

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS**  
**SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y**  
**MEDICINA FÍSICA**

**METAANÁLISIS DE LOS FACTORES DE**  
**RIESGO EN LA ENFERMEDAD DE**  
**PARKINSON**

**Mohamed Farouk Ahmed Allam**  
**2001**



**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS  
SOCIOSANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA  
FÍSICA**

**TESIS DOCTORAL**

**METAANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO EN  
LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**Mohamed Farouk Ahmed Allam**

**Córdoba, 2001**

D. RAFAEL FERNÁNDEZ-CREHUET NAVAJAS Y DÑA. AMPARO SERRANO DEL CASTILLO, PROFESORES TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA,

CERTIFICAN

Que Don Mohamed Farouk Ahmed Allam, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la tesis doctoral titulada “Metaanálisis de los factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson”. Y que dicha tesis ha sido revisada por los que suscriben, y estiman que reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante Tribunal y obtener el grado de Doctor.

Córdoba, Octubre de 2001

Rafael Fernández-Crehuet Navajas

Amparo Serrano Del Castillo

A María Dolores Fernández Taguas

## AGRADECIMIENTOS

- A D. Rafael Fernández-Crehuet Navajas, Profesor titular del departamento de Ciencias Sociosanitarias y Radiología y Medicina Física de la Universidad de Córdoba, y jefe del servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Reina Sofía, por abrirme las puertas del departamento que dirige y su inestimable ayuda.
- A D<sup>a</sup>. Amparo Serrano Del Castillo, Profesora titular del departamento de Ciencias Sociosanitarias y Radiología y Medicina Física de la Universidad de Córdoba por su dedicación y su empeño en conducir esta revisión por los derroteros de la ciencia.
- A Prof. Mike Campbell, Profesor de Bioestadística, Universidad de Sheffield, Inglaterra, por su acogida en su departamento y sus valiosos consejos en el análisis estadístico de esta revisión.
- A Prof. Albert Hofman, Jefe del Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Erasmus Medical School, Róterdam, Holanda, que me permitió incorporarme a su equipo de investigadores y estuvo siempre dispuesto a aclarar mis dudas sobre el Parkinson.
- A Prof. Pierre-Marie Preux, Profesor de Salud Pública, Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, Limoges, Francia, por revisar este trabajo y aportar magníficos comentarios.
- A Prof. Dag Aarsland, Profesor Asociado de Old age psychiatry, Bergen School of Medicine, Stavnger, Noruega, que estuvo dispuesto a dedicar su tiempo a este trabajo y valorarlo.
- A Prof. Jokin de Irala, Profesor Titular de Universidad, profesor Agregado de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, por su constante colaboración.

- A mis compañeros del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Córdoba y del servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Reina Sofía, por estar siempre dispuestos a ayudarme.
- A Rafael Barado Triviño y Jaime Bernabéu Valderrábano verdaderos amigos por ayudarme a mantener el ánimo.
- A mi familia que le debo todo.

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCION.....	11
II.	META-ANÁLISIS.....	14
	1. LA NECESIDAD DE REVISAR LA LITERATURA MÉDICA.....	15
	2. LAS REVISIONES NARRATIVAS.....	15
	3. LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	18
	4. NOTAS HISTÓRICAS.....	19
	5. DEFINICIÓN DEL TERMINO.....	20
	6. OBJETIVOS.....	21
	7. VENTAJAS.....	22
	8. LIMITACIONES.....	23
	9. ETAPAS.....	25
	9. 1. UNA HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	25
	9. 2. LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN.....	25
	9. 3. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS LOCALIZADOS.....	27
	9. 4. META-ANÁLISIS CUALITATIVO.....	29
	9. 5. META-ANÁLISIS CUANTITATIVO.....	30
	9. 5. 1. MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS PARA LA COMBINACIÓN DE RESULTADOS.....	31
	9. 5. 2. METODOLOGÍA EMPLEADA PARA TRATAR EL PROBLEMA DE LA HETEROGENEIDAD.....	34
	9. 6. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.....	35
III.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	36
	1. INTRODUCCION.....	37
	2. FRECUENCIA.....	39
	3. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS.....	40

4. PREVALENCIA.....	41
5. INCIDENCIA.....	44
6. DIAGNÓSTICO.....	44
7. CRITERIO DE DIAGNÓSTICO.....	45
8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	47
9. FACTORES DE RIESGO.....	49
9. 1. EDAD.....	49
9. 2. SEXO.....	50
9. 3. GENÉTICA.....	51
9. 4. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS.....	54
9. 5. TOXINAS.....	55
9. 6. ANTIOXIDANTES.....	57
9. 7. TABACO.....	59
10. PRONOSTICO.....	60
10. 1. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	60
10. 2. DEPRESIÓN.....	60
10. 3. FUNCIÓN COGNITIVA.....	61
10. 4. MORTALIDAD.....	62
11. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON TEMPRANA.....	63
IV. TABACO.....	65
1. NOTAS HISTÓRICAS.....	66
2. COMPOSICIÓN DEL TABACO.....	67
3. LA TRASCENDENCIA DEL TABACO.....	68
4. LA MAGNITUD DE LA EPIDEMIA DEL TABACO.....	73
5. LA DEPENDENCIA POR EL TABACO.....	77
6. LA LUCHA CONTRA EL TABAQUISMO.....	80
7. LAS TERAPIAS SUSTITUTIVAS DE NICOTINA.....	83
V. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TABACO.....	86
1. ESTUDIOS DE COHORTES.....	87
2. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.....	90
3. HIPOTESIS Y ENSAYOS CLÍNICOS.....	92



VI.	OBJETIVOS.....	96
	1. OBJETIVO GENERAL.....	97
	2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	97
VII.	METODOS.....	99
	1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	100
	2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	100
	3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	101
	3. 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	101
	3. 2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	101
	4. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	102
	5. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS.....	102
	6. MÉTODOS PARA COMBINAR LOS RESULTADOS.....	103
	6. 1. COMBINACIÓN DE DATOS: EFECTOS FIJOS.....	103
	6. 2. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD: CHI CUADRADO.....	105
	6. 3. COMBINACIÓN DE DATOS: EFECTOS ALEATORIOS .....	106
	6. 4. COMBINACIÓN DE DATOS: PONDERACIÓN POR LA PUNTUACIÓN DE CALIDAD.....	107
	7. PROBLEMA DEL CAJÓN DEL ARCHIVADOR: ÍNDICE DE TOLERANCIA.....	107
VIII.	RESULTADOS.....	109
	1. REVISIÓN GENERAL.....	110
	2. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS.....	112
	3. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS.....	114
	4. LAS ESTIMACIONES GLOBALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS...117	
IX.	TABLAS DE RESULTADOS.....	118
X.	DISCUSIÓN.....	145
	1. SOBRE LA METODOLOGIA EMPLEADA.....	146
	1. 1. DEFINIR LOS OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	146
	1. 2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LOCALIZAR LOS ESTUDIOS RELEVANTES.....	146

1. 3.	CRITERIOS PARA LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	148
1. 3. 1.	IDIOMA.....	148
1. 3. 2.	AÑOS CONSIDERADOS EN LA REVISIÓN.....	149
1. 3. 3.	ESTUDIOS PUBLICADOS Y NO PUBLICADOS.....	149
1. 3. 4.	LA ENTIDAD DEL PARKINSON.....	150
1. 3. 5.	INFORMAR LOS RIESGOS ESTIMADOS.....	151
1. 4.	EL META-ANÁLISIS CUALITATIVO.....	152
1. 5.	EL META-ANÁLISIS CUANTITATIVO.....	154
2.	SOBRE LOS RESULTADOS.....	156
2. 1.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	156
2. 2.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS.....	156
2. 3.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS.....	158
2. 4.	EL RIESGO DE EP ENTRE FUMADORES ACTUALES Y EX-FUMADORES.....	161
2. 5.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR EL SEXO.....	163
2. 6.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LA EDAD DE INICIO DE LOS SINTOMAS.....	165
2. 7.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LA EDAD.....	166
2. 8.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LOS ANTECEDENTES FAMILARES DE PARKINSON.....	167
2. 9.	LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN POBLACIONES CHINAS.....	169
3.	SOBRE EL POSIBLE EFECTO PROTECTOR DEL TABACO.....	170
3. 1.	EXPLICACIONES BIOLÓGICAS A FAVOR DEL EFECTO PROTECTOR DEL TABACO EN EP.....	170
3. 2.	EXPLICACIONES EPIDEMIOLOGICAS EN CONTRA DE UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL TABACO Y EP.....	171

XI.	CONCLUSIÓN.....	174
XIV.	BIBLIOGRAFIA.....	177
XV.	ANEXOS.....	206

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **EL TABACO COMO FACTOR PROTECTOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Actualmente, el consumo de tabaco es considerado como el primer factor inductor de morbilidad y mortalidad en el mundo (To, 1999; Prabhat y cols., 1999).

A pesar de lo mucho que conocemos sobre sus efectos negativos, muchos estudios epidemiológicos han demostrado relaciones inversas entre el consumo de tabaco y la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la colitis ulcerativa y el cáncer de útero (Graves y cols., 1991; Brinton y cols., 1993; Morens y cols., 1995; Rubin y Hanauer, 2000).

El Parkinson fue la primera de todas estas enfermedades en la que fue estudiada la relación que podía tener la enfermedad con el consumo de tabaco. Para sorpresa de estos primeros investigadores los resultados arrojaban que los fumadores eran una población más protegida ante la enfermedad de Parkinson que los no fumadores.

El 1959 Dorn publica el primer estudio sobre el tema haciendo pensar en una asociación inversa entre el consumo de tabaco y el riesgo de la enfermedad de Parkinson. Desde entonces y ya hace más de cuarenta años, éste ha sido un problema polémico, que ha motivado variados estudios epidemiológicos subsecuentes.

Muchos han sido los estudios que han demostrado más tarde esta asociación (Khan, 1966; Hammond, 1966; Nefzger y cols., 1968; Marttila y Rinne, 1980; Hirayama, 1985; Bharucha y cols., 1986; Ho y cols., 1989; Butterfield y cols., 1993; Doll y cols., 1994; Seidler y cols., 1996; Morens y cols., 1996). Sin embargo, la presencia de sesgos detectados en algunos de estos estudios acentúa las dudas acerca de los resultados obtenidos.

Además, varios estudios epidemiológicos más actuales, hoy día no han demostrado ninguna asociación inversa tabaco-Parkinson (Liou y cols., 1997; Tzourio y cols., 1997; Charlett y cols., 1998; McCann y cols., 1998; Kuopio y cols., 1999).

Las revisiones convencionales realizadas sobre el tema por Shahi y Moochhala (1991), Morens y cols. (1995) y Fratiglioni y cols. (2000) apenas aportaban datos concluyentes debido probablemente, a la diversidad de condiciones en que se ha evaluado dicha relación.

Ante esta situación, la realización de una revisión sistemática aparece como la única alternativa para establecer con rigor la actividad de un posible factor protector ante esta enfermedad (Thacker y cols., 1996).

El meta-análisis es un conjunto de técnicas que se utilizan para cuantificar los resultados aportados por diferentes estudios, aplicando modelos estadísticos en que se valoran los sesgos o factores de error para llegar a unas conclusiones más objetivas (Dickersin y cols., 1992).

La presente tesis doctoral presenta una revisión sistemática que incluye estas técnicas de meta-análisis para llegar a unos resultados más concluyentes sobre si el tabaco ejerce alguna función protectora sobre la enfermedad de Parkinson.

## **II. META-ANÁLISIS**

Se estima que dos millones de artículos salen anualmente a la luz en la bibliografía médica, repartidos en más de 20.000 revistas. Esto, unido a la complejidad de las distintas herramientas metodológicas empleadas en investigación, hace que la tarea de llevar a cabo una revisión suponga un auténtico desafío.

(Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature, 1987)

## **1. LA NECESIDAD DE REVISAR LA LITERATURA MÉDICA**

La revisión de la literatura existente sobre un aspecto concreto del saber ha jugado desde siempre un papel decisivo para clarificar el grado de conocimiento alcanzado en dicha área, y facilitar la tarea investigadora a generaciones futuras (Gómez y cols., 1989).

Sin duda, la revisión y el análisis continuos del conocimiento actual han sido siempre necesarios para avanzar la ciencia y la práctica clínica (Wagenaar, 1999).

El mundo de la investigación médica esta lleno de estudios pequeños. Sacado solo cada estudio podría ser inaudible, pero si hablan juntos su mensaje podría ser claro y en voz alta. Igualmente, cuando hay ensayos clínicos grandes no siempre nos dan exactamente el mismo resultado; o a lo mejor son grandes suficientemente para contestar a unas preguntas generales, pero no para estudiar efectos en subgrupos (Senn, 1997).

De este modo la revisión e integración de resultados se hace casi imprescindible considerando la gran cantidad de investigaciones que se publican diariamente sobre los mismos temas (Gómez y cols., 1989).

## **2. LAS REVISIONES NARRATIVAS**

Las revisiones narrativas se han conocido como métodos subjetivos para resumir los resultados de investigaciones (Murlow, 1987); manejan la forma de presentar efectos como los riesgos relativos y las odds ratios de un estudio, en sus narrativas y con sus bases (Dickersin y cols., 1992; Peralta, 1994 ; Jenicek y Feinstein, 1996).



Tradicionalmente las revisiones en literatura médica se han realizado de forma exclusivamente cualitativa, es decir, se han limitado a reunir y comentar la bibliografía existente en alguna área del conocimiento. En dichas revisiones un experto en el tema revisa los estudios originales, decide cuáles son relevantes y resume de manera básica las conclusiones y los resultados, y en menor grado los aspectos metodológicos (Gómez y cols., 1989; Jenicek y Feinstein, 1996).

Se han desarrollado otras técnicas de revisión que intentan cuantificar los resultados de estudios individuales sobre el mismo tema.

La más simple de ellas es el método de votación. En éste, los resultados de los estudios en consideración se clasifican en tres categorías:

- a) Con diferencia estadísticamente significativa en una sola dirección.
- b) Con diferencia estadísticamente significativa en la dirección opuesta.
- c) Sin diferencia estadísticamente significativa.

La categoría que recibe mayor número de votos es la que se considera como la más cercana a la verdad. Aunque este método es sencillo, su problema consiste en que no tiene en cuenta la magnitud del efecto o el tamaño de la muestra.

Otro método para combinar los datos de la literatura médica es el análisis secundario replicativo, el cual trata de reunir los datos originales en los estudios individuales y combinarlos en un análisis único de forma que permita llegar a un poder estadístico mayor. Este tipo de método se encuentra limitado por la disponibilidad de los datos en los estudios originales, la variación de los métodos de estudio, las variables y las diferentes consideraciones estadísticas.

En estos dos métodos descritos tampoco minimizan los defectos de las revisiones narrativas tradicionales (Peralta, 1994).

Dichas técnicas y revisiones no suelen constituir un mecanismo suficientemente aceptable desde el punto de vista de la evidencia científica para transmitir los conocimientos

médicos. Sin embargo sirven como un vehículo interesante para comunicar opiniones, aunque distan mucho de ser la vía de transmisión objetiva, independiente y explícita que el ejercicio actual de la medicina necesita (Knipschild, 1994; Peralta, 1994; Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, 2000).

Las revisiones narrativas tienen una serie de defectos ya que intentan integrar de manera no sistemática estudios realizados de muy diversas formas. Los problemas principales que presentan este tipo de revisión son:

1. La ausencia o insuficiencia de un plan o protocolo previo para asegurar la validez del estudio.
2. La no existencia de un apartado de metodología supone infravalorar las exigencias de este tipo de estudios.
3. Ofrecen un camino poco eficaz en la extracción de información útil. Esto se produce sobre todo cuando el número de estudios originales es grande.
4. La insuficiente ocultación del procedimiento de asignación aleatoria.
5. No tienen ningún grupo control para evitar los sesgos más importantes y en cambio, los problemas de validez pueden ser mucho más decisivos y sutiles que un estudio epidemiológico.
6. Muchas veces se repiten y llegan a las mismas conclusiones. Aunque parecería que se trata de una demostración de consistencia, son sus limitaciones y sesgos los que son parecidos.

(Light y cols., 1984; Gómez y cols., 1989; Peralta, 1994; Egger y Smith; 1997; Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, 2000).

La forma de obviar estos inconvenientes es la utilización de una metodología que permita combinar cuantitativamente resultados precedentes de varios estudios. Esta es la razón de ser del meta-análisis (Delgado-Rodríguez y cols., 1991).

### 3. LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Es probable y no por casualidad que el uso de métodos cuantitativos (meta-análisis) al dirigir revisiones sistemáticas emergiera precisamente cuando la medicina empezó a valorar el uso de una metodología rigurosa. Según Dickersin y sus colaboradores (1992) sin meta-análisis, los datos de altos valores serán obviados o al mínimo no bien usados.

Una revisión tiene que reunir una serie de requisitos para ser considerada sistemática:

En primer lugar, una revisión sistemática debe responder a una pregunta concreta.

Una vez se tiene definida la pregunta, se hace necesario formular a priori unos criterios de elegibilidad que puedan utilizarse para identificar objetivamente los estudios en los que se encuentran los datos que se adecuan a la cuestión escogida.

A partir de este momento ya es posible elaborar un protocolo que establezca los criterios de selección del estudio y todos los métodos a utilizar.

Igualmente se hace preciso llevar a cabo una búsqueda rigurosa de todos los datos relevantes.

Finalizada la búsqueda, deberían evaluarse sus resultados para identificar los estudios relevantes que cumplan los criterios de elegibilidad.

Una vez evaluados los estudios, es necesario establecer su calidad y la susceptibilidad de estar sesgados. De este modo es posible establecer el peso que cada estudio tendrá en las conclusiones (Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, 2000).

Se sugería que antes de embarcarse en cualquier estudio de investigación, una revisión sistemática serviría para estabilizar la exactitud de lo que ya es bien conocido. Así pues un meta-análisis sería una parte del estudio y justificante de la línea de investigación propuesta (Mulrow, 1987).

#### 4. NOTAS HISTÓRICAS

El esfuerzo para combinar resultados de varios estudios no es nada nuevo. La primera interpretación estadística para combinar datos de estudios similares fue hecha por Karl Pearson en 1904. Pearson quiso evaluar el efecto preventivo de inoculación de suero contra la fiebre tifoidea, pero por el pequeño tamaño de muestra de estudios precedentes, tuvo que combinar resultados para minimizar el error de probabilidad.

Quizás el primer auténtico meta-análisis se publicó en 1907. Joseph Goldberger en el *Bulletin of the Hygienic Laboratory* Número 35 (Estados Unidos de América) estudió la frecuencia de la infección urinaria entre casos de fiebre tifoidea. La heterogeneidad de los estudios publicados en el tema fue su motivo de empezar su estudio pionero. En este artículo de Joseph ya se habían cumplido todos los criterios de un meta-análisis moderno, tal y como constató mucho más tarde Petitti en 1994 (Warren, 1998).

Años después, Beecher en 1955 publicó un artículo de estudios combinados sobre la aparente falsa efectividad del placebo. Se calculó la efectividad del placebo en diversas condiciones como el dolor postoperatorio, tos y angina pectoris. El placebo demostró aparente falsa efectividad en 35% de enfermos.

Nueve años después, MacMahon y Hutchison utilizaron técnicas estadísticas para combinar resultados de exposición prenatal a radiaciones y riesgo de leucemia durante la infancia (MacMahon y Hutchison, 1964).

Pero el meta-análisis como término fue descrito por primera vez por el psicólogo Glass en 1976. Desde entonces el meta-análisis fue redescubierto y utilizado por muchos investigadores como técnica para combinar resultados de diferentes estudios.

Al principio se usó para evaluar tratamientos, como el clásico meta-análisis de Yusuf y cols. en 1985 sobre betabloqueantes en la terapia de infarto agudo de miocardio y el meta-análisis del Grupo Colaborativo de Cáncer de Mama Temprano en 1988 sobre el efecto de usar tamoxifeno con quimioterapia en la mortalidad de cáncer de mama.

En 1989, The National Library of Medicine (Estados Unidos de América) introdujo el nuevo termino "META-ANÁLISIS" como tema en el campo de la medicina (National library of Medicine, 1989).

Este resurgimiento del interés por el meta-análisis fue secundado por La Colaboración Cochrane, una organización independiente de ámbito internacional.

El nombre de la colaboración es un tributo a la visión pionera de Archie Cochrane, médico y epidemiólogo británico, que a lo largo de toda su trayectoria profesional (falleció en 1988) insistió en la importancia de basar la práctica clínica y sanitaria en la mejor evidencia científica (Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, 2000).

La Colaboración Cochrane fue fundada en Oxford en Octubre de 1992 (Egger y Smith, 1997). Un grupo de obstetras y perinatólogos británicos desarrolló una serie de actividades de organización y revisión de diversos aspectos relacionados con la práctica clínica. Desde 1993 se ha desarrollado la Colaboración Cochrane, cuyos objetivos son preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas y actualizadas sobre los efectos de la atención sanitaria (Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, 2000).

## **5. DEFINICIÓN DEL TERMINO**

Etimológicamente la palabra meta-análisis junta el termino análisis con meta que denota, según el Webster's ninth new collegiate dictionary 1990:

- 1.a) Ocurrir más tarde o en sucesión de después.
- 1.b) Situado detrás o más allá.
- 1.c) Forma tardía o mucho más; organizada o especializada.
- 2.) Cambio o transformación.
- 3.) Más comprensivo, trascendente. Usado para designar una nueva, pero relacionada disciplina encargada de tratar críticamente a la original.

(Webster's ninth new collegiate dictionary, 1990).

El meta-análisis fue definido originalmente por el psicólogo Glass en 1976 como el análisis estadístico que se realiza sobre el conjunto de resultados de muchos estudios empíricos, con el propósito de integrar sus hallazgos. Es decir, el análisis de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos en una estimación global (Glass, 1976).

DerSimonian y Laird (1986) lo definieron como “ el análisis estadístico de una colección de resultados analíticos con el propósito de integrar los hallazgos”.

En 1992 Dickersin y cols., definieron el meta-análisis como “estado de arte en la revisión de literatura medica, empleando técnicas estadísticas para elaborar métodos cuantitativos” (Dickersin y cols., 1992).

Según Warren (1998) es el análisis y el reanálisis estadísticos de datos de estudios múltiples (Warren, 1998).

## **6. OBJETIVOS**

Los principales objetivos del meta-análisis son:

1. Investigar la relación entre dos variables:

- Confirmar hipótesis.
- Esclarecer discrepancias.
- Desarrollar nuevas hipótesis.

2. Aumentar precisión (poder estadístico).

3. Sintetizar la estimación del efecto.

4. Analizar la identificación y estimación de diferencias entre estudios.

5. Valorar la consistencia de estudios y entre-estudios (o heterogeneidad) que analizan las mismas variables.

6. Obtener mejor estimador global de la relación entre las variables que se analizan.
7. Identificar los subgrupos que son particularmente susceptibles de la variable exposición que se estudia.
8. Valorar la calidad de la metodología empleada en cada una de las investigaciones.
9. Calcular el tamaño muestral para futuros estudios.  
(Mulrow, 1994; Jenicek y Feinstein, 1996).

Según Knipschild (1994), si está planeando empezar un nuevo estudio, al mínimo hay dos razones para hacer una revisión sistemática antes, una razón es que podría aprender mucho de los estudios previos, la otra es que algunas veces un nuevo estudio podría añadir muy poco a lo que es bien conocido.

## **7. VENTAJAS**

- Primero, sus principios son simples: fácil de entender incluso por no estadísticos.
- Segundo, procedimiento sistemático, estructurado y reproducible.
- Tercero, se pueden agrupar, estratificar, evaluar e integrar estudios de diferentes tipo, arquitectura y calidad (condicional).
- Cuarto, la integración de varios estudios aumenta el poder estadístico de los análisis y resultados.
- Quinto, se puede utilizar para el análisis e integración de resultados de ensayos multicéntricos.

- Sexto, se puede obtener información adicional, que nunca estaría disponible con un solo estudio.
  
- Séptimo, el desarrollo futuro de la informática permitirá incluso una mejor disponibilidad de los datos y resultados originales
  
- Octavo, da la posibilidad de identificar “valores extremos” como fuentes importantes de nuevas hipótesis, así como la posibilidad adicional de identificar y corregir errores.  
(Delgado-Rodriguez y cols., 1991; Peralta, 1994; Egger y Smith; 1997; Smith y cols., 1997)

En el espléndido artículo escrito por Knipschild (1994), se subraya que jamás crea que usted es el pionero en estudiar o investigar un tema y se necesita menos tiempo y dinero para traducir un artículo que para hacer un nuevo estudio.

## **8. LIMITACIONES**

1. El meta-análisis funciona con los resultados de los estudios; no se puede cambiar nada. El conjunto de buenas y malas características debe ser aceptado.
  
2. Tendencia de integrar todos los estudios a pesar de su calidad.
  
3. La atención se dirige a menudo al efecto de mayor interés. Otros efectos pueden ser omitidos, descuidados o no analizados. Pueden omitirse interacciones adicionales potencialmente interesantes.
  
4. La integración de estudios que comprenden varios resultados y medidas de impacto (variables dependientes) es difícil.
  
5. Problemas no resueltos sobre hasta dónde deberían integrarse los diferentes grupos de



pacientes, tratamientos y resultados, si los estudios son demasiado heterogéneos, lo que vendría a ser como mezclar manzanas con naranjas.

6. Dificultades para establecer criterios de elegibilidad de los estudios originales para el meta-análisis, los cuales son demasiado restrictivos (dan demasiado poco) o demasiado laxos (dan mucho; cualquier cosa vale).
7. No todos los autores discuten a fondo la pertinencia, limitaciones, omisiones y errores de los hallazgos del meta-análisis.  
(Eysenck, 1994; Jenicek y Feinstein, 1996; Senn, 1997).

### **Problema del cajón del archivador y número seguro de estudios fallidos**

Rosenthal también llamó la atención sobre el potencialmente importante problema de los estudios no publicados. Algunos trabajos no se terminan por razones varias: los consejos editoriales los rechazan (informe a macronivel) o los mismos autores deciden no publicarlos (Rosenthal, 1979).

En psicología y educación, se asume que los estudios no publicados confirman en su mayoría la hipótesis nula (resultados negativos). En medicina, esta situación no está clara (Jenicek y Feinstein, 1996).

De todos modos, podemos conocer el riesgo que corremos al aceptar como válidos los resultados del meta-análisis realizado habiendo ignorado los resultados proveniente de estudios no publicados; se trata de lo que Rosenthal denomina índice de tolerancia. Consiste en una estimación del número de estudios no considerados y con resultados nulos que serían necesarios para alterar los resultados de nuestro meta-análisis (Gómez y cols., 1989).

## **9. ETAPAS**

La revisión de literatura médica es una pregunta científica que necesita un diseño claro para evitar los sesgos (Knipschild 1994). Al realizar un meta-análisis, puede haber diferentes preguntas o es posible elegir distintos modelos matemáticos de combinación de datos; sin embargo, existen alineamientos generales de la metodología por utilizar en este tipo de revisión estructurada de la literatura médica (Peralta, 1994).

El esquema general de diseño de un meta-análisis se resume en:

### **9. 1. Una hipótesis de trabajo**

El primer paso, como en cualquier estudio de investigación, consiste en definir el problema que se desea estudiar al plantear la pregunta de la investigación y formular los objetivos del estudio. Así que antes de enumerar los distintos estudios que podrán incluirse en la revisión debe existir una hipótesis que guíe la recogida de información (Clarke y Oxman, 2001; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Eysenbach (1999) insistió en la mayor importancia de tener una pregunta inambigua, desde la etapa del protocolo y que el término usado debería ser muy bien definido.

### **9. 2. Localización de los estudios de investigación**

La búsqueda de la literatura médica ha de ser sistemática y tiene que incluir todas las fuentes posibles (Eysenbach, 1999). Debe tratar de reunirse el mayor número de estudios sobre el tema, publicados y no publicados.

Así que, la estrategia de búsqueda debería ser claramente planeada y ordenada, efectuándose los siguientes pasos:

- a. Búsqueda computerizada de la literatura médica, lo que se llama el uso de repertorios informatizados. El más usado es MEDLINE. Sin embargo, la búsqueda con el MEDLINE da un número limitado de publicaciones, menos del 20%.

Otras bases de datos que pueden consultarse son: Embase, Current Contents, Best evidence, Toxline, PsycLIT, Cancerlit-Oncodisk, Cochrane data base of systematic reviews (Egger y Smith, 1998; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

El problema con estas fuentes es su clara tendencia hacia la literatura médica anglosajona (Knipschild 1994).

- b. Revisión manual de varios índices como por ejemplo Index Medicus y Social Science Citation Index. Otros investigadores recomiendan la revisión de los índices de las revistas relacionadas con el tema estudiado (Egger y Smith, 1998).
- c. Revisión manual de las referencias citadas en los artículos que se localizan en las fuentes anteriores. Además, la consulta bibliográfica de las revisiones sobre el tema. Revisar las referencias y las referencias de las referencias, es muy útil y muy superior en resultados al uso de los repertorios informatizados (Knipschild, 1994).
- d. La consulta con especialistas y investigadores expertos en el tema puede ayudar a identificar más informes y estudios (Egger y Smith, 1998).

La localización de publicaciones de revistas menos famosas y con menos prestigio, hasta un informe interno, indica una revisión sistemática meticulosa (Cook y cols. 1993; Dickersin y cols., 1994).

Los estudios no publicados no se encuentran en las búsquedas de la literatura médica. Es posible que este tipo de estudios difieran sistemáticamente de los que sí están publicados; así, con la literatura médica basada sólo en las búsquedas se puede incurrir en un sesgo de publicación. Para minimizar estos probables sesgos, es posible buscar bases especiales de “material no publicado” como la base de ensayos perinatales de Oxford o la Colaboración Cochrane, que intenta monitorizar todo ensayo clínico en marcha (Peralta, 1994; Egger y Smith, 1998; Clarke y Oxman, 2001).

Sin embargo, puede haber un conflicto de intereses, por ejemplo, si la fuente de financiación privada prefiere que no sepa que una investigación está en marcha, algo que no es infrecuente cuando se trata de salud laboral o cuando se esperan grandes beneficios económicos en el desarrollo de nuevos preparados farmacológicos.

Además hay muchas dudas al respecto de la calidad de los estudios no publicados, que puede ser la responsable de su no publicación (Cook y cols., 1993; Dickersin y cols., 1994; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

### **9.3. Selección de los estudios localizados**

Finalizando la localización de los estudios de investigación, hay que efectuar una lista del total de los estudios encontrados, así como cuáles son los que se incluirán y los que se excluirán (Oxman, 1994; Peralta, 1994).

Es probable que todos nosotros estemos influenciados y con tendencia para enfocar las cosas hacia lo que nos interesa ver (Knipschild 1994). Por lo tanto, se han de establecer los criterios de inclusión sin conocer los resultados de los distintos estudios.

Los criterios de inclusión y exclusión deben determinar las siguientes características de los estudios que serán combinados:

a. Tipo de diseño

En la combinación de ensayos clínicos es habitual que la selección se centre sólo en los aleatorizados (mayor control de errores).

Al principio el uso del meta-análisis no ha sido recomendado de manera rutinaria para la valoración global de un hecho o una asociación (Woolf y cols., 1990), por lo tanto no incluye los estudios observacionales. Sin embargo, muchos investigadores han defendido, realizado y publicado meta-análisis basados en estudios observacionales debido a la necesidad de investigar la epidemiología de muchas enfermedades (Kass, 1981; Greenland, 1987; General accounting office, 1992; Cross

design síntesis, 1992). Este es el caso del meta-análisis de Longnecker y cols. (1988) sobre consumo de alcohol y riesgo de cáncer de mama.

b. Idioma

Fundamentalmente, no es impropio publicar en distintos idiomas y una revisión sistemática debería incluir los trabajos publicados en todos los idiomas (Knipschild, 1994).

Es muy frecuente restringir el idioma, ya que resulta imposible que un grupo de investigadores los domine todos. Es muy discutible la validez externa de un meta-análisis sobre asociaciones de causalidad basadas sólo en bibliografía Inglesa. Puede haber sesgo si sólo incluyen publicaciones en inglés. Además, se ha comprobado que los ensayos clínicos en inglés contienen más resultados estadísticamente significativos que los publicados en otras lenguas (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

c. Años considerados

La revisión sistemática debería incluir todos los estudios sobre el tema estudiado, sin embargo algunos investigadores prefirieron incluir solamente los estudios más recientes argumentado la mejora de calidad de dichos estudios.

Es preferible incluir todos los estudios sin restricción del año de publicación y evaluar la calidad de los estudios en el meta-análisis cualitativa (Clarke y Oxman, 2001).

d. Características de la exposición y del efecto.

Los objetivos de cada revisión sistemática han de precisar las características de la exposición y del efecto que desean (Peralta, 1994). Estas características se evalúan en el meta-análisis cualitativo.

#### **9. 4. Meta-análisis cualitativo**

En medicina, contrariamente a otros campos de investigación, las variables de interés tales como los métodos, problemas de salud, poblaciones diana y factores etiológicos son considerablemente diversos y heterogéneos. En tales situaciones, debe hacerse una valoración adecuada de la calidad de los estudios originales antes de realizar un meta-análisis cuantitativo.

Los objetivos de dicho meta-análisis cualitativo son:

1. Determinar la prevalencia, homogeneidad y distribución de los atributos cualitativos.
2. Expandir el conocimiento de los datos insuficientes o imperfectos.
3. Evaluar e interpretar “los factores de rango”, valores extremos, es decir; observaciones fuera del rango habitual (Jenicek y Feinstein, 1996).

Al principio los estudios que se eligieron para el análisis cualitativo deben cumplir con los criterios de inclusión del protocolo y pasar a la evaluación de la calidad de sus atributos, donde se inicia el proceso de la extracción de datos.

En la extracción de los datos relevantes, dos o más revisores deben llevar a cabo el proceso (según el número de artículos originales) para evaluar la concordancia que hay entre ellos en la extracción de las informaciones cuantitativas.

De preferencia, los artículos originales han de entregarse sin nombre de los autores, lugar de origen, revista ni resultados, para evitar sesgos en juicio de parte de los revisores. Se tienen que desarrollar formas especiales de vaciamiento de datos donde se almacenará la información (como nombre del autor, año de publicación, idioma de publicación, tipo de estudio, tamaño de la muestra por tratamiento) (Peralta, 1994; Clarke y Oxman, 2001; Hopayian, 2001).

Posteriormente hay que elegir un método de evaluación de la calidad de los estudios. La evaluación de la calidad de cada estudio debe ser uniforme, sistemática y completa;

en este paso, tienen que identificarse los estudios aceptables y darles la puntuación correspondiente en relación con su calidad. Los estudios ya evaluados pueden estratificarse de acuerdo con su calidad; asimismo, han de descartarse aquellos que son inaceptables por su metodología inadecuada para la combinación. Los estudios aceptados pueden pasar entonces al meta-análisis cuantitativo (Peralta, 1994).

En muchos casos puede no resultar suficiente la mera enumeración de la presencia o ausencia de los atributos de cada estudio. Se debe dar una dimensión apropiada a estos hechos cuando ello sea necesario. La puntuación de calidad de los estudios tiene un interés especial al respecto. Los resultados de un estudio pueden ponderarse si existe una relación preestablecida entre estos resultados y la calidad del estudio. Todo cuestionario puede cuantificarse en un índice creciente de calidad: entre 0 y 1 (Jenicek y Feinstein, 1996).

La incorporación de la calidad como criterio de ponderación podría parecer lógico, al dar un mayor peso a las investigaciones más correctas. No es raro que se encuentre una relación entre la calidad y la magnitud del efecto (riesgo relativo o odds ratio) medida a través de la existencia del sesgo de publicación.

Los estudios de gran tamaño de muestra suelen ser mejores y obtienen estimaciones más próximas al valor nulo que las investigaciones pequeñas, que suelen tener una tendencia a publicarse cuando encuentran resultados llamativos, dado que necesitan una mayor magnitud de efecto para que se alcance significación estadística.

Sin embargo no hay que olvidar que el tamaño del estudio es un condicionalmente de la magnitud del efecto (y de su precisión) y además de la calidad, la ponderación adicional por la calidad podría suponer una inflación del peso de ciertas investigaciones (Senn, 1997; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

### **9. 5. Meta-análisis cuantitativo:**

El meta-análisis cuantitativo se refiere básicamente al aspecto numérico de combinación de los datos que antes han sido extraídos por los revisores. Debe elegirse el

método matemático que se utilizará para evaluar el tamaño del efecto y han de realizarse las pruebas de homogeneidad y sensibilidad (Peralta, 1994; Clarke y Oxman, 2001).

