravedad de la enfermedad o

edad de inicio. Por ejemplo, en el trabajo de Ben-Shlomo y Marmot (15) se incluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson precoz, de menos de 40 años, con un pronóstico de la enfermedad claramente diferente al de la enfermedad de Parkinson de inicio más tardío. La cohorte NEDICES solo incluyó sujetos de más de 65 años y además ningún paciente de enfermedad de Parkinson tuvo una edad de inicio de la enfermedad inferior a 40 años. Así mismo, en el metanálisis europeo todos los pacientes tenían 55 o más años y mayoritariamente estaban por encima de 65 años.

En nuestra opinión, la edad absoluta probablemente no es un factor de riesgo de muerte independiente

Edad de inicio de la enfermedad

Dos estudios analizan la edad de aparición registrando la edad del primer síntoma (72, 73), y uno la edad en el momento del diagnóstico (90) de la enfermedad. Solo el estudio de Ebmeier et al (72) encontró diferencias significativas con mayor mortalidad si la enfermedad comienza por encima de los 65 años. Este estudio tuvo solo un seguimiento de 3,5 años por lo que, en una enfermedad crónica como la enfermedad de Parkinson, las diferencias de mortalidad de los enfermos más jóvenes, si las hubiera, no pudieron ser valoradas, y las de los enfermos más mayores podrían estar ligadas a otros factores más dependientes de la edad que de la propia enfermedad de Parkinson.

En nuestro trabajo, a diferencia del anterior, encontramos incrementos del riesgo de muerte tanto mayores cuanto más jóvenes eran en el momento del inicio de la enfermedad, hasta una edad límite de 79 años por encima de la cual su riesgo de muerte

era similar o incluso menor que el de la población general. De todos modos esto fue así solo cuando analizamos la edad de inicio de los enfermos de Parkinson con respecto a la población general, pues cuando analizamos todas las variables entre sí en el grupo solo de enfermos de Parkinson, hubo tendencia a un menor tiempo de supervivencia según avanzaba la edad de inicio, pero no hubo diferencias significativas de riesgo de muerte entre los diferentes grupos de edad. No podemos concluir por tanto que la edad de inicio sea un factor de riesgo de mortalidad independiente.

Duración de la enfermedad

La influencia de la duración de la enfermedad en el riesgo de muerte también ha sido considerada en varios trabajos (53,117,132). En el trabajo de Morens et al (132) observaron un incremento de mortalidad, por encima de los 70 años, en el grupo de enfermos de Parkinson con más de 10 años de duración de la enfermedad con respecto a la población general. Fue un incremento de dos a tres veces, con una reducción media de esperanza de vida de 8 años. Las características de su estudio, sin embargo, impedían aclarar si esa gran diferencia de mortalidad estaba realmente relacionada con la duración de la enfermedad de Parkinson o con otros factores como la edad absoluta.

En el estudio de De Lau et al (53), el incremento de mortalidad de los enfermos de Parkinson con respecto a la población control fue tanto mayor cuanto mayor era la duración de la enfermedad analizado en grupos de <2 , <5 y ≥ 5 años. Analizaron inicialmente esta variable de forma aislada, sin ajustarse con otras características de la enfermedad de Parkinson, pero cuando la ajustaron con demencia los índices de mortalidad se redujeron en todos los grupos. Aunque la mortalidad siguió siendo mayor

que en la población control en todos ellos, este hecho indica que el incremento de mortalidad observado no era únicamente dependiente del tiempo de evolución de la enfermedad.

En nuestro estudio obtuvimos también diferencias de mortalidad en función del tiempo de evolución. Solo fallecen más los enfermos de Parkinson que el resto de la cohorte si tienen una duración de la enfermedad de más de 5 años y de forma muy significativa además. Así mismo, observamos una tendencia a disminuir el tiempo medio de supervivencia según avanzaba el tiempo de duración de la enfermedad desde 9,5 años hasta 6,5 años. Sin embargo, cuando analizamos este aspecto ajustándolo con el resto de variables en el grupo de enfermos de Parkinson, no se observaron diferencias de mortalidad entre los distintos tiempos de evolución de la enfermedad. En el estudio de Louis et al (117) también se realizó el análisis del tiempo de duración de la enfermedad en el grupo de enfermos de Parkinson entre sí, no con respecto a la población general, ajustándolo además con un gran número de variables, y no obtuvieron tampoco diferencias significativas.

Debemos decir con todo ello que la duración de la enfermedad podría ser un factor importante en el incremento del riesgo de muerte de los enfermos parkinsonianos pero no hemos podido demostrar que sea un factor de riesgo totalmente independiente.

Grado de Hoehn y Yahr

Solo dos trabajos de los poblacionales de referencia estudian el grado de Hoehn y Yahr, uno con análisis multivariado (72) y otro univariado (51), sugiriendo ambos que los

pacientes con puntuaciones >2 tienen un índice de mortalidad superior a los controles. Otros dos trabajos (73,117) estudian características motoras de los pacientes y su relación con la mortalidad aunque solo uno de ellos (117) cuantifica de alguna manera la gravedad clínica mediante una escala motora (UPDRS). En este trabajo, la peor situación clínica estuvo directamente relacionada con el incremento de mortalidad, considerando además que fue este aspecto de la enfermedad el más importante factor de riesgo de muerte. Aunque UPDRS y Hoehn y Yahr son escalas diferentes sí podríamos decir que las dos cuantifican de alguna manera gravedad de la enfermedad y, en este sentido, los resultados de ambos tipos de estudios serían concordantes.

