

Factores de riesgo y de protección clínicos y ambientales asociados a la enfermedad de Parkinson y su severidad en habitantes de Yucatán

Tesis presentada por:

Lic. en Psic. Manuel Jesús Gurubel Maldonado

En opción al grado:

Maestro en Investigación en Salud

Directores de Tesis

Dr. José Luis Góngora Alfaro

Dra. Gloria Arankowsky Sandoval

Mérida, Yucatán, enero 2018



UADY

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE YUCATÁN

"Luz, Ciencia y Verdad"

*Posgrado Institucional en
Ciencias de la Salud*

Oficio: PICSA/197/17
Diciembre 13 de 2017

La tesis, **"Factores de riesgo y de protección clínicos y ambientales asociados a la enfermedad de Parkinson y su severidad en habitantes de Yucatán"**, presentada por el **Lic. en Psic. Manuel Jesús Gurubel Maldonado**, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar por el grado de **Maestro en Investigación en Salud**, ha sido aprobada en su contenido científico y en cuanto al cumplimiento de lo establecido en el Plan de Estudios vigente del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud.

Atentamente

UADY



Dra. Norma Elena Pérez Herrera
Coordinadora del Programa Institucional
en Ciencias de la Salud

**POSGRADO INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores de tesis, Dra. Gloria Arankowsky Sandoval y Dr. José Luis Góngora Alfaro, por acompañarme, orientarme y guiarme durante todo el proceso de la maestría, además de brindarme sus conocimientos y por su paciencia, que permitieron que la culminación de esta investigación fuera posible.

A mis tutores: M. en C. Fernando José Álvarez Cervera, Dr. Jesús Moo Estrella, Dr. Jaime Zaldivar Rae, M. en C. Nelly Eugenia Albertos Alpuche y Dr. Héctor Armando Rubio Zapata, por sus observaciones y sugerencias para el desarrollo, mejoría y conclusión de este trabajo.

Al Dr. Roberto Leal Ortega y Dr. Edggar Jesús García Santamaría, quienes amablemente proporcionaron a sus pacientes para que pudieran participar en el estudio.

A la coordinadora de UMPAC, Patricia Lavín Leal por todas las facilidades brindadas para permitirnos trabajar con los pacientes de ese grupo de apoyo y por su entusiasmo mostrado durante las actividades realizadas.

A la coordinadora del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud, Dra. Norma Elena Pérez Herrera y a Miriam Cimé Pech, por su apoyo para cumplir los requerimientos administrativos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el otorgamiento de la beca No. 703387, que representó un gran apoyo para solventar los gastos económicos de esta investigación.

ÍNDICE

1. RESUMEN	8
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1 Antecedentes.....	10
2.2 Sintomatología.....	11
2.2.1 Síntomas mayores.....	11
2.2.2 Síntomas menores.....	11
2.3 Diagnóstico.....	12
2.4 Etiopatogenia.....	12
2.5 Genética.....	13
2.6 Genética epidemiológica.....	15
2.7 Factores de riesgo	15
2.7.1 Factores de riesgo clínicos.....	17
2.7.1.1 Antecedentes familiares.....	17
2.7.1.2 Golpes en la cabeza.....	18
2.7.1.3 Colesterol.....	21
2.7.1.4 Diabetes.....	25
2.7.2. Factores de riesgo ambientales.....	27
2.7.2.1 Plaguicidas.....	27
2.7.2.2 Agua de pozo.....	28
2.7.2.3 Metales.....	30
2.7.2.4 Solventes orgánicos.....	31
2.8 Factores de protección.....	32
2.8.1. Factores de protección ambientales.....	33
2.8.1.1 Tabaquismo.....	33
2.8.1.2 Cafeína.....	35
2.8.1.3 Alcohol.....	37
2.8.1.4. Actividad física.....	39
2.9 Severidad de la enfermedad de Parkinson.....	40