### 9. 5. 1. Métodos estadísticos empleados para la combinación de resultados

Un obstáculo a la hora de calcular el efecto son las limitaciones en los datos publicados, por lo tanto se adapta el método matemático según los resultados disponibles, no a la precisión de este método (Dickersin y cols. 1992).

Sea cual sea el procedimiento que se aplique, cada estudio proporcionará el mismo parámetro, que luego se combinarán utilizando un criterio de ponderación:

$$\theta = [ \sum p_i \theta_i ] / \sum p_i$$

Donde:

$p_i$  el peso de cada estudio.

$\theta_i$  el parámetro elegido para cada investigación.

El método más frecuente que se utiliza es de *Mantel-Haenzel*. Este método se recomienda para los estudios experimentales, sin embargo sirve para los otros estudios epidemiológicos mientras estos ofrecen datos crudos (Fleiss, 1993; Jenicek y Feinstein, 1996; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Principalmente este método se base en el modelo de la tabla 2x2:

Exposición	Enfermedad o su cambio		Total
	Presente	Ausente	
Presente	A	B	a + b
Ausente	C	D	c + d
Total	a + c	b + d	N



La estimación global ( $RR_{MH}$ ) se estima ponderando la razón de riesgo (RR) de cada estudio por el coeficiente  $c_i b_i / n_i$

$$RR_{MH} = \sum [ (c_i b_i / n_i) (a_i d_i / b_i c_i) ] / \sum (c_i b_i / n_i)$$

La varianza de la razón del riesgo (Var RR) se calcula según la siguiente formula:

$$Var RR = RR_i [ 1/a + 1/b + 1/c + 1/d ]$$

El intervalo de confianza se estima de manera convencional:

$$RR_{MH} \times EXP [ \pm 1,96 \sqrt{Var RR (Ln RR_{MH})} ]$$

Existen otros métodos para calcular el efecto del conjunto de estudios según las medidas de efectos y los datos disponibles. Estos métodos también se basan en las mismas formulas del *Mantel-Haenzel*:

a. Método del inverso de varianza

Este método es usado como criterio de ponderación en el cálculo de parámetro resumen en inverso de la varianza. Las ecuaciones se basan en la odds ratio, pero el criterio es el mismo que para el riesgo relativo.

Este método se aplica para combinar resultados basados en análisis multivariante con odds ratios ajustadas por otros factores de confusión. Dado que la odds ratio no sigue una distribución lineal, se utilizará la transformación logarítmica. El peso de cada odds ratio será dado en función del inverso de su varianza.

$$Ln OR_p = \sum 1 / V (Ln OR_i) \times Ln OR_i / \sum 1 / V (Ln OR_i)$$

Donde:

$OR_p$  la odds ratio ponderada.

$V$  la varianza.

Para calcularlo será necesario realizar la transformación antilogarítmica. Cada estudio, por lo tanto, debe proporcionar una odds ratio y su varianza.

(Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001)

#### b. Riesgo atribuible del conjunto de estudios

Este método fue desarrollado por DerSimonian y Laird (1986), y se basó en el trabajo de Cochran (1954).

Una vez se ha determinado el riesgo atribuible, es decir, la diferencia de riesgo de cada estudio, la diferencia de riesgo global (media de todos los estudios),  $DR_p$ , se calcula por la fórmula:

$$DR_p = \sum w_i DR_i / \sum w_i$$

Donde:

$W_i = s_i^{-2}$ , es decir, los pesos son el inverso de las varianzas individuales de cada estudio.

$DR_i$  diferencias de riesgo (riesgo atribuible) de cada estudio para ser sumadas. (Jenicek y Feinstein, 1996)

Finalizando el proceso de combinar los resultados se debe determinar si los resultados de los estudios a integrar son homogéneos entre sí, de acuerdo con una distribución de Chi cuadrado.

Si la prueba de Chi cuadrado de heterogeneidad cumple esta condición, se puede asumir que el efecto producido por la exposición, sea constante entre los estudios (modelos de efectos fijos) o, por el contrario, tenga una distribución al azar a lo largo de los distintos estudios (modelos de efectos aleatorios) (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Los modelos de efectos aleatorios tienen en cuenta las variaciones entre los estudios, y aplican la fórmula respectiva desarrollada por DerSimonian y Laird (1986).

La única diferencia entre esta fórmula y la de efectos fijos es que en el peso de cada estudio se considera el valor del Chi cuadrado en función de la heterogeneidad entre los estudios (Fleiss, 1993; Senn, 1997).

La ventaja que tiene el uso de modelos de efectos aleatorios es que amplían el intervalo de confianza del 95% alrededor de la estimación global, especialmente cuando hay heterogeneidad (Dickersin y cols., 1992).

### **9. 5. 2. Metodología empleada para tratar el problema de la heterogeneidad**

La síntesis de estudios realizados en diferentes lugares, tiempos y poblaciones, y con diferentes diseños produce con frecuencia resultados estadísticamente diferentes entre sí. Esta heterogeneidad no se puede ignorar y todo meta-análisis tiene que realizar un análisis de heterogeneidad.

Un inconveniente grave del análisis de la heterogeneidad es que la mayoría de las pruebas estadísticas adecuadas pueden demostrar que no hay heterogeneidad, pero no quiere decir que los estudios que se combinan sean homogéneos.

Es posible que todos y cada uno de los resultados de los estudios individuales es cierto, no esta sesgado, y existe una notable heterogeneidad. En esta situación, el cálculo de un parámetro resumen de los diferentes estudios no aporta nada, más bien todo lo contrario confunde al conocimiento científico de la asociación. Por lo cual sería mas acertado investigar cuales son las razones que producen estos resultados contradictorios.

Existen varios métodos para identificar las posibles razones de la heterogeneidad de los resultados de diferentes estudios, como por ejemplo:

1. Análisis estratificado:

Se repite el meta-análisis en cada uno de los estratos y, si desaparece la heterogeneidad, es razonable pensar que esa variable es un determinante. El inconveniente que presenta esta estrategia es que puede resultar poco eficiente si el número de estratos es importante y el total de estudios es pequeño.

## 2. Metarregresión:

Suele ser más eficiente que el análisis estratificado y el empleo de la regresión lineal múltiple. En la regresión se utiliza como variable dependiente la magnitud de efecto, que se valora con una o varias variables independientes:  $InRR = \alpha + \sum \beta_i x_i$ .

Las técnicas de metarregresión trabajan con datos agregados y por lo tanto, están sometidos a los problemas del sesgo de agregación o falacia ecológica.

## 3. Análisis de sensibilidad:

Puede hacerse de varias maneras, con un cambio en los criterios de inclusión de los estudios que se combinan (generalmente características metodológicas) o utilizando criterios de corrección de errores ) (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Por ejemplo, se quiere saber cuanto cambian los resultados, si: 1º) se utilizan estudios aleatorizados con no aleatorizados o 2º) únicamente se incluyen estudios aleatorizados. En este ejemplo se realizaría un reanálisis, utilizando primero sólo los datos de los estudios aleatorizados; después se efectuaría un análisis donde se incluyen también datos de los estudios no aleatorizados. En la comparación de estos dos análisis se puede mostrar que el tipo de estudio no tiene mucho efecto en los resultados; en este caso, es posible que el criterio de inclusión no tenga mucha relevancia o, por el contrario, quizás el tipo de estudio sí constituya un factor determinante en las conclusiones del análisis (Peralta, 1994).

## **9. 6. Resultados y conclusiones:**

El paso final del estudio es la interpretación y elaboración de los resultados de la investigación con la formulación de las conclusiones pertinentes (Peralta, 1994).

### **III. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

## 1. INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno del movimiento que afecta a diversas partes del cuerpo. Dicha enfermedad debe su nombre a James Parkinson, un médico londinense que fue el primero en reconocer las características principales de este trastorno en 1817 (Vargas y cols., 1991; Langston, 1998). El Parkinson recibe también el nombre de parálisis agitante y el término enfermedad de Parkinson se reserva para la verdadera parálisis agitante de causa desconocida (Vargas y cols., 1991).

Hasta el momento y a pesar de que EP fue identificada desde casi doscientos años, su etiología exacta no se ha esclarecido (Hellenbrand y cols., 1997; Langston, 1998; Taylor y cols., 1999; Preux y col., 2000).

Según los estudios histopatológicos, el punto central en EP es la pérdida neuronal, lo que determina una alteración profunda en los neurotransmisores (Vargas y cols., 1991; Beal y cols., 1994). Las alteraciones se observan con mayor regularidad en los agregados de neuronas que contienen melanina en el tronco encefálico (sustancia negra, locus coeruleus), en donde se observan gliosis reactiva con más intensidad en la sustancia negra, junto con la presencia de inclusiones intracitoplásmicas eosinófilas de carácter distintivo (Cuerpos de Lewy) (Beal y cols., 1994).

Los estudios bioquímicos demuestran una disminución en el nivel de dopamina en el núcleo Caudado y en el Putamen, subrayando el hecho de que EP puede ser considerada como un ejemplo de enfermedad del sistema neuronal con afectación primordial del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Shahi y Mochhala, 1991; Vargas y cols., 1991; Beal y cols., 1994; Jiménez-Jiménez y cols., 1998).

En condiciones fisiológicas, la dopamina se oxida por la monoamino-oxidasa (MAO). Por cada mol de dopamina que es oxidado por MAO se genera un mol de peróxido de hidrógeno y posiblemente otros radicales libres. Dichos radicales libres podrían dañar las neuronas, por lo cual se encuentran en equilibrio con los mecanismos defensivos contra las

reacciones oxidativas (Riederer cols., 1989; Glassman y Koob, 1996; Jiménez-Jiménez y cols., 1996).

Los mecanismos protectores podrían ser las enzimas superóxido-dismutasa y la glutatión-peroxidasa (Vargas y cols., 1991; Glassman y Koob, 1996).

En EP se ha sugerido la existencia de ‘estrés oxidativo’ en la sustancia negra. Dicho estrés sería la consecuencia de un exceso de producción de sustancias prooxidantes, de un déficit de mecanismos de defensa contra la oxidación, o de ambos factores (Jiménez-Jiménez y cols., 1996; Jiménez-Jiménez y cols., 1998; Molina-Arjona y cols., 1999).

Mientras las principales hipótesis sobre la etiología de dicha enfermedad neurodegenerativa apuntan hacia una producción excesiva de radicales libres y una afectación de las mitocondrias, otras hipótesis apuntan hacia una oxidación de proteínas, así como al descubrimiento de los tipos de aminoácidos implicados en dicho mecanismo y la descripción de algunas de las proteínas que se acumulan (Beal y cols., 1994; Glassman y Koob, 1996; Jiménez-Jiménez y cols., 1998).

Una nueva teoría acusa la aparición de dicha enfermedad a una serie de toxinas, y varios compuestos endógenos: unos que actúan como toxinas específicas del sistema dopaminérgico y otros que funcionan como protectores de la acción tóxica de los anteriores durante el proceso de envejecimiento. Se ha demostrado que hay una fuerte disminución proporcional de los compuestos endógenos que actúan como protectores de las toxinas endógenas, mientras que éstas aumentan. Asimismo se ha descrito el mecanismo de protección de dichos compuestos (Cuende y Baylín, 1998).

Recientemente, Jiménez-Jiménez y cols. (1998) atribuyeron EP a un aumento de marcadores de peroxidación lipídica, una disminución de concentración de glutatión y un aumento de concentración de hierro total y de ión  $Fe^{3+}$  en sustancia negra.

De todas formas lo que es cierto que los síntomas de EP se producen por la degeneración de las células de ganglios basales, que desempeña un papel crucial en el

control del movimiento voluntario. En la sustancia negra (locus niger) de los ganglios, existen las células que producen y almacenan la dopamina. En pacientes con EP, dichas células productoras de dopamina se degeneran y el sistema de comunicación interna se ve interrumpido. Sin embargo, el cerebro posee una extraordinaria capacidad compensatoria y los síntomas de EP sólo se ponen de manifiesto una vez destruidos el 80 por ciento de los nervios que contienen dopamina (Roche España, 2000).

## 2. FRECUENCIA

La enfermedad de Parkinson ha sido sistemáticamente descrita en cada uno de los estudios poblacionales realizados con suficiente potencia para el hallazgo de enfermedades neurológicas frecuentes (Sevillano-García y cols., 1999). Dicha enfermedad representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente detrás de la enfermedad de Alzheimer y el cuarto trastorno neurológico más común (Preux y col., 2000).

Tabla 1. Número de afectados por enfermedades neurológicas crónicas y progresivas en España.

Enfermedades	Número de afectados
Enfermedad de Alzheimer	400.000
Enfermedad de Parkinson	70.00
Esclerosis Múltiple	25.000
Enfermedades Neuromusculares	30.000

Fuente: Sociedad Española de Neurología.

(Diario Medico, 2001)

En 1990 se estimó que 4 millones de personas estaban afectadas por EP. El número creciente de personas de edad avanzada que se está registrando en la población producirá inevitablemente un aumento en el número de casos de EP en el futuro (Roche España, 2000).



### 3. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por un comienzo clínico habitualmente insidioso y su diagnóstico sólo está basado en el examen neurológico. Por lo tanto, se implica la existencia de un retraso del diagnóstico que a veces es considerable. Según datos de diversas series, se citan duraciones medias de un periodo de retraso, aproximadamente de tres años en la década de los 70 a un año en épocas recientes (Sevillano-García y cols., 1999; Chechoway y Nelson, 1999).

Los estudios de prevalencia, que deben basarse en diagnósticos realizados o revisados por especialistas, son de dos grandes tipos: aquellos cuya base radica en el diagnóstico existente de EP por el sistema sanitario y aquellos que, utilizando instrumentos de rastreo o prospección, son capaces de añadir en los recuentos los casos detectados previamente a su diagnóstico; tradicionalmente, denominados estudios puerta a puerta. Una revisión de las prevalencias descritas en los mismos sugiere que las cifras son similares, a excepción de las correspondientes a bajas o medias-bajas consignado en prevalencias de poblaciones urbanas de China (Li y cols., 1985; Zhang y Roman, 1993; Sevillano-García y cols., 1999).

La posibilidad de que exista una gran variación entre la prevalencia observada y la prevalencia real de EP en un estudio poblacional de tipo “puerta a puerta” debe ser mínima debido a que dicha metodología es considerada como probablemente la mejor para determinar la frecuencia de EP (Li y cols., 1985; Benito-León y cols., 1998<sup>a</sup>; Giroud-Benitez y cols., 2000).

De cualquier manera, la comparación de los resultados de diferentes estudios resulta dificultosa pues, aunque hoy día muchos estudios utilizan la metodología “puerta a puerta”, existen variaciones en el instrumento utilizado para identificar EP (criterios diagnósticos, cuestionario, exploración neurológica), así como en la comparación por edad de las poblaciones estudiadas.

#### 4. PREVALENCIA

Desde el punto de vista epidemiológico, llama la atención observar la gran variabilidad en la prevalencia en diferentes áreas del mundo.

Se han encontrado prevalencias bajas en países asiáticos (China e India) y en países del continente africano (Nigeria). Prevalencias mucho más altas se han hallado en países de Europa, Sudamérica y en los EE.UU (Li y cols., 1985; Zhang y Roman, 1993).

En Europa, el Parkinson afectaría más de un millón de personas, con una prevalencia amplia entre uno y cinco casos por 1.000 habitantes (Cuende y Baylín, 1998). Dicha prevalencia aumenta exponencialmente a partir de 50 años de edad (Preux y col., 2000), y en la población de más de 60 años de edad la prevalencia se cifra en el 1,6 por ciento (Roche España, 2000).

En un reciente estudio en Cuba, a pesar de emplear una metodología similar a la metodología empleada en otros países europeo, se encontró una prevalencia de 135 por cada 100.000 habitantes mayores de 15 años de edad; prevalencia mas baja comparada con la hallada en las poblaciones de estos países (Giroud-Benitez y cols., 2000).

Las explicaciones de dichas variaciones geográficas de prevalencia son deficientes, y sólo se han referido datos que sugieran la existencia de las mismas (Benito-León y cols., 1998<sup>a</sup>; Sevillano-García y cols., 1999).

Es posible que estas diferencias podrían deberse a diferentes factores, genéticos o ambientales, o en la hipótesis actual a ambos (Langston, 1998; Chechoway y Nelson, 1999).

El grupo EUROPARKINSON estimó la prevalencia del Parkinson en Europa agrupando los resultados de cinco estudios de prevalencia en cuatro países Europeos (Francia, Italia, Holanda y España).

Las características de dichos estudios se ven en la tabla siguiente.

Tabla 2. Características de las poblaciones de cinco estudios europeos.

Población	Localización geográfica	Urbano o rural	Tamaño de la población de estudio	Tasa de respuesta	Edad en años	Tipo de muestra	Años de estudio
Francia (Gironde)	Región de Gironde	Urbano y rural	3.149	71%	65+	Muestra aleatoria estratificada	1988- 1989
Italia (8 centros)	8 provincias de Italia	Urbano y rural	4.510	80%	65+	Muestra aleatoria estratificada	1992- 1994
Holanda (Róterdam)	Cuidad de Róterdam, barrio de Ommoord	Urbano	6.969	68%	55+	Enumeración completa	1990- 1993
España (Girona)	Grupo de pueblos en la provincia de Girona	Rural	1.450	84%	70+	Enumeración completa	1990- 1991
España (Pamplona)	Cuidad de Pamplona	Urbano	1.127	82%	70+	Muestra aleatoria estratificada	1991

(de Rijk y cols., 1997)

En España, se estima que esta patología neurodegenerativa afecta a más de 80.000 españoles (Obeso, 1998).

En el área de Navarra, la prevalencia de EP, basada en las ventas de levodopa y otros antiparkinsonianos, se sitúa en el 1,001:100 para mayores de 65 años (Artazcoz-Sanz y cols., 1995)

Los resultados de diferentes estudios de prevalencias de EP en estudios españoles, y puerta a puerta europeos agrupados, se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Prevalencias de enfermedades de Parkinson en estudios españoles y puerta a puerta europeos agrupados.

Lugar	Tipo de estudio e instrumento usado	Referencia temporal	Edad	Población	Casos EP	Prevalencia cruda (x10 <sup>3</sup> )
Vejer de la Frontera	PP, C y E	1988	Todos	1.158	18	15,54
Pamplona	PP, C y E	1991	>=70	127	29	25,73
Girona	PP, C y E	1990-1991	>=70	1.435	41	28,57
Bajo Aragón	RDP	1992	>=50	25.052	134	5,34
Cantalejo	PP, C y E	1994	>=40	1.579	21	13,30
Europeos agrupados *	PP, C y E	1988-1994	>=65	19.025	313	16,45

PP: puerta a puerta; C: cuestionario; E: examen o maniobras; RDP: registro diagnóstico preexistente.

\* Estudios realizados en tres municipales de Sicilia, ocho poblaciones italianas, Róterdam (Países Bajos) y Gironde (Francia). (Sevillano-García y cols., 1999)

## **5. INCIDENCIA**

La incidencia del Parkinson es extremadamente difícil de medir con precisión, debido al comienzo insidioso y al difícil diagnóstico (Sevillano-García y cols., 1999).

La incidencia anual de la enfermedad de Parkinson, según Cuende y Baylín (1998), es aproximadamente de 20 casos por 100.000 habitantes (Cuende y Baylín, 1998).

La tasa de incidencia anual escrita por Rajput y cols. (1984) en Rochester, Minnesota (EE.UU) basada en los registros médicos de 10 años fue de 20,5 por 100.000 habitantes (Rajput y cols., 1984).

Durante el período 1994-1995 en Navarra, se determinó la incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática a través del registro de todos los casos remitidos por los neurólogos, diagnosticados de enfermedad de Parkinson y procesos relacionados en el período de estudio. La tasa de incidencia ajustada por edad de enfermedad de Parkinson idiopática fue de 7,36 por 100.000 habitantes, siendo en los varones de 10,06 y en las mujeres de 4,92.

Al contrario de otros estudios, dicha incidencia manifiesta un mayor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson idiopática en los varones que en las mujeres. Además se observó precocidad en la edad de inicio de la enfermedad en los varones (Viñes y cols., 1999).

## **6. DIAGNÓSTICO**

El reto relativo al diagnóstico con el que se enfrentan los médicos se ve subrayado por los estudios que demuestran que sólo las tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad de Parkinson clínica presentan el cuadro patológico típico (Benito-León y cols., 1998<sup>a</sup>; Roche España, 2000).

En la mayoría de los casos los síntomas de EP tienden a aparecer gradualmente a lo largo de varios años, al final de la vida adulta. Al principio, los pacientes pueden experimentar una pérdida de destreza o bien una lentitud de movimientos. En ocasiones, atribuyen estos síntomas a la existencia de artritis o simplemente a la edad avanzada. Sin embargo, los pacientes que padecen EP, con el tiempo, sufren trastornos del equilibrio o no pueden realizar movimientos tan simples como levantarse de una silla o de la cama. Es normalmente en esta fase cuando acuden al médico (Beal y cols., 1994; Roche España, 2000).

Debido a que no existe una prueba de diagnóstico definitiva en EP el diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, y puesto que estos síntomas son comunes a otras enfermedades, EP suele diagnosticarse equivocadamente.

La levodopa, la forma de terapia de mayor aceptación, puede utilizarse a modo de ayuda en el diagnóstico. Si los síntomas responden a la levodopa, el paciente probablemente padece EP. De lo contrario, se deberá considerar un diagnóstico alternativo (Benito-León y cols., 1998<sup>a</sup>; Roche España, 2000).

En la autopsia realizada de los pacientes con EP, la destrucción de la substancia negra es evidente, ya que aparece mucho más pálida de lo normal. El examen microscópico revela asimismo la existencia de anomalías, conocidas como cuerpos de inclusión de Lewy (cuerpos redondos que se hallan en las vacuolas citoplasmáticas de algunas de las neuronas). Sin embargo, también se ha demostrado que una elevada proporción de la población sana (del 5 al 6 por ciento de personas mayores de 40 años y el 10 por ciento de personas de más de 80 años) presenta cuerpos de inclusión de Lewy en el estudio postmortem (Beal y cols., 1994; Roche España, 2000).

## **7. CRITERIO DE DIAGNÓSTICO**

Hasta ahora EP no tiene criterios de diagnóstico unánimemente aceptados ni un marcador biológico de diagnóstico (Benito-León y cols., 1998<sup>a</sup>).

El criterio de diagnóstico de la Sociedad del Banco de Cerebros del Reino Unido no considera las formas avanzadas de la enfermedad, ni los síntomas subclínicos en controles que podrían desarrollar la enfermedad en el futuro. Sin embargo, dicha clasificación es aceptada y usada a nivel internacional.

Puede que no se manifiesten la totalidad de síntomas de EP en todos y cada uno de los sujetos, pero se consideran signos clásicos de esta enfermedad:

1. El temblor en reposo (en algunas personas).
2. La rigidez muscular.
3. La dificultad para iniciar los movimientos.
4. Bradicinesia: lentitud de movimientos

(Hughes y cols, 1992; Beal y cols., 1994; Pruex y cols., 2000).

A menudo, la amplitud de los movimientos también se ve dificultada en estos pacientes, ya que disminuye y como consecuencia, la escritura empequeñece (micrografía). Asimismo, es posible que desarrollen una serie de síntomas adicionales, entre los que se incluyen:

1. "Rodamiento de la píldora"(movimientos de los pulgares y los dedos de las manos).
2. Postura distónica en flexión.
3. Alteración de la marcha (caminar arrastrando los pies), con reducción de los movimientos de balanceo de los brazos.
4. Trastornos del equilibrio (las caídas son frecuentes entre personas que padecen la enfermedad de Parkinson).
5. Alteración del lenguaje. A menudo se presenta un habla suave.
6. Dificultades para la deglución o disfagia (raras veces).
7. Falta de expresión facial o facies inexpresiva.
8. Disminución del parpadeo.

(Roche España, 2000).

## **8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Los cuadros clínicos que, en conjunto, recuerdan a la enfermedad de Parkinson reciben el nombre colectivo de síndromes Parkinsonianos o Parkinsonismo.

Aunque el nombre incluye las variedades postencefálica, traumática y farmacológica, el parkinsonismo idiopático es el parkinsonismo más frecuente que se observa en la clínica (Jankovic, 1989).

La enfermedad de Parkinson idiopática o el parkinsonismo en general se caracteriza fundamentalmente por rigidez, temblor y akinaesia. Estas características pueden ser muy confundibles con otras enfermedades neurológicas con trastornos parecidos a los de Parkinson. El diagnóstico diferencial en este caso requiere las habilidades de un neurólogo especialista en los trastornos de movimiento (Shahi y Moochhala, 1991). Así que, la clasificación incorrecta es muy probable en muchos estudios, sobre todo en los estudios basados a los registros médicos o de fallecimiento (Morens y cols, 1995). Esto dificulta la tarea de los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad.

En la tabla 4 se resume el diagnóstico diferencial de EP.



Tabla 4. Enfermedades y condiciones asociadas con rasgos parecidos a la enfermedad de Parkinson.

	Referencias
Enfermedad de Alzheimer	Jellinger, 1987
Ataxia cerebelar (hereditaria)	Hoffman y cols., 1971 Rosenberg, 1989
Hemosiderosis cerebral	Moses, 1988
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Roos y cols., 1988
Calcificación familiar de ganglio basal	Moses, 1988
Complejo UAM (Esclerosis Lateral Amiotropica-Parkinsonismo-demencia)	Spencer y col., 1987
Enfermedad de Hallervorden-Spatz	Jankovic y cols., 1985 Rapin, 1989
Enfermedad de Huntington	Shoulson, 1982 Shoulson, 1986
Enfermedad de Joseph	Rosenberg, 1989
Hidrocefalia tensión normal	Moses, 1988
Atrofia olivopontocerebelar	Geary y cols., 1956 Rosenberg, 1989
Parálisis supranuclear progresiva	Steele y cols., 1964 Klawans y Ringle, 1971 Duviosin y cols., 1987
Enfermedad de Shy-Drager (Hipotensión postular idopática)	Shy y Grager, 1960 Cote, 1989
Degeneración striatonigral	Adams y cols., 1964
Panencefalitis esclerosis subaguda	Mosskowski y cols., 1961
Enfermedad de Wilson	Wilson, 1912 Menkes, 1989

(Shahi y Moochhala, 1991).

## **9. FACTORES DE RIESGO**

Se ha confirmado que el Parkinson no es una enfermedad única, sino que tiene un carácter multifactorial (Cuende y Baylín, 1998; Taylor y cols., 1999; Preux y cols., 2000).

Como factores de riesgo de EP se reconocen factores intrínsecos incorregibles como los hereditarios, y otros factores extrínsecos y por lo tanto modificables como son; el medio rural, utilización de agua de pozos, exposición a pesticidas, traumatismos craneoencefálicos y el consumo de tabaco (Stern y cols. 1991; Vargas y cols., 1991; Beal y cols., 1994; Morano y cols.1994; Langston 1998; Preux y cols., 2000).

La hipótesis más aceptada hoy día es la ecogenética, llevando asociados los factores genéticos y ambientales (Shahi y Moochhala, 1991; Seidler y cols., 1996; Chechoway y Nelson, 1999). Sin embargo, los principales determinantes de esta enfermedad no parecen ser genéticos sino factores ambientales aún por identificar.

### **9. 1. EDAD**

La enfermedad de Parkinson, que por el momento es incurable y de la que todavía se desconocen sus causas, puede afectar a toda la población, sin distinción de edad. Contrariamente a lo que la opinión pública cree sobre EP, no se trata de una patología exclusiva de las personas mayores, aunque sí es cierto que la mayoría de los enfermos superan los 60 años de edad (Beal y cols., 1994; Obeso, 1998; Chechoway y Nelson, 1999; Roche España, 2000).

Según los resultados de un reciente estudio poblacional realizado en Cuba, dicha enfermedad crónica neurodegenerativa fue la más frecuente del anciano y con una tendencia ascendente según la edad (Giroud-Benitez y cols., 2000).

La observación de que las tasas de prevalencia de la enfermedad se incrementan con la edad está en concordancia con la hipótesis de Calne y Langston, según la cual dicha

enfermedad es el efecto de una noxa a noxas (ambientales y/o endógenas) que actúan sobre el circuito nigrostriado dopaminérgico, sobre todo cuando éste se encuentre funcionalmente deteriorado debido al envejecimiento (Calne y Langston, 1983).

## **9. 2. SEXO**

Es bien conocido que el riesgo frente a EP no es muy diferente entre hombres y mujeres (Jiménez-Jiménez y cols., 1993). Son muchos los estudios epidemiológicos en los que no se observan diferencias en la prevalencia de la enfermedad según el sexo (Giroud-Benitez y cols, 2000).

Cuende y Baylín opinan que la enfermedad podría afectar más a los varones (Cuende y Baylín, 1998). Más aún, Li y sus colaboradores comunicaron en su estudio una prevalencia en varones de casi tres veces superior a la de las mujeres (Li y cols., 1985).

Sin embargo, los resultados del estudio EUROPARKINSON, llevado a acabo recientemente en varios países europeos, coinciden con otros estudios previos en no haber encontrado diferencias de prevalencia de la enfermedad según el sexo (de Rijk, 1997).

Estos resultados contradictorios entre los diferentes estudios podrían deberse a posibles diferencias en la supervivencia, a un distinto nivel de accesibilidad al sistema de salud o a diferencias en la composición por sexos de las poblaciones estudiadas.

Para que la diferencia de prevalencia entre generos quede confirmada deben realizarse estudios prospectivos de incidencia.

### 9. 3. GENÉTICA

A finales del siglo diecinueve Charcot, un médico francés, observó una alta frecuencia de antecedentes familiares en personas afectadas por Parkinson. Desde entonces, se surgió la importancia de la posible base genética en dicha enfermedad (Langston, 1998).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia del Parkinson es mucho mayor en Europa y Norteamérica que en Asia y África; además la mortalidad hallada por la enfermedad aparece en menor grado en sujetos de raza negra que blanca (Benito-León y cols., 1998<sup>b</sup>).

La deducción principal de todos estos estudios que los factores genéticos deberían ser muy distintos entre diferentes grupos poblacionales, dado que estos grupos ni comparten la misma carga ni han experimentado las mismas mutaciones genéticas (Li y cols., 1985; Zhang y Roman, 1993; Cuende y Baylín, 1998).

Estudios epidemiológicos analíticos han confirmado la observación inicial de Charcot y han identificado la presencia de antecedentes familiares de Parkinson como uno de los factores de riesgo a tener en cuenta (Preux y cols., 2000).

En la siguiente tabla se resumen los resultados de diferentes estudios epidemiológicos analíticos que han evaluado la asociación entre EP y los antecedentes familiares positivos.

Tabla 5. La asociación entre la enfermedad de Parkinson y los antecedentes familiares positivos en estudios epidemiológicos seleccionados.

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Pruex y cols.	2000	Casos y controles	9,3	2,6 – 32,6
Taylor y cols.	1999	Casos y controles	6,08	2,35 – 15,69
de Rijk y cols.	1996	Cohorte	2,5	0,9 – 7,3
De Michele y cols.	1996	Casos y controles	14,6	7,2 – 29,6
Seidler y cols.	1996	Casos y controles	12,6	4,4 – 36,1
Breteler y cols.	1995	Casos y controles	2,9	1,4 – 6,1
Semchuk y cols.	1993	Casos y controles	5,1	2,2 – 11,9

Dichos estudios no llegan a examinar ni revisar la historia clínica de los familiares. Dado que los pacientes intentan encontrar una explicación a su enfermedad, podrían atribuir el temblor esencial en sus familiares al Parkinson (diagnóstico erróneo). Además, debido a sus conocimientos sobre los síntomas de la enfermedad, comparados con los controles, crearía incertidumbre en los resultados de dichos estudios epidemiológicos.

En vista de lo cual, los resultados de estos estudios con respecto a los antecedentes familiares no se pueden considerar datos concluyentes.

En un gran estudio reciente con 772 pacientes vivos y fallecidos en los que el Parkinson había sido diagnosticado en el transcurso de los últimos 50 años en Islandia, los

autores utilizaron una amplia base de datos informatizados que contenía información genealógica de 610.920 islandeses correspondiente a los últimos 11 siglos.

Los pacientes con EP estaban más relacionados entre sí en una media significativamente superior, que los individuos de los grupos controles idénticos. Esta relación se extendió mas allá de la familia nuclear.

Se concluyó por tanto, que la enfermedad de Parkinson tiene un componente genético así como un componente ambiental, que también afectaba a los pacientes (Sveinbjornsdottir y cols., 2000).

Los resultados de los principales estudios publicados sobre EP en gemelos descartan el papel de la genética. Muestran una concordancia del 6,1 % en gemelos monocigóticos, y del 4,6 % en gemelos dicigóticos. Dicha baja concordancia, a pesar de que los hermanos gemelos normalmente comparten una exposición ambiental similar durante sus primeros veinte años de vida, sugiere que los principales determinantes de esta enfermedad son factores ambientales y no genéticos (Ward y cols., 1983; Marsden, 1987; Úbeda-Arévalo, 1997).

En el reciente estudio de Giroud-Benitez y cols. (2000) se observó muy baja frecuencia en la historia familiar de los afectados y no se encontró ningún sujeto joven con la enfermedad. Dicho estudio poblacional de tipo “puerta a puerta” aportó que solo el 12,5 % de los sujetos con diagnóstico de EP, presentaban una historia familiar positiva, sin observar patrón de herencia alguno.

Giroud-Benitez y sus colaboradores explican sus resultados debido a la metodología más estricta en la identificación dlos antecedentes familiares de los pacientes.

Langston (1998) afirmó en su revisión, apoyado con resultados epidemiológicos y genéticos, una agrupación de EP en ciertas familias y grupos étnicos. Sin embargo, añade que es necesaria la participación de factores ambientales para activar los genes involucrados en EP, tales como el medio rural y el estilo de vida para desarrollar esta enfermedad (Langston, 1998).

Hasta el momento y a pesar de los avances en el campo de la genética, no se ha identificado ningún gen que podría ser el responsable en la enfermedad de Parkinson idiopática, ni la herencia genética como factor de riesgo para padecer dicha enfermedad (Úbeda-Arévalo, 1997; Benito-León y cols., 1998<sup>b</sup>; Langston, 1998).

Por lo tanto, la enfermedad de Parkinson idiopática no debería ser una enfermedad con una importante base hereditaria, sino que los factores ambientales son los que resultan más importantes en su génesis (Langston, 1998; Chechoway y Nelson, 1999).

#### **9. 4. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS**

Los traumatismos craneoencefálicos, como observó James Parkinson, podrían ser una de las causas del Parkinsonismo, además podrían empeorar la gravedad de dicha enfermedad en pacientes con el diagnóstico establecido. Por lo tanto, apoya la relación entre los traumatismos craneoencefálicos y su etiología (Langston, 1998).

A pesar de que muchos estudios epidemiológicos han identificado una asociación positiva, el tema sigue sin aclararse. Los resultados de diferentes estudios epidemiológicos al respecto a dicha asociación se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Las asociaciones entre posibles traumatismos craneoencefálicos y la enfermedad de Parkinson en estudios epidemiológicos seleccionados.

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado (intervalo de confianza del 95%)
Taylor y cols.	1999	casos y controles	6,23 (2,58 - 15,07)
Werneck y Alvarenga	1999	casos y controles	1,55 (0,67 - 3,62)
McCann y cols.	1998	casos y controles	1,10 (0,70 - 1,90)
De Michele y cols.	1996	casos y controles	2.30 (1.00 - 5.60)
Seidler y cols.	1996	Casos y controles	1.30 (0.80 - 2.00)
de Rijk y cols.	1996	Cohorte	0.70 (0.30 - 1.70)
Semchuk y cols.	1993	Casos y controles	4,00 (1,90 - 8.30)
Williams y cols.	1991	Cohorte	0,90 (0,40 - 1,90)
Factor y cols.	1991	Casos y controles	2,30 (1,00 - 4,90)
Stern y cols.	1991	casos y controles	2,90 (1,50 - 5,80)

Preux y cols. en un reciente estudio de casos y controles, no apoyaron dicha asociación. Pero en este estudio no contemplan el riesgo estimado (Pruex y cols., 2000).

En los estudios de casos y controles vistos anteriormente puedan tener un sesgo sistemático. Los pacientes buscan una explicación para su enfermedad y recuerdan cualquier traumatismo como posible causa de la misma. Esto hace que todos los estudios casos y controles están a favor de considerar el traumatismo como posible causa del Parkinson.