En nuestro trabajo por el contrario obtuvimos un resultado discordante en la primera fase del análisis de factores de riesgo, con mayor riesgo de muerte con respecto a la población general de los pacientes con grado <3 , teóricamente menos graves. Esto puede parecer discordante pero puede interpretarse como que en los enfermos de Parkinson más graves existen otros factores de riesgo (edad, comorbilidad...) que los asemejan más a la población general y ya no se diferencian de ella en riesgo de muerte.

No obstante, esta diferencia entre ambos grupos no se confirmó en la segunda fase del análisis pues no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon entre sí. Ni siquiera mostraron tendencia en el análisis de Kaplan-Meier con tiempos medios de supervivencia muy similares en ambos grupos.

La diferencia de nuestros resultados con respecto a los comentados de referencia, sobre todo el trabajo de Louis et al (117) para el que el estado motor es un factor de riesgo de muerte muy importante, es destacable. En este sentido, merece la pena comentar que el trabajo de Louis et al (117) es muy exhaustivo en el estudio comparativo de las

características clínicas motoras de la enfermedad como posibles factores de riesgo de mortalidad, mientras que nuestra diferenciación en dos grupos según el grado de Hoehn y Yahr es una valoración de la gravedad de la enfermedad claramente más superficial. La gravedad de la enfermedad según parámetros motores de la misma, como concluyen Louis et al (117), podría efectivamente condicionar la supervivencia en la enfermedad de Parkinson.

Demencia prevalente

Todos los estudios que analizan la relación entre demencia y mortalidad en la enfermedad de Parkinson (53,72,90,117) mostraron que es un factor asociado con incremento de mortalidad. Es conocido que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de padecer demencia que la población general (1,53,94,113) y se ha sugerido que el incremento de mortalidad de los enfermos parkinsonianos pueda deberse al hecho de tener este mayor riesgo de padecer demencia, dado que los índices de riesgo de muerte se incrementan de forma muy importante cuando se analizan de forma diferenciada los pacientes parkinsonianos que asocian demencia con respecto a los que no la padecen (53,117).

Nuestro estudio también mostró que los pacientes parkinsonianos tenían un riesgo incrementado de muerte un 60% mayor si padecían demencia que si no la padecían con respecto a la población general y el tiempo medio de supervivencia fue menor en los primeros que en los últimos. Ahora bien, si la demencia es un factor de riesgo totalmente independiente de otras características de la enfermedad, no está totalmente aclarado. Cuando se analizaron de forma multivariada diversas características de la

enfermedad entre los enfermos de Parkinson entre sí, la demencia no fue un factor totalmente independiente de la gravedad de la enfermedad cuantificada por parámetros motores en el trabajo de Louis et al (117) y, del mismo modo, tampoco fue un factor diferencial significativo en nuestro estudio.

Tratamiento con levodopa

Uno de los índices de riesgo más elevados que se han publicado en todos los estudios que han analizado la mortalidad de los enfermos de Parkinson fue 2,9, en el primer trabajo presentado por Hoehn y Yahr en 1.967 (95), y se ha considerado siempre que fue tan alto debido a que el estudio se realizó en la época pre-levodopa. Todos los estudios posteriores, excepto uno (137), son ya posteriores al uso habitual de la L-dopa en el tratamiento antiparkinsoniano. Pese a ello, salvo algunas excepciones, estos estudios siguen mostrando que los pacientes de enfermedad de Parkinson tienen una menor esperanza de vida que la población general aunque no tan reducida como en el estudio de Hoehn y Yahr. Tres estudios de los usados como referencia (68,72,117) han tratado de profundizar en si el uso de levodopa puede influir de alguna manera en este cambio. No observaron diferencias que condicionaran la mortalidad entre los pacientes ni por el hecho de tomar o no tomar L-dopa en la fecha de prevalencia, ni por la duración del tratamiento (72), ni tampoco por haberlo tomado o no tomado en cualquier momento del seguimiento (117).

En nuestra investigación, los enfermos de Parkinson que estaban tomando L-dopa en la fecha de prevalencia fallecieron más que los no enfermos de Parkinson, pero no más si no la estaban tomando. No obstante, el hecho de tomar o no tomar L-dopa en fecha de

prevalencia no fue un factor diferencial estadísticamente significativo en el riesgo de muerte cuando se analizó esta variable de forma ajustada entre los enfermos de Parkinson entre sí. Es decir, no se demostró que estar o no tratado con L-dopa condicionara de forma independiente la mortalidad entre los enfermos de Parkinson. Que fallecieran más los tratados que los no tratados con respecto a la población general podría estar relacionado con otros factores ligados a esta variable.

El trabajo de Donnan et al (68) solo estudió pacientes que alguna vez habían tomado algún fármaco antiparkinsoniano por lo que sus resultados en cuanto a mortalidad en general de la enfermedad de Parkinson no son comparables a nuestro trabajo ni tampoco al resto de los de referencia. No obstante sí se puede comentar de este estudio que cuando comparan la mortalidad de los enfermos de Parkinson con el grupo control, según los fármacos que tomaban, observaron que la mayor mortalidad se producía precisamente en el grupo que tomaba L-dopa solo, a diferencia de los que tomaban también selegilina y otros fármacos antiparkinsonianos en diferentes combinaciones, que no tenían una mayor mortalidad que los controles, ajustado por edad y sexo. Como no analizaron la mayor o menor gravedad de sus enfermos de Parkinson, comentan que el grupo de L-dopa en monoterapia pudieran haber sido enfermos más graves que los demás en el momento de entrar en el estudio, pero parecía poco probable al haber recogido solo casos incidentes con posiblemente pocas diferencias en el momento del diagnóstico.