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
4. JUSTIFICACIÓN	42
5. HIPÓTESIS	43
6. OBJETIVOS	43
6.1 Generales.....	43
6.2 Específicos.....	43
7. METODOLOGÍA	44
7.1 Tipo y diseño del estudio.....	44
7.2 Muestra.....	44
7.2.1 Casos.....	44
7.2.1.1 Criterios de inclusión.....	44
7.2.1.2 Criterios de eliminación.....	45
7.2.2 Controles.....	45
7.2.2.1 Criterios de inclusión.....	45
7.2.2.2 Criterios de eliminación.....	45
7.3 Variables.....	46
7.3.1 Variables independientes.....	46
7.3.1.1 Sexo.....	46
7.3.1.2 Edad.....	46
7.3.1.3 Escolaridad.....	46
7.3.1.4 Estado civil.....	46
7.3.1.5 Lugar de nacimiento.....	46
7.3.1.6 Situación laboral.....	46
7.3.1.7 Residencia.....	46
7.3.1.8 Comorbilidad.....	46
7.3.1.9 Ocupación.....	46
7.3.1.10 Edad de la madre al nacimiento del participante.....	46
7.3.1.11 Ponzóna.....	47
7.3.1.12 Parentesco.....	47

7.3.1.13 Enfermedad neurológica.....	47
7.3.1.14 Temblor esencial.....	47
7.3.1.15 Traumatismo craneoencefálico.....	47
7.3.1.16 Inconsciencia.....	47
7.3.1.17 Anestesia general.....	47
7.3.1.18 Medicamento.....	47
7.3.1.19 Tabaco.....	47
7.3.1.20 Bebidas alcohólicas.....	47
7.3.1.21 Droga dura.....	47
7.3.1.22 Cafeína.....	48
7.3.1.23 Agua de pozo.....	48
7.3.1.24 Plaguicidas.....	48
7.3.1.25 Herbicidas.....	48
7.3.1.26 Metales pesados.....	48
7.3.1.27 Ejercicio físico.....	48
7.3.2 Variables independientes.....	48
7.3.2.1 Enfermedad de Parkinson.....	48
7.3.2.2 Severidad de la enfermedad de Parkinson.....	48
7.4 Prueba piloto.....	53
7.5 Métodos.....	54
7.6 Procesamiento de los datos.....	55
7.7 Consideraciones éticas.....	56
8. RESULTADOS.....	57
8.1 Descriptivos.....	57
8.2 Grado de severidad de la enfermedad de Parkinson en el grupo de los casos.....	59
8.3 Factores de riesgo y protección.....	60
8.3.1 Antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas.....	60
8.3.2 Factores de riesgo clínico-patológicos.....	61
8.3.3 Factores de riesgo por exposición a medicamentos y a sustancias químicas.....	64

8.3.4 Regresión logística univariada.....	67
8.3.5 Regresión logística múltiple.....	70
8.3.6 Factores de riesgo o de protección asociados con la severidad de la enfermedad de Parkinson.....	73
9 DISCUSIÓN.....	75
9.1 Alcances del estudio.....	75
9.2 Variables sociodemográficas.....	76
9.3 Factores de riesgo y protección.....	79
9.3.1 Antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson.....	79
9.3.2 Factores clínico-patológicos.....	80
9.3.3 Factores clínicos.....	82
9.3.4 Exposición a sustancias químicas.....	84
9.4 Limitaciones del estudio.....	85
10. CONCLUSIONES.....	86
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
12. ANEXO 1.....	100
13. ANEXO 2.....	108
14. ANEXO 3.....	109
15. ANEXO 4.....	110