Sin embargo en los estudios de cohorte, como se hace un seguimiento continuado evitan dicho posible sesgo. Dichos estudios prospectivos dejan este factor del traumatismo como menos probable (de Rijk, 1997).

## 9. 5. TOXINAS

El interés renovado por las neurotoxinas en este tema que nos ocupa fue levantado cuando se observó que a través de la inyección intravenosa o posiblemente también la



inhalación del compuesto químico 1-metil-4-fenil 1,2,3,6- tetrahidropiridina (MPTP) se podía causar Parkinson (Langston y cols., 1983<sup>a</sup>; Barbeau y cols., 1985)

Las propiedades neurotóxicas del compuesto MPTP causan un síndrome de parkinsonismo que se parece mucho clínicamente y patológicamente, a la enfermedad de Parkinson (Langston y cols., 1983<sup>b</sup>; Chechoway y Nelson, 1999).

Muchas investigaciones se enfocaron hacia la relación entre EP y la exposición directa o indirecta a los compuestos, potencialmente tóxicos, como MPTP y su metabólico MPP+ contenidos en los pesticidas (Tanner y Langston, 1990).

En la tabla 7 se muestra la posible relación positiva entre EP y el vivir en el medio rural, el consumir agua de pozo o la utilización de pesticidas (factores que reflejan la posible exposición a compuestos neurotóxicos).

Tabla 7. Las asociaciones entre posibles factores tóxicos medioambientales y la enfermedad de Parkinson en estudios de casos y controles seleccionados.

Autores	Año de publicación	Vivir en el medio rural	Utilización de agua de pozo	Exposición a pesticidas
Preux y cols.	2000	1.67 (1.00 - 2.50)	1.21 (0.77 – 1.91)	1.34 (0.83 - 2.15)
Taylor y cols.	1999	1,07 (0,99 - 1,15)	0,93 (0,88 – 0,98)	1,02 (0,90 - 1,17)
Kuopio y cols.	1999	1,45 (0,88 - 2,41)	1,48 (0,44 – 4,95)	1,02 (0,63 - 1,65)
Werneck y Alvarenga	1999	1,00 (0,52 - 1,95)	1,49 (0,74 – 3,01)	2,49 (0,53 - 13,14)
McCann y cols.	1999	1,70 (1,17 - 2,57)	0,60 (0,38 – 0,92)	1,20 (0,80 - 1,50)
Chan cols.	1998	0,92 (0,59 - 1,43)	1,04 (0,70 – 1,54)	0,75 (0,26 - 2,22)
Liou y cols.	1998	2,04 (1,23 - 3,38)	1,07 (0,19 – 5,98)	2,89 (2,28 - 3,66)
Seidler y cols.	1996	1,00 (0,70 - 1,40)	0,80 (0,60 – 1,20)	1,60 (1,10 - 2,40)
Morano y cols.	1994	2.50 (1.36 - 4.61)	2.77 (1.45 – 5.33)	1.73 (0.95 - 3.15)
Semchuk y cols.	1993	0,80 (0,50 - 1,20)	1,10 (0,60 – 2,00)	2,30 (1,30 - 4,00)
Ho y cols.	1989	4,90 (1,40 - 18,2)	---	3,60 (1,00 - 12,9)

\* Odds ratios y sus intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

Una asociación positiva con el uso de los pesticidas también fue informada por Butterfield y cols. (1993) y Hubble y cols. (1993), sin embargo no demostraron ninguna asociación con el vivir en el medio rural o beber agua de pozo.

Algunos otros estudios indicaron una asociación significativa entre la exposición a los factores ambientales industriales (por ejemplo los metales pesados como el hierro, el mercurio y el plomo) y EP (Ngim y Devathanan, 1989; Hertzman y cols., 1994; Jiménez-Jiménez y cols., 1998; Chechoway y Nelson, 1999).

Numerosos estudios han mostrado un aumento de concentraciones de hierro total y de  $\text{Fe}^{3+}$  en la sustancia negra de pacientes parkinsonianos (Jiménez-Jiménez y cols., 1996).

Hasta el momento, no está claro si los efectos de las neurotoxinas medioambientales se potencian por defectos genéticos en los sistemas de toxicación en el cerebro (Langston y Koller, 1991; Calne, 1994; Jiménez-Jiménez y cols., 1998; Langston, 1998; Taylor y cols., 1999). Sin embargo, hay algunas indicaciones que los polimorfismos de los genes de susceptibilidad están involucrados en la etiología del Parkinson (Barbeau y cols., 1985b; Armstrong y cols., 1992; Smith y cols., 1992; DiDonato y cols. 1993).

Como todos los estudios de casos y controles, los estudios al respecto del tema fueron retrospectivos y basados en registros, y por lo tanto los resultados tienen que ser interpretados con cautela. El prejuicio de información puede haber ocurrido, sobre todo cuando existe la noción de que la inhalación de compuestos tóxicos podría causar algún daño al cerebro. Es más, casi exclusivamente las asociaciones se han establecido indirectamente sin medida directa de la verdadera exposición.

En el futuro, las matrices de exposición de trabajo pueden ser una herramienta más objetiva para evaluar la relación entre EP y la exposición precisa, la interacción entre la exposición de las toxinas y los genes de susceptibilidad.

La exposición a estos factores podría investigarse, o podrían seguirse cohortes a los agricultores y a los trabajadores industriales para evaluar si ellos se exponen a un riesgo aumentado, o no, con respecto a la enfermedad de Parkinson.

## **9. 6. ANTIOXIDANTES**

El interés por el posible papel patogénico del estrés oxidativo en EP ha sido especialmente importante en la última década, desde la primera descripción por Dexter sus colaboradores (Dexter y cols., 1987),

El aumento de producción de radicales libres y la insuficiencia del mecanismo defensivo antioxidante podrían tener un papel en la etiología de la enfermedad (Jenner, 1994; Jiménez-Jiménez y cols., 1996).

Indicadores del estrés oxidativo se identificaron en muchos estudios neuropatológicos, sugiriendo un aumento de peroxidación lipídica en las células cerebrales dopaminérgicas (Dexter y cols., 1989; Dexter y cols., 1994; Jiménez-Jiménez y cols., 1998).

Se sospecha que la suficiente ingesta de antioxidantes, como en dieta o suplementarios, podría bajar el riesgo de Parkinson o como mínimo decelerar su progreso (Golbe y cols., 1988; Jiménez-Jiménez y cols., 1998; Molina-Arjona y cols., 1999).

Hasta el momento, los estudios que evaluaron la asociación entre la ingesta de los antioxidantes en dieta y EP han dado resultados contradictorios (Golbe y cols., 1988; King y cols., 1992; Jiménez-Jiménez y cols., 1996; Morens y cols., 1996; de Rijk, 1997; Jiménez-Jiménez y cols., 1998; Molina-Arjona y cols., 1999).

Tres estudios de casos y controles basados en casos prevalentes, no identificaron ningún efecto protector (Logroscino y cols., 1996; Hellenbrand y cols., 1996; Molina-Arjona, cols., 1999), sin embargo, posibles sesgos no se pueden excluir.

Un reciente estudio de casos y controles basado en una cohorte de 25 años de seguimiento de 8000 japoneses afincados en EE.UU. identificó una asociación inversa significativa entre el Parkinson y el consumo de vitamina E (Morens y cols., 1996).

En teoría, la vitamina A y C también podrían tener un efecto antioxidante en el cerebro, sin embargo dicho efecto no se ha demostrado en ningún estudio aún (King y cols., 1992; Hellenbrand y cols., 1996; de Rijk, 1997; Molina-Arjona y cols., 1999).

Considerando la evidencia actual existente, la vitamina E sería el único antioxidante que protege contra el desarrollo de Parkinson. No obstante, se precisa la necesidad de más confirmaciones en estudios poblacionales prospectivos.

## **9. 7. TABACO**

Respecto a los factores ambientales el único factor que se ha visto asociado claramente con EP es el consumo de tabaco (Langston, 1998; Cuende y Baylín, 1998; Chechoway y Nelson, 1999).

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos muestran una relación negativa entre el tabaquismo y EP (Dorn, 1959; Hammond, 1966; Nefzger y cols., 1968; Marttila and Rinne, 1980; Bharucha y cols., 1986; Ho y cols., 1989; Butterfield y cols., 1993; Doll y cols., 1994; Seidler y cols., 1996).

Sin embargo, otros estudios no encontraron ninguna relación significativa (Rajput y cols., 1987; Wang y cols., 1993; Mayeux y cols., 1994; Liou y cols., 1997; Tzourio y cols., 1997; Charlett cols., 1998; McCann y cols., 1998; Kuopio y cols., 1999).

De todos estos trabajos sugirieron varias teorías acerca de la asociación entre este factor y la enfermedad. A la clarificación de toda esta controversia sobre si el tabaquismo y el Parkinson están asociados se dedican los siguientes capítulos.

## **10. PRONOSTICO**

### **10. 1. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**

La enfermedad de Parkinson presenta una progresión muy gradual y una evolución prolongada (Beal y cols., 1994). La introducción de la levodopa a finales de los años sesenta, seguida por los recientes avances realizados en la terapia con el fármaco, la cirugía y el tratamiento consistente en la adopción de medidas de apoyo (rehabilitación, estimulación de la psicomotricidad y ejercicios memorísticos) , han dado un giro total a las expectativas de los pacientes con enfermedad de Parkinson (Rajput y cols.,1987; Roche España, 2000; Laitinen, 2001; Ahlskog, 2001).

El paciente con Parkinson evoluciona de forma positiva con el tratamiento sintomático, pero aún hay grandes limitaciones, ya que no es posible curar la patología (Beal y cols., 1994).

El tratamiento moderno retrasa varios años el inicio de la discapacidad grave, mejora la esperanza de vida hasta pasar a ser prácticamente normal y mejora de forma contundente la calidad de vida de los pacientes. Pero a pesar de estos avances, la terapia con el fármaco sólo alivia los síntomas, sin ser capaz de interrumpir la evolución de la enfermedad (Roche España, 2000).

Al desconocerse el causante de la enfermedad, por el momento no se ha encontrado ningún factor extrínseco que podría ser relacionado con el proceso evolutivo de la enfermedad y por lo tanto su cura (Goetz y cols., 1988; Aminoff, 2001).

### **10. 2. DEPRESIÓN**

Se observó entre los enfermos de Parkinson que había un alto porcentaje de ellos con síntomas de depresión. Muchos estudios informaban que la frecuencia de depresión entre

los enfermos llegaba al 45%; cifra muchísimo más alta que la de la población general (Cummings, 1992; Taylor y cols., 1999; Starkstein y cols., 2001).

Diversos estudios atribuyeron el origen de la depresión a la bajada de serotonina en el cerebro de los enfermos de Parkinson (Mayeux, 1990; Cummings, 1992).

Las causas y la naturaleza de la depresión en el Parkinson no están claras. Al principio se consideró como depresión reactiva a la enfermedad, pero dicha explicación no fue aceptada (Mayeux, 1990).

La depresión aparece antes, o justo después, de los síntomas del Parkinson, además es independiente a la gravedad del Parkinson. Por lo tanto se dedujo que la depresión debía ser parte del cuadro clínico del Parkinson (Mayeux y cols., 1981; Santamaria y cols., 1986; Koller, 1992; Taylor y cols., 1999).

### **10. 3. FUNCIÓN COGNITIVA**

Síntomas de deficiencia cognitiva se observaban en los enfermos de Parkinson. A pesar de que la lista de dichas deficiencias es larga y incluye como ejemplos deficiencias visuales, problema de fluidez verbal y deficiencia de función ejecutiva, la demencia encabeza dichos cambios (Koller, 1992; Stern y cols., 1993; Jacobs y cols., 1995)

La demencia aparece con alta frecuencia durante el curso de la enfermedad. Muchos estudios descriptivos informaban estimaciones alrededor del 35% (Beal y cols., 1994). De igual modo los estudios epidemiológicos analíticos demostraron un riesgo de demencia entre 2 y 3 veces en enfermos de Parkinson que los controles (Aarsland y cols., 2001).

Tison y cols. (1995), en su estudio analítico basado en individuos institucionalizados y en ambulatorios informaron de un riesgo 5 veces mayor al respecto.

Sin embargo y hasta el momento la etiología de la demencia en el Parkinson sigue sin aclararse. Estudios neuropatológicos describen lesiones en la parte media de la sustancia negra o el cortex como causa de esta demencia. No se descarta la copresencia de la enfermedad de Alzheimer en estos enfermos (Bollar y cols., 1980; Bancher y cols., 1993).

El desarrollo de la demencia puede deberse como consecuencia de la gravedad de los signos de Parkinson, la edad en que aparecen los trastornos de movimiento, la depresión o el progreso evolutivo de la enfermedad (Koller, 1992; Beal y cols., 1994).

#### **10. 4. MORTALIDAD**

Muchos estudios han informado de una tasa de mortalidad más alta entre los enfermos de Parkinson comparados con la población general (Rajput y cols., 1984; Diamond y cols., 1990; Wermuth y cols., 1995; Ben-Shlomo y Marmot, 1995).

Hoy día, los factores más relacionados a una baja supervivencia del Parkinson son:

1. La edad de aparición de los primeros síntomas.
2. La gravedad de los trastornos de movimientos.
3. La presencia de trastornos cognitivos.

(Ebmeier y cols., 1990; Clarke, 1993; Uitti y cols., 1996).

Por lo tanto la presencia de co-morbilidades como la depresión y la demencia puede afectar la esperanza de vida entre los pacientes (Ebmeier y cols., 1990).

Según un reciente estudio en España, la enfermedad de Parkinson presenta una duración media de unos 12-14 años (Sevillano-García y cols., 1999).

Desde la introducción de la levodopa en el tratamiento del Parkinson en los años sesenta la esperanza de vida de dicha enfermedad se ha mejorado mucho (Rajput y cols., 1987). Kurtzke y Murohy indicaron que los pacientes que reciben la levodopa tienen como mínimo 5 años más de supervivencia (Kurtzke y Murohy, 1990).



En general, cada vez la supervivencia entre los enfermos de Parkinson está aumentando, independientemente de la levodopa, debido con probabilidad a la mejoría del cuidado sanitario (Clarke, 1993; de Rijk, 1997).

## **11. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON TEMPRANA**

La enfermedad de Parkinson temprana se define como la que produce síntomas iniciales entre las edades de 21 y 39 años (Quinn y cols., 1987), definición un tanto arbitraria. Varios estudios han publicado investigaciones en pacientes con síntomas tempranos de la enfermedad, y de ellos, algunos no aceptaron la definición del inicio de los primeros síntomas en menores de 40 años e incluyeron pacientes con inicio de hasta 50 años (Godwin-Austen y cols., 1982; Butterfield y cols., 1993).

La enfermedad de Parkinson temprana representa aproximadamente un 5% de las poblaciones de referencia con el Parkinson en países Occidentales y un 10% en Japón. Su incidencia anual llega aproximadamente al 10% de la población en riesgo de EP menores de sesenta años (Golbe, 1991).

La enfermedad de Parkinson temprana se caracteriza por una progresión más gradual de síntomas y signos: aparición más temprana de diskinesias levodopa-relacionadas y las fluctuaciones levodopa-dosis-relacionadas, presencia frecuente de distonias como signo temprano o de presentación, y con menos frecuencia la demencia; comparados todos ellos con la enfermedad de Parkinson en edades tardías (Golbe, 1991; Friedman, 1994).

Los estudios epidemiológicos demuestran una frecuencia familiar mayor sospechosa y una base genética bien aceptada (Golbe, 1991; Langston, 1998; Schrag y cols., 1998).

Varias hipótesis podrían explicar la etiología de la enfermedad de Parkinson temprana:

1. Exposición temprana a un tóxico exógeno con una intensidad usual.

2. Exposición intensa a un tóxico exógeno en la edad usual de exposición.
3. Más genes de Parkinson que son necesarios bajo un modelo poligénico de la enfermedad de Parkinson tardía.
4. Una etiología completamente diferente de la enfermedad de Parkinson tardía.

La existencia de dos etiopatología distintas en la enfermedad de Parkinson temprana y tardía no es aceptable. Según los estudios histopatológicos, la patología de la enfermedad de Parkinson temprana es idéntica a la tardía, por lo tanto se descarta la última hipótesis (Golbe, 1991).

Debido a los largos tiempos de exposición a los factores de riesgo hasta la apreciación de los primeros síntomas de Parkinson, los métodos retrospectivos para estudiar la etiología de esta enfermedad podrían darnos resultados inciertos. Se sugiere estudiar lo mismo en pacientes con el inicio temprano.

## **IV. EL TABACO**

El tabaquismo es sin duda la gran epidemia de nuestro siglo. A pesar de los esfuerzos que se hacen para combatirlo, es obvio que la industria tabaquera goza de muy buena salud y sigue reportando grandes beneficios en todo el mundo (Pollary y Lawark, 1993).

## **1. NOTAS HISTÓRICAS**

La historia del tabaco en el mundo occidental se inicia con el descubrimiento de América en el siglo XV (Llamas, 1989). A partir del siglo XVI, el hábito tabáquico se extendió progresivamente por Europa, pero hasta el siglo XIX fue una conducta minoritaria e incluso elitista (Gestel y cols., 1988).

La situación cambió radicalmente a partir del momento en que los procedimientos industriales permitieron la fabricación de cigarrillos manufacturados. La primera industria de este tipo se instaló en Cuba, en 1840. En los años siguientes, las industrias de fabricación de cigarrillos proliferaron en diversos países y, poco a poco, el hábito se extendió entre la población de los países occidentales (Sanmartí y Gómez, 1991).

En principio dicho hábito no se consideró nocivo, y es a partir de la introducción de tabaco en las raciones de los soldados en la Primera Guerra Mundial, cuando su consumo experimenta un crecimiento exponencial en toda Europa (US. Department of Agriculture, 1987).

Fue la II Guerra Mundial que marca otro hito importante en el comportamiento de esta epidemia. Con la incorporación masiva de la mujer a la industria por motivos bélicos, se inicia un proceso sin retorno que consolida la igualdad femenina en todos los ámbitos. A partir de este momento se empieza a observar un creciente aumento del tabaquismo femenino (Jiménez- Ruiz, 1996).

Desde entonces, el consumo masivo de cigarrillos se extendió rápidamente en los países desarrollados, y de allí a los países menos desarrollados apreciándose una menor longevidad en los fumadores (Doll y Hill, 1956).

## 2. COMPOSICIÓN DEL TABACO

La planta del tabaco es una planta herbácea, de la familia Solanaceae y del género nicotiana. De dicho género existen 65 especies, una de las cuales, la nicotiana tabacum, es la que se cultiva generalmente para el consumo. Un gran número de variedades de la misma especie proporciona hojas de distinta composición, que dan lugar a los diferentes tipos de tabaco (Tapióles, 1992; Becoña y cols., 1988).

Al quemar el tabaco, se crean dos corrientes o columnas de humo:

- a. Corriente principal. Es la que va desde la zona incandescencia hasta la boca del fumador cuando se hace una aspiración.
- b. Corriente secundaria. Es la que se produce por la combustión espontánea del tabaco. Se forma entre las bocanadas y es emitida libremente al aire del ambiente (Hoffmann y Hoffmann, 1987). La composición química de estas dos corrientes de humo es distinta, y varía según determinados factores como son: temperatura, manera de fumar, características físico químicas del tabaco, etc. En ellas podemos distinguir fase gaseosa y fase partículas. Ciertas sustancias presentes en la fase gaseosa y en la fase de partículas del humo del tabaco se han demostrado que son nocivas para el fumador. Estas sustancias son el monóxido de carbono (fase gaseosa), y el alquitrán y la nicotina (fase de partículas) (Lofroth, 1989; Sanmartí y Gómez, 1991).

Los componentes considerados como los más tóxicos para el organismo humano pueden agruparse en:

Nicotina: principal responsable de la dependencia de hábito tabáquico.

Monóxido de Carbono: generador importante de hipoxemia.

Sustancias irritantes: Destacan los fenoles, acroleínas y amoníaco.

Sustancias cancerígenas: entre las que destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las nitrosaminas y elementos radioactivos.

Otros compuestos: aditivos y contaminantes (arsénico, DDT, modificadores del gusto) (Hoffmann y Wynder, 1986; Darrall y cols., 1998).

Según Hoffmann y Wynder (1986), El tabaco contiene más de 3900 productos diferentes, de ellos más de 40 son cancerígenos (Hoffmann y Wynder, 1986). Su humo se compone de tóxicos variados: un 60% son gases, entre los que destaca el monóxido de carbono (CO), que bloquea el transporte de oxígeno por la hemoglobina sanguínea; la nicotina, creadora de hábito y dependencia por ser psicoactiva y que representa 0.4 a 3 mg por cigarrillo; la brea o alquitrán que supone 16-43 mg e incluye al menos siete compuestos carcinogénicos tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre ellos 3.4 benzopireno en concentración 10.000 veces superior en el humo del tabaco que el aire urbano más contaminado (Puerta y Villahoz, 1992; Darrall y cols., 1998).

### **3. LA TRASCENDENCIA DEL TABACO**

Aunque desde hace muchos años ya existía a la sospecha de que el consumo de tabaco es perjudicial para la salud, las bases científicas de esta evidencia son relativamente recientes. Los efectos nocivos del tabaco fueron descritos en los clásicos informes del Real Colegio de Médicos de Londres de 1951 y 1964, el estudio prospectivo de Doll y Hill de 1956, y el informe Terry Smoking and Health norteamericano de 1964 (Sanmartí y Gómez, 1991).

Son varias las especialidades que abarcan las enfermedades relacionadas con el abuso del tabaco. En los últimos 50 años se han acumulado gran número de evidencias de gran consistencia científica que avalan el hecho de que el tabaco está directamente relacionado con el incremento de una amplia variedad de neoplasias. Asimismo existen suficientes pruebas que demuestran que el consumo de tabaco incrementa el riesgo cardiovascular y los procesos respiratorios crónicos (Enríquez, 1997).

Sin duda, el consumo de cigarrillos es la principal causa de las enfermedades respiratorias. La etiopatogenia del tabaco en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido demostrada por varios estudios transversales y

longitudinales, además de tener influencias deletéreas sobre el organismo a diversos niveles (U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1990)

Hasta ahora, las consecuencias más demostradas han sido:

- Cáncer de vías aéreas de toda localización, en especial laríngeo y bronquial (cáncer de pulmón).
  - Cáncer de la vejiga de la orina.
  - Enfermedades cardiovasculares.
  - Enfermedad obstructiva crónica pulmonar y enfisema.
  - Úlcera péptica duodenal.
  - En la embarazada, mayor riesgo de aborto y prematuridad, de nacimiento de niños de bajo peso y de presentación de malformaciones fetales.
  - El tabaquismo potencia efectos pulmonares de agentes de otro origen como el laboral.
  - Es también factor de riesgo de accidentes como incendios y explosiones.
- (Puerta y Villahoz, 1992; Becoña, 1997; OMS, 1999; To, 1999).

Tabla 1. Porcentaje del número total de defunciones en exceso en los fumadores de cigarrillos, debidos a varias causas. Estudios de cohortes.

Causas	Médicos británicos (%)	Veteranos de EE.UU. (%)	Hombres de EE.UU. de 25 estados (%)	Veteranos canadienses (%)
Enfermedades de las arterias coronarias	32.9	38.6	51.7	44.2
Otras enfermedades cardiovasculares	17.8	18.8	13.2	9.9
Cáncer de pulmón	24.0	14.9	13.6	18.3
Cáncer de lengua, laringe y esófago	3.3	2.7	2.2	2.2
Otras causas	0.2	8.9	7.2	7.6
Bronquitis y enfisema	9.6	4.0	3.8	8.2
Úlcera péptica	2.7	1.4	1.3	2.9
Todas las demás causas	9.9	10.7	6.6	7.3

De Comité de Expertos de la OMS en lucha antitabáquica: Consecuencias del tabaco para la salud. Serie informes Técnicos, n.º568. Ginebra. 1974.

(Sanmartí y Gómez, 1991).



Tabla 2. Consumo de tabaco y razones de mortalidad por todas las formas de cáncer.  
Estudios prospectivos.

Estudio	No fumadores	Varones fumadores	Mujeres fumadoras
American Cancer Society, 25 Estados	1.00	1.79 (cigarrillos)	1.21
Veteranos de EE.UU.	1.00	2.12 (cigarrillos)	
		1.32 (cigarros)	
		1.29 (pipas)	
Estudio Japonés	1.00	1.61 (cigarrillos)	1.41
American Cancer Society, 9 Estados	1.00	1.97 (cigarrillos)	
		1.44 (pipas)	
		1.34 (cigarros)	

De U.S. Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: cancer. Public Health Service Office of Smoking and Health. Rockville, 1982.  
(Sanmartí y Gómez, 1991).

En 1981, Takeshi Hirayama publicó un pionero estudio epidemiológico demostrando que el fumar pasivo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón (Hirayama, 1981). Desde entonces otros estudios han confirmado lo mismo, aunque la industria tabaquera siempre intentó negar dichas conclusiones. Una consecuencia de ellos ha sido la prohibición de fumar en sitios públicos cerrados protegiendo no solamente a los no fumadores sino también a los fumadores, puesto que crea un ambiente donde no se puede consumir el tabaco (Ong y Glantz, 2000).

Tabla 3. El riesgo de cáncer de pulmón en fumadores pasivos.

	Año	País	Riesgo relativo	Intervalo de confianza
Hirayama	1981	Japón		
1-19 cigarrillos / día			1.61	1.09-2.39
20 cigarrillos / día o más			2.08	1.39-3.11
National Research Council	1986	EE.UU	1.34	1.18-1.53
Surgeon General	1986	JUL	1.53	No disponible
US Environmental Protection Agency	1992	EE.UU.	1.19	1.01-1.39
California Environmental Protection Agency	1997	EE.UU.	1.20	No disponible
National Health and Medical Research Council	1997	Australia	1.32	1.10-1.69
Tabacco and Health	1998	Reino Unido	1.20-1.30	No disponible

#### **4. LA MAGNITUD DE LA EPIDEMIA DEL TABACO**

El tabaco se ha convertido actualmente en el primer factor inductor de morbilidad y mortalidad prematura prevenibles en el mundo desarrollado (Peto y cols., 1992; Pollary y Lawark, 1993; Prabhat y cols., 1999).

En los Estados Unidos de América, más de 400.000 personas mueren prematuramente cada año a causa de enfermedades atribuibles al consumo de tabaco (CDC, 1993).

Se ha estimado que el número total de víctimas producidos por el tabaquismo es mayor que la suma de las muertes por SIDA, suicidios, homicidios, incendios y drogas ilegales. Fumar es la principal causa del 87% de las muertes por cáncer de pulmón, del 30% de todas las muertes por cáncer, del 82% de las muertes por enfermedades pulmonares y del 21% debidos a cardiopatías (CDC, 1989), y según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el año 2025 morirán diez millones de personas en el mundo por haber fumado, cifra que triplica la obtenida en 1995 (Jorenby y cols., 1999).

En el último Informe del Banco Mundial (1999) según los datos estimados por Richard Peto, la mortalidad mundial esperada como consecuencia del tabaquismo, alcanzará la cifra de 520 millones de adultos durante la primera mitad del próximo siglo y se vería reducida en 180 millones si se lograra que la mitad de los adultos fumadores dejaran de fumar durante ese periodo. Curiosamente, y según el mismo autor, la mortalidad por fumar únicamente se reduciría en 20 millones, si se lograra que la mitad de los jóvenes que empezaban a fumar a partir del año 2000 no lo hicieran (Prabhat y cols., 1999).

Desafortunadamente, existen ya hoy en día 23 millones de adolescentes que están comenzando a fumar. Resulta irónico pensar que, al menos en teoría, debería ser un factor completamente controlable y evitable (Amos, 1996).

En el espléndido meta-análisis realizado por Parrott y cols. para la elaboración de la Guía de National Health Service (NHS) para profesionales sanitarios sobre cesación tabáquica, se recogen hasta 23 estudios realizados entre 1985 y 1997 en Reino Unido, Estados Unidos de América, Canadá y Holanda. Son estudios realizados comunitariamente o por médicos generales sobre el consejo, o advertencia, o la aplicación de parches de nicotina. Sus resultados señalan que cada fumador ganaría 1.7 años de vida como promedio al dejar de fumar definitivamente (Parrott y cols., 1998). Para valorar la importancia de estas conclusiones, es necesario recordar que en Estados Unidos de América existen 48 millones de fumadores adultos (Cromwell y cols., 1997), entre los que, si unos 100.000 médicos ayudasen en el cese del tabaquismo, se obtendrían 2 millones de ex fumadores al año con sólo el 10% de sus pacientes fumadores (Pérez y cols., 1999).

A pesar de estas evidencias el consumo de tabaco en España no decrece, cifrándose la prevalencia de fumadores alrededor de un 36% (Dirección General de Salud Pública, 1992, Castillejo y Mercadé, 2000) con la particularidad del aumento constante del número de mujeres que empiezan a fumar (Department de Sanitat i Seguretal Social, 1995). El tabaquismo en España constituye un problema prioritario de salud pública, ya que es la principal causa de mortalidad y morbilidad prematura prevenible (Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo, 1998).

Tabla 4. Prevalencia de consumo de tabaco en hombres y mujeres en los países de la Unión Europea\*.

Países	Porcentaje (hombres)	Porcentaje (mujeres)
Alemania	36.8	21.5
Austria	42	27
Bélgica	31	10
Dinamarca	37	37
España	47.2	27.2
Finlandia	27	19
Grecia	46	28
Irlanda	20	28
Italia	38	26
Luxemburgo	32	26
Países Bajos	36	29
Portugal	38	15
Reino Unido	28	26
Suecia	22	24

\* Población de más de 15 años.

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Epidemiología, Promoción y educación para la salud. <http://www.msc.es/salud/epidemiologia/home.htm>

(Castillejo y Mercadé, 2000)

Tabla 5. Patrón de consumo de los fumadores de cigarrillos según edad y sexo, Unión Europea (1995).

	<10 cigarrillos	10-24 cigarrillos	>24 cigarrillos
<b>Hombres</b>			
15-24 años	36%	57%	7%
25-39 años	20%	60%	20%
40-54 años	16%	59%	25%
55 + años	22%	59%	19%
<b>Mujeres</b>			
15-24 años	45%	49%	6%
25-39 años	29%	62%	9%
40-54 años	25%	60%	15%
55 + años	35%	55%	11%

Fuente: Comisión de las Comunidades Europeas, Eurobarómetro 43.0 (1995).

Tabla 6. Mortalidad atribuible al tabaquismo en los países de la Unión Europea (Años 1955-1995)\*.

Años	Hombres	Mujeres
1955	164	10
1965	324	28
1975	423	47
1985	442	76
1990	423	89
1995	392	97

\* Tasa por 100.000 habitantes.

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Epidemiología, Promoción y educación para la salud.<http://www.msc.es/salud/epidemiología/home.htm>

(Castillejo y Mercadé, 2000)

## 5. LA DEPENDENCIA POR EL TABACO

Como consecuencia de muchos estudios epidemiológicos sobre el tabaco, se han demostrado que el consumo ocasional de tabaco conduce a un consumo crónico y que la mayoría de los fumadores crónicos cumplen criterios de "dependencia por el tabaco", enfermedad que ha sido enumerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-MC) o "dependencia por la nicotina", también encuadrada por la American Psychiatric Association en su Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM-IV), identificando la abstinencia nicotínica "como un síndrome clínico causado por la depravación aguda de nicotina en personas que han llegado a ser dependientes de esta droga" (OMS, 1999; Henningfield, 2000). Los resultados de varias investigaciones sobre la liberación de nicotina por los productos derivados del tabaco así como la acción de ésta sobre la función y estructura cerebral han sido las claves para que la FDA haya concluido que la nicotina es una droga (Snyder y cols., 1989).

Fundamentalmente, el uso del tabaco produce cambios en las funciones cerebrales como alternación de la actividad eléctrica de la corteza, liberación de hormonas y patrones típicos de utilización de energía por parte de las neuronas. Estos efectos están en relación con la dosis total de nicotina liberada y con la rapidez y forma de la misma. El cigarrillo aporta nicotina de la forma más tóxica y adictiva, así como otras sustancias que pueden incrementar los efectos que aquélla tiene y producir otros efectos tóxicos al sistema nervioso (West y cols., 1984; Henningfield, 2000).

Cada vez resulta más evidente que en el origen de dependencia por el tabaco como otras dependencias, además de la influencia social propiciada por el entorno en que se mueve el adicto, existen otros mecanismos fisiopatológicos en lo profundo del mesencéfalo, en zonas con funciones e inter-relaciones insuficientemente conocidas y vinculadas con las emociones, el placer y el estado de ánimo. En estas áreas, abénula, núcleo accumbens, locus niger y núcleo caudado, funcionalmente englobadas bajo la denominación de sistema mesocorticolímbico y provistas de una elevada densidad parte de receptores nicotínicos,

reside cuando menos una gran parte de la capacidad para controlar el estado de ánimo a través de la liberación de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina (Jorenby y cols., 1999).

Hasta hace poco tiempo la naturaleza de los efectos fisiológicos del tabaco sobre el organismo que conducían al proceso de dependencia no estaba clara, pero en 1996 Flower y cols. demostraron cómo el cerebro de los fumadores vivos tiene una disminución de los niveles de monoamino-oxidasa (MAO) del 40% con relación a los no fumadores (Flower y cols., 1996). La MAO es una enzima implicada en la degradación de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y noradrenalina. La disminución de la MAO aumentaría por tanto la disponibilidad de dichos transmisores, lo que permite entender determinadas acciones neuropsíquicas de la nicotina y plantear el interrogante de si la inhibición de la MAO pudiese estar implicada en el desarrollo de la dependencia a la nicotina. El aumento de dopamina a nivel del núcleo accumbens, se asocia con el refuerzo de la personalidad y efectos antidepresivos (Méndez-Álvarez y cols., 1997; Jorenby y cols., 1999).

Según Jorenby y cols. (1999) la posible acción inhibidora de la monoamino-oxidasa (MAO) en el cerebro "propiciada por la nicotina y por otras sustancias no conocidas del humo de tabaco" podría ser utilizada como un recurso por el fumador para controlar voluntariamente variaciones en el estado de ánimo, ocasionando o siendo el origen de su dependencia al tabaco (Jorenby y cols., 1999).

En 1998 Waters y cols. demostraron que los accidentes laborales aumentaron con diferencia significativa en el día sin tabaco en comparación con el mismo día semanal dos semanas antes y después. Los datos se habían obtenidos del registro de accidentes laborales de diez años (1987-1996). Se explicó por deterioraciones de humor y actuación cognitiva típica durante las primeras horas al dejar de fumar, cambios muy conocidos como déficit psicológico asociado con el acto. Waters y cols. llegaron a la conclusión que la administración de nicotina sería necesario para evitar dicha mala consecuencia al dejar de fumar (Waters y cols., 1998).



Recientes estudios han confirmado que la exposición a dosis repetidas de nicotina puede concluir en un incremento en el número de receptores neuronales para la nicotina. La estructura cerebral es alterada en cuanto al número de receptores que responden a la nicotina, incrementándose su densidad en importantes zonas cerebrales que son claves en la regulación de las funciones cognitivas y afectivas. Como consecuencia de estos cambios, muchos fumadores son incapaces de abstenerse de consumir tabaco al experimentar efectos adversos sobre sus funciones cognitivas y afectivas (OMS, 1999; Henningfield, 2000).

En cualquier caso después de varios días o semanas de utilización de nicotina se desarrolla tolerancia a esta sustancia y su uso llega a ser esencial para que la persona se sienta normal y mantenga adecuadamente sus funciones cognitivas. En este momento, la deprivación inesperada de nicotina produce un síndrome de abstinencia que alcanza un pico en 1-2 días y que dura disminuyendo progresivamente, varias semanas. La gravedad y duración del síndrome varían ampliamente de un sujeto a otro; no obstante, su magnitud está relacionada con los niveles previos de nicotina. La variación interindividual en cuanto a la severidad y persistencia del síndrome de abstinencia en los fumadores pudiera estar explicada por los cambios en la función cerebral que fueron producidos por la exposición a altas y crónicamente dosis repetidas de nicotina (West y cols., 1984; OMS, 1999; Henningfield, 2000).

De todas formas, las causas de las variaciones individuales en la persistencia y magnitud de los efectos del tabaco no están aún bien comprendidas, pero parece que algunos sujetos necesitarían las terapias sustitutivas de nicotina para estabilizar las funciones cerebrales y permitir así una reducción gradual de nicotina para posibilitar el abandono definitivo de la misma. Otra causa de la variación en cuanto al padecimiento del síndrome de abstinencia se encuentra en el ambiente. Basándonos en estudios sobre humanos y en animales, sabemos que la persistencia en el consumo del tabaco puede estar facilitada por factores ambientales asociados con la liberación de nicotina. La publicidad del tabaco y el olor del humo pueden actuar como potenciadores del consumo. Sin embargo, otros factores como la reducción de los estímulos asociados al consumo y la reducción del acceso al tabaco lo disminuyeron (Henningfield, 2000).