Debemos destacar también el trabajo de Uitti et al (162) que aunque no es de los usados como referencia en esta discusión, es el que estudia la relación entre L-dopa y mortalidad en la misma población que el de Elbaz et al (73). En este estudio se comenta

que la L-dopa sí mejoró la menor esperanza media de vida de los enfermos parkinsonianos a lo largo de por lo menos 17 de los 26 años del seguimiento. No obstante, a pesar de mejorar la supervivencia, la mortalidad de los enfermos parkinsonianos siempre fue superior a la de los controles.

Todos estos resultados sugieren que la mejor esperanza de vida en la actualidad de los enfermos de Parkinson en relación con la de la época pre-levodopa se debería a factores no relacionados con la introducción de este fármaco, o al menos no únicamente ligado a ello. Y podemos concluir que a pesar de la aparición de la levodopa la esperanza de vida de los enfermos de Parkinson sigue siendo menor que la de la población general.

NOTA: Resultados preliminares de este análisis de mortalidad de enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en la cohorte NEDICES han sido presentados en diversos congresos nacionales e internacionales (37,54,145). Los resultados globales se encuentran en fase de publicación (146)

CONCLUSIONES

Podemos establecer como conclusiones:

1. La enfermedad de Parkinson prevalente estuvo asociada de forma independiente con un riesgo de mortalidad incrementado (HR 1,49) y una esperanza media de vida reducida con respecto a la población general, que fue evidente en ambos sexos aunque solo en las mujeres alcanzó significación estadística.
2. No ha podido demostrarse que alguna de las características de la enfermedad de Parkinson analizadas (edad de inicio, duración de la enfermedad, grado de Hoehn y Yahr, demencia prevalente y tratamiento con L-dopa) fuera, de forma significativa, un factor de riesgo de mortalidad independiente aunque sí mostró gran tendencia a la significación la duración superior a 5 años de la enfermedad.
3. Los sujetos con otros parkinsonismos diferentes de la enfermedad de Parkinson tuvieron un riesgo de muerte discretamente superior a la población general (HR 1,23) que no alcanzó significación estadística.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El aumento de longevidad humana es una conquista de la civilización pero conlleva el envejecimiento de la población, que se asocia con un incremento de enfermedades crónicas de todo tipo provocando problemas sociales, económicos y sanitarios. Las enfermedades neurológicas crónicas como la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos constituyen una buena parte del problema.

Es muy importante tener datos fidedignos sobre prevalencia, incidencia, morbilidad y mortalidad de estas enfermedades en nuestra población para poder afrontar la situación. Sin embargo, hay un histórico desconocimiento de las enfermedades neurológicas crónicas por parte de los sistemas sanitarios y de la sociedad en general ya que para ello se necesitan estudios poblacionales biomédicos o sociomédicos de gran envergadura y costo. La cohorte NEDICES (acrónimo en inglés de *Neurological Disorders in Central Spain*) elaborada de forma rigurosa con varios millares de personas mayores de 65 años seguidas a lo largo de más de 15 años, constituye un estudio poblacional muy adecuado para estos objetivos.

Desde 1.967, diferentes estudios han analizado la esperanza de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson. La mayoría sugieren un incremento del riesgo de muerte pero con índices de mortalidad muy variables con respecto a la población general. Del mismo modo, hay datos discordantes sobre qué factores condicionarían el pronóstico de estos enfermos. Las razones de todas estas discrepancias son metodológicas y múltiples. Ninguno de estos estudios ha sido realizado en España.

Por todo ello, decidimos estudiar la mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos en nuestro medio en el seno de la cohorte NEDICES.

OBJETIVOS

Primarios:

1. Analizar el riesgo de muerte de los pacientes con enfermedad de Parkinson prevalente de la cohorte NEDICES, en relación con la población general.
2. Identificar características de la enfermedad de Parkinson que pudieran comportarse como factores de riesgo o protectores y condicionar las potenciales diferencias de mortalidad entre individuos.

Secundarios:

3. Determinar el riesgo de muerte de los pacientes de la cohorte NEDICES que tenían otros parkinsonismos, en relación con la población general.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio NEDICES es un estudio poblacional longitudinal con población de personas de 65 y más años obtenida de los censos municipales de tres zonas de la región centro de España. Reúne población urbana y rural con muy diferente estructura socioeconómica y educativa. Es un estudio basado en censo y realizado en dos fases (cribado y diagnóstico). Se establecieron el 1/05/1.994 y 1/05/1.997 como días de prevalencia puntual para los estudios de prevalencia e incidencia, respectivamente, en enfermedades crónicas.

Se determinó, con criterios diagnósticos estrictos, la prevalencia de enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos (medicamentoso, vascular, asociado a otros datos o secundario, y no específico).