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables sociodemográficas por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.....	58
Tabla 2. Edad de inicio y duración de la enfermedad de Parkinson en los casos y estratificados por sexo.....	59
Tabla 3. Grado de la severidad de la enfermedad de Parkinson en el grupo de los casos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr.....	59
Tabla 4. Grado de la severidad de la enfermedad de Parkinson en el grupo de los casos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr reclasificada.....	60
Tabla 5. Presencia de antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas de los casos y controles.....	61
Tabla 6. Grado de parentesco de los familiares afectados con la enfermedad de Parkinson de los casos y controles.....	61
Tabla 7. Presencia de los factores de riesgo clínico-patológicos de los casos y controles.....	62
Tabla 8. Presencia de los factores de riesgo clínicos de los casos y controles.....	62
Tabla 9. Edad del participante cuando recibió el primer golpe en la cabeza en los casos y controles.....	63
Tabla 10. Tiempo transcurrido desde el primer trauma cefálico hasta el inicio de la enfermedad de Parkinson en los casos y los controles	63
Tabla 11. Comparación de las medianas de los factores de riesgo clínicos entre los casos y controles.....	64
Tabla 12. Consumo de medicamentos y sesiones de anestesia general de los casos y controles.....	64
Tabla 13. Frecuencias y porcentajes del consumo de diversas sustancias y realización de actividad física de los casos y controles	65
Tabla 14. Tiempo de duración del consumo de sustancias y de realización de actividad física de los casos y controles.....	66
Tabla15. Exposición a sustancias tóxicas de los casos y controles.....	66
Tabla 16. Tiempo de duración promedio de la exposición a sustancias tóxicas de los casos y controles.....	67
Tabla 17... Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de esta o de otras enfermedades neurológicas, de factores clínico-patológicos o clínicos, del consumo de medicamentos o de sesiones de anestesia general, en los casos y controles.....	68

Tabla 18. Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson con traumas craneoencefálicos a los 10 años o más previos al inicio de la EP en casos y controles.....	69
Tabla 19. Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson por el consumo y la exposición a sustancias químicas y la realización de la actividad física en los casos y controles.....	69
Tabla 20. Resumen de los factores de riesgo o de protección para la enfermedad de Parkinson resultantes del análisis de regresión logística univariada.....	71
Tabla 21. Modelo de regresión logística múltiple de la asociación de los factores de riesgo con la presencia de la enfermedad de Parkinson.....	71
Tabla 22. Modelo de regresión logística múltiple de los factores que se asocian con un riesgo mayor de la enfermedad de Parkinson ajustados por haber fumado tabaco.....	72
Tabla 23. Modelo de regresión logística múltiple de los factores que se asocian con un riesgo mayor de la enfermedad de Parkinson ajustados por consumo de café.....	72
Tabla 24. Razón de momios crudos (RMC) y ajustados (RMA) de la asociación de los factores de riesgo y de protección con la presencia de la enfermedad de Parkinson.....	72
Tabla 25. Asociación de la severidad de la enfermedad de Parkinson con los antecedentes familiares de esta o de otras enfermedades neurológicas, con factores clínico-patológicos o clínicos, con el consumo de medicamentos o con sesiones de anestesia general, en los casos.....	73
Tabla 26. Severidad de la enfermedad de Parkinson cruzado con el consumo total de AINEs en el grupo de los casos.....	74
Tabla 27. Asociación de la severidad de la enfermedad de Parkinson con el consumo voluntario de sustancias, la exposición a sustancias tóxicas y la realización de actividad física en los casos.....	75
Tabla 28. Comparación de la proporción de hombres / mujeres en pacientes con la enfermedad de Parkinson de diversos estudios.....	76
Tabla 29. Comparación de la edad de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en pacientes de diversos estudios.....	78
Tabla 30. Comparación de la duración de la enfermedad de Parkinson en pacientes de diversos estudios.....	78
Tabla 31. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson (FP) en estudios de casos y controles (Análisis univariados).....	80
Tabla 32. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson (FP) en estudios de casos y controles (Análisis multivariados).....	80

Tabla 33. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de diabetes mellitus (DM) en estudios de casos y controles.....	81
Tabla 34. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay historia previa de depresión y ansiedad (DyA) en estudios de casos y controles.....	81
Tabla 35. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de golpes en la cabeza (GC) en estudios de casos y controles.....	82
Tabla 36. Comparación de razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson por el número de golpes en la cabeza en la cabeza en estudios de casos y controles.....	83
Tabla 37. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de inconsciencia por golpes (IGC) en la cabeza en estudios de casos y controles.....	84
Tabla 38. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson por el consumo de agua de pozo (AP) en estudios de casos y controles.....	85

1. RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y hasta la actualidad su etiología sigue siendo desconocida, aunque se han estudiado diversos factores que podrían ser considerados como de riesgo o protección para desarrollarla. *Objetivo.* Se realizó un estudio de casos y controles para identificar a los factores de riesgo y de protección que se asocian con padecer la EP y su severidad en habitantes de Yucatán. *Métodos.* Se seleccionó una muestra por conveniencia de 51 pacientes diagnosticados con la EP y 102 controles sin la EP pareados por sexo y edad (± 3 años). Las variables clínicas y ambientales que se analizaron como posibles factores de riesgo y asociadas a la severidad de la EP fueron: familiar con la EP, con temblor esencial, con depresión o ansiedad, y/o con otra enfermedad neurológica, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión arterial, depresión o ansiedad, golpes recibidos en la cabeza, el número de veces, la pérdida de consciencia por éstos y las veces que perdió la consciencia por ellos, el haber estado expuesto a anestesia general y el número de veces que esto ocurrió, el consumo de diversos medicamentos, agua de pozo, , drogas, uso de plaguicidas y solventes orgánicos. Las variables que se analizaron como posibles factores de protección fueron: tabaquismo, bebidas con cafeína y alcohólicas y la realización de actividad física. Se realizó análisis de regresión logística univariado y multivariado para obtener la razón de momios de la asociación de los factores de riesgo o protección asociados con la EP, con un intervalo de confianza del 95 % y adicionalmente se realizó un análisis de *Ji* cuadrada para evaluar la asociación de los factores de riesgo y protección con la severidad de la EP. En todos los casos se consideró que una prueba fue significativa cuando $p \leq 0.05$. *Resultados.* En el grupo de los casos, 35 (68.6 %) son hombres y 16 (31.4 %) mujeres. La edad promedio de los casos es de 64.7 años (D.E. ± 11). Al estar pareados por sexo y edad, estos datos son similares en ambos grupos. En los análisis univariados se encontró que el tener algún familiar con la EP (RM = 6.84, IC 95 % = 2.15 – 21.75, $p = 0.001$), antecedentes de diabetes (RM = 2.38, IC 95 % = 1.00 – 5.69, $p = 0.05$) o depresión o ansiedad (RM = 4.57, IC 95 % = 1.07 – 19.41, $p = 0.04$), el número de veces golpes en la cabeza (RM = 1.99, IC 95 % = 1.28 – 3.08, $p = 0.002$), la inconsciencia a causa de ellos (RM = 3.42, IC 95 % =

1.20 – 9.75, $p = 0.022$) y el número de veces inconsciencia por esos golpes (RM = 2.57, IC 95 % = 1.05 – 6.32, $p = 0.039$) se asociaron con un riesgo mayor de desarrollar la EP, mientras que el haber bebido alguna vez agua de pozo (RM = 0.46, IC 95 % = 0.23 – 0.92, $p = 0.03$) resultó un factor protector para este grupo. En los análisis multivariados, el tener algún familiar con la EP (RM = 6.82, IC 95 % = 2.18 – 21.37, $p = 0.001$) y el número de veces golpes en la cabeza (RM = 2.08, IC 95 % = 1.33 – 3.27, $p = 0.001$) se asociaron con un riesgo mayor de desarrollar la EP. El análisis de *Ji* cuadrada reveló que el haber consumido alguna vez AINEs ($\chi^2 = 6.42$, $p = 0.04$) se asoció significativamente con el grado de severidad de la EP. *Conclusiones.* Los hallazgos de esta investigación indican que los habitantes del estado de Yucatán están expuestos a los siguientes factores riesgo para desarrollar la EP: el tener algún familiar con la EP, antecedentes de diabetes o depresión o ansiedad, el número de veces golpes en la cabeza, la inconsciencia a causa de ellos y el número de veces inconsciencia por esos golpes; mientras que el haber bebido alguna vez agua de pozo resultó un factor protector para esta enfermedad. El haber consumido alguna vez AINEs se asoció significativamente con el grado de severidad de la EP.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) fue definida en 1817 por James Parkinson en su obra *Un ensayo sobre la parálisis agitante*: “Movimientos temblorosos involuntarios, con potencia muscular disminuida [...], con una tendencia a flexionar el tronco hacia adelante y a pasar de un paso de marcha a uno de carrera: los sentidos y el intelecto no se encuentran alterados”¹ Posteriormente, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot estableció el nombre actual –enfermedad de Parkinson– en honor a las aportaciones realizadas por el médico inglés, eliminando el término “parálisis agitante” basándose en que no todos los pacientes temblaban¹.