## **6. LA LUCHA CONTRA EL TABAQUISMO**

La lucha contra el tabaquismo no es reciente. Se remonta al año 1604 en Inglaterra, donde Jaime I llevó a cabo una campaña contra el tabaco, gravando su importación (Escudero-Bueno, 1995). Desde entonces la lucha contra el tabaco es imparable, aunque la forma de combatir esta epidemia es compleja (Pollary y Lawark, 1993).

En 1996 el informe de la Organización Mundial de la Salud pone de manifiesto la importancia de instaurar algún tipo de tratamiento de deshabituación tabáquica a los pacientes fumadores, ya que el tabaquismo es un mecanismo de alta morbimortalidad mundial a corto y medio plazo (WHO, 1996).

Es cierto que el tabaquismo, en los países desarrollados, presenta una insólita coincidencia de circunstancias que requieren una prioritaria intervención por parte de los profesionales de la salud (Reina y Jiménez-Ruiz, 2000).

Por lo tanto, la investigación biomédica más reciente ha aportado las bases para el desarrollo racional de estrategias para reducir las muertes y las enfermedades causadas por el consumo de tabaco. Esta investigación ha abarcado tanto estrategias para la prevención del consumo como para el abandono del mismo. Tanto el tratamiento como la prevención son importantes por cuanto que en las próximas décadas, la mayoría de la morbilidad atribuida al consumo del tabaco afectará a los fumadores actuales, en tanto que los esfuerzos que se realicen para la prevención sólo verán cumplidos sus objetivos después de aproximadamente 30 años (Henningfield, 2000).

Sin duda, las medidas legislativas son un componente fundamental de los planes de lucha antitabáquica. Las únicas objeciones contra las medidas legislativas proceden de las industrias del tabaco y de las empresas que hacen su publicidad (Sanmartí y Gómez, 1991).

En España, sucesivamente aparecieron las siguientes disposiciones en vigor: Decreto 1100/1978 de 12 de mayo, sobre publicidad de tabacos y bebidas alcohólicas en televisión; Real decreto 1259/1979 de 4 de abril, sobre calificación de bajo en nicotina y alquitranes en las labores de los cigarrillos; Real Decreto 709/1982, de 5 de marzo, modificado por el 2072/1983; Real Decreto 192/1988, de 4 de marzo, del Ministerio de Sanidad y Consumo, sobre limitaciones en la venta y uso del tabaco para protección de la salud de la población, que modifica el Real Decreto 709/1982.

Esta última norma legal hace prevalecer siempre, en caso de conflicto, el derecho a la salud del no fumador a practicar su hábito. Fundamentalmente obliga a:

1. Señalización en los paquetes de tabaco, con la advertencia sobre su nocividad y, previo un período de adaptación, los contenidos en nicotina y alquitrán.
2. Informar a la administración Sanitaria sobre aditivos o residuos de coadyuvantes tecnológicos y productos derivados de las labores.
3. Prohibiciones de venta. No vender tabaco en centros sanitarios, escolares o destinados a la atención de la infancia y juventud, ni por medio de máquinas automáticas exteriores; ni a menores de 16 años en cualquier caso, inclusive manipulando máquinas automáticas.
4. Prohibición de fumar:
  - En medios de transporte: En vehículos y medios de transporte colectivos, urbanos e interurbanos, en los que se admitan viajeros sin ocupar asiento, ni en los de transporte escolar o de menores de 16 años o de enfermos (aun en uso parcial como tales). Tampoco en los autotaxis con viajeros si lo decide la autoridad municipal competente y en todo caso no lo admite algún ocupante, sea conductor o cliente. En los transportes colectivos sobre los que no pese alguna de tales condiciones, se reservarán asientos para fumadores (no más del 50 por 100 de capacidad) en la parte de atrás. En ferrocarriles y barcos la previsión se señalará por vagones, camarotes o departamentos completos.

- En medio laboral: En lugares donde existe un mayor riesgo para la salud del trabajador por combinarse la nocividad del tabaco con el perjuicio ocasionado por un contaminante industrial. En cualquier área laboral donde trabajen mujeres embarazadas.

- En centros, establecimientos y servicios de estos tipos: docentes; de atención social destinados a menores de 16 años; de asistencia sanitaria; oficinas de la Administración Pública de atención directa al público; en locales de manipulación de alimentos (excepto en los de consumo inmediato); salas de uso público general, lectura y exposición; en locales comerciales cerrados; en teatros, cines y recintos cerrados de espectáculos públicos y deportivos, y en ascensores y elevadores.

No obstante, cuando la estructura física lo permita, se habilitarán áreas de fumadores, que en centros docentes no serán compartidas por menores de 16 años. En todos los precitados centros se establecerá la consecuente señalización y se dispondrá de hojas de reclamación por si no se cumplen las prohibiciones.

- Limitaciones de contenido de tóxicos. Todos los cigarrillos especificados como "bajos en nicotina y alquitrán" no deben superar 13 mg de alquitrán y 0.9 mg de nicotina. Cualquier nueva marca que salga a la venta y todas ellas desde el 31 de diciembre de 1992 no superará 15 mg de alquitrán y 1.3 de nicotina y 10 y 0.8 respectivamente si se titula baja en nicotina y alquitrán (Puerta y Villahoz, 1992).

El conocimiento de los daños que produce el tabaco y el ofertar educación sanitaria se muestran como prometedores mecanismos para reducir la morbimortalidad causada por el consumo del tabaco (OMS, 1999; Henningfield, 2000).

Recientes estudios científicos indican que dejar de fumar es más que un asunto de fuerza de voluntad para muchos y que reducir la prevalencia y las enfermedades asociadas al tabaco es más que un asunto de educación sanitaria. Aunque mucha gente parece ser capaz de superar los efectos del abandono del tabaco, otros tantos requieren tratamiento para ser capaces de ello. Un mejor entendimiento de los efectos del tabaco en el cerebro puede sentar las bases para un uso racional de todos los mecanismos de reducción y abandono del tabaco. Este conocimiento clarifica la importancia de igualar los esfuerzos tanto dirigidos a la prevención del consumo por parte de las futuras generaciones como al tratamiento de los

fumadores actuales para prevenir los cambios en un cerebro que le permita tener una vida más larga y saludable sin tabaco. Las estrategias de control del tabaquismo que sean eficaces serán aquellas que tengan en cuenta los efectos de la nicotina sobre el cerebro, los efectos del precio de los cigarrillos y la disponibilidad de tratamientos (Henningfield, 2000).

## **7. LAS TERAPIAS SUSTITUTIVAS DE NICOTINA**

Durante los últimos años el nivel de conocimientos acumulados acerca de los efectos del tabaco sobre la salud ha situado las evidencias sobre su nocividad en un nivel incuestionable y ello ha permitido trasladar el centro de interés de los clínicos hacia el tratamiento del fumador, para ayudar a aquellos que quieren abandonar su consumo (Ferrero, 2000).

La certeza de que la adicción por el tabaco tiene una base fisiopatológica ha llevado a la consideración de diferentes medicaciones como útiles para que los fumadores puedan obtener y mantener la abstinencia (Henningfield, 2000).

Por el momento la nicotina se considera como la principal responsable de la adicción al tabaco y el fundamento del tratamiento con sustitutivos de nicotina para dejar de fumar radica en el alivio de los síntomas de la abstinencia (Sylagy y cols., 1999).

Las terapias sustitutivas de nicotina no contienen las sustancias tóxicas del tabaco y además no liberan la alta y rápida dosis de nicotina obtenida por el consumo de cigarrillos, es considerado como el tratamiento más eficaz y seguro (Henningfield, 2000).

Las terapias sustitutivas de nicotina, aportan dosis más bajas y lentas de los cigarrillos y en consecuencia son seguras y con baja capacidad de provocar adicción, se define como la administración de nicotina a un fumador que quiere dejar de serlo por una vía a la del consumo de cigarrillos (Marlatt y cols., 1985).

Hasta ahora la FDA además de otras autoridades han aprobado solamente cuatro tipos de medicaciones para el tratamiento de la dependencia a la nicotina: 1) chicles, del que existen al menos dos marcas distintas en varios países, 2) parche, del que existen diferentes versiones comercializadas por diferentes compañías en diversos países, 3) spray nasal de nicotina, y 4) inhalador bucal de nicotina (Sylagy y cols.,1999; Henningfield, 2000).

Cada tipo de estas terapias sustitutivas de nicotina tiene sus especiales ventajas que pueden ser utilizada por los distintos tipos de fumadores. Por ejemplo, los parches de nicotina dan una dosis continuada de la droga con un pequeño esfuerzo por parte de sujeto, y las diferentes dosificaciones en los parches dan las distintas opciones para los diferentes fumadores. El chicle de nicotina permite un mayor control del sujeto sobre dosificación pero requiere esfuerzos personales que no son aceptados por todos. El spray nasal facilita la adquisición de dosis de nicotina más altas y de forma más rápida que las obtenidas con el chicle y el parche y el inhalador emula algunos de los efectos sensoriales del tabaco pero en general con escasas dosis de nicotina (Henningfield, 2000).

Después de varios estudios rigurosos no han sido detectadas diferencias notables en la eficacia de los diferentes preparados de nicotina, pero todavía se cree que debe optarse por uno u otro en función de las preferencias del paciente como posibilidades económicas y experiencias previas, de tolerancia o efectos no deseados esperados en cada presentación, o de los rasgos de personalidad como en personalidades adictivas existe mayor riesgo de dependencia a formas de liberación rápidas (Sylagy y cols., 1999).

Aunque las terapias sustitutivas de nicotina generalmente no facilitan mucho al dejar de fumar, sí se muestran como una buena ayuda para aquellos que no podrían soportar los síntomas de síndrome de abstinencia (Henningfield, 2000).

Según la revisión sistemática hecha por La Colaboración Cochrane, concretamente el Cochrane Tobacco Addiction Group se ha estimado como cifra global que dicha terapia incrementa 1.5 a 2 veces las posibilidades de permanecer abstinentes de fumar tras un año de seguimiento cuando se acompaña de apoyo psicológico aunque éste sea de pequeña

intensidad estando adecuadamente motivado y partiendo de niveles altos de dependencia (Sylagy y cols., 1999).

Los resultados de Raw y cols. (1998) demostraron que las terapias sustitutivas de nicotina podrían aumentar un 6% de éxitos al ser añadida al consejo médico o un 8% cuando se añade al soporte psicológico (Raw y cols., 1998).

Es cierto que tras décadas de empleo de las terapias sustitutivas de nicotina en deshabituación tabáquica queda patente la eficacia de este tratamiento, por lo cual la mayoría de los programas multicomponentes con apoyo psicológico individual que utilizan las terapias sustitutivas de nicotina consiguen abstinencias del 20-40% al año de seguimiento (Sylagy y cols., 1999).

Medicaciones que no liberan nicotina han sido usadas para producir abstinencia y/o reducir los síntomas del síndrome. No obstante muchas de estas medicaciones deben ser consideradas experimentales. Éstas incluyen las siguientes: 1) Bupropión, el cual ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del tabaquismo y varios antidepresivos que se han mostrado eficaces en fumadores con historia de depresión, 2) el antihipertensivo clonidina, que ha sido reconocido como modernamente eficaz por la AHCP de Estados Unidos de América en sus recomendaciones del hábito tabaquismo y 3) el bloqueante de los receptores nicotínicos mecamilamina y una combinación de nicotina y mecamilamina que está en estudio. Otras medicaciones han sido reconocidas pero no existen suficientes datos para evaluar sus riesgos y beneficios (Henningfield, 2000).

## **V. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EL TABACO**



## **LA PROTECCIÓN DEL TABACO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA, HECHO REAL O FALSO**

Aunque hay acuerdo general sobre las consecuencias perjudiciales del tabaco para la salud, la posible asociación inversa entre el consumo del tabaco y la enfermedad de Parkinson ha dado origen a una gran cantidad de estudios durante los últimos 40 años.

Dicha asociación se ha puesto de manifiesto en diversas publicaciones, suscitando diversas interpretaciones sobre el sentido de tal asociación, su coherencia y plausibilidad. Los diferentes estudios que se han realizado al respecto, varían ampliamente en cuanto a la metodología, criterios diagnósticos y periodos de observación, siendo difícilmente comparables.

### **1. ESTUDIOS DE COHORTES**

La asociación inesperada entre EP y el consumo de tabaco fue encontrada por primera vez por Dorn en 1959, después de dos años y medio de seguimiento de 200.000 veteranos americanos con hábitos tabáquicos conocidos; y confirmada con más seguimiento por Khan en 1966.

Hammond en 1966 comprobó en un estudio de cohorte de un millón americanos, y después de un seguimiento de 4 años, que los hallazgos de Khan se confirmaban (Hammond, 1966).

Los primeros resultados de los 34.000 médicos británicos que habían sido seguidos durante 20 años (Doll y cols., 1976) y los datos más tarde, de 280.000 japoneses seguidos por Hirayama (1985) volvían a corroborar los hallazgos anteriores.

Los resultados de dichas cohortes hasta el último seguimiento se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: La mortalidad por la enfermedad de Parkinson y el hábito tabáquico: observaciones de estudios de cohorte.

Autor	Año	Años de seguimiento	Medida de Asociación	Estimaciones de riesgo	IC 95% <sup>1</sup>	Observación
Dorn <sup>2</sup>	1959	2 ½	RM <sup>3</sup>	0.36		
Khan <sup>2</sup>	1966	8 ½	RM	0.23		
Rogot	1980	16	RM	0.46	0.37-0.56	Mortalidad en veteranos americanos
Hammond	1966	7	RM	0.76	0.46-1.27	Varones entre 45 y 64 años de edad
			RM	0.81	0.70-0.93	Varones entre 65 y 79 años de edad
Doll	1976	20	RM	0.43		
Doll	1994	40	RM	0.80	0.41-1.54	Mortalidad en médicos británicos
Hirayama	1985	17	RM	0.58	0.37-0.91	Cohorte Japonésa

<sup>1</sup> Intervalo de confianza del 95%.

<sup>2</sup> Fumadores actuales contra no fumadores.

<sup>3</sup> Razón de mortalidad estandarizada.

Estas primeras cohortes detalladas están basadas en estudios de mortalidad y debe constatarse que aportan las siguientes fuentes de errores:

- Primero, el tabaquismo se considera un importante factor de riesgo para la incidencia de la muerte prematura en ciertas formas de cáncer, enfermedad coronaria y bronquitis crónica (Becoña, 1997; To, 1999). Por lo tanto, en los fumadores existe una mortalidad selectiva y se puede pensar que ellos mueren antes de alcanzar la edad en que habrían enfermado de Parkinson. Despierta por eso la duda cuando una relación inversa entre enfermedad y tabaquismo puede mostrarse. Más aún cuando se trata de una enfermedad tan dependiente de la edad como EP (Morens y cols., 1995; Riggs, 1996; Langston, 1998).

- Segundo, el Parkinson es una enfermedad crónica que no es en sí misma fatal, por lo tanto no se registra en los certificados de fallecimiento. Enfermedades asociadas al consumo del tabaco pueden predominar sobre el diagnóstico del Parkinson como la primera causa registrada de fallecimiento, sobre todo en los fumadores. Esto nos puede llevar a una baja estimación de frecuencia de EP entre los fumadores y a un aparentemente efecto protector (Shahi y Moochhala, 1991; Morens y cols., 1995). Se demostró, incluso en los países con un sistema de registro de mortalidad muy bien perfeccionado, que en sólo el 70% de pacientes fallecidos con diagnóstico previo de Parkinsonismo dicha enfermedad se lista en los registros de fallecimiento (Wermuth y cols., 1995).

En el estudio de Doll y cols. (1994), por ejemplo, se considera que EP representa un 0,5% de la mortalidad. La cifra menor de Parkinson entre los fumadores encontrada por Doll y cols. podría explicarse en una parte dado que los individuos murieron antes de la edad en que habrían enfermado de Parkinson, o bien, que esta enfermedad no se registra en los certificados de defunción.

## **2. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES**

En el caso de los estudios de casos y controles la mayoría de dichos estudios describieron una mayor prevalencia de EP en pacientes no fumadores que en los consumidores del tabaco; son clásicos en este ámbito los estudios de Nefzger y cols., 1968; Marttila y Rinne, 1980; Godwin-Austen y cols., 1982; Bharucha y cols., 1986; Ho y cols., 1989; Stern y cols., 1991; Butterfield y cols., 1993; Seidler y cols., 1996; Liou y cols., 1997; Checkoway y cols., 1998 y Pruex y cols., 2000.

Sin embargo, varios otros estudios no confirmaron la asociación (Rajput y cols., 1987; Wang y cols., 1993; Mayeux y cols., 1994; Liou y cols., 1997; Charlett y cols., 1998; McCann y cols., 1998; Kuopio y cols., 1999).

En otro estudio reciente del grupo de trabajo EUROPARKINSON, sumando los resultados de cinco estudios de casos y controles, no se encontró ninguna asociación entre el consumo del tabaco y EP. Dichos estudios incluyeron estudios poblacionales de cuatro países europeos según criterios preestablecidos para identificar los casos. Los autores reanalizaron sus resultados según la edad de los pacientes y se puso de manifiesto una asociación inversa entre el tabaco y EP en las personas jóvenes, mientras que en edades avanzadas el tabaco parece constituir un factor de riesgo (Tzourio y cols., 1997).

Los resultados de estos estudios se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Asociación entre la enfermedad de Parkinson y el tabaco (fumadores frente no fumadores) por centro.

Centro	Número de casos	Número de controles	Número de fumadores en los casos	Número de fumadores en los controles	Odds ratio (IC 95%)*	Valor de p
Gironde, Francia	32	96	12	35	1.1 (0.3-3.5)	0.9
Italia, ocho centros	24	72	14	31	2.5 (0.7-8.2)	0.1
Róterdam, Holanda	95	276	53	144	0.9 (0.5-1.8)	0.9
Gerona, España	25	40	5	9	0.7 (0.2-3.1)	0.6
Pamplona, España	17	51	5	18	0.7 (0.2-2.8)	0.6
Muestra total	193	535	89	237	1.1 (0.7-1.8)	0.6

\* Odds ratio y su intervalo de confianza del 95% obtenido por regresión logística condicional ajustado por edad, sexo y demencia.

En el diseño de los estudios casos y controles muchos no se han evitado posibles sesgos, como:

- Primero, es muy probable que los casos prevalentes de Parkinson no son fumadores debido a los trastornos de movimientos que tienen. La mayoría de los estudios incluyeron casos prevalentes que aceptaron el estudio, fundamentalmente estudios de casos hospitalarios.
- Segundo, habrá mayor frecuencia de fumadores entre los controles hospitalarios de los enfermos de Parkinson que la población general. Los controles hospitalarios normalmente tienen enfermedades crónicas como las enfermedades cardíacas, respiratorias y malignas. Dichas enfermedades ocurren más frecuentemente entre fumadores que no fumadores.
- Tercero, la posible supresión de los síntomas/signos del Parkinson asociados al fumar determinaría que los fumadores predestinados a tener Parkinson e incluidos en el grupo del control no aparecerían como enfermos en un principio. Con un seguimiento más largo en el tiempo, es posible que aparezcan los síntomas del Parkinson y que tengan que ser incluidos el grupo de los casos.

En consecuencia los resultados obtenidos de los estudios de casos y controles deberían ser revisados acerca de dichos posibles sesgos.

### **3. HIPOTESIS Y ENSAYOS CLÍNICOS**

Recientemente, Morens y cols. (1995) en una revisión narrativa recogieron 46 trabajos publicados hasta el 1995 acerca de la asociación entre el consumo de cigarrillos y EP, y aplicaron a dicha asociación criterios de causalidad, dado que existe consistencia en la asociación que se observa en estudios de potencia adecuada.

La relación consumo de tabaco e inicio de la enfermedad cumplió criterios de temporalidad, además de una aparente relación dosis - respuesta.

Aunque el hecho de fumar se asocia con un efecto protector de EP, no parece retrasar la aparición de la enfermedad. La edad media de los casos fumadores fue similar a la de los casos no fumadores en diversos estudios de casos y controles (Haack y cols., 1981; Hellenbrand y cols., 1997; Larumbe y cols., 1999) .

Grandinetti y cols.(1996) encuentran este mismo hallazgo en su estudio realizado en una cohorte extensa entre Japonéses viviendo en EE.UU. Si bien se ha considerado la edad en el momento de la encuesta, esta edad es prácticamente la misma que la edad de diagnóstico en los casos incidentes.

Curiosamente, los estudios epidemiológicos en China que estudiaron la asociación entre el consumo del tabaco y riesgo de EP no han demostrado un efecto protector del consumo de tabaco. Todos estos estudios retrospectivos de casos y controles tenían odds ratios con 95% de intervalos de confianza que superaron la unidad (Tanner y cols., 1987; Ho, 1989; Wang, 1993; Chan, 1998).

Los resultados de dichos estudios se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Estudios de casos y controles basados a poblaciones chinas evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores.

Autores	Año de publicación	Número de casos	Número de controles	Odds ratio	95% Intervalo de confianza
Chan	1998	215	313	0.77	0.53-1.10
Wang	1993	93	186	0.85	0.54-1.36
Ho	1989	35	105	0.60	0.20-1.30
Tanner	1987	100	200	0.76	0.60-0.97

Estos hallazgos incoherentes de los estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohorte pueden ser debidos a una heterogeneidad etiológica. Sin embargo, las diferencias metodológicas, tamaños de las muestras y diferencias regionales del hábito tabáquico también pueden ser una parte de la explicación.

Hasta el momento no se comprende el papel exacto del tabaco en EP.

La observación de esta asociación inversa ha incitado a muchos investigadores para concluir que el tabaco debe ser "biológicamente protector" contra el Parkinson, en lugar de pensar en alguna pista de la etiología de dicha enfermedad, que sigue todavía indefinida.

Cuende y Baylín (1998) sugirieron como hipótesis que dicha asociación inversa puede ser un rasgo de una conducta premórbida; el sujeto en una fase latente de la enfermedad podría tener el deseo de abandonar el hábito tabáquico (Cuende y Baylín 1998).

Similarmente, Benedetti y cols. (2000) aportan otra hipótesis indicando que la inversa asociación con el tabaco no se debería a un efecto protector del mismo, sino más bien que el hábito tabáquico es un marcador de otros factores de riesgo (asociación secundaria).

Las interpretaciones de Nelson y cols. (1999) son varias e incluyen distintas posibilidades de causas:

- a. Los enfermos de Parkinson evitan los riesgos del tabaco como parte de su personalidad premórbida.
- b. El tabaco podría afectar el metabolismo xenobiótico.
- c. La constitución química del tabaco protege contra el desarrollo de la enfermedad.

Sin duda, existen razones de plausibilidad respecto a los mecanismos por los que el consumo de tabaco puede justificar su efecto protector sobre EP o al menos, retrasar sus manifestaciones clínicas. Se ha demostrado que la hidrazida presente en el tabaco protege a los ratones frente al daño producido por el MPTP en las células nigroestriadas (Young y Perry, 1986).

Por otro lado la actividad reductora que ejerce el monóxido de carbono o la 4-Fenil Piridina del humo del tabaco reduce los radicales libres, los cuales podrían ser una de las causas de la patología de EP (Gálvez-Vargas y cols., 1991; Jenner, 1994; Morens y cols.,



1995). Además, el tabaco puede tener también efecto sobre la actividad mitocondrial y neutralizar el daño oxidativo (Smith y cols., 1993).

Otra hipótesis presenta la nicotina con su efecto estimulador de las células dopaminérgicas como la que facilita la formación de dopamina (Gresham y cols., 1993). Es conocido que la nicotina es una sustancia biológica activa que tiene fuerte y rápida influencia en la región hipotalámica con aumentada degradación de varias aminas biológicas como STH, prolactina y ACTH, que en parte están regladas por la neurona dopaminérgica (Wilkins y cols., 1982).

En un ensayo clínico de doble ciego se estudió el efecto de la nicotina sobre los trastornos de movimientos en enfermos de Parkinson. Se dividió aleatoriamente un grupo de 48 enfermos en dos subgrupos. Al primer grupo se administró una dosis de nicotina en chicles y el segundo un placebo. Se observó finalizado el ensayo, que la nicotina había sido tolerada por el primer grupo, pero en este no se manifestó ningún cambio o mejoría en los trastornos de movimientos (Clemens y cols., 1995). Recientemente, Vieregge y sus colaboradores (2001) en un ensayo clínico muy similar informaron los mismos hallazgos

Nilsson y cols. (1997) investigaron los factores de riesgo de las diskinesias tardías, un trastorno de movimiento con síntomas muy parecidos al Parkinson, excluyendo las atribuidas al uso de neurolepticos en varones mayores de 60 años. Los autores identificaron el consumo del tabaco como el primer factor de riesgo. La probabilidad de diskinesias en fumadores de 20 o más cigarrillos al día fue del 19%.

## **VI. OBEJTIVOS**

## **1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de la enfermedad de Parkinson, haciendo una revisión sistemática de todos los estudios publicados sobre el tema.

## **2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- a)** Localizar y describir todos los estudios observacionales que han investigado la asociación entre el hábito tabáquico y el riesgo de EP.
- b)** Revisar la metodología empleada en cada estudio, y extraer o reanalizar los resultados.
- c)** Detectar los posibles sesgos en los diferentes estudios y evaluar sus efectos sobre los resultados.
- d)** Estimar el efecto combinado con su intervalo de confianza del hábito tabáquico y el riesgo de EP.
- e)** Examinar si la heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios se debe a la metodología epidemiológica empleada, prospectiva y retrospectiva.
- f)** Valorar si la puntuación de calidad en los estudios prospectivos puede cambiar el efecto combinado de estas cohortes.
- g)** Estimar los efectos combinados del riesgo de EP entre los fumadores actuales y ex-fumadores y compararlos.
- h)** Examinar si el tabaco tiene el mismo efecto sobre el riesgo de EP entre los hombres y las mujeres

- i)** Estimar y comparar el efecto del tabaco sobre el riesgo de dos formas del Parkinson, la temprana y la tardía.
- j)** Examinar la hipótesis del grupo EUROPARKINSON sobre si el tabaco protege contra el Parkinson solamente en personas menores de 75 años.
- k)** Examinar la hipótesis ecogenética del Parkinson que combina el tabaco como factor ambiental, y los antecedentes familiares como factor genético.
- l)** Estimar el efecto combinado del tabaco sobre el riesgo de EP en población con factores genéticos de raza, poblaciones chinas representativas de casi el 20% de la población mundial.
- m)** Comparar los resultados de nuestra revisión con los resultados de las revisiones anteriores, narrativas y sistemáticas, sobre el tema.
- n)** Revisar las explicaciones biológicas a favor del efecto protector del tabaco sobre el riesgo de EP y las explicaciones epidemiológicas en contra de esta hipótesis.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **I. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Se desarrolló el protocolo aprobado por la comisión de doctorado de la Universidad de Córdoba en Septiembre de 1999.

## **2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se utilizaron los siguientes métodos para localizar los estudios observacionales sobre el tema:

Primero: Repertorios informatizados

1. MEDLINE de 1966 a Diciembre 2000.
2. PsycLIT de 1887 a Diciembre 2000.
3. NISC México BiblioLine hasta Diciembre 2000.
4. Current Contents hasta Diciembre 2000.
5. Best Evidence de 1991 a Diciembre 2000
6. Cochrane Data base of Systematic Reviews Iss. 3,2000.

Segundo: Excerpta Medica y Embase de Enero 1975 a Diciembre 2000.

Tercero: Las referencias y las referencias de las referencias de los estudios encontrados por las fuentes anteriores. Además en las revisiones localizadas se consultó la bibliografía utilizada recogiendo los autores citados.

Cuarto: Consulta de neurólogos y epidemiólogos expertos en el tema.

### **3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

#### **3. 1. Criterios de inclusión:**

1. Estudios publicados mostrando específicamente la asociación entre el riesgo de EP y el hábito tabáquico.
2. Estudios que especificaron el riesgo relativo, razón de mortalidad estandarizada, odds ratio o odds ratio de prevalencia con los intervalos de confianza.  
Cuando la estimación de riesgo y su intervalo de confianza del 95% no estaban disponibles en el artículo, calculamos valores no ajustados de los datos publicados en el artículo utilizando el programa “EPITABLE” del paquete estadístico “EPI INFO” versión 6.04d. (Centers for Disease control and Prevention (CDC), U.S.A, 1996).
3. Trabajos originales. Se examinó cada trabajo localizado, para determinar si era único, la representación de republicaciones, reanálisis, análisis adicional o seguimiento adicional de un estudio previamente publicado. Conjunto de artículos originados de la misma población que se consideraron como un estudio.
4. Idioma: Ninguna restricción de idioma fue aplicada
5. Años considerados: Sin restricciones.

#### **3. 2. Criterios de exclusión:**

1. Estudios que investigaron otras entidades clínicas de EP, como la postencefalítica.
2. Series de casos o estudios observacionales ecológicos.
3. Estudios sin riesgo estimado o datos suficientes para calcularlo.

Se localizaron sesenta y tres estudios observacionales de los cuales cincuenta y seis eran retropectivos y siete proesptivos. Los estudios fueron publicados en siete idiomas (Ingles, Japonés, Español, Francés, Alemán, Italiano, Sueco).

#### **4. EXTRACCIÓN DE DATOS**

Se extrató o calculó el riesgo estimado con su intervalo de confianza del 95% de los estudios encontrados, de las siguientes comparaciones, cuando ha sido factible:

1. Fumadores frente no fumadores.
2. Fumadores actuales frente no fumadores.
3. Ex- fumadores frente no fumadores.
4. Varones fumadores frente no fumadores.
5. Mujeres fumadoras frente no fumadores.
6. Fumadores frente no fumadores de enfermedad de Parkinson temprana.
7. Fumadores frente no fumadores de enfermedad de Parkinson tardía.
8. Fumadores frente no fumadores de enfermos de Parkinson menores de 75 años.
9. Fumadores frente no fumadores de enfermos de Parkinson mayores de 75 años.
10. Fumadores frente no fumadores con antecedentes familiares de Parkinson.
11. Fumadores frente no fumadores sin antecedentes familiares de Parkinson.

#### **5. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS**

Se revisó el diseño, la metodología y el análisis estadístico de cada estudio con un esquema preparado. Cada tipo de estudio (prevalencia, casos y controles y cohorte) tenía su propio esquema.

Anexos I, II y III Resumen de los esquemas de estudios de prevalencia, casos y controles y cohorte respectivamente.



- **Puntuación para la calidad de los estudios prospectivos:**

Debido a que los primeros estudios prospectivos sobre el tema fueron estudios de mortalidad, se valoró la calidad de los resultados de estudio según la metodología empleada para investigar el tema.

La puntuación de calidad se calculó según el manual de la Colaboración Cochrane por Clarke y Oxman (2001) evaluando cinco posibles sesgos con una puntuación de cero (peor posible) a cinco (mejor posible).

La estimación de la puntuación de calidad se varió según los análisis de los subgrupos, es decir, para el mismo estudio de cohorte se calculó una puntuación de calidad diferente según la comparación.

Cada puntuación de calidad estimada se dividió por cinco para calcular un valor entre cero y uno, que fue empleado para la estimación global.

Anexo IV Resume el esquema de la puntuación de calidad de los estudios de cohorte.

## **6. MÉTODOS PARA COMBINAR LOS RESULTADOS**

### **6. 1. Combinación de datos: efectos fijos.**

Las estimaciones agrupadas de los riesgos estimados fueron obtenidas pesando cada estudio por la variación de su inversa en la medida de efecto en una balanza logarítmica. Este método se usó para la odds ratio, la odds ratio de prevalencia, el riesgo relativo y la razón de mortalidad estandarizada.

Este acercamiento a agrupar los resultados asume que las poblaciones de los estudios incluidos son similares y corresponden a un análisis de *efecto fijo* (Fleiss, 1993; Jenicek y Feinstein, 1996).

Para calcular los efectos fijos se aplicó la siguiente fórmula:

$$\mathbf{RR}_W = \mathbf{Exp} [ \sum w_i \mathbf{In} \mathbf{RR}_i ] / \sum w_i$$

Donde:

$\mathbf{RR}_W$  = Riesgo relativo global.

$w_i$  = Peso de cada estudio.

$\mathbf{RR}_i$  = Riesgo relativo de cada estudio.

EL riesgo relativo se refiere a cualquier medida de efecto (odds ratio, odds ratio de prevalencia, riesgo relativo o razón de mortalidad estandarizada).

El peso de cada estudio ( $w_i$ ) se calculó según la siguiente fórmula:

$$\mathbf{W}_i = \mathbf{1} / \mathbf{V} (\mathbf{In} \mathbf{OR}_i)$$

Donde:

$\mathbf{V}$  = La varianza de cada estudio.

Es decir, que el peso de cada estudio es el inverso de la varianza de su riesgo relativo.

En los estudios que ofrecieron estimaciones ajustadas (controlado por uno o más factores de confusión), los resultados se obtuvieron con el 95% de intervalo de confianza del riesgo relativo. En esta situación, para calcular la varianza del riesgo relativo se aplicó la siguiente fórmula:

$$\mathbf{V} (\mathbf{In} \mathbf{RR}) = [ (\mathbf{In} \mathbf{RR}_s - \mathbf{In} \mathbf{RR}_i) / 3,92 ]$$

Donde:

$\mathbf{RR}_s$  = El límite superior del intervalo de confianza de RR.

$\mathbf{RR}_i$  = El límite inferior del intervalo de confianza de RR.

El valor 3,92 resulta de multiplicar por 2 el valor de la distribución normal para un error alfa del 5%, 1,96.

Para los estudios publicados con un 90% de intervalo de confianza del riesgo relativo, se aplicó la misma fórmula cambiando el valor 3,92 por 3,30.

El valor 3,30 resulta de multiplicar por 2 el valor de la distribución normal para un error alfa del 10%, 1,65.

La varianza de logaritmo natural del riesgo relativo global es igual al inverso de la suma de los logaritmos naturales individuales de los pesos de cada riesgo relativo, esto es:

$$V (\ln RR_w) = 1 / [ \sum 1/ V (\ln RR_i) ]$$

Una vez conocidos el riesgo relativo global y su varianza, se aplicó la fórmula siguiente para calcular su intervalo de confianza:

$$IC\ 95\% \text{ del } RR_w = \ln RR_w * \text{Exp} [ \pm 1,96 \sqrt{V (\ln RR_w)} ]$$

## 6. 2. Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado.

El grado de homogeneidad entre los estudios agrupados se valoró mediante la prueba de Chi cuadrado (Fleiss, 1993).

Se aplicó la siguiente fórmula para calcular la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ):

$$X^2 = \sum (\ln RR_i - RR_w)^2 / V (\ln RR_i)$$

La prueba de homogeneidad sigue una distribución de Chi cuadrado con  $(N - 1)$  grados de libertad, siendo  $N$  el número de estudios que se combinaron.

Una violación de esta prueba implica que los estudios agrupados difieren entre sí. En la presencia de heterogeneidad significativa en la medida de efecto entre los estudios que se comparan, realizamos un análisis de *efecto aleatorio* basado en el método descrito por DerSimonian y Laird entonces. El análisis del efecto aleatorio considera las variaciones entre estudios (DerSimonian y Laird, 1986).

### 6. 3. Combinación de datos: efectos aleatorios.

Se aplicó la siguiente formula para calcular los efectos aleatorios:

$$RR_A = \text{Exp} [ \sum w^*_i \ln RR_i ] / \sum w^*_i$$

Donde:

$RR_A$  = Riesgo relativo aleatorio global.

$W^*_i$  = Peso de cada estudio considerando la heterogeneidad entre estudios.

$RR_i$  = Riesgo relativo de cada estudio.

El peso de cada estudio ( $w^*_i$ ) en los modelos aleatorios se calculó según la siguiente formula:

$$W^*_i = 1 / [ V (\ln OR_i) + VAR]$$

Siendo  $VAR = [Chi\ cuadrado - (N-1)] / U$

Siendo  $U = (N - 1) [W_M - \{ var (w) / N * W_M \}]$

Donde:

$W_M$  = La media de los pesos de los estudios.

$N$  = Número de los estudios.

Como la prueba de homogeneidad tiene poder estadístico bajo (Greenland, 1987), informamos de los efectos aleatorios incluso con la ausencia de un valor significativo de la prueba de Chi cuadrado.