Se analizó la mortalidad general de la cohorte en fecha 31/12/2.004 (10,7 años) determinando el estado vida/muerte y la fecha de fallecimiento en todos los casos. La variable tiempo fue personas-año. Como posibles factores de riesgo en el grupo de

enfermos de Parkinson, además de la edad y el sexo, se estudiaron la demencia asociada a enfermedad de Parkinson, grado de Hoehn y Yahr, edad de inicio, duración de la enfermedad y tratamiento con levodopa, todo ello registrado en la fecha de prevalencia. La causa de muerte no fue analizada.

Se hizo un análisis descriptivo de las características socio-demográficas de la cohorte y de las características específicas de la enfermedad de Parkinson utilizando distribuciones de frecuencias, y se analizaron diferencias entre sujetos con enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos respecto al resto de la cohorte utilizando el test de la chi-cuadrado de Pearson en el caso de variables categóricas, o bien mediante una comparación de medias con la T de Student o análisis de la varianza (ANOVA) para variables cualitativas. Las cifras de mortalidad se compararon mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por diversas covariables de interés. En todos los test se utilizó un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se seleccionaron por censo 6.395 personas, aproximadamente 2.000 por área de estudio, de las que finalmente se incluyeron 5.278 (89.2%) que constituyen la cohorte NEDICES. El día de prevalencia, la distribución por diagnóstico fue: 81 con enfermedad de Parkinson (68,6%), 26 con parkinsonismo medicamentoso (22%), 6 con parkinsonismo asociado a otros datos o secundario (5,1%), 3 con parkinsonismo vascular (2,5%), 2 con parkinsonismo no específico (1,7%) y 5.160 sin parkinsonismo. No hubo diferencias significativas en el sexo entre los distintos grupos. La edad media de la cohorte total fue 74,3 años (IC 95%, 74,1-74,5), y fue discretamente mayor en los grupos de enfermedad de Parkinson (77 años; IC 95%, 75,8-78,2) y otros

parkinsonismos (78,7 años; IC 95%, 75,8-81,5) que en el grupo sin parkinsonismo (74,2 años; IC 95%, 74,0-74,4).

El tiempo de supervivencia medio fue de 7,2 años (IC 95%, 6,4-8,0), 7,6 años para los varones (IC 95%, 7,5-8,6) y 6,8 años para las mujeres (IC 95%, 5,6-7,9) entre los casos de enfermedad de Parkinson; 6,8 años (IC 95%, 5,5-8,2), 5,3 años para los varones (IC 95%, 3,1-7,6) y 7,8 para las mujeres (IC 95%, 6,0-9,5) entre los casos con otros parkinsonismos; y 8,7 años (IC 95%, 8,6-8,7), 8,1 años para los varones (IC 95%, 7,8-8,3) y 9,0 años para las mujeres (IC 95%, 8,9-9,2) entre los sujetos sin parkinsonismo. Las diferencias, globalmente, fueron significativas entre enfermos de Parkinson y sujetos sin parkinsonismo ($p=0,001$) y enfermos con otros parkinsonismos y sujetos sin parkinsonismo ($p=0,005$). Analizadas por sexo, las diferencias fueron significativas entre los varones con otros parkinsonismos y sin parkinsonismo ($p<0,02$) y entre las mujeres con enfermedad de Parkinson y sin parkinsonismo ($p<0,001$).

El tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 45.327,21 personas-año.

Ajustado por edad, sexo, educación, comorbilidad, tabaquismo, ictus y demencia prevalente, la mortalidad en la cohorte total fue mayor para los hombres que para las mujeres en un 80% (HR 1,80; IC 95%, 1,53-2,12; $p<0,001$). El riesgo de muerte para los sujetos que padecían enfermedad de Parkinson fue más elevado que para los que no padecían ningún tipo de parkinsonismo de forma estadísticamente significativa (HR 1,49; IC 95%, 1,09-2,02; $p<0,02$). Los sujetos con otros tipos de parkinsonismo no tuvieron mayor riesgo de mortalidad (HR 1,23; IC 95%, 0,74-2,06; n.s.). Desglosado por sexos, la enfermedad de Parkinson incrementó el riesgo de muerte tanto en los hombres (HR 1,24; IC 95%, 0,78-1,95; n.s.) como en las mujeres (HR 1,77; IC 95%, 1,15-2,72; $p<0,01$), pero solo en las mujeres fue estadísticamente significativo.

De los factores de riesgo estudiados en la enfermedad de Parkinson mostraron tendencia a la significación la presencia de demencia, el inicio de la enfermedad ≥ 80 años, la mayor duración de la enfermedad y el no estar tratado con L-dopa. Ninguna diferencia fue estadísticamente significativa pero una duración de la enfermedad > 5 años fue el factor más relevante con disminución del tiempo medio de supervivencia de 3 años con respecto a los enfermos con duración < 2 años de la enfermedad.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Parkinson prevalente estuvo asociada de forma independiente con un riesgo de mortalidad incrementado (HR 1,49) y una esperanza media de vida reducida con respecto a la población general, que fue evidente en ambos sexos aunque solo en las mujeres alcanzó significación estadística.

2. No ha podido demostrarse que alguna de las características de la enfermedad de Parkinson analizadas (edad de inicio, duración de la enfermedad, grado de Hoehn y Yahr, demencia prevalente y tratamiento con L-dopa) fuera, de forma significativa, un factor de riesgo de mortalidad independiente aunque sí mostró gran tendencia a la significación la duración superior a 5 años de la enfermedad.

3. Los sujetos con otros parkinsonismos diferentes de la enfermedad de Parkinson tuvieron un riesgo de muerte discretamente superior a la población general (HR 1,23) que no alcanzó significación estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60:387-92.
2. Amaducci L. Italian Longitudinal Study on Aging: incidence study of dementia. *Neuroepidemiology* 1992; 11:19-22.
3. American Psychiatric Association. DSM-III-R. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1988 (el original en inglés es de 1987).
4. Andersen-Ranberg K, Christensen K, Jeune B, Skytthe A, Vasegaard L, Vaupel JW. Declining physical abilities with age: a cross sectional study of older twins and centenarians in Denmark. *Age Ageing* 1999; 28:373-77.
5. Anderson DW, Schoenberg BS, Haerer AF. Prevalence surveys of neurological disorders: methodological implications of the Copiah County Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:339-45.
6. Anderson DW, Kalton G. Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat* 1990; 2:309-21.
7. Anderson DW, Rocca WA, Rosario JA. Pitfalls in neuroepidemiology research. *Neuroepidemiology* 1998; 17:55-62.
8. Anónimo. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994; 150:899-913.
9. Baldereschi M, Amato MP, Nencini P, Pracucci G, Lippi A, Amaducci L, Gauthier S, Beatty L, Quiroga P, Klassen G, et al. Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. WHO-PRA Age-Associated Dementia Working Group, WHO-Program for Research on Aging, Health of Elderly Program. *Neurology* 1994; 44:239-42.
10. Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P, et al. Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Pfeffer activities questionnaire (PFAQ) against the standardised clinical diagnosis of dementia. *Neurology* 1994; 44 (suppl 2):A365.
11. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000; 55:1358-63.

12. Baltes PB, Mayer KV, eds. Berlin Aging Study. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
13. Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33:333-8.
14. Barker D, Osmond C, Simmonds S, Wield G. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in later life. *BMJ* 1993; 306:422-6.
15. Ben-Shlomo, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:293-9.
16. Benito-León J, Porta-Etessam J, Bermejo F. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1998; 13 (Suppl 1):2-9.
17. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:389-94.
18. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:267-74.
19. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis ED; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62:734-41.
20. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64:1721-5.
21. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66:69-74.
22. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*. 2006; 66:1500-5.
23. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29:213-7.

24. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23:246-52.
25. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334:71-6.
26. Berger K, Breteler MM, Helmer C, Inzitari D, Fratiglioni L, Trenkwalder C, Hofman A, Launer LJ. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000; 54(11 suppl 5):S24-7.
27. Bermejo F, ed. Nivel de salud y deterioro cognitivo en ancianos. Un estudio poblacional en tres barrios de Madrid. Barcelona: SG Edits; 1993.
28. Bermejo FP, ed. Problemas sociales y familiares de los pacientes con demencia. Datos de un estudio poblacional en Madrid. Madrid: Díaz de Santos; 1997 y 2004 (segunda edición).
29. Bermejo F, Gabriel R, Vega S, Morales JM, Rocca WA, Anderson DW; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20:225-31.
30. Bermejo FP. Alteración cognitiva leve. Una revisión de la clínica y epidemiología con datos del estudio NEDICES. En: García AG, Gandía L, coord. *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Farmaindustria; 2002. p. 231-54.
31. Bermejo FP. Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurología* 2003; 18 (Suppl 2):29-38.
32. Bermejo FP, coord. *Libro Blanco de la demencia y enfermedad de Alzheimer en la Comunidad de Madrid*. Madrid: Siglo; 2005.
33. Bermejo-Pareja F. Enfermedades neurológicas crónicas: desde la clínica a la población. *Neurología* 2007; 22:236-48.
34. Bermejo-Pareja F. Neurología y neurólogos en España: ¿la consolidación del neurólogo de cabecera? *Neurología* 2007; 22:221-35.

35. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22:1573-80.
36. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008; 264:63-72.
37. Bermejo-Pareja F, Benito León J, Posada IJ, Villarejo A, Rodríguez C, Trincado R, Morales JM, Díaz J, Vega S, Medrano MJ. Las enfermedades neurológicas crónicas constituyen importantes predictores de mortalidad a largo plazo. Datos de la cohorte de ancianos NEDICES. VII Reunión Anual de la Asociación Madrileña de Neurología. Alcalá de Henares (Madrid), 23-24 de octubre de 2009.
38. Brody JA, Schneider EL. Diseases and disorders of aging: a hypothesis. *J Chron Dis* 1986; 39:871-6.
39. Brownson RC, Remington PL, Davis JR. Chronic disease epidemiology and control. Washington: American Public Health Association; 1993.
40. Caban-Holt A, Mattingly M, Cooper G, Schmitt FA. Neurodegenerative memory disorders: a potential role of environmental toxins. *Neurol Clin* 2005; 23:485-521.
41. Calne DB. Neurodegenerative Diseases. W.B. Philadelphia: Saunders Co; 1994.
42. Campbell A. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1035:117-32.
43. Carrillo ME, Domingo V, Jiménez MT et al, Estado cognitivo en una muestra poblacional de nonagenarios: datos preliminares del estudio NEDICES. *Act Neurol Neurocienc Envejec* 2003; 1:248-51.
44. Carrillo ME. Estudio poblacional en nonagenarios de la cohorte NEDICES. Datos de salud general y prevalencia de demencias y alteración cognitiva. UCM. Tesis. 2005.
45. Carrillo-Alcalá ME, Bermejo-Pareja F. Dementia in nonagenarians. Systematic review of population-based studies with Spanish data. *Rev Neurol* 2008; 47:347-54.
46. Cedarbaum JM, McDowell FH. Sixteen-year follow-up of 100 patients begun on levodopa in 1968: emerging problems. *Adv Neurol* 1987; 45:469-72.