#### **6. 4. Combinación de datos: ponderación por la puntuación de calidad.**

Para las estimaciones agrupadas de los estudios prospectivos se repitieron los análisis anteriores considerando las puntuaciones de calidad (Jenicek y Feinstein, 1996)

Se aplicó la siguiente fórmula para considerar las puntuaciones de calidad:

$$RR_c = \frac{\sum (qw) RR_i}{\sum (qw)}$$

Donde:

$RR_c$  = Riesgo relativo global ponderado por la calidad.

$q$  = Valor de calidad de un estudio original valorado de 0,0 a 1,0.

$w_i$  = Peso de cada estudio

$RR_i$  = Riesgo relativo de cada estudio

#### **7. PROBLEMA DEL CAJÓN DEL ARCHIVADOR: ÍNDICE DE TOLERANCIA**

Para conocer el riesgo que corremos al aceptar como válidos los resultados del meta-análisis realizado, habiendo ignorado los resultados provenientes de estudios no publicados, se calculó el índice de tolerancia (Gómez y cols., 1989).

EL índice estima el número de estudios no considerados y con resultados nulos que serían necesarios para alterar los resultados del meta-análisis.

Se aplicó la siguiente formula para el cálculo del índice de tolerancia.

$$N = [ K \{K(RR_w)^2 - 2,706\} ] / 2,706$$

Donde:

N = Número de estudios no considerados y con resultados nulos.

K = Número de estudios integrados en la revisión

RR<sub>w</sub> = Puntuación típica media obtenida de la integración de los resultados de los estudios considerados.

2,706 = Cuadrado de la puntuación típica correspondiente a un riesgo del 5 %.

Todo el análisis estadístico para agrupar los estudios se realizó con:

- Microsoft Excel 97.
- STATA versión 7.0 (StataCorp. 2001).

## **VIII. RESULTADOS**

## 1. REVISIÓN GENERAL

En nuestra búsqueda se localizaron sesenta y tres estudios observacionales que trataban de forma específica el riesgo de EP, comparando individuos con Parkinson y sin Parkinson, respecto al consumo de tabaco, comparando fumadores y no fumadores.

Los resultados de muchos de los estudios localizados fueron publicados más de una vez, debido a un mayor seguimiento, añadir más casos o reanálisis del mismo.

Anexo V. Resumen de las citas bibliográficas, los idiomas empleados y los tipos de estudios al respecto.

Los estudios revisados evaluaron la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de EP en los últimos cuarenta y un años. Dichos estudios representaban todos los continentes excepto África y la mayoría empleaban el Inglés como idioma de publicación.

Los números de estudios según el idioma empleado fueron:

1. Inglés: Cincuenta y cuatro estudios.
2. Japonés: Tres estudios.
3. Español: Dos estudios.
4. Francés: Un estudio.
5. Alemán: Un estudio.
6. Italiano: Un estudio.
7. Sueco: Un estudio.

Se clasificaron los estudios según su diseño en estudios prospectivos y retrospectivos. Los retrospectivos representaban la mayoría de los estudios localizados, con cincuenta y seis estudios, mientras los prospectivos sólo con siete estudios.

De todos los estudios localizados sesenta informaron de las estimaciones de riesgo y sus intervalos de confianza del 95% o datos suficientes para calcularlos.



Los otros tres estudios, uno prospectivo y dos retrospectivos, publicaron los valores de  $p$  sin informar las estimaciones de riesgo (Wolf y cols., 1991; Hubble y cols., 1993; Charlett y cols., 1998). Dichos tres estudios fueron excluidos de las estimaciones globales, sin embargo comentaremos sus metodologías y resultados en los apartados de las revisiones correspondientes.

Las revisiones de los estudios localizados se dividen en revisiones de estudios prospectivos y retrospectivos.

## 2. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Se identificaron siete estudios publicados según los criterios de inclusión, y de ellos, cuatro fueron estudios de mortalidad (Anexo V).

Sólo un estudio no informó de la estimación de riesgo ni aportó datos suficientes para calcularla, y a su vez se excluyó de nuestra estimación global. Los autores de este trabajo basado en los resultados del estudio de Framingham, informaron un valor de p no significativo en la comparación entre fumadores y no fumadores. La estratificación por género identificó efecto protector del tabaco entre los hombres con un valor de p significativo, mientras un valor no significativo entre las mujeres (Wolf y cols., 1991).

Para estudiar la posible asociación entre EP y el hábito tabáquico se analizaron cuatro categorías separadas de dicho hábito: fumador, fumador actual, ex-fumador y no fumador.

Todos los autores de los estudios incluidos, excepto uno, realizaron comparaciones entre los fumadores y no fumadores. El citado estudio, informó sólo de la comparación entre los fumadores actuales y ex-fumadores, y por lo tanto, se calculó según los datos publicados una estimación no ajustada del riesgo de Parkinson en fumadores frente a no fumadores (Rogot y Murray, 1980).

Otro estudio publicó las tasas de mortalidad estandarizadas para dos grupos de edad y se calculó la tasa de mortalidad estandarizada sumada en base a la tasa de mortalidad informada y persona – año, de cada grupo de edad (Hammond, 1966).

Cuatro de las seis cohortes incluidas realizaron comparaciones en fumadores actuales y ex-fumadores frente no fumadores (Rogot y Murray, 1980; Doll y cols., 1994; Grandinetti, 1994; de Rijk y cols., 1997).

Los cuatro estudios de mortalidad identificaron los casos de Parkinson en los registros de fallecimiento, sin ningún criterio de diagnóstico (Hammond, 1966; Rogot y Murray, 1980; Hirayama, 1985; Doll y cols., 1994).

El estudio de Róterdam fue el único de cohorte que publicó el riesgo relativo y su intervalo de confianza entre las mujeres (de Rijk y cols., 1997).

Otras dos cohortes siguieron a hombres y mujeres, sin embargo publicaron los riesgos solamente entre los hombres (Hammond, 1966; Hirayama, 1985).

Los tipos de análisis empleados (análisis univariante o multivariante) y las medidas de asociación (riesgo relativo y razón de mortalidad estandarizada) de cada uno se resumen en las tablas de resultados.

### **3. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS**

Se identificaron cincuenta y seis trabajos que cumplieron con los criterios de inclusión y de ellos dos fueron estudios de prevalencia (Anexo V).

Dos estudios de casos y controles no publicaron las odds ratios ni datos suficientes para calcularlas, y por lo tanto fueron excluidos de la estimación global. Los autores de los dos estudios informaron valores de p no significativos en la comparación entre fumadores y no fumadores (Hubble y cols., 1993; Charlett y cols., 1998).

Para estudiar la posible asociación entre EP y el hábito tabáquico se analizaron cuatro categorías separadas de dicho hábito: fumador, fumador actual, ex-fumador y no fumador.

Todos los estudios incluidos, excepto dos estudios casos y controles, informaron comparaciones entre los fumadores y no fumadores. Los otros dos estudios sólo informaron comparación para los fumadores actuales y ex-fumadores utilizando el análisis multivariante. Para estos dos estudios se calcularon los riesgos de Parkinson en fumadores frente no fumadores empleando el modelo de meta-análisis de efectos fijos (Ben-Shlomo y cols., 1996; Nelson y cols., 1999).

De los cincuenta y dos estudios de casos y controles, cuarenta estudios (85%) estuvieron basados en casos hospitalarios.

La mayoría de los estudios localizados publicaron los criterios empleados para diagnosticar los casos de parkinson. Tres estudios de casos y controles discutieron sus resultados sin especificar los criterios de diagnóstico, uno de ellos fue un trabajo corto (Sasco y cols., 1990; Wechsler y cols., 1991; Ben-Shlomo y cols., 1996).

Dos estudios de casos y controles del mismo centro (Mayo Clinic, EE.UU.) fueron basados en datos obtenidos de los registros médicos. De los dos estudios ninguno informó de la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de EP (Rajput y cols., 1987; Benedetti y cols., 2000).

El estudio de Kessler y Diamond (1971) incluyó 468 casos hospitalarios entre los que se encontraban 25 que no reunían todos los criterios de diagnósticos de Parkinson.

Los siguientes cinco estudios de casos y controles incluyeron algunos casos diagnosticados con otras entidades de Parkinson aparte de la enfermedad de Parkinson idiopática:

1. Kessler y Diamond (1971) con cinco casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica y tres farmacológica de 468 casos hospitalarios.
2. Kessler (1972) con cuatro casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica de 228 casos poblacionales.
3. Ansari y Johnson (1975) con dos casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica de 22 casos poblacionales.
4. Marttila y Rinne (1980) con veintitrés casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica de 443 casos poblacionales.
5. Haack y cols. (1981) con seis casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica de 237 casos hospitalarios.

De los estudios retrospectivos tan solo cinco estudios casos y controles tuvieron datos para evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y la enfermedad de Parkinson temprana (Kessler y Diamond, 1971; Kessler, 1972; Godwin-Austen y cols., 1982; Stern y cols., 1991; Butterfield y cols., 1993).

Solamente tres recientes estudios de casos y controles examinaron la asociación entre el Parkinson y el tabaco en función de los antecedentes familiares del Parkinson (De Michele y cols., 1996; Gorell y cols., 1999; Elbaz y cols., 2000).

Se identificaron cuatro estudios de casos y controles basados en poblaciones chinas y publicados en inglés que se incluyen en nuestra revisión (Tanner y cols., 1987; Ho y cols., 1989; Wang y cols., 1993; Chan y cols., 1998).

Las tablas de resultados resumen los tipos de análisis empleados (análisis univariante, multivariante o meta-análisis de efectos fijos) y las medidas de asociación (odds ratio o odds ratio de prevalencia) en cada estudio.

#### 4. LAS ESTIMACIONES GLOBALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La estimación global de todos los estudios que evaluaron el riesgo de EP en fumadores frente a no fumadores aplicando modelo de efectos fijos fue de 0.94 y con *intervalo de confianza del 95% (IC 95%)* del 0.94 al 0.97.

La prueba de homogeneidad fue de 300.96 y con valor de  $p < 0,001$  sugiriendo la necesidad de utilizar el modelo de efectos aleatorios.

En la estimación global se aplicó el modelo de efectos aleatorios que fue de 0.62 y con IC 95% del 0.55 al 0.70.

El índice de tolerancia de la estimación global fue de 451 estudios. Es decir, serían necesarios más de 451 estudios observacionales con resultados nulos para alterar los resultados del meta-análisis.

La estimación global al respecto, de los recientes estudios en los últimos 10 años aplicando modelo de efectos fijos, fue de 0.97 y con IC 95% del 0.95 al 0.98. La prueba de homogeneidad fue de 151.92 y con valor de  $p < 0,001$ .

La estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios fue 0.62 (IC 95% del 0.54 al 0.71).

Las tablas de resultados presentan las estimaciones globales de todos los subgrupos propuestos, incluyendo al final, los estudios basados a poblaciones chinas.

Todas las estimaciones globales se hicieron para todos los estudios prospectivos y retrospectivos primero conjuntamente y después por separado.

## **IX. TABLAS DE RESULTADOS**



**Tabla 1. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Tipo de análisis
Preux	2000	CC	0.50	0.30-0.80	Análisis multivariante
Benedetti	2000	CC	0.70	0.38-1.30	Análisis multivariante
Costa-Mallen	2000	CC	0.53	0.34-0.82	Análisis univariante
Taylor	1999	CC	0.98	0.96-0.99	Análisis multivariante
Kuopio	1999	CC	0.92	0.55-1.52	Análisis univariante
Nelson	1999	CC	0.77	0.60-0.98	Meta-análisis (efecto fijo)
Mellick	1999	CC	0.70	0.46-1.06	Análisis multivariante
Werneck	1999	CC	0.39	0.16-0.95	Análisis univariante
Gorell	1999	CC	0.59	0.40-0.87	Análisis univariante
Fall	1999	CC	0.26	0.07-0.89	Análisis multivariante
Larumbe	1999	CC	0.66	0.37-1.15	Análisis univariante
De Palma	1998	CC	0.54	0.34-0.89	Análisis univariante
Chan	1998	CC	0.77	0.53-1.10	Análisis univariante
McCann	1998	CC	0.70	0.40-1.10	Análisis univariante
Tzourio	1997	CC	1.10	0.70-1.80	Análisis multivariante
Liou	1997	CC	0.42	0.25-0.70	Análisis univariante
Hellenbrand	1997	CC	0.56	0.44-0.73	Análisis univariante
de Rijk	1997	C	0.37	0.15-0.89	Análisis multivariante
Ben-Shlomo	1996	CC	0.57	0.40-0.81	Meta-análisis (efecto fijo)
Morens	1996	C	0.40	0.26-0.61	Análisis multivariante
De Michele	1996	CC	0.83	0.50-1.38	Análisis univariante
Martín	1995	CC	0.50	0.29-0.91	Análisis univariante
Doll	1994	C	0.80	0.41-1.54	Análisis univariante
Viergge	1994	CC	0.37	0.18-0.73	Análisis multivariante
Morano	1994	CC	0.65	0.31-1.36	Análisis univariante
Mayeux	1994	CC	0.80	0.40-1.50	Análisis multivariante
Watanabe	1994	CC	0.69	0.38-1.27	Análisis univariante
Hertzman	1994	CC	0.67	0.42-1.07	Análisis univariante
Menza	1993	CC	0.44	0.22-0.88	Análisis univariante
Semchuk	1993	CC	0.58	0.33-1.02	Análisis multivariante
Butterfield	1993	CC	0.32	0.15-0.67	Análisis multivariante
Wang	1993	CC	0.85	0.54-1.36	Análisis multivariante
Jimenez-Jimenez	1992	CC	0.72	0.45-1.13	Análisis univariante
Busenbark	1992	CC	0.20	0.02-1.76	Análisis univariante
Stern	1991	CC	0.50	0.30-0.90	Análisis multivariante
Wechsler	1991	CC	0.57	0.16-1.96	Análisis univariante
Súber	1991	CC	0.71	0.42-1.22	Análisis univariante
Sasco	1990	CC	0.70	0.28-1.72	Análisis univariante
Zayed	1990	CC	1.05	0.47-2.37	Análisis univariante
Hertzman	1990	CC	0.40	0.19-0.86	Análisis multivariante
Ho	1990	CC	0.60	0.20-1.30	Análisis univariante

Hofman	1989	CC	0.60	0.30-1.00	Análisis multivariante
Ngim	1989	CC	0.61	0.18-2.03	Análisis multivariante
Tañer	1987	CC	0.71	0.42-1.19	Análisis univariante
Rajput	1987	CC	0.73	0.44-1.21	Análisis multivariante
Granerus	1987	T	0.92	0.49- 1.72	Análisis univariante
Bharucha	1986	CC	0.60	0.11-2.86	Análisis univariante
Cazzato	1985	CC	0.44	0.25-0.79	Análisis univariante
Hirayama	1985	C	0.58	0.40-0.85	Análisis multivariante
Ogawa	1984	CC	0.60	0.40-0.88	Análisis univariante
Godwin-Austen	1982	CC	0.64	0.47-0.88	Análisis univariante
Haack	1981	CC	0.46	0.33-0.63	Análisis univariante
Marttila	1980	CC	0.74	0.55-1.00	Análisis univariante
Rogot	1980	C	0.46	0.37-0.56	Análisis univariante
Ansari	1975	CC	0.22	0.06-0.76	Análisis univariante
Kessler	1972	CC	0.45	0.30-0.68	Análisis univariante
Kessler	1971	CC	0.66	0.51-0.86	Análisis univariante
Nefzger	1968	CC	0.44	0.27-0.74	Análisis univariante
Hammond	1966	C	0.79	0.54-1.15	Análisis univariante

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de Cohorte

T: Estudio transversal

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.94, intervalo de confianza del 95% (0.94 – 0.97).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 300.96, valor de p = 0.00.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.62, intervalo de confianza del 95% (0.55 – 0.70).

**Tabla 2. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
de Rijk	1997	RR	0.37	0.15-0.89
Morens	1996	RR	0.40	0.26-0.61
Doll	1994	RME	0.80	0.41-1.54
Hirayama	1985	RME	0.58	0.40-0.85
Rogot	1980	RME	0.46	0.37-0.56
Hammond	1966	RME	0.79	0.54-1.15

RR: Riesgo relativo.

RME: Razón de mortalidad estandarizada.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.52, intervalo de confianza del 95% (0.45 – 0.60).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 9.91, valor de p = 0.08.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.54, intervalo de confianza del 95% (0.42 – 0.69).

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos considerando la calidad de los estudios

incluidos: Riesgo relativo = 0.51, intervalo de confianza del 95% (0.43 - 0.61).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 6.65, valor de p = 0.25.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios considerando la calidad de los

estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.53, intervalo de confianza del 95% (0.42 – 0.66).

**Tabla 3. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Preux	2000	CC	OR	0.50	0.30-0.80
Benedetti	2000	CC	OR	0.70	0.38-1.30
Costa-Mallen	2000	CC	OR	0.53	0.34-0.82
Taylor	1999	CC	OR	0.98	0.96-0.99
Kuopio	1999	CC	OR	0.92	0.55-1.52
Nelson	1999	CC	OR	0.77	0.60-0.98
Mellick	1999	CC	OR	0.70	0.46-1.06
Werneck	1999	CC	OR	0.39	0.16-0.95
Gorell	1999	CC	OR	0.59	0.40-0.87
Fall	1999	CC	OR	0.26	0.07-0.89
Larrumbe	1999	CC	OR	0.66	0.37-1.15
De Palma	1998	CC	OR	0.54	0.34-0.89
Chan	1998	CC	OR	0.77	0.53-1.10
McCann	1998	CC	OR	0.70	0.40-1.10
Tzourio	1997	CC	OR	1.10	0.70-1.80
Liou	1997	CC	OR	0.42	0.25-0.70
Hellenbrand	1997	CC	OR	0.56	0.44-0.73
Ben-Shlomo	1996	CC	OR	0.57	0.40-0.81
De Michele	1996	CC	OR	0.83	0.50-1.38
Martín	1995	CC	OR	0.50	0.29-0.91
Vieregge	1994	CC	OR	0.37	0.18-0.73
Morano	1994	CC	OR	0.65	0.31-1.36
Mayeux	1994	CC	OR	0.80	0.40-1.50
Watanabe	1994	CC	OR	0.69	0.38-1.27
Hertzman	1994	CC	OR	0.67	0.42-1.07
Menza	1993	CC	OR	0.44	0.22-0.88
Semchuk	1993	CC	OR	0.58	0.33-1.02
Butterfield	1993	CC	OR	0.32	0.15-0.67
Wang	1993	CC	OR	0.85	0.54-1.36
Jimenez-Jimenez	1992	CC	OR	0.72	0.45-1.13
Busenbark	1992	CC	OR	0.20	0.02-1.76
Stern	1991	CC	OR	0.50	0.30-0.90
Wechsler	1991	CC	OR	0.57	0.16-1.96
Súber	1991	CC	OR	0.71	0.42-1.22
Sasco	1990	CC	OR	0.70	0.28-1.72
Zayed	1990	CC	OR	1.05	0.47-2.37
Hertzman	1990	CC	OR	0.40	0.19-0.86
Ho	1990	CC	OR	0.60	0.20-1.30
Hofman	1989	CC	OR	0.60	0.30-1.00
Ngim	1989	CC	OR	0.61	0.18-2.03
Tañer	1987	CC	OR	0.71	0.42-1.19

Rajput	1987	CC	OR	0.73	0.44-1.21
Granus	1987	T	ORP	0.92	0.49- 1.72
Bharucha	1986	CC	OR	0.60	0.11-2.86
Cazzato	1985	CC	OR	0.44	0.25-0.79
Ogawa	1984	CC	OR	0.60	0.40-0.88
Godwin-Austen	1982	CC	OR	0.64	0.47-0.88
Haack	1981	CC	OR	0.46	0.33-0.63
Marttila	1980	CC	OR	0.74	0.55-1.00
Ansari	1975	CC	OR	0.22	0.06-0.76
Kessler	1972	CC	OR	0.45	0.30-0.68
Kessler	1971	CC	OR	0.66	0.51-0.86
Nefzger	1968	CC	OR	0.44	0.27-0.74

CC: Estudio de casos y controles.

T: Estudio transversal.

OR: Odds ratio.

ORP: Odds ratio de prevalencia.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.96, intervalo de confianza del 95% (0.95 – 0.97).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 224.77, valor de p = 0.00.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.63, intervalo de confianza del 95% (0.56 – 0.71).

**Tabla 4. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores actuales frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Giroud-Benitez	2000	T	0.12	0.08-0.19
Benedetti	2000	CC	0.62	0.38-1.01
Kuopio	1999	CC	0.50	0.20-1.24
Nelson	1999	CC	0.22	0.12-0.40
Fall	1999	CC	0.17	0.06-0.43
Chan	1998	CC	0.52	0.26-1.01
Hellenbrand	1997	CC	0.26	0.18-0.39
de Rijk	1997	C	0.50	0.18-1.43
Ben-Shlomo	1996	CC	0.36	0.20-0.67
Martín	1995	CC	0.49	0.26-0.91
Doll	1994	C	0.75	0.38-1.46
Grandinetti	1994	C	0.24	0.12-0.48
Mayeux	1994	CC	0.20	0.10-0.50
Sasco	1990	CC	0.51	0.23-1.13
Zayed	1990	CC	0.10	0.00-0.83
Hofman	1989	CC	0.70	0.40-1.40
Rajput	1987	CC	0.46	0.23-0.92
Grannerus	1987	T	0.77	0.33-1.81
Cazzato	1985	CC	0.12	0.05-0.31
Ogawa	1984	CC	0.58	0.38-0.87
Godwin-Austen	1982	CC	0.48	0.32-0.71
Marttila	1980	CC	0.38	0.23-0.62
Rogot	1980	C	0.32	0.24-0.43
Kessler	1972	CC	0.42	0.25-0.70
Kessler	1971	CC	0.46	0.32-0.66
Nefzger	1968	CC	0.31	0.18-0.55

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de Cohorte

T: Estudio transversal

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.37, intervalo de confianza del 95% (0.33 – 0.41).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 72.57, valor de p = 0.00.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.37, intervalo de confianza del 95% (0.31 – 0.45).

**Tabla 5. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores actuales frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
de Rijk	1997	RR	0.50	0.18-1.43
Doll	1994	RME	0.75	0.38-1.46
Grandinetti	1994	RR	0.24	0.12-0.48
Rogot	1980	RME	0.32	0.24-0.43

RR: Riesgo relativo.

RME: Razón de mortalidad estandarizada.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.35, intervalo de confianza del 95% (0.28 – 0.45).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 6.88, valor de p = 0.08.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.39, intervalo de confianza del 95% (0.24 – 0.62).

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos considerando la calidad de los estudios

incluidos: Riesgo relativo = 0.35, intervalo de confianza del 95% (0.26 – 0.47).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 4.54, valor de p = 0.21.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios considerando la calidad de los

estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.37, intervalo de confianza del 95% (0.24 – 0.58).

**Tabla 6. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores actuales frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Giroud-Benitez	2000	T	ORP	0.12	0.08-0.19
Benedetti	2000	CC	OR	0.62	0.38-1.01
Kuopio	1999	CC	OR	0.50	0.20-1.24
Nelson	1999	CC	OR	0.22	0.12-0.40
Fall	1999	CC	OR	0.17	0.06-0.43
Chan	1998	CC	OR	0.52	0.26-1.01
Hellenbrand	1997	CC	OR	0.26	0.18-0.39
Ben-Shlomo	1996	CC	OR	0.36	0.20-0.67
Martín	1995	CC	OR	0.49	0.26-0.91
Mayeux	1994	CC	OR	0.20	0.10-0.50
Sasco	1990	CC	OR	0.51	0.23-1.13
Zayed	1990	CC	OR	0.10	0.00-0.83
Hofman	1989	CC	OR	0.70	0.40-1.40
Rajput	1987	CC	OR	0.46	0.23-0.92
Granerus	1987	T	ORP	0.77	0.33-1.81
Cazzato	1985	CC	OR	0.12	0.05-0.31
Ogawa	1984	CC	OR	0.58	0.38-0.87
Godwin-Austen	1982	CC	OR	0.48	0.32-0.71
Marttila	1980	CC	OR	0.38	0.23-0.62
Kessler	1972	CC	OR	0.42	0.25-0.70
Kessler	1971	CC	OR	0.46	0.32-0.66
Nefzger	1968	CC	OR	0.31	0.18-0.55

CC: Estudio de casos y controles

T: Estudio transversal

OR: Odds ratio.

ORP: Odds ratio de prevalencia.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.37, intervalo de confianza del 95% (0.33 – 0.42).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 65.56, valor de  $p = 0.00$ .

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.37, intervalo de confianza del 95% (0.30 – 0.46).



**Tabla 7. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en ex-fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	1.14	0.41-3.15
Kuopio	1999	CC	1.08	0.66-1.76
Nelson	1999	CC	0.99	0.75-1.29
Fall	1999	CC	0.82	0.44-1.51
Chan	1998	CC	0.91	0.62-1.33
Hellenbrand	1997	CC	0.92	0.69-1.23
de Rijk	1997	C	0.26	0.09-0.78
Ben-Shlomo	1996	CC	0.73	0.47-1.14
Martyn	1995	CC	0.61	0.40-0.94
Doll	1994	C	1.10	0.60-2.02
Grandinetti	1994	C	0.50	0.27-0.93
Mayeux	1994	CC	0.90	0.50-1.60
Sasco	1990	CC	0.77	0.35-1.69
Zayed	1990	CC	1.75	0.74-4.18
Hofman	1989	CC	0.50	0.30-1.00
Rajput	1987	CC	1.10	0.60-2.03
Grannerus	1987	T	0.99	0.42-2.36
Cazzato	1985	CC	1.02	0.51-2.04
Ogawa	1984	CC	0.74	0.30-1.67
Godwin-Austen	1982	CC	0.80	0.56-1.15
Marttila	1980	CC	1.04	0.73-1.49
Rogot	1980	C	0.70	0.52-0.94
Kessler	1972	CC	0.54	0.33-0.88
Kessler	1971	CC	0.92	0.67-1.26
Nefzger	1968	CC	0.68	0.37-1.21

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de Cohorte

T: Estudio transversal

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.84, intervalo de confianza del 95% (0.76 – 0.92).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 27.68, valor de p = 0.24.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.83, intervalo de confianza del 95% (0.75 – 0.92).

**Tabla 8. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en ex-fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
de Rijk	1997	RR	0.26	0.09-0.78
Doll	1994	RME	1.10	0.60-2.02
Grandinetti	1994	RR	0.50	0.27-0.93
Rogot	1980	RME	0.70	0.52-0.94

RR: Riesgo relativo.

RME: Razón de mortalidad estandarizada.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.67, intervalo de confianza del 95% (0.53 – 0.86).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 6.07, valor de p = 0.11.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.64, intervalo de confianza del 95% (0.42 – 0.97).

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos considerando la calidad de los estudios

incluidos: Riesgo relativo = 0.66, intervalo de confianza del 95% (0.49 – 0.88).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 4.53, valor de p = 0.21.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios considerando la calidad de los

estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.63, intervalo de confianza del 95% (0.41 – 0.96).

**Tabla 9. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en ex-fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Medida de asociación	Riesgo estimado	intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	OR	1.14	0.41-3.15
Kuopio	1999	CC	OR	1.08	0.66-1.76
Nelson	1999	CC	OR	0.99	0.75-1.29
Fall	1999	CC	OR	0.82	0.44-1.51
Chan	1998	CC	OR	0.91	0.62-1.33
Hellenbrand	1997	CC	OR	0.92	0.69-1.23
Ben-Shlomo	1996	CC	OR	0.73	0.47-1.14
Martín	1995	CC	OR	0.61	0.40-0.94
Mayeux	1994	CC	OR	0.90	0.50-1.60
Sasco	1990	CC	OR	0.77	0.35-1.69
Zayed	1990	CC	OR	1.75	0.74-4.18
Hofman	1989	CC	OR	0.50	0.30-1.00
Rajput	1987	CC	OR	1.10	0.60-2.03
Granerus	1987	T	ORP	0.99	0.42-2.36
Cazzato	1985	CC	OR	1.02	0.51-2.04
Ogawa	1984	CC	OR	0.74	0.30-1.67
Godwin-Austen	1982	CC	OR	0.80	0.56-1.15
Marttila	1980	CC	OR	1.04	0.73-1.49
Kessler	1972	CC	OR	0.54	0.33-0.88
Kessler	1971	CC	OR	0.92	0.67-1.26
Nefzger	1968	CC	OR	0.68	0.37-1.21

CC: Estudio de casos y controles.

T: Estudio transversal.

OR: Odds ratio.

POR: Odds ratio de prevalencia.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.87, intervalo de confianza del 95% (0.79 – 0.96).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 17.83, valor de p = 0.60.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.87, intervalo de confianza del 95% (0.79 – 0.96).

**Tabla 10. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en hombres fumadores frente hombres no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	0.79	0.45-1.37
Kuopio	1999	CC	0.96	0.50-1.86
Larrumbe	1999	CC	0.59	0.29-1.20
Chan *	1998	CC	0.44	0.20-0.96
Tzourio	1997	CC	1.80	0.90-3.60
de Rijk	1997	C	0.26	0.07-0.99
Morens	1996	C	0.40	0.26-0.61
De Michele	1996	CC	0.36	0.17-0.76
Doll	1994	C	0.80	0.41-1.54
Morano	1994	CC	0.54	0.21-1.37
Mayeux	1994	CC	0.97	0.38-2.50
Watanabe	1994	CC	0.47	0.21-1.06
Hertzman	1994	CC	0.71	0.36-1.41
Jimenez-Jimenez	1992	CC	0.35	0.17-0.72
Sasco	1990	CC	0.70	0.28-1.72
Hofman	1989	CC	0.80	0.40-2.00
Granerus	1987	T	0.95	0.46-1.95
Hirayama	1985	C	0.58	0.40-0.85
Ogawa	1984	CC	0.32	0.15-0.70
Godwin-Austen	1982	CC	0.47	0.25-0.86
Haack	1981	CC	0.68	0.44-1.06
Rogot	1980	C	0.46	0.37-0.56
Kessler	1972	CC	0.38	0.22-0.67
Kessler	1971	CC	0.65	0.41-1.04
Nefzger	1968	CC	0.44	0.27-0.74
Hammond	1966	C	0.79	0.54-1.15

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de Cohorte

T: Estudio transversal

\* Fumadores actuales frente no fumadores.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.56, intervalo de confianza del 95% (0.51 – 0.63).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 40.97, valor de p = 0.02.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.58, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.68).

**Tabla 11. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en hombres fumadores frente hombres no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
de Rijk	1997	RR	0.26	0.07-0.99
Morens	1996	RR	0.40	0.26-0.61
Doll	1994	RME	0.80	0.41-1.54
Hirayama	1985	RME	0.58	0.40-0.85
Rogot	1980	RME	0.46	0.37-0.56
Hammond	1966	RME	0.79	0.54-1.15

RR: Riesgo relativo.

RME: Razón de mortalidad estandarizada.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.52, intervalo de confianza del 95% (0.44 – 0.60)

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 10.40, valor de p = 0.06.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.54, intervalo de confianza del 95% (0.42 – 0.70).

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos considerando la calidad de los estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.51, intervalo de confianza del 95% (0.43 – 0.61).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 7.53, valor de p = 0.18.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios considerando la calidad de los estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.53, intervalo de confianza del 95% (0.42 – 0.68).

**Tabla 12. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en hombres fumadores frente hombres no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	OR	0.79	0.45-1.37
Kuopio	1999	CC	OR	0.96	0.50-1.86
Larrumbe	1999	CC	OR	0.59	0.29-1.20
Chan	1998	CC	OR	0.44	0.20-0.96
Tzourio	1997	CC	OR	1.80	0.90-3.60
De Michele	1996	CC	OR	0.36	0.17-0.76
Morano	1994	CC	OR	0.54	0.21-1.37
Mayeux	1994	CC	OR	0.97	0.38-2.50
Watanabe	1994	CC	OR	0.47	0.21-1.06
Hertzman	1994	CC	OR	0.71	0.36-1.41
Jimenez-Jimenez	1992	CC	OR	0.35	0.17-0.72
Sasco	1990	CC	OR	0.70	0.28-1.72
Hofman	1989	CC	OR	0.80	0.40-2.00
Granerus	1987	T	ORP	0.95	0.46-1.95
Ogawa	1984	CC	OR	0.32	0.15-0.70
Godwin-Austen	1982	CC	OR	0.47	0.25-0.86
Haack	1981	CC	OR	0.68	0.44-1.06
Kessler	1972	CC	OR	0.38	0.22-0.67
Kessler	1971	CC	OR	0.65	0.41-1.04
Nefzger	1968	CC	OR	0.44	0.27-0.74

CC: Estudio de casos y controles

T: Estudio transversal

OR: Odds ratio.

ORP: Odds ratio de prevalencia.

\* Fumadores actuales frente no fumadores

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.60, intervalo de confianza del 95% (0.52 – 0.70).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 28.49, valor de p = 0.07.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.61, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.73)

**Tabla 13. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en mujeres fumadoras frente mujeres no fumadoras.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	0.57	0.28-1.16
Kuopio	1999	CC	0.85	0.38-1.89
Tzourio	1997	CC	0.80	0.50-1.50
de Rijk	1997	C	0.39	0.14-1.08
De Michele	1996	CC	0.46	0.11-1.50
Mayeux	1994	CC	0.55	0.28-1.07
Watanabe	1994	CC	1.27	0.40-4.00
Hertzman	1994	CC	0.61	0.30-1.24
Jimenez-Jimenez	1992	CC	1.90	0.62-5.76
Hofman	1989	CC	0.30	0.00-0.90
Granerus	1987	T	0.31	0.04-2.34
Ogawa	1984	CC	0.47	0.20-0.98
Godwin-Austen	1982	CC	0.63	0.40-1.01
Haack	1981	CC	0.19	0.10-0.36
Kessler	1972	CC	0.56	0.30-1.05
Kessler	1971	CC	0.68	0.45-1.02

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de cohorte

T: Estudio transversal

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.59, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.71).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 22.17, valor de p = 0.10.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.59, intervalo de confianza del 95% (0.47 – 0.74).

**Tabla 14. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en mujeres fumadoras frente mujeres no fumadoras.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
de Rijk	1997	RR	0.39	0.14-1.08	P < 0.05
Wolf	1991	RR	----	-----	P > 0.05

RR: Riesgo relativo.



**Tabla 15. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en mujeres fumadoras frente mujeres no fumadoras.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Benedetti	2000	CC	OR	0.57	0.28-1.16
Kuopio	1999	CC	OR	0.85	0.38-1.89
Tzourio	1997	CC	OR	0.80	0.50-1.50
De Michele	1996	CC	OR	0.46	0.11-1.50
Mayeux	1994	CC	OR	0.55	0.28-1.07
Watanabe	1994	CC	OR	1.27	0.40-4.00
Hertzman	1994	CC	OR	0.61	0.30-1.24
Jimenez-Jimenez	1992	CC	OR	1.90	0.62-5.76
Hofman	1989	CC	OR	0.30	0.00-0.90
Granerus	1987	T	ORP	0.31	0.04-2.34
Ogawa	1984	CC	OR	0.47	0.20-0.98
Godwin-Austen	1982	CC	OR	0.63	0.40-1.01
Haack	1981	CC	OR	0.19	0.10-0.36
Kessler	1972	CC	OR	0.56	0.30-1.05
Kessler	1971	CC	OR	0.68	0.45-1.02

CC: Estudio de casos y controles

T: Estudio transversal

OR: Odds ratio.

ORP: Odds ratio de prevalencia.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.60, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.72).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 21.51, valor de p = 0.09.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.60, intervalo de confianza del 95% (0.47 – 0.76).

**Tabla 16. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson temprana en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Butterfield	1993	CC	0.32	0.15-0.67	< 50 años
Stern	1991	CC	0.80	0.40-1.60	< 40 años
Godwin-Austen	1982	CC	0.58	0.29-1.17	< 50 años
Kessler	1972	CC	0.72	0.13-3.96	< 45 años
Kessler	1971	CC	0.58	0.18-1.73	< 45 años

CC: Estudio de casos y controles

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.55, intervalo de confianza del 95% (0.38 – 0.81).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 3.25, valor de p = 0.52.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.55, intervalo de confianza del 95% (0.38 – 0.81).