47. Cornoni-Huntley J, Brock DB, Ostfeldt AM, et al, eds. Establish population for epidemiological studies of the elderly, resource data book. NIA. (NIH publication No. 86-2443). Washington, DC.: US Government Printing Office; 1986.
48. Cornoni-Huntley J, Foley D, White L, et al. Epidemiology of disability in the oldest old. En: Suzman R, Willis D and Manton G, eds. The Oldest Old. New York: Oxford University Press; 1992. p. 268-82.
49. Curtis L, Lees AJ, Stern GM, Marmot MG. Effect of L-dopa on course of Parkinson's disease. *Lancet* 1984; 2:211-2.
50. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohorte of male health professionals. *Mov Disord* 2006; 21:1002-7.
51. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol.* 2006; 253:33-7.
52. De Groot LC, Verheijden MW, de Henauw S, Schroll M, van Staveren WA. SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:1277-84.
53. De Lau L, Schipper C, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler M. Prognosis of Parkinson disease. Risk of dementia and mortality: The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005; 62:1265-9.
54. De Pablo E, Posada IJ, Benito J, Bermejo F, Trincado R, Rodríguez C, Medrano MJ. Long-term mortality of Parkinson's disease and other types of parkinsonism. Data from a populational study. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris, France, june 7-11, 2009. *Mov Disord* 2009; 24(suppl 1):122.
55. De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45:2143-6.
56. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martínez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of populations-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000; 54(11 suppl 5):S21-3.

57. De Toledo M, Bermejo-Pareja F, Vega-Quiroga S, Muñoz-García D. Alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer. Datos de un estudio poblacional. *Rev Neurol* 2004; 38:901-5.
58. Deeg DJH, van Tilburg T, Smit JH, de Leeuw ED. Attrition in the Longitudinal Aging Study Amsterdam: The effect of differential inclusion in side studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:319-28.
59. Del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, Gabriel R, García de Yébenes MJ, García FJ, López-Pousa S, Manubens JM, Mateos R, Matías-Guiu J, Olivé JM, Reñé R, Rodríguez F, Saz P. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24:179-88.
60. Di Monte DA, Lavasani M, Manning-Bog AB. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002; 23:487-502.
61. Diamond SG, Markham CH. Present mortality in Parkinson's disease: the ratio of observed to expected deaths with a method to calculate expected deaths. *J Neural Transm* 1976; 38:259-69.
62. Diamond SG, Markham CH. Mortality of Parkinson patients treated with Sinemet. En: Poirier LJ, Sourkes TL, Bedard PJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1979. p. 489-97.
63. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 1987; 22:8-12.
64. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. Effect of age at onset and progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:1187-90.
65. Díaz JG. Estudio epidemiológico-poblacional de las enfermedades cerebro-vasculares en los ancianos. Tesis. UCM. 1998.
66. Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology* 2008; 30:247-53.
67. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinka E, Ransmayr G, Oberaigner W, Poewe W. Mortality in Parkinson's disease: A 20-year follow-up study. *Mov Disord* 2009; 24:819-25.

68. Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, Davey PG, McDonald TM. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease: a longitudinal community study. *Neurology* 2000; 55:1785-9.
69. Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:1260-5.
70. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson's disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 2008; 70:1423-30.
71. Duarte J, Clavería LE, de Pedro-Cuesta J, Sempere AP, Coria F, Calne DB. Screening Parkinson's disease: a validated questionnaire of high specificity and sensitivity. *Mov Disord* 1995; 10:643-9.
72. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutcj WJ. Parkinson's disease in Aberdeen: survival after 3.5 years. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:294-9
73. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003; 60:91-6.
74. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18:1312-6.
75. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Developmental Committee (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). En: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent developments in Parkinson's disease. Vol II.* New Jersey: Florham Park; 1987. p. 153-63.
76. Ferber R, Sheatsley P, Turner A, Waksberg J. *What is a survey?* Washington DC: American Statistical Association; 1986.
77. Finch CE, Vaupel JW, Kinsella K, eds. *Cells and surveys. Should biological measures be included in social science research?* Washington: National Academic Press; 2001.
78. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis, and Parkinson's disease: record-linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009, Sep 2 [Epub ahead of print].

79. Fondo de Investigaciones Sanitarias. Epidemiología del envejecimiento en España. Madrid: FIS. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990.
80. Fried LP, Wallace RB. The complexity of chronic illness in the elderly: from clinic to community. The epidemiologic study of the elderly. En: Wallace RB, Woolson RF, eds. The Epidemiologic Study of the Elderly. New York: Oxford University Press; 1992. p. 10-19.
81. Fundación Pfizer. Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010. Madrid: Fundación Pfizer; 2003.
Disponible en: <http://www.fundacionpfizer.org/FundacionPfizer/DatosEnvejecimiento>. [Entrada 2 de julio de 2004].
82. Gabriel RS, Bermejo FP. Investigación en poblaciones ancianas y en los servicios de atención a mayores: situación actual en España. *Todo Hospital* 1994; 106:51-6.
83. Génova MR, Pereira JC. Estudio Monográfico. Las expectativas de salud. En: Sancho MC, ed. Las personas mayores en España. Informe 2002. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2002. p. 514-47.
84. Gil EL, González JA, Villar AF (coords.). Informe sobre la salud de los españoles: 1998. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.
85. Gray JAM. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill L; 1997. p. 98.
86. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: matching toward outcomes. *Lancet* 2002; 359:341-5.
87. Grundy E. Epidemiology of Aging. En: Tallis et al, eds. *Brocklehurst's Textbook of geriatric Medicine and Gerontology*. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 1-17.
88. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, De Boer DP, Math M, Naylor CD. Parkinsonism in Ontario. Increased mortality compared with controls in a large cohort study. *Neurology* 2001; 57:2278-82.
89. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population based context. *Annu Rev Public Health* 2004; 25:1-24.
90. Herlofson K, Lie SA, Arsland D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease. A community based study. *Neurology* 2004; 62:937-42.

91. Hely MA, Morris JGL, Traficante R, Reid WGJ, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: Progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:300-7.
92. Hely M, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20:190-9.
93. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837-44.
94. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19:1043-9.
95. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-42.
96. Hoehn MM. Parkinson's disease: progression and mortality. *Adv Neurol* 1986; 45:457-61.
97. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7:403-22.
98. Hughes TA, Ross HF, Mindham RHS, Spokes EGS. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; 110:118-23.
99. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía: Tablas de la Población de España. INE. Anuario Estadístico de España 2004 y 2006. Disponible en <http://www.ine.es/> [25-02-05 y 29-12-06].
100. Inzelberg R, Jankovic J. Are Parkinson disease patients protected from some but not all cancers? *Neurology* 2007; 69:1542-50.
101. Jansson B, Jankovic J. Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985; 17:505-9.
102. Jensen GD, Belleci P. The physical and mental health of nonagenarians. *Age ageing* 1987; 16:19-24.
103. Jiménez MT, Almaraz A, Carrillo ME, et al. Factores asociados a mortalidad en mayores de 85 años. Estudio NEDICES. Cinco años de seguimiento. *Act Neurol Neurocienc Envejec* 2004; 2:276-80.

104. Jiménez MT. Salud general, mortalidad y supervivencia en personas mayores de 85 años. Estudio NEDICES, cinco años de seguimiento. Tesis. UCM. 2006.
105. Joseph C, Chassan JB, Koch ML. Levodopa in Parkinson disease: a long term appraisal of mortality. *Ann Neurol* 1978; 3:116-8.
106. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, et al. *Methods in observational epidemiology*. 2ª Ed. New York: Oxford University Press; 1996.
107. Khoury MJ, Little J, Burke W, eds. *Human Genome Epidemiology. A scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
108. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292:1433-9.
109. Koepsell TD, Weiss NS. *Epidemiologic methods. Studying the occurrence of illness*. New York: Oxford University Press; 2003.
110. Kuroda K, Tatara K, Takatorige T, Shinsho F. Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:55-9.
111. Langston JW, Langston EB, Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates--clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1984; 100:49-54.
112. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Fourth Ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
113. Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59:1708-13.
114. Lilienfeldt DE, Stolley PD. *Foundations of epidemiology*. Third Edit. Oxford: Oxford University Press; 1994.
115. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-La-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a Southern European Population. The Zaragoza Study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:497-506.

116. López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. New York: Oxford University Press; 2006.
117. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54:260-64.
118. Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69:1982-9.
119. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol*. 2007; 14:1138-46.
120. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor. *Neurology* 2008; 70:1682-7.
121. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, Scarlato G, Amaducci L. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)* 1994; 6:464-73.
122. Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Rudolph A, Lang AE, The Parkinson Study Group. Survival in Parkinson disease. Thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology* 2005; 64:87-93.
123. Martínez-González MA, Alonso A, López-Fidalgo J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med CLin (Barc)* 2008; 131:65-72.
124. Martínez-Salio A, Trincado R, González-Martínez V, et al. El diagnóstico de epilepsia como estigma social en la población anciana. *Neurología* 2002; 17:456.
125. Marttila RJ, Rinne UK, Siirtola T, Sonninen V. Mortality of patients with Parkinson's disease treated with levodopa. *J Neurol* 1977; 216:147-53.
126. Matthews FE, Chatfield M, Freeman C, McCracken C, Brayne C; MRC CFAS. Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. *BMC Public Health* 2004; 4:12.

127. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 81-104.
128. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001; 54:680-6.
129. Milne JS. Clinical effects of aging. A longitudinal study. Kent: Croom Helm; 1985.
130. Montastruc J-L, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Senard J, Rascol O, Brefel-Courbon C. Long-Term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:511-4.
131. Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel S R, Vega S; NEDICES Study Group. Methods, demographic findings, and global data of the baseline survey of the NEDICES cohort. A door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* 2004; 118:426-33.
132. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: Incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996; 46:1044-50.
133. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, Reggio A, Savettieri G, Castiglione MG, Patti F, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 1992; 42:1901-7.
134. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, Ragonese P, Patti F, Reggio A, Di Perri R, Savettieri G. Parkinson disease survival. A population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57:507-12.
135. National Institute of Aging. Public available databases for aging-related secondary analyses in the behavioural and social sciences. 2006.
www.nia.nih.gov/research.information/extramural.programs.
136. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, et al. Diseño de un nuevo estudio II: Estudios transversales y estudios de casos controles. En: Hulley SB y Cummings SR, eds. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Barcelona: Doyma; 1993. p. 85.