**Tabla 17. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson tardía en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Preux	2000	CC	0.50	0.30-0.80	
Benedetti	2000	CC	0.70	0.38-1.30	
Gorell	1999	CC	0.59	0.40-0.87	
de Rijk	1997	C	0.37	0.15-0.89	
Morens	1996	C	0.40	0.26-0.61	
Vieregge	1994	CC	0.37	0.18-0.73	
Morano	1994	CC	0.65	0.31-1.36	
Stern	1991	CC	0.50	0.20-1.00	> 60 años
Marttila	1980	CC	0.74	0.55-1.00	
Ansari	1975	CC	0.22	0.06-0.76	

CC: Estudio de casos y controles

C: Estudio de Cohorte

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.56, intervalo de confianza del 95% (0.47 – 0.67).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 10.96, valor de p = 0.28.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.54, intervalo de confianza del 95% (0.45 – 0.66).

**Tabla 18. Estudios prospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson tardía en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Medida de asociación	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
de Rijk	1997	RR	0.37	0.15-0.89
Morens	1996	RR	0.40	0.26-0.61

RR: Riesgo relativo.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.39, intervalo de confianza del 95% (0.27 – 0.58).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 0.02, valor de p = 0.89.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.39, intervalo de confianza del 95% (0.27 – 0.58)

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos considerando la calidad de los estudios incluidos: Riesgo relativo = 0.39, intervalo de confianza del 95% (0.25 – 0.61).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 0.02, valor de p = 0.89.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios considerando la calidad de los estudios incluidos: Riesgo relativo =0.39, intervalo de confianza del 95% (0.25 – 0.58).

**Tabla 19. Estudios retrospectivos evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson tardía en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Preux	2000	CC	0.50	0.30-0.80	
Benedetti	2000	CC	0.70	0.38-1.30	
Gorell	1999	CC	0.59	0.40-0.87	
Vieregge	1994	CC	0.37	0.18-0.73	
Morano	1994	CC	0.65	0.31-1.36	
Stern	1991	CC	0.50	0.20-1.00	> 60 años
Marttila	1980	CC	0.74	0.55-1.00	
Ansari	1975	CC	0.22	0.06-0.76	

CC: Estudio de casos y controles

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.60, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.72).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 7.13, valor de p = 0.42.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.60, intervalo de confianza del 95% (0.50 – 0.72).

**Tabla 20. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores menores de 75 años frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Benedetti	2000	CC	0.54	0.26-1.11	< 72 años
Mellick	1999	CC	0.70	0.46-1.06	
Fall	1999	CC	0.26	0.07-0.89	
McCann	1998	CC	0.70	0.40-1.10	
Tzourio	1997	CC	0.40	0.10-0.90	
Ben-Shlomo	1996	CC	0.57	0.40-0.81	MA (efecto fijo)
Vieregge	1994	CC	0.37	0.18-0.73	< 70 años
Morano	1994	CC	0.65	0.31-1.36	
Butterfield	1993	CC	0.32	0.15-0.67	
Stern	1991	CC	0.80	0.40-1.60	
Tanner	1987	CC	0.71	0.42-1.19	
Rajput	1987	CC	1.30	0.50-3.39	MA (efecto fijo) < 70 años
Godwin-Austen	1982	CC	0.49	0.33-0.72	< 70 años
Ansari	1975	CC	0.22	0.06-0.76	< 67 años
Kessler	1972	CC	0.46	0.30-0.70	
Kessler	1971	CC	0.67	0.50-0.88	
Hammond	1966	C	0.76	0.46-1.27	< 65 años

CC: Estudio de casos y controles.

C: Estudio de Cohorte.

MA: Meta-análisis.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.59, intervalo de confianza del 95% (0.52 – 0.67).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 17.69, valor de p = 0.34.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.59, intervalo de confianza del 95% (0.51 – 0.67).

**Tabla 21. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores mayores de 75 años frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Benedetti	2000	CC	0.84	0.45-1.55	> 72 años
Tzourio	1997	CC	1.67	1.01-7.96	MA (efecto fijo) > 75 años
Rajput	1987	CC	0.36	0.17-0.75	MA (efecto fijo) > 70 años
Grannerus	1987	T	0.92	0.49- 1.72	> 70 años
Godwin-Austen	1982	CC	0.76	0.35-1.66	> 70 años
Kessler	1972	CC	0.67	0.24-1.54	
Kessler	1971	CC	0.77	0.47-1.27	

CC: Estudio de casos y controles.

T: Estudio transversal.

MA: Meta-análisis.

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.76, intervalo de confianza del 95% (0.59 – 0.99).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 6.66, valor de p = 0.35.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.76, intervalo de confianza del 95% (0.58 – 1.01).

**Tabla 22. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores y con antecedentes familiares de Parkinson.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Número de casos	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Elbaz	2000	CC	16	3.86	0.60-29.39
Rybicki	1999	CC	43	1.70	0.50-5.90
De Michele	1996	CC	38	0.47	0.21-1.01

CC: Estudio de casos y controles

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.82, intervalo de confianza del 95% (0.44 – 1.53)

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 5.70, valor de p = 0.06.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 1.17, intervalo de confianza del 95% (0.35 – 3.98).



**Tabla 23. Estudios evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores y sin antecedentes familiares de Parkinson.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Número de casos	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Elbaz	2000	CC	111	0.83	0.53-1.32
Rybicki	1999	CC	585	0.60	0.40-0.90
De Michele	1996	CC	78	1.11	0.64-1.92

CC: Estudio de casos y controles

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.77, intervalo de confianza del 95% (0.59 – 1.01).

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 3.26, valor de p = 0.20.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.79, intervalo de confianza del 95% (0.56 – 1.11).

**Tabla 24. Estudios retrospectivos basados a poblaciones chinas evaluando el riesgo de la enfermedad de Parkinson en fumadores frente no fumadores.**

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%
Chan	1998	CC	0.77	0.53-1.10
Wang	1993	CC	0.85	0.54-1.36
Ho	1989	CC	0.60	0.20-1.30
Tanner	1987	CC	0.76	0.60-0.97

CC: Estudio de casos y controles

Estimación global aplicando modelo de efectos fijos:

Riesgo relativo = 0.77, intervalo de confianza del 95% (0.60 – 0.97)

Prueba de homogeneidad: Chi cuadrado = 0.54, valor de p = 0.91.

Estimación global aplicando modelo de efectos aleatorios:

Riesgo relativo = 0.77, intervalo de confianza del 95% (0.60 – 0.97).

## **X. DISCUSIÓN**

## **1. SOBRE LA METODOLOGIA EMPLEADA**

Las técnicas de meta-análisis se han desarrollado fundamentalmente durante los últimos 20 años con el objeto de sistematizar la información disponible respecto a un problema científico (Guallar y cols., 1997)

Entre las aportaciones hechas por el meta-análisis, destacan: el desarrollo de técnicas para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía, la selección de estudios originales, la extracción de medidas de efecto en los estudios y su síntesis en estimadores combinados (Dickersin y cols., 1992; Peralta, 1994; Jenicek y Feinstein, 1996).

### **1. 1. DEFINIR LOS OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

Esta revisión definió los objetivos ya desde la fase del protocolo, que fue aprobado por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Córdoba en Septiembre de 1999.

Objetivos que quedan especificados en el apartado correspondiente de esta tesis.

### **1. 2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LOCALIZAR LOS ESTUDIOS RELEVANTES**

En nuestro trabajo, como en otras revisiones sistemáticas, se recurrió a una búsqueda computerizada a través de la base de datos MEDLINE con las palabras clave “enfermedad de Parkinson” y “tabaco”.

En el mundo de la medicina, hay más de 25.000 revistas publicadas. MEDLINE sólo cubre a unas 4.500, menos del 20% de las publicaciones. Además en MEDLINE se observa una tendencia clara hacia las revistas anglosajonas, 55% del total (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Dados estos sesgos que aportaba MEDLINE a la información, nuestra búsqueda informatizada se extendió hasta incluir: PsycLIT, NISC México BiblioLine, Current Contents , Best Evidence y Cochrane Data base.

Se completó la búsqueda informatizada con una búsqueda manual en Excerpta Medica y Embase. Para finalizar revisamos las referencias bibliográficas de los estudios y las revisiones publicadas al respecto.

En esta búsqueda comprensiva se han identificado más estudios observacionales que las revisiones anteriores hechas sobre el tema (Shahi y Moochhala, 1991; Morens y cols., 1995; Fratiglioni y cols., 2000; Sugita y cols., 2001). Al respecto de los estudios prospectivos, estas revisiones no incluyeron el último seguimiento de aquellos estudios o incluso estudios completos a pesar de que fueron citados por MEDLINE. Por ejemplo, los resultados de Rogot y Murray (1980) de 16 años de seguimiento de varones veteranos americanos no fueron incluidos en ninguna revisión anterior.

Recientemente, dos revisiones (Fratiglioni y cols., 2000; Sugita y cols., 2001), una de ellas sistemática, incluyeron los resultados de 20 años de observaciones de los médicos británicos, mientras que los resultados de 40 años se publicaron en el 1994 por Doll y sus colaboradores y tampoco fueron incluidos.

La consulta de expertos en el tema, nos permitió encontrar la tesis doctoral en la que se habían publicado los primeros resultados del estudio de Róterdam (de Rijk, 1997).

El estudio de Róterdam, estudio de cohorte poblacional, nunca se había tenido en cuenta por otros revisores. Dicho estudio presentó resultados de casos incidentes con la enfermedad de Parkinson idiopática según criterios bien establecidos para identificar los casos.

Al respecto de los estudios retrospectivos, nuestra de búsqueda pretende ser más completa que ninguna revisión anterior.

En la espléndida revisión narrativa de Morens y sus colaboradores (1995) los autores no incluyeron cuatro estudios de casos y controles, uno de ellos publicado en francés, a

pesar de que estaban citados por MEDLINE (Zayed y cols., 1990; Hubble y cols., 1993; Hertzman y cols., 1994; Morano y cols., 1994).

Otro estudio de casos y controles, no citado por MEDLINE, no fue encontrado por estos mismos autores (Busenbark y cols., 1992).

La reciente revisión sistemática hecha por Sugita y sus colaboradores (2001) incluyó los estudios previamente publicados por Morens y cols. (1995), además de los estudios citados por MEDLINE posteriormente a esta revisión narrativa. Curiosamente y a pesar de ser una revisión sistemática, no encontró muchos estudios retrospectivos publicados hasta 1999. Estos estudios si han sido contemplados por la actual revisión (Menza y cols., 1993; Hubble y cols., 1993; Hertzman y cols., 1994; Morano y cols., 1994; Ben-Sholmo y cols., 1996; Charlette y cols., 1998; Checkoway y cols., 1998; Larumbe y cols., 1999; Fall y cols., 1999; Werneck y Alvarenga, 1999; Nelson y cols., 1999; Taylor y cols., 1999).

La misma revisión informó de los resultados de Smargiassi y cols. (1998), pero sin incluir el análisis adicional de la misma población hecha por De Palma y cols. (1998).

En conclusión, las revisiones anteriores no condujeron a una búsqueda suficientemente rigurosa para encontrar todos los estudios observacionales sobre el tema. Nuestra revisión, adaptando el protocolo de búsqueda previamente recomendado por la Colaboración Cochrane, nos facilitó encontrar más estudios que cualquier otra revisión hecha con anterioridad (Clarke y Oxman, 2001) y por lo tanto, esperamos que más rigurosa y completa.

### **1. 3. CRITERIOS PARA LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

#### **1. 3. 1. Idioma**

En las revisiones sistemáticas es muy frecuente restringir el idioma, sin embargo es más discutible la validez externa del meta-análisis realizado sobre asociaciones de causalidad basados sólo en bibliografía Inglesa (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Nuestra revisión incluyó estudios publicados en siete idiomas sobre el tema. El segundo idioma encontrado en los trabajos fue el Japonés que aporta tres trabajos, uno de ellos prospectivo; confirmando la necesidad de incluir todos los idiomas para las revisiones sistemáticas. El estudio de Zayed y cols. (1990) publicado en francés nunca fue incluido por otra revisión.

### **1. 3. 2. Años considerados en la revisión**

La actual revisión que aquí se presenta localizó todos los estudios sin restricción ninguna sobre el año de publicación. Por el contrario, algunas revisiones sistemáticas consideran solamente los estudios publicados en los últimos 10 o 20 años, debido a la posible mejor metodología epidemiológica.

Es cierto que los resultados de los recientes estudios incluidos en nuestra revisión emplearon el análisis multivariante para estimar el riesgo de EP entre los fumadores. Los modelos multivariante se ajustaron para los diferentes factores de confusión y por lo tanto nos dan resultados más fiables.

Localizar e incluir todos los estudios sin restricciones de años nos permitió combinar todos los resultados además repetir el cálculo para los últimos 10 o 5 años.

Sin embargo, en las estimaciones globales de todos los estudios, los estudios de los últimos 10 o 5 años nos dieron resultados casi similares.

### **1. 3. 3. Estudios publicados y no publicados**

Entre la literatura científica publicada, el 5% de los estudios cometen un error *tipo I*, es decir, rechazan la hipótesis nula, siendo ésta verdadera; mientras que permanecen sin publicar el 95% de estudios con resultados no significativos (Rosenthal, 1979).

Muchos investigadores y expertos en meta-análisis han recomendado la búsqueda de toda la información disponible, publicada y no publicada (Gómez y cols., 1989; Cook y cols., 1993; Peralta, 1994; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Generalmente el principal inconveniente de los estudios no publicados es su calidad, que puede ser muy variable (Cook y cols., 1993; Dickersin y cols., 1994). Además se añade la dificultad de encontrar y conseguir los datos de los investigadores que no consiguieron publicarlos (Gómez y cols., 1989; Peralta, 1994).

Nuestra revisión no intentó localizar estudios no publicados, y preferimos considerar sólo los publicados. Finalmente calculamos el índice de tolerancia para estimar el riesgo al no incluir estudios no publicados. Nuestro índice de tolerancia apunta hacia numerosos estudios (más de 450 estudios) no considerados y con resultados nulos, que serían necesarios para alterar los resultados del meta-análisis hecho.

Llama la atención que en nuestra revisión los tres estudios que investigaron la asociación sin informar de los riesgos relativos, no encontraron el especulativo efecto protector (Wolf y cols., 1991; Hubble y cols., 1993; Charlett y cols., 1998).

De ellos, dos fueron recientes estudios de casos y controles mientras el tercero fue el respetable estudio de Framingham con un seguimiento de una cohorte de 5209 personas durante 38 años. Wolf y sus colaboradores con los resultados del estudio de Framingham intentaron demostrar la asociación negativa con una estratificación por sexo. A pesar de que los autores informaron de una asociación negativa basada en al *valor de p* en los varones, tampoco publicaron el riesgo relativo.

En un reciente estudio casos y controles, Taylor y sus colaboradores insistieron en la asociación inversa como un resultado coherente con una odds ratio basada en un análisis multivariante de 0,98; y IC 95% del 0,96 al 0,99 (Taylor y cols., 1999).

#### **1. 3. 4. La entidad del Parkinson**

La relación negativa entre el consumo de tabaco y EP requiere una interpretación cuidadosa, dados los criterios de diagnóstico del Parkinson en diferentes estudios. Hay poca distinción diagnóstica entre la enfermedad de Parkinson idiopática, la forma más frecuente de parkinsonismo y los trastornos neurológicos de movimientos (Jankovic, 1989; Shahi y Mochhala, 1991).



Nuestra revisión intentó evaluar el posible efecto del consumo de tabaco sobre el riesgo de la enfermedad de Parkinson idiopática. Otras entidades del Parkinson como la postencefálica, traumática o farmacológica no fueron incluidas en la revisión.

Solamente dos estudios prospectivos incluidos en la estimación global identificaron los casos de Parkinson según criterios de diagnóstico bien establecidos. Los otros cuatro fueron estudios de mortalidad basados en los registros de fallecimientos con posible diagnóstico erróneo de EP, observándose que del 11 al 44% de estos casos se deben a una ausencia de revisión especializada y a la inadecuada administración de antiparkinsonianos (Roche España, 2000).

La mayoría de los estudios retrospectivos publicaron los criterios empleados para diagnosticar EP: Dos estudios fueron basados en registros médicos, y a pesar de los 13 años de diferencia entre las fechas de publicación, los dos del mismo centro no encontraron ninguna asociación inversa (Rajput y cols., 1987; Benedetti y cols., 2000).

Los cinco estudios de casos y controles que incluyeron casos con la enfermedad de Parkinson postencefálica y farmacológica no deberían afectar los resultados de las estimaciones globales dado que el número de casos con estas entidades de Parkinson presentaban entre el 1 al 10% de todos los casos con EP. Además los grandes tamaños de muestras de estos estudios no permitieron excluirlos del análisis agrupado.

También la revisión sistemática hecha por Sugita y cols. (2001) incluyó un estudio de casos y controles que había investigado otras entidades de Parkinson menos frecuentes como la parálisis supranuclear progresiva (Vanacore y cols., 2001).

### **1. 3. 5. Informar los riesgos estimados**

Nuestro criterio de inclusión admitió solamente los estudios con riesgo estimado o datos suficientes para calcularlo.

Las series de casos fueron excluidas, incluso si en ellas se hubiesen comparado la frecuencia del consumo de tabaco en la misma población.

De esta forma se evitó incluir estudios con controles no apropiados y con resultados dudables.

Sin embargo, Morens y sus colaboradores (1995) si decidieron incluir varias series de casos que no fueron planeados para investigar el tema y con varias entidades distintas de Parkinson (Barbeau y Pourcher, 1982; Jansson y Jankovic, 1985; Bihari y Lees, 1987).

#### **1. 4. EL META-ANÁLISIS CUALITATIVO**

El meta-análisis es un método de sintetizar las evidencias de fuentes múltiples. Al principio se aplicó para combinar resultados de los ensayos clínicos, sin embargo se extendió su uso para incluir los estudios observacionales (Longnecker y cols., 1988; Peralta, 1994; Mulrow, 1994; Smith y Egger, 1999; Cancato y cols., 2000; Stroup y cols., 2000). Desgraciadamente, hay a menudo variación en la calidad de los estudios incluidos y limitan el valor de los resultados, al combinarlos en una misma estimación (Jenicek y Feinstein, 1996; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

En nuestra búsqueda se localizaron sesenta y tres estudios observacionales que evaluaron la asociación entre el consumo de tabaco y EP.

Los diferentes estudios que se han realizado al respecto varían ampliamente en cuanto a la metodología, los criterios diagnósticos y periodos de observación, siendo difícilmente comparables.

Al igual que las otras revisiones anteriores sobre el tema, se revisaron todos los estudios para determinar su diseño, su metodología y el análisis estadístico empleado (Shahi y Moochhala, 1991; Morens y cols., 1995; Sugita y cols., 2001).

Antes de abordar esta fase, preparamos un esquema para cada tipo estudio (cohorte, casos y controles y transversal) con el propósito de extraer las informaciones relevantes y pertinentes.

Los estudios retrospectivos (casos y controles y transversal) tenían todos la misma metodología general y el mismo sesgo: es obvio que los trastornos de movimientos en EP interfieran con el hábito tabáquico y por lo tanto los enfermos no fuman o dejan de fumar por no poder físicamente hacerlo.

La validez de los resultados depende asimismo de la exposición precedente a la enfermedad, aunque en el inicio, los primeros síntomas podrían haber precedido al diagnóstico clínico varios meses o posiblemente años (Tanner y cols., 1987; Beal y cols., 1995; Langston, 1996).

Así que la incorporación de la puntuación de calidad en el meta-análisis para los estudios retrospectivos se limitó a los criterios de inclusión / exclusión (Detsky y cols., 1992).

En el caso de los estudios prospectivos incluidos en nuestra revisión, se observó la variación de metodología entre un estudio y otro. Por ejemplo, los estudios de mortalidad por el tabaco no investigaron su asociación con EP como objetivo desde el principio. Estos estudios fueron basados en registros de fallecimientos que sólo contemplaban las otras enfermedades debidas al tabaco, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

En nuestro meta-análisis se incorporó la puntuación de calidad para cada cohorte, tal como recomendaron Detsky y sus colaboradores (1992).

Sin embargo, existen serias dudas acerca de si se ha de incluir la calidad como criterio de ponderación de estudios, por diferentes razones, tales como la falta de validación de los cuestionarios (Jenicek y Feinstein, 1996; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001). Nuestro cuestionario fue adaptado según las recomendaciones del manual de la Colaboración Cochrane (Clarke y Oxman, 2001).

Otro grave inconveniente es que el basarse en estudios publicados dificulta una correcta valoración de la metodología, ya que depende de la política editorial de la revista. Además, buenas puntuaciones pueden esconder grandes errores, que invalidarían el estudio a pesar de una puntuación global aceptada (una “herida fatal” del estudio) (Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Finalmente se calcularon las estimaciones globales de los estudios prospectivos dos veces, con y sin considerar la puntuación de calidad. Los resultados obtenidos posteriormente fueron casi similares.

## **1. 5. EL META-ANÁLISIS CUANTITIVO**

En los últimos años se ha desarrollado la técnica del meta-análisis como una herramienta útil para valorar de una forma global los resultados de los diferentes estudios de investigación relacionados con un problema determinado (Casares, 2001).

A pesar de que los estudios incluidos sobre el tema varían en su metodología se obtuvo o se calculó para cada uno, la medida del efecto apropiada (odds ratio, odds ratio de prevalencia, riesgo relativo, razón de mortalidad estandarizada) con su IC 95%. Muchas de estas medidas fueron basadas en modelos de regresión, especialmente las de los estudios más recientes.

El método del inverso de varianza se basa en la odds ratio, pero el criterio es el mismo para la odds ratio de prevalencia, el riesgo relativo y la razón de mortalidad estandarizada fue el único método factible para combinar estos resultados. Dicho método considera el peso de cada medida de efecto en función del inverso de su varianza. Los estudios con mayor tamaño de la muestra, tendrán más peso en la estimación global por tanto (Jenicek y Feinstein, 1996; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

Nuestra revisión presentó los resultados de los modelos de efectos fijos, además de los de efectos aleatorios, sin depender del valor de la clásica prueba de homogeneidad. De esta forma tuvimos la oportunidad de comparar las estimaciones globales de los modelos y comprobar la distribución al azar, a lo largo de los estudios. Además la prueba de homogeneidad tiene una baja potencia estadística (Greenland, 1987; Fleiss, 1993).

De las 24 comparaciones establecidas en las tablas de resultados, cinco comparaciones tenían pruebas de homogeneidad con valor de p significativo sugiriendo la necesidad de utilizar los modelos de efectos aleatorios. Sin embargo, el valor de Chi

cuadrado de la prueba de homogeneidad en casi todas las comparaciones fue mayor al grado de libertad.

Las siguientes comparaciones fueron las únicas que aportaron resultados homogéneos sin necesidad de comprobar la estimación global por los modelos aleatorios:

1. Estudios retrospectivos que evaluaron el riesgo de EP en ex-fumadores frente no fumadores.
2. Estudios que evaluaron el riesgo de EP temprana en fumadores frente no fumadores.
3. Estudios prospectivos que evaluaron el riesgo de EP tardía en fumadores frente no fumadores.
4. Estudios retrospectivos basados a poblaciones Chinas que evaluaron el riesgo de EP en fumadores frente no fumadores.

Los resultados de las comparaciones de estos subgrupos deberían ser más fiables, debido a la homogeneidad de los resultados a lo largo de los años.

El estudio de heterogeneidad según varios expertos en meta-análisis debe incluir la metarregresión. La metarregresión como modelo de regresión lineal múltiple puede identificar la variable o las variables responsables de la heterogeneidad de los resultados entre diferentes estudios como por ejemplo el diseño, características de la población, tiempo o lugar (Peralta, 1994; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001). Este modelo de regresión necesita suficientes estudios, relativos al número de variables independientes para identificar, además necesita examinar las posibles interacciones entre las diferentes variables (Hosmer y Lemeshow, 1989).

El estudio de heterogeneidad de la revisión actual procedió con el análisis estratificado desde el principio, sin la metarregresión. Así, se repitió el meta-análisis en cada uno de los estratos y se observó que desaparecía la heterogeneidad; por lo tanto era razonable pensar que esa variable es un determinante. Los estratos fueron por subgrupos susceptibles, según varias teorías previas.

Además, nuestro estudio de heterogeneidad incluyó un análisis de sensibilidad que se basó en modificar los criterios de inclusión de los estudios, según la metodología empleada (Peralta, 1994; Delgado-Rodríguez y Llorca-Díaz, 2001).

## **2. SOBRE LOS RESULTADOS**

### **2.1. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

Los estudios observacionales sobre la relación entre el tabaquismo y EP mostraron una reducción de la enfermedad entre los fumadores. Sin embargo la heterogeneidad entre los diferentes estudios fue estadísticamente muy significativa ( $p < 0,001$ ).

La estimación global de los estudios en los últimos 10 años fue casi similar a la de todos los estudios (riesgo estimado 0,62; IC 95% del 0,54 al 0,70).

A pesar de que los recientes estudios deben tener metodología más estricta y aplican el análisis multivariante, la heterogeneidad entre los resultados persistió ( $p < 0,001$ ).

Los resultados de este grupo de estudios observacionales parecen confirmar la existencia de una asociación inversa entre el consumo de tabaco y EP, pero sugieren también la necesidad de identificar los factores responsables de los resultados heterogéneos a lo largo de más de cuarenta años.

### **2.2. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS**

Morens y cols. (1995) en su revisión sobre la relación entre el hábito tabáquico y EP notaron sesgos sistemáticos en muchos artículos. Los sesgos sistemáticos informados fueron: la mortalidad selectiva, causa - efecto y la supresión de los síntomas/signos asociados al fumar.

Los sesgos sistemáticos normalmente afectan los estudios de casos y controles, no a los estudios de cohorte (Knapp y Clinton, 1992); por ello nos decidimos a hacer una revisión sistemática basada en los datos publicados en estudios de cohorte que investigaron la posible asociación inversa.

Nuestra revisión sistemática de los estudios prospectivos mostró una estimación global de riesgo entre el consumo del tabaco y EP de aproximadamente 0.51 (IC 95% del 0.43 al 0.61). La prueba de homogeneidad fue *no significativa* aunque superó el grado de libertad. La estimación global no modificó los resultados considerando la puntuación de calidad que incluyó entre sus artículos el método empleado para diagnosticar el Parkinson.

Los seis trabajos incluidos fueron bien diseñados y cuidadosamente ejecutados. Sin embargo, había diferencias en la metodología epidemiológica de los estudios, y variaciones en la integridad de informar los resultados relacionados a nuestro objetivo.

De los seis estudios de cohorte, tres incluyeron poblaciones especiales que no representaban la población en general. Los tres estudios siguieron a varones veteranos americanos, varones médicos británicos registrados y varones japoneses viviendo en EE.UU; estudios realizados por Rogot y Murray (1980), Dolls y cols. (1994) y Morens y cols. (1996) respectivamente.

Los cuatro estudios prospectivos que fueron basados en seguimiento de mortalidad entre fumadores, tienen muchas limitaciones. Estos estudios fueron diseñados para examinar los efectos del tabaco en general y se obtuvieron sus informaciones sobre las posibles enfermedades relacionadas al consumo de tabaco según los registros de mortalidad. Las enfermedades mortales debidas al consumo de tabaco son prioritarias a la EP a la hora de registrar las principales causas de fallecimiento, esto hace que no se registre EP en los fumadores (Shahi y Moochhala, 1991).

Además, la enfermedad de Parkinson idiopática o el parkinsonismo está incluido en una multitud de trastornos del sistema nervioso central compartiendo unos rasgos comunes de síntomas y signos, y caracterizados clínicamente por rigidez, temblor y akinaesia. El diagnóstico del Parkinson entre dichas condiciones similares requiere las habilidades de un neurólogo especialista en los trastornos de movimiento (Shahi y Moochhala, 1991; de Rijk, 1997). Así, la clasificación incorrecta es muy probable en los registros de mortalidad (Morens y cols., 1995).

Otra posible explicación de que las tasas de mortalidad por Parkinson son más bajas entre los fumadores puede ser la mortalidad selectiva. El Parkinson es una enfermedad con una tendencia ascendente según la edad y la mayoría de los enfermos superan los 60 años, mientras el tabaco es la primera causa de mortalidad prematura en el mundo desarrollado (Granerus y cols., 1987; Shahi y Moochhala, 1991; Peto y cols., 1992; Morens y col., 1995; Riggs, 1996; Prabhat y cols., 1999; Giroud-Benitez y cols., 2000). Es posible que los fumadores predestinados al Parkinson nunca llegaran a la tercera edad debido a la mortalidad prematura por otras enfermedades como el cáncer y las cardiopatías.

De todos modos, las dos cohortes que no fueron basadas en seguimiento de mortalidad (Morens y cols., 1996; de Rijk, 1997) demostraron claramente los hallazgos anteriores con efecto combinado de 0.39 (IC 95% del 0.27 al 0.58).

Los resultados de estos dos estudios fueron homogéneos con Chi cuadrado de 0,02 y p de 0,89.

Nuestra revisión sistemática de los estudios prospectivos sugiere la existencia de una clara asociación inversa entre el hecho de fumar y la aparición de EP, sin embargo debido a las poblaciones especiales incluidas no hay que generalizar el hecho.

## **2. 3. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS**

El meta-análisis de los estudios retrospectivos no resultó similar, curiosamente, a los resultados obtenidos de los estudios observacionales. El efecto combinado demostró una gran heterogeneidad, apuntando hacia los estudios retrospectivos como los responsables de la inconsistencia de todos los resultados sobre el tema.

Los estudios retrospectivos pueden darnos pistas sobre la etiología de las enfermedades pero sin la fuerza de la inferencia de causalidad (Knapp y Clinton, 1992). Además, sus resultados en la mayoría de los casos, tienen muchos posible sesgos.



Al respecto de la relación entre el tabaquismo y EP hay tres posibles sesgos que pueden explicarnos la heterogeneidad entre los resultados:

- Primero, sesgo de selección. La mayoría de los estudios de casos y controles incluyeron casos y controles hospitalarios. Los casos hospitalarios presentan frecuentemente formas más avanzadas de la enfermedad y por lo tanto son enfermos especiales. Mientras los controles hospitalarios con enfermedades como las cardiopatías pueden diferir sistemáticamente de la población general (sesgo de Berkson) y es posible encontrar más fumadores entre ellos (Knapp y Clinton, 1992).
- Segundo, sesgo de exposición. El hábito tabáquico se identificó en muchos estudios a través de una encuesta por correo (Hofman y cols., 1989; Hertzman y cols., 1990; Sasco y Paffenbarger, 1990; Wechsler y cols., 1991; Butterfield y cols., 1993). Los datos inciertos de este tipo de encuesta pueden modificar los resultados. Otros estudios revisaron las historias clínicas y en ellas escaseó la información sobre el consumo de tabaco (Rajput y cols., 1987; Benedetti y cols., 2000).
- Tercero, sesgo del diagnóstico erróneo de EP. Los estudios basados en registros médicos sin duda pueden incluir a pacientes con el diagnóstico de EP equivocado (Hofman y cols., 1989; Rajput y cols., 1987; Benedetti y cols., 2000).

A pesar de las críticas a los estudios retrospectivos sus resultados han aportado hipótesis para que los estudios de cohorte incluyan el Parkinson entre sus objetivos. En este ámbito hay que recordar los estudios de Nefzger y cols. (1968), Kessler y Diamond (1971), Kessler (1972), Ansari y Johnson (1975), y Marttila y Rinne (1980).

Es cierto que el diseño de algunos estudios casos y controles trató de evitar los sesgos controlables al utilizar todos los casos incidentes que aceptaron el estudio, y seleccionarse los controles entre todas las altas hospitalarias de las mismas áreas geográficas de los enfermos (Hertzman y cols., 1990; Zayed y cols., 1990; Watanabe, 1994; Morano y cols., 1994; Larumbe y cols., 1999; Kuopio y cols., 1999; Taylor y cols., 1999).

El apareamiento por sexo y edad en algunos estudios del hábito tabáquico tenía especial interés para evitar factores de confusión por el diferente hábito tabáquico entre sexos y las diferencias generacionales (Haack y cols., 1982; Tanner y cols., 1987; Hertzman y cols., 1990; Zayed y cols., 1990; Stern y cols., 1992; Jimenez-Jimenez y cols., 1992; Wang y cols., 1993, Butterfield y cols., 1993; Watanabe, 1994; Morano y cols., 1994; Vieregge y cols., 1994; De Michele y cols., 1996; McCann y cols., 1998; De Palma y cols., 1999; Larumbe y cols., 1999; Werneck y Alvarenga, 1999; Mellick y cols., 1999; Nelson y cols., 1999; Kuopio y cols., 1999; Taylor y cols., 1999; Costa-Mallen y cols., 2000; Preux y cols., 2000).

Además, el apareamiento por lugar de residencia evitó factores de confusión entre urbano/rural, ya que este factor puede modificar el hábito de consumo de tabaco y factores asociados al mismo, como: ocupación, exposiciones medio ambientales, factores culturales o socioeconómicos concurrentes (Hertzman y cols., 1990; Zayed y cols., 1990; Sasco y Paffenbarger, 1990; Larumbe y cols., 1999).

Por otro lado, al investigar el consumo de tabaco en el periodo de supuesta inducción de la enfermedad (entre los 20 y 50 años de edad), los estudios de casos y controles evitaron la posible influencia de la o las enfermedades actuales en el hábito tabáquico (Godwin-Austen y cols., 1982; Zuber y cols., 1991; Butterfield y cols., 1993; Larumbe y cols., 1999).

Los dos estudios transversales no podían evitar ni controlar todos los sesgos pero tenían la ventaja de incluir exclusivamente casos y controles poblacionales del mismo lugar (Granerus y cols., 1987; Giroud-Benitez y cols., 2000).

El reciente estudio de Giroud-Benitez y cols. (2000) no lo hemos incluido en la estimación global. Dado que informó solamente de la comparación entre los fumadores actuales durante los últimos seis meses y no fumadores.

Los estudios de casos y controles nos permitieron conducir el análisis de los subgrupos y examinar las varias hipótesis, debido al gran número de trabajos publicados que habían

incluidos en su mayoría bastantes enfermos de Parkinson, una ventaja que no tenía y no pueden tener los estudios prospectivos.

## **2. 4. EL RIESGO DE EP EN LOS FUMADORES ACTUALES Y LOS EX-FUMADORES**

El meta-análisis de la comparación entre los fumadores actuales y los no fumadores mostró que los no fumadores tenían casi tres veces más riesgo de EP que los fumadores actuales. Este hallazgo persistió en el meta-análisis de los estudios prospectivos y retrospectivos por separado. En concordancia con las comparaciones anteriores solo los retrospectivos mostraron resultados heterogéneos y la consideración de la puntuación de calidad de los estudios prospectivos no tenía ningún efecto sobre sus resultados.

La baja frecuencia de fumadores actuales entre los enfermos de Parkinson no se debería solamente a un posible efecto protector del tabaco. Es lógico que los enfermos con una enfermedad neurológica asociada a trastornos de movimiento dejen de fumar. Además los primeros síntomas de Parkinson aparecen muchos años antes de su diagnóstico, al final de la vida adulta, con una pérdida de destreza movimientos y estas personas escogen no fumar.

Así que examinar el efecto protector del tabaco contra EP con comparaciones entre fumadores actuales y no fumadores tendría la causalidad inversa como un posible sesgo sistemático.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad adquirida, asociada con exposiciones tóxico-ambientales de 20 o hasta 40 años antes que la aparición de los primeros síntomas (Langston, 1998; Chechoway y Nelson, 1999). Evaluar la relación entre el tabaquismo y el riesgo de EP, comparando ex-fumadores y no fumadores, sería más adecuado que cualquier otra comparación.

Los ex-fumadores tenían riesgo combinado de 0,84 (IC 95% del 0,76 al 0,92). Los cuatro estudios prospectivos apoyan la asociación inversa (efecto combinado 0,66),

considerando la puntuación de calidad, sin embargo el intervalo de confianza fue grande (IC 95% del 0,49 al 0,88). El número pequeño de estudios y los casos de EP en cada subgrupo podría ser la explicación.

No todos los estudios prospectivos incluidos evaluaron la asociación entre fumadores actuales y ex-fumadores, y no fumadores. Los únicos cuatro estudios prospectivos incluidos en el análisis del subgrupo mostraron un hallazgo incoherente. Mientras, los resultados de Rogot y Murray (1980), Grandinetti y cols. (1994) y Doll y cols. (1994) mostraron que los ex-fumadores están en un riesgo intermedio entre los fumadores actuales y los no fumadores, el estudio de Róterdam mostró un riesgo más alto para los fumadores actuales y la enfermedad de Parkinson idiopática. Este resultado contradictorio fue basado en sólo 34 casos incidentes durante 3 años de seguimiento. El estudio de Róterdam sigue en marcha desde 1990, y creemos que en el futuro próximo, con nuevos casos incidentes, se aclarará tal resultado contradictorio.