137. Nobrega FT, Glattre E, Kurland LT, Okazaki H. Comments on the epidemiology of parkinsonism including prevalence and incidence statistics for Rochester, Minnesota, 1935-1966. En: Barbeau A, Brunnett JR, eds. Progress in neurogenetics. Amsterdam: Excerpta Medica; 1967. p. 474-85.
138. OECD Health Data 2006 (Eco-Salud OCDE 2006). A comparative analysis of 30 countries (Análisis comparativo de 30 países). CD-Rom. OECD Publishing; 2006.
139. Olazarán J, Trincado R, Bermejo F, Benito-León J, Díaz J, Vega S. Selective memory impairment on an adapted Mini-Mental State. Examination increases risk of future dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19:1173-80.
140. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. Milbank Q 1986; 64:355-91.
141. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of human species. Sci Am 1993; 268:46-52.
142. Parashos SA, Maraganore DM, O'Brien PC, Rocca WA. Medical services utilization and prognosis in Parkinson disease: a population-based study. Mayo Clin Proc 2002; 77:918-25.
143. Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. Ann Neurol 1998; 43:318-25.
144. Porta-Etessam J, Bermejo FP, Trincado R et al. Prevalencia de jaqueca en ancianos. Datos preliminares del estudio NEDICES. Neurología 2003; 18:550.
145. Posada IJ, Benito-León J, Medrano MJ, Rodríguez C, Trincado R, Almazán J, Bermejo-Pareja F. Mortalidad a largo plazo en la enfermedad de Parkinson. Datos del estudio poblacional NEDICES. LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 25-29 de noviembre de 2008. Neurología 2008; 23:641.
146. Posada IJ, Benito-León J, Medrano MJ, Rodríguez C, Trincado R, Almazán J, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Long-term mortality in Parkinson's disease and other types of parkinsonism. Data from a populational study. Mov Disord 2010, en prensa.
147. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. Ann Neurol 1984; 16:278-82.

148. Riggs JE. The aging population: implications for the burden of neurologic disease. *Neurol Clin* 1998; 16:555-60.
149. Rinne UK, Sonninen V, Siirtola T, Marttila RJ. Long-term responses of Parkinson's disease to levodopa therapy. *J Neural Transm Suppl* 1980; 16:149-56.
150. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Masaki KH, Murdaugh C, Trockman C, Curb JD, White LR. Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1997; 277:800-5.
151. Rothman KJ. *Modern epidemiologic research*. Boston: Little-Brown; 1985.
152. Sánchez-Ostiz RG, Santidrián SA, Guijarro JLG. Aproximación al estado socio-sanitario de los nonagenarios de Pamplona: estado funcional, cognitivo, nutricional, hemático, antioxidante e inmunológico. Premio Nacional 1997 de investigación Gerontológico. Fundación Caja Madrid. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*; 1997. p. 20.
153. Schoenberg BS. The scope of neuroepidemiology: from Stone Age to Stockholm. *Neuroepidemiology* 1982; 1:1-16.
154. Shaw KM, Lees AJ, Stern GM. The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease. *Q J Med* 1980; 49:283-93.
155. Spencer PS. Are neurotoxin driving us crazy? Planetary observations on the causes of neurodegenerative disease in old age. En: Russel RW, Flatteau PE, Pope AM, eds. *Behavioral measures of neurotoxicity*. Washington: National Academic Press; 1990. p. 11-38.
156. Stallones RA. Epidemiological studies of health: A commentary on the Framingham study. *J Chron Dis* 1987; 40:S177-80.
157. Svanborg A. Cohort differences in the Goteborg studies of Swedish 70-years old. En: Brody JA, Maddox GL, eds. *Epidemiology of Aging*. New York: Springer Pub Co; 1998. p. 27-35.
158. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med* 1975; 83:456-63.
159. Tanner CM, Ross GW. Neuroepidemiology: Fundamental consideration. En: Nelson LM, Tanner CM, Van der Eeden SK, McGuire VM, eds. *Neuroepidemiology. From Principles to practice*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 1-22.

160. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (ILSAWG). Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26:995-1002.
161. Tison F, Letenneur L, Djossou F, Dartigues JF. Further evidence of increased risk of mortality of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:592-3.
162. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muenter MD, Atkinson EJ, Cha RH, O'Brien PC. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993; 43:1918-26.
163. Von Strauss E, Fratiglioni L, Viitanen M, Forsell Y, Winblad B. Morbidity and comorbidity in relation to functional status: a community-based study of the oldest old (90 plus years). Findings from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1462-69.
164. Wallace RB, Woolson RF, eds. *The epidemiologic Study of the Elderly*. New York: Oxford University Press; 1992.
165. Walter-Ginzburg A, Blumstein T, Chetrit A, Modan B. Social factors and mortality in the old-old in Israel: the CALAS study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57:S308-18.
166. Wermuth L, Stenager EN, Stenager E, Boldsen J. Mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 92:55-8.
167. Zumstein H, Siegfried J. Mortality among Parkinson patients treated with L-dopa combined with a decarboxylase inhibitor. *Eur Neurol* 1976; 14:321-8.
168. Zunzunegui MV, Béland F. La salud de las personas mayores de Leganés. *Rev Gerontol* 1995; 5: 245-58.