Los estudios retrospectivos al respecto no muestran tanto la asociación inversa con efecto combinado de 0,87 (IC 95% del 0,79 al 0,96).

Muchos estudios retrospectivos demostraron una clara asociación inversa en las comparaciones de los fumadores actuales frente los no fumadores. Los mismos estudios informaron odds ratios e IC 95% que superaron la unidad, rechazando la hipótesis del efecto protector (Nefzger y col., 1968; Kessler y Diamond, 1971; Marttila y Rinne, 1980; Godwin-Austen y cols., 1982; Ogawa y cols., 1984; Cazzato y cols., 1985; Rajput y cols., 1987; Zayed y cols., 1990; Mayeux y cols., 1994; Ben-Shlomo y cols., 1996; Hellenbrand y cols., 1997; Fall y cols., 1999; Nelson y cols., 1999).

En conclusión el meta-análisis por subgrupos fumadoras actuales y ex-fumadores no están a favor de un efecto protector real del tabaco y nos desvían hacia una falsa asociación debida al sesgo sistemático de la causalidad inversa.

## **2. 5. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR EL SEXO**

El meta-análisis para el sexo masculino mostró un hallazgo similar a lo encontrado con anterioridad para ambos sexos. La estimación global, con el modelo de efectos aleatorios debida al valor significativo de la prueba de homogeneidad ( $p = 0,02$ ), fue de 0,58 (IC 95% del 0,50 al 0,68).

Muchos de los estudios observacionales sobre el tema incluyeron solamente hombres (Nefzger y cols., 1968; Ansari y Johnson, 1975; Sasco y Paffenbarger, 1990) mientras otros incluyeron ambos sexos pero no informaron de los riesgos entre las mujeres (Morano y cols., 1994; Chan y cols., 1998; Larumbe y cols., 1999).

Grandinetti y sus colaboradores (1994) encontraron una incidencia reducida de EP en los fumadores comparados con los no fumadores en su cohorte de 8000 japoneses viviendo en EE.UU., después de 26 años de seguimiento. Los autores intentaron confirmar tal asociación y presentaron un efecto dosis - respuesta. Dichos resultados son más conclusivos que los de casos y controles, considerando los resultados similares a otros estudios prospectivos como: Hammond, 1966; Rogot y Murray, 1980; Hirayama, 1985 y Doll y cols., 1994. Sin embargo, todos estos estudios, incluso lo de Grandinetti y cols. (1994), se restringieron a hombres.

Morens y cols. (1995) en su revisión narrativa consideraron que los riesgos estimados en los estudios de Hammond y Hirayama reflejan el riesgo para ambos sexos. Ambos estudios siguieron cohortes de ambos sexos pero informaron el riesgo sólo para los hombres. Hirayama atribuyó su análisis estratificado por la baja frecuencia del consumo de tabaco entre las mujeres de su cohorte japonesa.

Wolf y cols. (1991) con resultados basados en el estudio de Framingham, uno de los estudios de cohorte más respetable, no podría identificar tal asociación inversa excepto con la estratificación de sus resultados por sexo. De nuevo, sólo los hombres mostraron efecto protector del tabaco contra EP ( $p < 0.05$ ).

Nuestra revisión sistemática de estudios prospectivos identificó sólo un estudio que demostró el efecto protector del tabaco en las mujeres (de Rijk y cols., 1997). Esta cohorte poblacional informó riesgo relativo de 0.39 (IC 95% del 0.14 al 1.08) en mujeres. Sin embargo, el número de los casos incidentes de Parkinson en las mujeres durante los tres años de seguimiento fue bastante pequeño (23 casos).

En nuestra revisión la estimación global del riesgo del tabaco entre las mujeres fue de 0,59 (IC 95% del 0,50 al 0,71). Sin embargo es evidente que hay pocos estudios que investigaron la asociación en las mujeres.

Algunos estudios de casos y controles que incluyeron ambos sexos demostraron el efecto protector del tabaco contra el Parkinson en los hombres, pero no en las mujeres (Kessler y Diamante, 1971; Jimenez-Jimenez, 1992; Watanabe, 1994; Chan y cols., 1998). Sin embargo, la frecuencia del consumo de tabaco en las mujeres en dichos estudios fue baja en ambos casos y controles.

Hertzman y cols. (1990) sugirieron que el efecto protector del tabaco se atribuye a un sesgo, porque el consumo del tabaco es menos frecuente en las mujeres, mientras la incidencia del Parkinson es casi igual en ambos sexos.

En un estudio poblacional de personas de 70 años en Gotenburgo (Suecia), los hombres fumaban en mayor cantidad que las mujeres. La prevalencia de Parkinson fue una mitad más para hombres que para mujeres. Tal diferencia de sexo, habla en contra de un efecto protector contra la aparición de EP (Granerus y cols., 1987).

El papel del estrógeno en EP ha sido siempre controvertido. Algunos estudios sugirieron efecto prodopaminérgico mientras otros sugirieron efecto antidopaminérgico.

Saunders-Pullman y cols. (1999) investigaron dicho papel en mujeres postmenopausicas con la enfermedad de Parkinson temprana. Dichas mujeres tuvieron síntomas de Parkinson a los cinco años y ninguna había recibido levodopa. Incluyendo en el análisis multivariante la escala de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS),

como cuantificador de la discapacidad en el Parkinson, se observó una asociación significativa negativa entre el uso de estrógeno y la escala UPDRS. Dichos resultados indican que la terapia estrógena podría ser beneficiosa en la enfermedad de Parkinson temprana (Saunders-Pullman y cols., 1999).

En un reciente estudio experimental los investigadores de la Universidad de Yale (EE.UU.) evaluaron el efecto sobre las células de dopamina en el cerebro, al quitar los ovarios en monos verdes hembras. Al cabo de los 10 días, más del 30% de todas las neuronas que producen el neurotransmisor dopamina, desaparecieron.

Los resultados de este estudio vertieron luz sobre el porqué los hombres con menos estrógenos y más andrógenos, desarrollan EP en mayor medida que las mujeres premenopáusicas; y que las mujeres menopáusicas, tienen más probabilidades de desarrollar dicha enfermedad.

Curiosamente, las células de dopamina podían regenerarse con la administración de estrógenos en el plazo de 10 días, mientras que su administración posterior a 30 días, no tenía ningún beneficio y las células aparecían degeneradas permanentemente.

Estas observaciones muestran el papel esencial de los estrógenos para mantener la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Leranth y cols., 2000).

Son muy necesarios más estudios que evalúen la asociación entre el consumo de tabaco y EP en las mujeres, sobre todo que investiguen el papel que cumplen los estrógenos como antioxidantes (Costa-Mallen P y cols., 2000).

## **2. 6. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LA EDAD DE INICIO DE LOS SINTOMAS**

Los estudios que investigaron la enfermedad temprana todos fueron estudios de casos y controles. Ningún estudio de cohorte investigó el tema o por lo menos no informó de sus resultados según la edad de inicio de los síntomas del Parkinson.

Los enfermos de Parkinson con inicio temprano reconocieron hábitos tabáquicos más precoces, que los enfermos con el inicio tardío. Los datos obtenidos de estos enfermos deberían ser más fiables por la facilidad de recordar hábitos de la vida adulta (Golbe, 1991).

Los cinco estudios incluidos tenían un efecto combinado de 0,55. La tendencia fue clara y consistente para niveles de intervalos de confianza al 95% (del 0,38 al 0,81).

Los estudios que informaron la forma tardía de la enfermedad incluyeron dos estudios de cohorte. Los resultados combinados de los estudios prospectivos y retrospectivos no aportaron ninguna novedad al tema.

## **2. 7. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LA EDAD**

Tzourio y sus colaboradores (1997) intentaron encontrar una explicación para los resultados heterogéneos en el tema a lo largo de estos años. Estos autores, con resultados de cinco estudios poblacionales de casos y controles en cuatro países europeos, atribuyeron la inconsistencia de los estudios anteriores a la edad de los enfermos. Este estudio, con enfermos diagnosticados como enfermedad de Parkinson idiopática según criterios establecidos, informó de la asociación inversa solamente en enfermos menores de 75 años con odds ratio de 0,40 (IC 95% del 0,10 al 0,90). El riesgo para los grupos de edad mayores de 75 años se calculó con el meta-análisis de efectos fijos (odds ratio 1,67; IC 95% del 1,01 al 7,96).

Esta hipótesis desarrollada por el grupo EUROPARKINSON fue examinada en nuestra revisión sistemática. Especialmente cuando, Rajput y cols. (1987) habían sugerido una hipótesis contradictoria para la misma.

No todos los estudios han publicado los resultados según la edad de los enfermos, además otros informaron del riesgo por edades, alrededor pero no exactamente, de 75 años



(Hammond, 1966; Ansari y Johnson, 1975; Godwin-Austen y cols., 1982; Granerus y cols., 1987; Vieregge y cols., 1994; Benedetti y cols., 2000).

La estimación global de lo enfermos menores de 75 años (17 estudios) fue de 0,59 (IC 95% del 0,52 al 0,67). Este efecto combinado confirma que el tabaquismo está inversamente asociado con el riesgo de EP.

Al respecto de los enfermos mayores de 75 años, la estimación global de los 7 estudios retrospectivos que informaron el riesgo para este grupo de edad, fue de 0,67 y con IC 95% del 0,59 al 0,99, casi superando la unidad. Este resultado no está a favor de la asociación inversa para los mayores y confirma la hipótesis del grupo EUROPARKINSON.

Hay que añadir que el estudio de médicos británicos con o sin hábitos tabáquicos, en los primeros 20 años de seguimiento mostró un efecto protector del tabaco (RME de 0,43; IC 95% del 0,18 al 1,01), mientras los últimos resultados de 40 años de seguimiento no mostraron ninguna asociación (RME de 0,80; IC 95% del 0,41 al 1,54). La edad media de fallecimiento en el último seguimiento fue mayor que del primer seguimiento (Doll y Peto, 1976; Doll y cols., 1994). Estos resultados están en favor de los hallazgos del meta-análisis hechos por subgrupos de edad.

Hoy día y hasta el momento, no hay ningún dato o sugerencia para explicar las discrepancias encontradas en los diferentes estudios respecto a la existencia o no de una asociación inversa entre el consumo de tabaco y EP debida al efecto de la edad de la muestra estudiada.

## **2. 8. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO ESTRATIFICADA POR LOS ANTECEDENTES FAMILARES DE PARKINSON**

Recientemente Gorell y sus colaboradores (1999) siguieron una explicación de la inconsistente asociación basada en la interacción entre el tabaco (factor ambiental) y los antecedentes familiares de Parkinson (factor genético). Esta nueva hipótesis viene de la

nueva teoría ecogenética del origen del Parkinson (Shahi y Moochhala, 1991; Seidler y cols., 1996; Chechoway y Nelson, 1999).

El grupo EUROPARKINSON reanalizó sus resultados para examinar esta hipótesis y encontró los mismos hallazgos de Gorell y sus colaboradores (1999). En todos ellos el tabaco tenía exclusivamente efecto protector en personas sin antecedentes familiares de EP (Elbaz y cols., 2000).

El estudio de De Michele y cols. (1996) aportó datos suficientes para examinar esta hipótesis, sin embargo sus resultados fueron contradictorios a los otros estudios previos.

A pesar de que Werneck y Alvarenga (1999) no publicaron resultados al respecto, los autores informaron de la existencia de unas interacciones entre el tabaco y los antecedentes familiares de Parkinson.

La estimación global de los tres estudios no confirmó esta hipótesis, sin embargo los intervalos de confianza fueron grandes, probablemente debido al poco número de estudios y casos incluidos.

Esta hipótesis necesita más investigaciones, especialmente de los diferentes neurotransmisores del cerebro, dependientes de los polimorfismos de genes que interactúan con muchos componentes del humo del tabaco (Shahi y cols., 1990; Gorell y cols., 1999; Elbaz y cols., 2000).

Considerar seriamente esta posible explicación en futuros estudios o re-analizar los resultados de estudios publicados sobre el tema puede llevarnos a la luz y aclarar dudas.

## **2. 9. LA ASOCIACIÓN ENTRE EP Y EL CONSUMO DE TABACO EN POBLACIONES CHINAS.**

Los estudios epidemiológicos en China han mostrado una prevalencia de Parkinson mucho más baja comparativamente a la de personas blancas (Li y cols., 1985; Zhang y Roman, 1993). Este hecho queda explicado por la frecuencia más baja de polimorfismos en el gen de la citocromo P-450 CYP2D6 debrisoquina hidroxilasa (Chan y cols., 1998).

La debrisoquina hidroxilasa (CYP2D6) una enzima de la familia citocromo P-450 es responsable del metabolismo de drogas antipsicóticas y la detoxificación de ciertas toxinas medioambientales como la MPTP, que se conoce como la causante de daños en el sistema dopaminérgico y el parkinsonismo (Fonne-pfister y cols., 1987).

Se ha demostrado que las personas con defectos metabólicos en el gen citocromo P-450 CYP2D6 debrisoquina hidroxilasa, con metabolismo fenotipo defectuoso, tenían un riesgo de EP entre 2 y 3 veces mayor que los controles (Smith y cols., 1992).

En 1990 Shahi y sus colaboradores sugirieron que el fumar induce a la citocromo P-450 como resultado de la actividad de los hidrocarburos policíclicos que hay en el humo del cigarro, como el benzopireno y por lo tanto protege contra el parkinsonismo.

En esta tesis revisamos todos los estudios publicados de casos y controles en poblaciones chinas que estimaron la magnitud de la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de EP. Todos los estudios identificados tenían odds ratios con IC 95% que superaron la razón de uno (Tanner y cols., 1987; Ho, 1989; Wang, 1993; Chan, 1998).

La estimación agrupada de estos estudios fue del 0,76 con IC 95% del 0,60 al 0,97. Este efecto combinado no muestra realmente la asociación inversa encontrada por los estudios de casos y controles en otras poblaciones.

Es obvio que los hallazgos del presente meta-análisis no se pueden generalizar a todas las poblaciones. Se sugiere por lo tanto, que se investigue sobre la etiología y el riesgo del Parkinson teniendo en cuenta las diferencias raciales.

### **3. SOBRE EL POSIBLE EFECTO PROTECTOR DEL TABACO**

#### **3. 1. EXPLICACIONES BIOLÓGICAS A FAVOR DEL EFECTO PROTECTOR DEL TABACO EN EP**

Sin duda, los fumadores difieren de los no fumadores de muchas maneras y la asociación inversa no se puede considerar de forma genérica como un mecanismo verdaderamente protector. Sin embargo muchos investigadores han dado pistas importantes sobre la patofisiología de EP y su asociación con el consumo del tabaco.

Fowler y cols. (1996) aplicando técnicas de imágenes en vivo demostraron que, comparados los cerebros de fumadores actuales con los de no fumadores, estos tenían un 40% de reducción de la forma B de la monoamino-oxidasa (MAO).

MAO B es un enzima selectiva para la degradación metabólica de la dopamina, y su inhibición se asocia con la actividad reforzada de este neurotransmisor; así como una producción disminuida de peróxido de hidrógeno, que es una fuente de las especies de oxígeno reactivo (Riederer cols., 1989).

La inhibición de MAO B también puede tener efectos secundarios a otros neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina a través de interacciones complejas con la dopamina (Kessler y Diamante, 1971; Jackson y Westlind-Danielsson, 1994).

Flowers y sus colaboradores encontraron niveles comparables de MAO en los ex fumadores y en los no fumadores, por lo tanto indica que las diferencias en MAO B entre los fumadores y no fumadores son debidas al efecto farmacológico del tabaco, y no al genético.

Recientemente, De Palma y cols. (1998) explicaron el efecto protector del tabaco basado en su interacción con la Glutathione S-transferasa clase Mu (GSTM1).

En su estudio, el efecto protector del tabaco desapareció entre paciente con el GSTM1 nulo.

Según Rostami-Hodjegan y cols. (1998) la ausencia homocigótica de GSTM1 afecta aproximadamente 50% de las personas blancas, esto podría ser la explicación de la asociación heterogénea entre el consumo del tabaco y la enfermedad de Parkinson en diferentes poblaciones.

Últimas investigaciones más recientes nos indican que la 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolina (TIQ) y la 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbonilo (THbetaC) son dos proneurotoxinas del sistema dopaminérgico endógeno o exógeno, supuestamente involucradas en la etiología de EP.

Soto-Otero y cols. (2001) investigaron si la administración crónica de dos dosis diarias de una solución de humo de tabaco podían modificar las concentraciones endógenas de TIQ y THbetaC en el cerebro de una rata. Se observó una reducción significativa en el nivel de ambas proneurotoxinas, después de 30 días de tratamiento. Los autores concluyeron que el fumar puede prevenir la acumulación de estas proneurotoxinas en el cerebro y que corrobora el involucramiento de la reacción entre TIQ y THbetaC con algunos componentes del humo del tabaco como un mecanismo neuroprotector para EP.

### **3. 2. EXPLICACIONES EPIDEMIOLOGICAS EN CONTRA DE UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL TABACO Y EP**

Las hipótesis acerca de la asociación entre el fumar y el bajo riesgo de EP son varias e independientes, aparte de un mecanismo realmente biológico.

Los argumentos sugeridos por varios investigadores han incluido:

- a. Factores de confusión (Semchuk y cols., 1993).

Una posibilidad es que esta clara asociación protectora puede ser un artefacto de confusión. Hay estilos de vida común que se asocian con el fumar, como por ejemplo el del consumo del café.

Recientemente, el café se ha sugerido como un factor para ser asociado con una incidencia más baja de EP (Ross y cols., 2000; Benedetti y cols., 2000; Preux y cols., 2000).

Niacin y los otros microalimentos que contiene el café, se piensa que tienen un efecto neuroprotector (Fall y cols., 1999).

De forma semejante, varios investigadores estudiaron la asociación entre el consumo del té y el riesgo de adquirir EP (Haack y cols., 1981; Ho y cols., 1989; Morano y cols., 1994; Chan y cols., 1998; Preux y cols., 2000).

El té puede proteger contra EP debido a sus efectos antioxidantes, o porque contiene taninos que forman firmes complejos con el hierro e inhiben la absorción férrica (Chan y cols., 1998), y es conocido el hierro por su papel en la patogénesis de EP (Jiménez-Jiménez y cols., 1998).

b. La incorrecta clasificación de exposición.

Los pacientes de EP posiblemente consideran el fumar insignificante y no conceden gran importancia a la hora de recordarlo con sus problemas, o pueden ocultarlo incluso a los médicos (Morens y col., 1995).

c. Los datos inexactos e incompletos acerca del diagnóstico del Parkinson o el hábito tabáquico.

Al respecto del diagnóstico hay muchas dudas en los estudios prospectivos que habían identificado sólo los casos fallecidos con el Parkinson, como por ejemplo los resultados pioneros de Dorn (1959) sobre este tema.

El valor inexacto en algunos otros estudios puede ser el de identificar el hábito tabáquico en las historias clínicas (Rajput y cols., 1987; Shahi y Moochhala, 1991; Morens y col., 1995).

d. La mortalidad selectiva entre los fumadores a edades tempranas debido a sus efectos secundarios y/o la predisposición genética selectiva (Granerus y cols., 1987; Shahi y Moochhala, 1991; Morens y col., 1995; Riggs, 1996; Giroud-Benitez y cols., 2000).

e. La diferencia de personalidad asociada a EP.

El rechazo del hábito tabáquico durante la vida adulta temprana puede ser una manifestación prodromal de EP; y podría ser la primera manifestación clínica (Duvoisin y cols., 1981). Las personas predestinadas a EP son más pasivas, más introspectivas, probablemente no toman riesgos resultando ser más ego-controlados, y por lo tanto de manera espontánea escogen no fumar (Ogawa y cols., 1984; Menza y cols., 1993; Ben-Shlomo y cols., 1996; Nelson y cols., 1999).

La incidencia más baja de alcoholismo en los enfermos de Parkinson, destacada desde 1966 por Pollock y Harnabrook, nos hace pensar en una actitud temprana entre dichos enfermos (Pollock y Harnabrook, 1966). Podría haber algo diferente en el Parkinson que lleve a estos pacientes a no adquirir estos hábitos, muchos años antes de la aparición de los síntomas extrapiramidal, y probablemente en la adolescencia tardía o en los años del adulto temprano, cuando los hábitos de fumar y beber alcohol pueden ser adquiridos.

f. La causalidad inversa.

EP esta asociada con trastornos de movimientos y comparando estos pacientes con controles sanos, da una sobre-estimación de fumar entre los sujetos sin trastornos físicos (Bharucha y cols., 1986; Morens y col., 1995).

g. Si el tabaco tiene un real efecto protector tendrá que, al mínimo tiempo retrasar la edad de Parkinson entre las personas predestinadas para esta enfermedad neurodegenerativa. Varios estudios han demostrado que la edad de los primeros síntomas de Parkinson es mayor entre los fumadores (Kuopio y cols., 1999; Larumbe y cols., 1999; Rajput y cols., 1987; Haack y cols., 1981; Kessler y Diamond, 1971). Otros estudios no han demostrado ninguna relación dosis - efecto sobre lo mismo (Morano y cols., 1994; Jimenez-Jimenez y cols., 1992; Ogawa y cols., 1984).

## **XI. CONCLUSIONES**



1. El hábito tabáquico está inversamente asociado con el riesgo de la enfermedad de Parkinson a la luz de los resultados de los estudios epidemiológicos.  
Los resultados de diferentes estudios publicados hasta Diciembre de 2000 han demostrado una gran heterogeneidad, debido probablemente a la diversidad del diseño empleado.
2. El efecto protector del consumo de tabaco queda demostrado claramente para los fumadores actuales, no así para los ex-fumadores. Esto nos lleva a pensar que los hallazgos de los diferentes estudios se deben a una causalidad inversa, pero no demuestran que el tabaco tiene un efecto protector biológico real.
3. A pesar de que las estimaciones globales para hombres y mujeres fueron muy semejantes, menor número de estudios evaluaron la asociación inversa del tabaquismo y EP entre las mujeres. Estudios epidemiológicos y experimentales demuestran unas características diferentes del Parkinson en las mujeres; por lo tanto no parece válido generalizar esta asociación para ambos sexos.
4. No existe una importante diferencia en la magnitud de riesgo para el Parkinson temprano y tardío. La edad de inicio de la enfermedad no afecta a la asociación negativa. No obstante, serán necesarios estudios prospectivos con respecto a la forma temprana del Parkinson para determinar esta asociación.
5. En los estudios localizados, pocos estratificaron los pacientes por grupos de edad. Los riesgos combinados demuestran que las personas menores de 75 años son los que más asociación inversa presentan, mientras que para los mayores de 75 años el hábito tabáquico casi no tiene ningún papel en el Parkinson. La explicación del hecho está aún sin resolver.

6. El efecto de los antecedentes familiares como modificador de la asociación inversa sigue confuso. Hay pocos estudios al respecto y la hipótesis es nueva. No obstante se recomienda que los resultados de los estudios previos se reanalicen bajo el prisma de tabaco, antecedentes familiares y Parkinson de manera asociada.
7. Queda demostrado que el tabaco no tiene un efecto importante sobre el riesgo del Parkinson en las poblaciones chinas analizadas comparandolas con otras poblaciones occidentales que se han estudiado, en lo cual parece que la genética juega un papel importante en el tema.
8. Aunque se han publicado varios estudios bioquímicos y experimentales sobre los efectos del humo del tabaco en el sistema dopaminérgico, los resultados hasta ahora no aportan un mecanismo claro, por lo que serán necesarios futuros estudios al respecto intuyendo posibles relaciones entre la depresión, la demencia, el Alzheimer y otras enfermedades degenerativas como el Parkinson.
9. Existen varios argumentos que apuntan hacia posibles sesgos metodológicos en los estudios epidemiológicos previos. Esto nos indica que es preciso efectuar futuros estudios de cohorte, durante periodos presintomáticos más prolongados, y especialmente para la enfermedad de Parkinson idiopática.
10. Se sugiere que en los futuros estudios de cohorte sobre enfermedad de Parkinson se contemple el análisis multivariante de diferentes factores como: el café, el té, tabaco, alcohol, las toxinas, los antioxidantes (factores ambientales), antecedentes familiares y la raza (factores genéticos).

## **XIV. BIBLIOGRAFÍA**

- . Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56(6):730-6.
- . Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. Academia and clinic: a proposal for more informative abstracts of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987;106:598-604.
- . Ahlskog JE. Parkinson's disease: medical and surgical treatment. *Neurol Clin* 2001;19(3):579-605.
- . Aminoff MJ. Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2001;19(1):119-28.
- . Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chron Dis* 1975;28(9):493-7.
- . Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, Bateman DN, Idle JR. Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339(8800):1017-8.
- . Artazcoz-Sanz MT, Viñes-Rueda JJ. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra: estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Rev Esp Salud Pública* 1995;69:479-85.
- . Baner C, Braak H, Fischer P, Jellinger KA. Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1993;162(1-2):179-82.
- . Barbeau A, Pourcher E. New data on the genetics of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1982;9(1):53-60.

- . Barbeau A, Roy M, Langston JW. Neurological consequence of industrial exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Lancet* 1985<sup>a</sup>;1(8431):747.
- . Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. Ecogenetics of Parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1985<sup>b</sup>;2(8466):1213-6.
- . Baumann RJ, Jameson HD, Weisberg LM, McKean HE, Haack DG. Cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology* 1979;29:579.
- . Baumann RJ, Jameson HD, McKean HE, Haack DG, Weisberg LM. Cigarette smoking and Parkinson disease: 1. Comparison of cases with matched neighbors. *Neurology* 1980;30(8):839-43.
- . Beal MF, Fink JS, Martin JB. Enfermedades de Parkinson y otros trastornos Extrapiramidales. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds), Harrison, Principios de Medicina interna. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España 1994:2620-6.
- . Becoña E. Programa para dejar de fumar. Junta de Andalucía. Consejería de Asuntos Sociales, Comisionado para la Droga, 1997.
- . Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955;159:1602-6.
- . Benedetti MD, Boewr JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case-control study. *Neurology* 2000;55:1350-8.
- . Benito-León J, Bermejo F, Molina JA. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales. *Neurología* 1998<sup>a</sup>;13(1):33-9.

- . Benito-León J, Porta-Etassam J, Bermejo F. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1998<sup>b</sup>;13(Suppl 1):S2-S9.
- . Ben-Shlomo Y, Allwright S, Finnan F, O'Reilly F, McKeigue P. Why is There an Inverse Relationship Between Smoking and Parkinson's Disease. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(5):589.
- . Ben-Shlomo Y, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):293-9.
- . Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, Ward C, Ince S, Nutt JG, Eldridge R, Calne DB, Mantel N, Duvoisin R. A Case-Control Study of Twin Pairs Discordant for Parkinson's Disease: A Search for Environmental Risk Factors. *Neurology* 1986;36(2):284-8.
- . Bihari K, Lees AJ. Cigarette smoking, Parkinson's disease and ulcerative colitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(5):635.
- . Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980;7(4):329-35.
- . Breteler MMB, Tozourio C, Manubens-Bertran JM, et al. Risk factors for Parkinson's disease: a population-based case-control study (Europarkinson). *Neurology* 1995;45(Suppl 4):A214.
- . Brinton LA, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1993;137(3):281-91.
- . Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC. Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992;42(8):1631-2.

- . Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(6):1150-8.
- . Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet* 1983;2:457-9.
- . Calne DB. Is idiopathic parkinsonism the consequence of an event or a process? *Neurology* 1994;44(1):5-10.
- . Casares LMM. Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Hipertensión* 2001;18(5):232 - 40
- . Cazzato G, Capus L, Monti F, Carraro N. [Smoking and Parkinson's disease]. *Rivista di Neurologia* 1985;55(2):79-87.
- . Chan DK, Woo J, Ho SC, Pang CP, Law LK, Ng PW, Hung WT, Kwok T, Hui E, Orr K, Leung MF, Kay R. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):781-4.
- . Charlett A, Dobbs RJ, Purkiss AG, Wright DJ, Peterson DW, Weller C, Dobbs SM. Cortisol is higher in parkinsonism and associated with gait deficit. *Acta Neurol Scand* 1998;97(2):77-85.
- . Checkoway H, Franklin GM, Costa-Mallen P, Smith-Weller T, Dilley J, Swanson PD, Costa LG. A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(5):1458-61.
- . Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology. *Epidemiology* 1999;10(3):327-36.
- . Clarke CE. Mortality from Parkinson's disease in England and Wales 1921-89. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(6):690-3.

- . Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers Handbook 4.1.2 [updated March 2001]. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Updated quarterly.
- . Clemens P, Baron JA, Coffey D, Reeves A. The short term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117(2):253-6.
- . Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometric* 1954;10:101-29.
- . Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
- . Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A. Should unpublished data be included in meta-analysis? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
- . Costa-Mallen P, Checkoway H, Fishel M, Cohen AW, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Costa LG. The EcoRV genetic polymorphism of human monoamine oxidase type A is not associated with Parkinson's disease and does not modify the effect of smoking on Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000;278(1-2):33-6.
- . Cross design synthesis. a new strategy for studying medical outcomes (editorial)? *Lancet* 1992;340:944-6.
- . Cuende M, Baylín A. Enfermedades neurológicas. En: Cantarero GG (ed), *Manual de Medicina Preventiva*. Madrid: Merck & Co. Inc. 1998:548.
- . Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):443-54.



- . Curso electrónico de Revisiones Sistemáticas, patrocinado por Química Farmacéutica Bayer S.A. la Fundació Robert, la Universitat Autònoma de Barcelona, 2000.
- . De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano AE, Campanella G. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996;11(1):17-23.
- . De Palma G, Mozzoni P, Mutti A, Calzetti S, Negrotti A. Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Lancet* 1998;352:1986-7.
- . de Rijk MC, Bretleler MMB, Ott A, van der Meché FGA, Hofman A. Risk factors for Parkinson's disease: the Róterdam Study [abstract]. *J Neurol* 1996;243(Suppl 2):S8.
- . de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(1):10-5.
- . de Rijk MC. Epidemiology of Parkinson's Disease: The Róterdam study. Tesis doctoral. Erasmus University Medical School, Róterdam, Holanda, 1997.
- . Delgado-Rodríguez M, Llorca-Díaz J. Metanálisis. En: Piedrola-Gil G y cols (eds). *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Masson Salvat- Medicina 2001: 157-66.
- . Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Gálvez-Vargas R. Metaanálisis en Epidemiología (Primera parte): Características Generales. *Gaceta San* 1991;27:265-72.
- . DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1986;7:177-88.

- . Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45(3):255-65.
- . Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989;52:381-9.
- . Dexter DT, Holley AE, Flitter WD, Slater TF, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: an HPLC and ESR study. *Mov Disord* 1994;9:92-7.
- . Dexter DT, Wells FR, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *Lancet* 1987;2(8569):1219-20.
- . Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. An examination of male-female differences in progression and mortality of Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40(5):763-6.
- . Diario Medico. Aznar apoya acciones divulgativas de las enfermedades neurológica. Jueves, 6 de Septiembre de 2001, P 4.
- . Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: State-of-the-Science. *Epidemiol Rev* 1992;14:154-76.
- . DiDonato S, Zeviani M, Giovannini P, Savarese N, Rimoldi M, Mariotti C, Girotti F, Caraceni T. Respiratory chain and mitochondrial DNA in muscle and brain in Parkinson's disease patients. *Neurology* 1993;43(11):2262-8.

. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in Relation to Smoking: 40 Years' Observations on Male British Doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.

. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2(6051):1525-36.

. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease. *Public Health Rep* 1959;74:581-93.

. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A. A twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1979;29:578-9.

. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981;31(1):77-80

. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Eng J Med* 1988;319:1681-92.

. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Parkinson's disease in Aberdeen: survival after 3.5 years. *Acta Neurol Scand* 1990;81(4):294-9.

. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: Potentials and promise. *BMJ* 1997;315:1371-4.

. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998;316:61-6.

. Elbaz A, Manubens-Bertran JM, Baldereschi M, Breteler MM, Grigoletto F, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Rocca WA, Tzourio C. Parkinson's disease, smoking, and family history. *J Neurol* 2000;247(10):793-8.

. Epi Info version 6.04d: A Word-Processor, Database and Statistics Program for Public Health on IBM Compatible microcomputers. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A 2001.

. Eysenbach G. Research questions for systematic reviews must be unambiguous from protocol stage. *BMJ* 1999;319:1265.

. Eysenck HJ. Meta-analysis and its problems. *BMJ* 1994;309(6957):789-92.

. Factor SA, Weiner WJ. Prior history of head trauma in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6(3):225-9.

. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999;14(1):28-37.

. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2(2):121-45.

. Fonne-pfister R, Bargetzi MJA, Meyer UA. MPTP the neurotoxin inducing Parkinson's disease, is a potent inhibitor of human and rat P450 enzyme (P450 bufl, 450 adl) catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;148:1144-50.

. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, Alexoff D, Shea C, Schlyer D, Wolf AP, Warner D, Zezulkova I, Cilento R. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379(6567):733-6.

. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 2000;113(1-2):117-20.

. Friedman A. Old-onset Parkinson's disease compared with young-onset disease: clinical differences and similarities. *Acta Neurol Scand* 1994;89(4):258-61.

- . Gálvez-Vargas R, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Contreras R. Trastornos degenerativos crónicos del sistema nervioso. Problemática sanitaria y social En: Piédrola-Gil G y cols. (eds), Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona: Messon Salvat-Medicina 1991:1030-5.
- . General Accounting Office. Cross design synthesis: a new strategy for medical effectiveness research. Washington D.C. G.O.A. 1992.
- . Gilley DW, Schoenberg BS. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14(3 Suppl):419-23.
- . Giroud-Benítez JL, Collado-Mesa F, Esteban EM. Prevalencia de la enfermedad de Parkinson en un área urbana de la provincia Ciudad de La Habana, Cuba. Estudio poblacional “puerta a puerta”. *Neurología* 2000;15:269-73.
- . Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educat Res* 1967;5:3-8.
- . Glassman AH, Koob GF. Psychoactive Smoke. *Nature* 1996;379:677-8.
- . Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:577-81.
- . Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38(12):1841-4
- . Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Case-control study of early life dietary factors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988;45:1350-3.
- . Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991;41:168-73.

. Gómez J, Artés M y Segú JL. Importancia del metaanálisis como técnica cuantitativa de revisión de estudios en ciencias de la salud. *Med Clin (Barc)* 1989;93:295-7.

. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* 1999;52(1):115-9.

. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1129-38.

. Granerus A-K, Mellstrom D, Himmelmann A, Hansson L. Rökning och Parkinsons sjukdom. *Lakartidningen* 1987; 84:2025-6.

. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):S48-S57.

. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987;9:1-30.

. Gresham LS, Molgaard CA, Smith RA. Induction of cytochrome P-450 enzymes via tobacco smoke: a potential mechanism for developing resistance to environmental toxins as related to parkinsonism and another neurologic diseases. *Neuroepidemiology* 1993;12:114-6.

. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno J. Métodos de investigación en cardiología clínica (VII) Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Revista Española de Cardiología* 1997;50(5):345-54.

- . Haack DG, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA. Nicotine Exposure and Parkinson Disease. *Am J Epidemiol* 1981;114(2):191-200.
- . Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:127-204.
- . Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, Seidler A, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Schneider E, Ulm G. Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology* 1996;47(3):644-50.
- . Hellenbrand W, Seidler A, Robra B.-P, Vieregge P, Oertel WH. Smoking and Parkinson's Disease: A Case-Control Study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):328-39.
- . Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Calne D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990;17(3):349-55.
- . Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D. A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord* 1994;9(1):69-75.
- . Hirayama T. Operational epidemiology of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981;99(1-2):15-28.
- . Hirayama T. Epidemiological patterns of Parkinson's disease based on a cohort study [en Japonés]. *Epidemiology of intractable Diseases Research Committee*, eds. Tokyo: Japan Ministry of Health and Welfare, 1985:219-27.
- . Ho SC, Woo J, Lee CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989;39(10):1314-8.

- . Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands. *Neuroepidemiology* 1989;8(6):296-9.
- . Hopayian K. The need for caution in interpreting high quality systematic reviews. *BMJ* 2001;323:681-4.
- . Hosmer DW , Lemeshow SA. *Applied Logistic Regression* John Wiley , New York, 1989.
- . Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS, Koller WC. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(9):1693-7.
- . Hughes AJ, Daniel SE, Killford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;14:317-35.
- . Hui E, Orr K, Leung MF, Kay R. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):781-4.
- . Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 1994;64(2):291-370.
- . Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(9):1691-6.
- . Jankovic J. Parkinsonism-plus syndromes. *Mov Disord* 1989;4 (Suppl 1):S95-S119.
- . Jansson B, Jankovic J. Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985;17(5):505-9.



- . Jenicek M, Feinstein AR. Meta-análisis en medicina. Reunión de experiencias. En: Jenicek M, Feinstein AR (eds), Epidemiología: La lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson, S.A.1996:285-316.
- . Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994;344:796-8.
- . Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Morano A. Etiología de la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo y factores protectores. *Neurología* 1993;8:255-66.
- . Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 1993;7(4):339-44.
- . Jiménez-Jiménez FJ, de Bustos F, Gasalla T, Ortí-Pareja M. Estrés oxidativo y sistema nerviosa central. *Neurología* 1996;11(supl 3):13-22.
- . Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Gasalla-González T. Epidemiología etiología y patogenia de la enfermedad de Parkinson. En Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, eds. Tratado de los trastornos del movimiento. Madrid:IMC&C; 1998. P.223-58.
- . Kass EH. Reviewing reviews. En: Warren KS (ed), *Coping with the biomedical literature: a primer for the scientist and the clinician*. New York, NY:Praeger 1981:71-91.
- . Kessler II, Diamond EL. Epidemiologic Studies of Parkinson's Disease. I. Smoking and Parkinson's Disease: A Survey and Explanatory Hypothesis. *Am J Epidemiol* 1971;94(1):16-25.
- . Kessler II. Epidemiologic studies of Parkinson's disease. II. A hospital-based survey. *Am J Epidemiol* 1972;95(4):308-18.

- . Kessler II. Epidemiologic Studies of Parkinson's Disease. III. A Community-Based Survey. *Am J Epidemiol* 1972;96(4):242-54.
- . Khan HA. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:1-125.
- . King D, Playfer JR, Roberts NB. Concentrations of vitamin A, C and E in elderly patients with Parkinson's disease. *Post grad Med J* 1992;68:634-7.
- . Knapp RG, Clinton M. Risk and causality. En: Knapp RG y Clinton M. (eds), *Clinical epidemiology and biostatistics*. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Harwal Publishing Company, 1992. pp.109-30.
- . Knipschild P. Some examples. *BMJ* 1994;309:719-21.
- . Koller WC. When does Parkinson's disease begin? *Neurology* 1992;42(Suppl. 4):27-31.
- . Kondo K. Epidemiological evaluations of risk factors in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:289-93.
- . Kondo K, Watanabe K. Lifestyles, risk factors, and inherited predispositions in Parkinson's disease. Preliminary report of a case-control study. *Adv Neurol* 1993;60:346-51.
- . Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(6):928-39.
- . Kurtzke JF, Murphy FM. The changing patterns of death rates in parkinsonism. *Neurology* 1990;40(1):42-9.
- . Laitinen LV. Surgical treatment for Parkinson's disease over the last decade. *Adv Neurol* 2001;86:455-60.

- . Langston JW, Ballard PA Jr. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983<sup>a</sup>;309(5):310.
- . Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983<sup>b</sup>;219(4587):979-80.
- . Langston JW, Koller WC. The next frontier in Parkinson's disease: presymptomatic detection. *Neurology* 1991;41(5 Suppl 2):5-7.
- . Langston JW. The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP story. *Neurology* 1996;47(6 Suppl 3):S153-S160.
- . Langston JW. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol* 1998;44(suppl 1):S45-S52.
- . Larumbe R, Viñes JJ, Guillén F, Gaminde I, Artázcoz MT. Inverse association between smoking and idiopathic Parkinson's disease. *Anales del Sistema Sanitaria de Navarra* 1999;22(1):17-23.
- . Leranth C, Roth RH, Elsworth JD, Naftolin F, Horvath TL, Redmond DE Jr. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *J Neurosci* 2000;20(23):8604-9.
- . Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng X-M, Rui D-Y, Bolis CL, Schoenberg BG. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985;42:655-7.
- . Light RJ, Pillemer DB. *Summing up: The science of reviewing research*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 1984.

- . Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997;48(6):1583-8.
- . Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease. A population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1996;39:89-94.
- . Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988;10:254-81.
- . Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? *Neurology* 1997;49(5):1267-72.
- . MacMahon B, Hutchison GB. Prenatal x-ray and childhood cancer 1964;20:1172-4.
- . Marsden CD. Parkinson's disease in twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(1):105-6.
- . Marttila RJ, Rinne UK. Smoking and Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand* 1980;62(5):322-5.
- . Martyn CN, Osmond C. Parkinson's disease and the environment in early life. *J Neurol Sci* 1995;132(2):201-6.
- . Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:20-3; discussion 24-5.
- . Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 1981;31(6):645-50.

. Mayeux R, Tang M, Marder K, Cote LJ, Stern Y. Smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:207-12.

. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, McManus ME, Pond SM. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998;17(6):310-7.

. Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, James KM, Johnson AG, Davis DR, Liyou N, Chan D, Le Couteur DG. Variations in the monoamine oxidase B (MAOB) gene are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):219-24.

. Mellick GD, McCann SJ, Le Couter DG. Parkinson's disease, MAOB, and smoking. *Neurology* 1999;53(3):658.

. Menza MA, Forman NE, Sage JI, Golbe LI. Parkinson's disease and smoking: The relationship to personality. *Neuropsychiatry Neuropsychology & Behavioral Neurology* 1993;6(4):214-8.

. Molina-Arjona JA, de Bustos F, Benito-Leon J, Jimenez-Jimenez FJ, Rodriguez J, Trincado R, Porta-Etessan J, Vega S, Bermejo F. Factores prooxidantes y antioxidantes séricos y riesgo para la enfermedad de Parkinson: estudio poblacional. *Rev Neurol* 1999;29(1):12-5.

. Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA. Risk-factors for Parkinson's disease: case control study in the province of Cáceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994;89:164-70.

. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995;45:1041-51.

. Morens DM, Grandinetti A, Davis JW, Ross GW, White LR. Evidence Against the Operation of Selective Mortality in Explaining the Association Between Cigarette Smoking and Reduced Occurrence of Idiopathic Parkinson Disease. *Am J Epidemiol* 1996;144(4):400-4.

. Morens DM, Grandinetti A, Waslien CI, Park CB, Ross GW, White LR. Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake. *Neurology* 1996;46:1270-4.

. Murrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987;106:485-8.

. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:597-9.

. National Library of Medicine. Medical subject headings- annotated alphabetic list. Bethesda, MD: National Library of Medicine, 1989. (US GPO publication no. PB89-1000010).

. Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC. A Retrospective Study of Smoking in Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol* 1968;88(2):149-58.

. Nelson LM, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Harrington DP. Association of alcohol and tobacco consumption with Parkinson's disease: A population-based study. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A538-9.

. Ngim CH, Devathasan G. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1989;8(3):128-41.

. Nilsson A, Waller L, Rosengren A, Adlerberth A, Wilhelmsen L. Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population—a study of men born in 1933. *Biol Psychiatry* 1997;41(6):717-23.

- . Obeso J. La estimulación bilateral del núcleo subtálmico es útil en Parkinson. *Diario Medico* 28 Dec 1998, 9 (1-6).
- . Ogawa H, Tominaga S, Kubo N, Sasaki R, Hosoda Y, Kunio A, Uematsu M. Título: A case-control study on Parkinson's-smoking and personality. *Shinshin-Igaku* 1984;24:467-77.
- . Oxman AD. Checklists for review articles. *BMJ* 1994;309:6488-51.
- . Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904;3:1243-6.
- . Peralta PC. Metaanálisis. En: Altamirano LM, Valle FC, Romero HG (eds), *Epidemiología clínica*. México: McGraw-Hill interamericana. 1994:201-15.
- . Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tabaco in developed countries: indirect estimation from national statistics. *Lancet* 1992;339:1268-78.
- . Pollock M, Hornabrook RW. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 1966;89:429-48.
- . Prabhat JHA, Chaloupka FJ, Brown P, Nguyen S, Serverino-Marquez J, Van der Merwe R. *Curbing the Epidemic. Governments and the Economics of Tobacco Control*. World Bank Washington DC 1999:79-85.
- . Preux PM, Codet A, Anglade C, Druet-Cabanac M, Debrock C, Macharia W, Couratier P, Boutros-Toni F, Dumas M. Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology* 2000;19(6):333-7.
- . Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987;2(2):73-91.

- . Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984;16(3):278-82.
- . Rajput AH. Epidemiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984;11(suppl 1):156-9.
- . Rajput AH, Offord KP, Beard, M, Kurland LT. A Case-Control Study of Smoking Habits, Dementia, and Other Illnesses in Idiopathic Parkinson's Disease. *Neurology* 1987;37(2):226-32.
- . Riederer P, Konradi C, Hebenstreit G, Youdim MB. Neurochemical perspectives to the function of monoamine oxidase. *Acta Neurol Scand Suppl* 1989;126:41-5.
- . Riggs JE. The "protective" influence of cigarette smoking on Alzheimer's and Parkinson's diseases. Quagmire or opportunity for neuroepidemiology? *Neurol Clin* 1996;14(2):353-8.
- . Roche España. 2000, disponible en:  
<http://www.roche.es/divisiones/farma/rx/neurologia/parkinson.htm>
- . Rogot E, Murray JL. Smoking and Causes of Death Among U.S. Veterans: 16 Years of Observation. *Public Health Reports* 1980;95(3): 213-22.
- . Rosenthal R. The "File Drawer Problem" and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
- . Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Tanner CM. Relationship between caffeine intake and Parkinson disease *JAMA* 2000;284(11):1378-9.
- . Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Woods HF, Tucker GT. Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 1998;8:227-38.



- . Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):855-62.
- . Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999;18(5):270-8.
- . Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36(8):1130-3.
- . Sasco AJ, Paffenbarger RS. Smoking and Parkinson's disease. *Epidemiology* 1990;1(6):460-5.
- . Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52(7):1417-21.
- . Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998;13(6):885-94.
- . Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: A case-control study in Germany. *Neurology* 1996;46(5):1275-84.
- . Semchuk KM. Love EJ. Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43(6):1173-80.
- . Senn S. Meta-analysis. En: Senn S (ed), *Statistical issues in drug development*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 1997:219-35.

. Sevillano-García MD, Cuadrado-Gamarra JI, de Pedro-Cuesta J. Enfermedad de Parkinson en España: evidencias de infradiagnóstico y puntos de partida para su reducción. *Rev Neurol* 1999;29(9):881-3.

. Shahi GS, Moochhala SM, Das NP. The association between smoking and Parkinson's disease: new insights from studies using the mouse MPTP model. *Eur J Pharmacol* 1990;183:1100-1.

. Shahi GS, Moochhala SM. Smoking and Parkinson's Disease-A new Perspective. *Rev Environ Health* 1991;9(3):123-36.

. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998;19(4-5):709-12.

. Smith CA, Gough AC, Leigh PN, Summers BA, Harding AE, Maraganore DM, Sturman SG, Schapira AH, Williams AC. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339(8806):1375-7.

. Smith GD, Egger M, Phillips AN. Beyond the grand mean? *BMJ* 1997;315:1610-4.

. Smith GD, Egger M. Meta-analyses of observational data should be done with due care. *BMJ* 1999;318(7175):56.

. Smith PR, Cooper JM, Govan GG, Harding AE, Schapira AHV. Smoking and mitochondrial function: a model for environmental toxins. *Q J Med* 1993;86:657-60.

. Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Sanchez-Sellero I, Cruz-Landeira A, Lopez-Rivadulla Lamas M. Reduction of rat brain levels of the endogenous dopaminergic proneurotoxins

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline by cigarette smoke. *Neurosci Lett* 2001;298(3):187-90.

. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Merello M. Prevalence and correlates of parkinsonism in patients with primary depression *Neurology* 2001;57:553-5.

. Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gollomp S, Stolley P. The Epidemiology of Parkinson's Disease; A case-Control Study of Young-Onset and Old-Onset Patients. *Arch Neurol* 1991;48:903-7.

. Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50(10):1040-5

. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283(15):2008-12.

. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Meta-analysis for Epidemiologic Studies on the Relationship between Smoking and Parkinson's Disease. *J Epidemiol* 2001;11(2): 87-94.

. Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Petursson H, Gugmundsson G, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000;343(24):1765-70.

. Tanner CM, Chen B, Wang WZ, Peng ML, Liu ZL, Liang XL, Kao LC, Gilley DW, Schoenberg BS. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14(Suppl 3):419-23.

- . Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology* 1990;40(10 Suppl 3):17-30.
- . Tanner CM, Koller WC, Gilley DW, Goetz CG, Wang W, Peng M, Biao C, Liu Z, Liang X, Gray C. Cigarette smoking, alcohol drinking and Parkinson: cross-cultural risk assessment. *Mov Disord* 1990;5:11.
- . Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999;88(6):742-9.
- . Thacker SB, Peterson HB, Stroup DF. Metaanalysis for the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1403-7.
- . Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S, Letenneur L, Boller F, Alperovitch A. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995;45(4):705-8.
- . To J. Tabaco y cáncer: de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. *Med Clin (Barc)* 1999;112:589-94.
- . Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? *Neurology* 1997;49(5):1267-72.
- . Úbeda-Arévalo JV. Nula concordancia esposo-esposa de la enfermedad de Parkinson en 1.000 matrimonios mayores de 50 años. *Rev Neurol* 1997;25(148):2058-9.
- . Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46(6):1551-6.

- . Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, Marconi R, Nicholl D, Bonuccelli U, Stocchi F, Lamberti P, Volpe G, De Michele G, Iavarone I, Bennett P, Vieregge P, Meco G. Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurology* 2000;54(1):114-9.
- . Vargas RG, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Contreras R. Trastornos degenerativos crónicos del sistema nervioso. Problemática sanitaria y social En: Piédrola-Gil G y cols. (eds), *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Messon Salvat- Medicina 1991:1030-5.
- . Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2001;57:1032-5.
- . Vieregge P, Friedrich HJ, Rohl A, Ulm G, Heberlein I. [Multifactorial etiology of idiopathic Parkinson disease. A case-control study]. *Nervenarzt* 1994;65(6):390-5.
- . Viñes JJ, Larumbe R, Gaminde I, Artázcoz MT. Incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática y secundaria en Navarra. Registro poblacional de casos *Neurología* 1999;14(1):16-22.
- . Wagenaar AC. Importance of Systematic Reviews and Meta-analyses for Research and Practice. *Am J Prev Med* 1999;16(1S):9-11.
- . Wang WZ, Fang XH, Cheng XM, Jiang DH, Lin ZJ. A case-control study on the environmental risk factors of Parkinson's disease in Tianjin, China. *Neuroepidemiology* 1993;2(4):209-18.
- . Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983;33(7):815-24.

- . Warren Winkelstein Jr. The first Use of Meta-Analysis? *Am J Epidemiol* 1998;147:717.
- . Watanabe K. [A case-control study of Parkinson's disease]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1994;41(1):22-33.
- . Webster's ninth new collegiate dictionary. Springfield, MA: Merriam-Webster, 1990.
- . Wechsler LS, Checkoway H, Franklin GM, Costa LG. A pilot study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1991;12:387-92.
- . Wermuth L, Stenager EN, Stenager E, Boldsen J, Mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;92:55-8.
- . Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1999;57(2B):347-55.
- . Wilkins JN, Carlsson H, Van Vunskis H, Gritz E, Jarvik ME. Cigarette smoking-induced hormone release in men: correlations with blood nicotine. *Psychopharmacology (Berlin)* 1982;78:305-8.
- . Williams DB, Annegers JF, Kokmen E, O'Brien PC, Kurland LT. Brain injury and neurologic sequelae: a cohort study of dementia, parkinsonism, and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991;41(10):1554-7.
- . Wolf PA, Feldman RG, Saint-Hilaire M, Kelly-Hayes M, Torres FJ, Mosbach P, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors and natural history of Parkinson's Disease: the Framingham study. *Neurology* 1991;41(suppl 1):371.
- . Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Wang E and the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Assessing the clinical effectiveness of preventive

manuevers: analytic principles and systematic metthods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. *J Clin Epidemiol* 1990;43:891-905.

. Worth RM, Kagan A. Ascertainment of men of Japanese ancestry in Hawaii through World War II Selective Service registration. *J Chronic Dis* 1970;23(5):389-97.

. Yong VW, Perry TL. Monoamine oxidase B, smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1986;72:265-72.

. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Steight P. Betablockade during and after myocardial infarction: an overview of the randamized trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985;17:335-71.

. Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, Andre P, Masson H, Roy M. [Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease]. *Can J Neurol Sci* 1990;17(3):286-91.

. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993;12:195-208.

. Zuber M, Verdier-Taillefer M-H, Alperovitch M, de Recondo J. Smoking and Parkinson's Disease: Differences according to Age at Disease Onset. *Neuroepidemiology* 1991;10:103-4.

## **XV. ANEXOS**



## ANEXO I

### ESQUEMA DE LOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA

- Autores.
- Revista de publicación.
- Año de publicación.
- Idioma de publicación.
- Tamaño de la población.
- Género de la población.
- Participación de la población.
- Número de casos prevalentes.
- Tipo de casos prevalentes.
- Criterios para identificar los casos.
- Edad de los primeros síntomas de la enfermedad.
- Método de identificación del hábito tabáquico.
- Clasificación del hábito tabáquico.

- El riesgo estimado e intervalo de confianza del 95% (ajustado por otros factores o no):

1. Fumador frente no fumador.

2. Fumador actual frente no fumador.

3. Ex fumador frente no fumador.

4. Fumador frente no fumador en hombres.

5. Fumador frente no fumador en mujeres:

6. Fumador frente no fumador con enfermedad de Parkinson temprana.

7. Fumador frente no fumador con enfermedad Parkinson tardía.

8. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares negativos.

9. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares positivos.

- Comentarios.

## ANEXO II

### ESQUEMA DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

- Autores.
- Revista de publicación.
- Año de publicación.
- Idioma de publicación.
- Género de los casos y controles.
- Número de los casos.
- Tipo de los casos.
- Criterios para identificar los casos.
- Participación de los casos
- Edad de los primeros síntomas de la enfermedad.
- Número de los controles.
- Tipo de los controles.
- Participación de los controles

- Método de identificación del hábito tabáquico.
- Clasificación del hábito tabáquico.
- El riesgo estimado e intervalo de confianza del 95% (ajustado por otros factores o no):

1. Fumador frente no fumador.

2. Fumador actual frente no fumador.

3. Ex fumador frente no fumador.

4. Fumador frente no fumador en hombres.

5. Fumador frente no fumador en mujeres:

6. Fumador frente no fumador con enfermedad de Parkinson temprana.

7. Fumador frente no fumador con enfermedad Parkinson tardía.

8. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares negativos.

9. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares positivos.

- Comentarios.

## ANEXO III

### ESQUEMA DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE

- Autores.
- Revista de publicación.
- Año de publicación.
- Idioma de publicación.
- Tipo de cohorte.
- Participación en la cohorte.
- Número de participantes en la cohorte.
- Género de la cohorte.
- Años de seguimiento.
- Edad de los primeros síntomas de la enfermedad.
- Número de los casos incidentes.
- Método para identificar los casos.
- Criterios para identificar los casos

- Método de identificación del hábito tabáquico.
- Clasificación del hábito tabáquico.
- El riesgo estimado e intervalo de confianza del 95% (ajustado por otros factores o no):

1. Fumador frente no fumador.

2. Fumador actual frente no fumador.

3. Ex fumador frente no fumador.

4. Fumador frente no fumador en hombres.

5. Fumador frente no fumador en mujeres:

6. Fumador frente no fumador con enfermedad de Parkinson temprana.

7. Fumador frente no fumador con enfermedad Parkinson tardía.

8. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares negativos.

9. Fumador frente no fumador con antecedentes familiares positivos.

- Comentarios.

## ANEXO IV

### ESQUEMA DE LA PUNTUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS.

#### I. Sesgo de selección (puntuación de cero a dos)

a. Proporción de participación en el estudio (puntuación de cero a uno)

b. Características de la población estudiada (puntuación de cero a uno)

Completando 3 criterios:

1. Estudio poblacional
2. Sin grupo de edad especial.
3. Sin selección del género.

. Completando todos los 3 criterios: 1

. Faltaba un criterio: 0.75

. Faltaban dos criterios: 0.50

. Faltaban tres criterios: 0.25

#### II. Sesgo de actuación (puntuación de cero a uno)

Método de medir la exposición (hábito tabáquico)

. Entrevista personal: 1

. Cuestionario rellenado por los participantes: 0.75

. Cuestionario rellenado por correo: 0.50

. Otras formas como datos registrados o de los parientes: 0.25

III. Sesgo de pérdida de seguimiento (puntuación de cero a uno)

Seguir participando en la cohorte de cero a uno.

IV. Sesgo del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (puntuación de cero a uno)

- . Diagnosticada por neurólogo bajo criterios bien establecidos: 1
- . Diagnosticada por un médico pero sin criterios establecidos: 0.75
- . Diagnosticada por registros oficiales y certificados de muerte: 0.5
- . Diagnosticada por parientes o similares: 0.25



## ANEXO IV

- **Estudio número 1**

Autores: Preux PM, Condet A, Anglade C, Druet-Cabanac M, Debrock C, Macharia W, Couratier P, Boutros-Toni F, Dumas M.

Título: Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France.

Fuente: Neuroepidemiology 2000;19(6):333-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 2**

Autores: Giroud-Benitez JL, Collado-Mesa F, Esteban EM.

Título: Prevalencia de la enfermedad de Parkinson en un área urbana de la provincia Ciudad de La Habana, Cuba. Estudio poblacional “puerta a puerta”

Fuente: Neurología 2000;15(7):269-73.

Idioma: Español.

Tipo de estudio: Transversal.

- **Estudio número 3**

Autores: Benedetti MD, Boewr JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA.

Título: Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case-control study

Fuente: Neurology 2000;55:1350-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 4**

Autores: Costa-Mallen P, Checkoway H, Fishel M, Cohen AW, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Costa LG.

Título: The EcoRV genetic polymorphism of human monoamine oxidase type A is not associated with Parkinson's disease and does not modify the effect of smoking on Parkinson's disease.

Fuente: Neurosci Lett 2000;278(1-2):33-6.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Checkoway H, Franklin GM, Costa-Mallen P, Smith-Weller T, Dilley J, Swanson PD, Costa LG.

Título A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease.

Fuente: Neurology 1998;50(5):1458-61.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 5**

Autores: Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH.

Título Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study.

Fuente: Am J Med Genet 1999;88(6):742-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 6**

Autores: Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK.

Título: Environmental risk factors in Parkinson's disease.

Fuente: Mov Disord 1999;14(6):928-39.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 7**

Autores: Nelson LM, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Berstein AL, Harrington DP.

Título: Association of alcohol and tobacco consumption with Parkinson's disease: A population-based study

Fuente: Neurology 1999;52(Suppl 2):A538-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 8**

Autores: Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, James KM, Johnson AG, Davis DR, Liyou N, Chan D, Le Couteur DG.

Título: Variations in the monoamine oxidase B (MAOB) gene are associated with Parkinson's disease.

Fuente: Mov Disord 1999;14(2):219-24.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Mellick GD, McCann SJ, Le Couter DG.

Título: Parkinson's disease, MAOB, and smoking.

Fuente: Neurology 1999;53(3):658.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 9**

Autores: Werneck AL, Alvarenga H.

Título: Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study.

Fuente: Arquivos de Neuro-Psiquiatria 1999;57(2B):347-55.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 10**

Autores: Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL.

Título: Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship

Fuente: Neurology 1999;52(1):115-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM.

Título: A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors.

Fuente: Neuroepidemiology 1999;18(5):270-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 11**

Autores: Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK.

Título: Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden.

Fuente: Mov Disord 1999;14(1):28-37.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 12**

Autores: Larumbe R, Viñes JJ, Guillén F, Gaminde I, Artázcoz MT.

Título: Inverse association between smoking and idiopathic Parkinson's disease.

Fuente: Anales del Sistema Sanitaria de Navarra 1999;22(1):17-23.

Idioma: Español.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 13**

Autores: De Palma G, Mozzoni P, Mutti A, Calzetti S, Negrotti A.

Título: Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease.

Fuente: Lancet 1998;352:1986-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S.

Título: A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy.

Fuente: Neurotoxicology 1998;19(4-5):709-12.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 14**

Autores: Chan DK, Woo J, Ho SC, Pang CP, Law LK, Ng PW, Hung WT, Kwok T, Hui E, Orr K, Leung MF, Kay R.

Título: Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population.

Fuente: J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(5):781-4.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 15**

Autores: Charlett A, Dobbs RJ, Purkiss AG, Wright DJ, Peterson DW, Weller C, Dobbs SM.

Título: Cortisol is higher in parkinsonism and associated with gait deficit.

Fuente: Acta Neurol Scand 1998;97(2):77-85.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 16**

Autores: McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, McManus ME, Pond SM.

Título: The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population.

Fuente: Neuroepidemiology 1998;17(6):310-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 17**

Autores: Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A.

Título: Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect?

Fuente: Neurology 1997;49(5):1267-72.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Elbaz A, Manubens-Bertran JM, Baldereschi M, Breteler MM, Grigoletto F, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Rocca WA, Tzourio C.

Título: Parkinson's disease, smoking, and family history.

Fuente: J Neurol 2000;247(10):793-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 18**

Autores: Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC.

Título: Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan.

Fuente: Neurology 1997;48(6):1583-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 19**

Autores: Hellenbrand W, A. Seidler A, Robra B-P, Vieregge P, Oertel WH, Joerg J, Nischan P, Scheider E, Ulm G.

Título: Smoking and Parkinson's Disease: A Case-Control Study in Germany.

Fuente: Int J Epidemiol 1997;26(2):328-39.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E.

Título: Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: A case-control study in Germany.

Fuente: Neurology 1996;46(5):1275-84.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 20**

Autores: de Rijk MC.

Título: Epidemiology of Parkinson's Disease: The Róterdam study

Fuente: Tesis doctoral. Erasmus University Medical School, Róterdam, Holanda, 1997.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 21**

Autores: Ben-Shlomo Y, Allwright S, Finnan F, O'Reilly F, McKeigue P.

Título: Why is There an Inverse Relationship Between Smoking and Parkinson's Disease.

Fuente: J Epidemiol Community Health 1996;50(5):589.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 22**

Autores: Morens DM, Grandinetti A, Davis JW, Ross GW, White LR.

Título: Evidence Against the Operation of Selective Mortality in Explaining the Association Between Cigarette Smoking and Reduced Occurrence of Idiopathic Parkinson Disease.

Fuente: Am J Epidemiol 1996;144(4):400-4.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D.

Título: Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease.

Fuente: Am J Epidemiol 1994;139(12):1129-38.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Worth RM, Kagan A.

Título: Ascertainment of men of Japanese ancestry in Hawaii through World War II Selective Service registration.

Fuente: J Chronic Dis 1970;23(5):389-97.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 23**

Autores: De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano AE, Campanella G.

Título: Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy.

Fuente: Mov Disord 1996;11(1):17-23.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.



- **Estudio número 24**

Autores: Martyn CN, Osmond C.

Título: Parkinson's disease and the environment in early life.

Fuente: J Neurol Sci 1995;132(2):201-6.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 25**

Autores: Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I.

Título: Mortality in Relation to Smoking: 40 Years' Observations on Male British Doctors.

Fuente: BMJ 1994;309(6959): 901-11.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Doll R, Peto R.

Título: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors.

Fuente: BMJ 1976;2(6051):1525-36.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 26**

Autores: Vieregge P, Friedrich HJ, Rohl A, Ulm G, Heberlein I.

Título: [Multifactorial etiology of idiopathic Parkinson disease. A case-control study].

Fuente: Nervenarzt 1994;65(6):390-5.

Idioma: Alemán.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 27**

Autores: Morano A, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Antolín MA.

Título Risk-factors for Parkinson's Disease: Case- Control Study in the Province of Cáceres, Spain.

Fuente: Acta Neurol Scand 1994;89(3):164-70.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 28**

Autores: Mayeux R, Tang MX, Marder K, Cote LJ, Stern Y.

Título: Smoking and Parkinson's disease.

Fuente: Mov Disord 1994;9(2):207-12.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 29**

Autores: Watanabe K.

Título: [A case-control study of Parkinson's disease].

Fuente: Nippon Koshu Eisei Zasshi 1994;41(1):22-33.

Idioma: Japonés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Kondo K, Watanabe K.

Título: Lifestyles, risk factors, and inherited predispositions in Parkinson's disease.

Preliminary report of a case-control study.

Fuente: Adv Neurol 1993;60:346-51.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 30**

Autores: Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D.

Título: A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia.

Fuente: Mov Disord 1994;9(1):69-75.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 31**

Autores: Menza MA, Forman NE, Sage JI, Golbe LI

Título: Parkinson's disease and smoking: The relationship to personality.

Fuente: Neuropsychiatry Neuropsychology & Behavioral Neurology 1993;6(4)214-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 32**

Autores: Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, Neuberger JS, Koller WC.

Título Risk factors for Parkinson's disease

Fuente: Neurology 1993;43(9):1693-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 33**

Autores: Semchuk KM. Love EJ. Lee RG.

Título: Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis.

Fuente: Neurology 1993;43(6):1173-80.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 34**

Autores: Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG.

Título: Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease.

Fuente: Neurology 1993;43(6):1150-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 35**

Autores: Wang WZ, Fang XH, Cheng XM, Jiang DH, Lin ZJ.

Título: A case-control study on the environmental risk factors of Parkinson's disease in Tianjin, China.

Fuente: Neuroepidemiology 1993;2(4):209-18.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 36**

Autores: Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S.

Título: Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study.

Fuente: Mov Disord 1992;7(4):339-44.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 37**

Autores: Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC.

Título: Olfactory function in essential tremor.

Fuente: Neurology 1992;42(8):1631-2.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 38**

Autores: Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, Gollomp S, Stolley P.

Título: The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients.

Fuente: Arch Neurol 1991;48(9):903-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 39**

Autores: Wechsler LS, Checkoway H, Franklin GM, Costa LG.

Título: A pilot study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease.

Fuente: Neurotoxicology 1991;12:387-92.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 40**

Autores: Zuber M, Verdier-Taillefer M-H, Alperovitch M, de Recondo J.

Título: Smoking and Parkinson's Disease: Differences according to Age at Disease Onset.

Fuente: Neuroepidemiology 1991;10:103-4.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 41**

Autores: Wolf PA, Feldman RG, Saint-Hilaire M, Kelly-Hayes M, Torres FJ, Mosbach P, Kase CS, D'Agostino RB.

Título: Precursors and natural history of Parkinson's Disease: the Framingham study

Fuente: Neurology 1991;41(suppl 1):371.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 42**

Autores: Sasco AJ, Paffenbarger RS.

Título: Smoking and Parkinson's disease.

Fuente: Epidemiology 1990;1(6):460-5.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 43**

Autores: Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, Andre P, Masson H, Roy M

Título: [Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease].

Fuente: Can J Neurol Sci 1990;17(3):286-91.

Idioma: Francés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 44**

Autores: Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Calne D.

Título: Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors.

Fuente: Am J Ind Med 1990;17(3):349-55.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 45**

Autores: Ho SC, Woo J, Lee CM.

Título: Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong.

Fuente: Neurology 1989;39(10):1314-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 46**

Autores: Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI.

Título: Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands.

Fuente: Neuroepidemiology 1989;8(6):296-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 47**

Autores: Ngim CH, Devathasan G

Título: Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease.

Fuente: Neuroepidemiology 1989;8(3):128-41.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 48**

Autores: Tanner CM, Chen B, Wang WZ, Peng ML, Liu ZL, Liang XL, Kao LC, Gilley DW, Schoenberg BS.

Título: Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease.

Fuente: Can J Neurol Sci 1987;14(3 Suppl):419-23.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Tanner CM, Koller WC, Gilley DW, Goetz CG, Wang W, Peng M, Biao C, Liu Z, Liang X, Gray C.

Título: Cigarette smoking, alcohol drinking and Parkinson: cross-cultural risk assessment.

Fuente: Mov Disord 1990;5:11.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 49**

Autores: Rajput AH, Offord KP, Beard, M, Kurland LT.

Título: A Case-Control Study of Smoking Habits, Dementia, and Other Illnesses in Idiopathic Parkinson's Disease.

Fuente: Neurology 1987;37(2):226-32.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Rajput AH.

Título: Epidemiology of Parkinson's disease.

Fuente: Can J Neurol Sci 1984;11(1 Suppl):156-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 50**

Autores: Granerus A-K, Mellstrom D, Himmelmann A, Hansson L.

Título: Roknig och Parkinsons sjukdom.

Fuente: Lakartidningen 1987; 84:2025-6.

Idioma: Sueco.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 51**

Autores: Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, Ward C, Ince S, Nutt JG, Eldridge R, Calne DB, Mantel N, Duvoisin R.

Título: A Case-Control Study of Twin Pairs Discordant for Parkinson's Disease: A Search for Environmental Risk Factors.

Fuente: Neurology 1986;36(2):284-8.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB.

Título: Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets.

Fuente: Neurology 1983;33(7):815-24.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D.

Título: Twin study of Parkinson disease.

Fuente: Neurology 1981;31(1):77-80

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A.



Título: A twin study of Parkinson disease.

Fuente: Neurology 1979;29:578-9.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 52**

Autores: Cazzato G, Capus L, Monti F, Carraro N.

Título: [Smoking and Parkinson's disease].

Fuente: Rivista di Neurologia 1985;55(2):79-87.

Idioma: Italiano.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 53**

Autores: Hirayama T.

Título: Epidemiological paterrens of Parkinson's disease based on a cohort study.

Fuente: Epidemilogy of intractable Diseases Research Commitee, eds. Tokyo: Japan Ministry of Health and Welfare, 1985:219-27.

Idioma: Japonés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Hirayama T.

Título: Operational epidemiology of cancer.

Fuente: J Cancer Res Clin Oncol 1981;99(1-2):15-28.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 54**

Autores: Ogawa H, Tominaga S, Kubo N, Sasaki R, Hosoda Y, Kunio A, Uematsu M.

Título: A case-control study on Parkinson's-smoking and personality.

Fuente: Shinshin-Igaku 1984;24:467-77.

Idioma: Japonés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Kondo K.

Título: Epidemiological evaluations of risk factros in Parkinson's disease.

Fuente: Adv Neurol 1986;45:289-93.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 55**

Autores: Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM.

Título: Smoking and Parkinson's Disease.

Fuente: J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45(7):577-81.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 56**

Autores: Haack DG, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA.

Título: Nicotine exposure and Parkinson disease.

Fuente: Am J Epidemiol 1981;114(2):191-200.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Baumann RJ, Jameson HD, McKean HE, Haack DG, Weisberg LM.

Título: Cigarette smoking and Parkinson disease: 1. Comparison of cases with matched neighbors.

Fuente: Neurology 1980;30(8):839-43.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Baumann RJ, Jameson HD, Weisberg LM, McKean HE, Haack DG.

Título: Cigarette smoking and Parkinson disease.

Fuente: Neurology 1979;29:579.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 57**

Autores: Marttila RJ, Rinne UK.

Título: Smoking and Parkinson's Disease.

Fuente: Acta Neurol Scand 1980;62(5):322-5.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 58**

Autores: Rogot E, Murray JL.

Título: Smoking and Causes of Death Among U.S. Veterans: 16 Years of Observation.

Fuente: Public Health Rep 1980; 95(3): 213-22.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Khan HA.

Título: The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: report on eight and one-half years of observation.

Fuente: Natl Cancer Inst Monogr 1966;19:1-125.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

Autores: Dorn HF.

Título: Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease.

Fuente: Public Health Rep 1959;74:581-93.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.

- **Estudio número 59**

Autores: Ansari KA, Johnson A

Título: Olfactory function in patients with Parkinson's disease.

Fuente: J Chron Dis 1975;28(9):493-7.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 60**

Autores: Kessler II.

Título: Epidemiologic Studies of Parkinson's Disease. III. A Community-Based Survey.

Fuente: Am J Epidemiol 1972;96(4):242-54.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 61**

Autores: Kessler II, Diamond EL.

Título: Epidemiologic Studies of Parkinson's Disease. I. Smoking and Parkinson's Disease: A Survey and Explanatory Hypothesis.

Fuente: Am J Epidemiol 1971;94(1):16-25.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

Autores: Kessler II.

Título: Epidemiologic studies of Parkinson's disease. II. A hospital-based survey.

Fuente: Am J Epidemiol 1972;95(4):308-18.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 62**

Autores: Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC.

Título: A Retrospective Study of Smoking in Parkinson's Disease.

Fuente: Am J Epidemiol 1968;88(2):149-58.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Casos y controles.

- **Estudio número 63**

Autores: Hammond EC.

Título: Smoking in relation to the death rates of one million men and women.

Fuente: Natl Cancer Inst Monogr 1966;19:127-204.

Idioma: Inglés.

Tipo de estudio: Cohorte.