La EP es un desorden neurodegenerativo y progresivo cuya etiología no se ha esclarecido del todo, por lo que hasta el momento no ha sido posible modificar su historia natural². Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer³. Este padecimiento afecta a más de 4 millones de personas alrededor del mundo, principalmente de edad avanzada, con una frecuencia ligeramente mayor en hombres que en mujeres^{4,5}.

En los países industrializados, la prevalencia de la EP se estima en 0.3% de la población total, padeciéndola alrededor del 1% de las personas mayores de 60 años³ y se encuentra en un rango de 31 a 328 afectados por cada 100,000 personas⁶. Los estudios de tasas de incidencia de la EP, para todos los grupos de edades, reportan cifras en el rango de 1.5 a 22 por cada 100,000 personas por año^{7,8}. Sin embargo, los estudios restringidos a poblaciones de personas mayores (arriba de 55 o 65 años) indican una incidencia global en el rango de 410 a 529 por cada 100,000 personas por año^{7,8}.

En México no se cuentan con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia e incidencia de la EP⁹. En un estudio epidemiológico realizado en Tepatitlán, Jalisco, se detectaron 25 casos en una población de 9,082 personas, indicando una prevalencia del 0.28%¹⁰.

En Mérida Yucatán, de la población de pacientes atendida en la consulta externa del Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional “Ignacio García Téllez” del Instituto

Mexicano del Seguro Social (IMSS), de acuerdo al Sistema de Información de Movimientos Oficiales, durante el año 2002 se registraron a 216 personas con la EP; de los cuales 153 (71%) acudieron por primera vez y 63 (29%) fueron subsecuentes¹¹.

2.2 Sintomatología

Se estima que en el momento de la aparición de los primeros síntomas, la enfermedad ya tiene de 10 a 15 años de evolución¹². Para su estudio, los síntomas de la EP se dividen en dos grupos, cardinales o mayores y secundarios o menores

2.2.1 Síntomas mayores

Los síntomas mayores son de todos de naturaleza motora. Se puede observar, *bradicinesia*, que es la lentitud en la ejecución de los movimientos cuando el paciente pretende enlazar diferentes secuencias del movimiento, realiza movimientos simultáneos o repite la misma secuencia varias veces. La *rigidez*, donde hay resistencia a los movimientos pasivos. El *temblor en reposo*, que se produce cuando el músculo está relajado y la *inestabilidad postural* que suele ser el último síntoma mayor en manifestarse, y se encuentra asociado con las alteraciones en la marcha y los episodios de caídas, por lo que generalmente se presenta en fases avanzadas de la enfermedad¹.

2.2.2 Síntomas menores

Los pacientes con la EP poseen síntomas denominados menores que se derivan de los síntomas mayores motores, como la *disfonía*, que es la incapacidad de elevar la voz, volviéndose ésta poco audible, monótona y con pérdida de entonación. La *micrografía*, que se manifiesta por una reducción en el tamaño de las letras al escribir. La pérdida de expresividad en el rostro, conocida como *facies de máscara* y la *disfagia*, caracterizada por la dificultad a la hora de tragar los alimentos y la saliva¹.

De igual forma, hay síntomas menores que no se derivan de las alteraciones motoras¹. Se pueden presentar trastornos del sueño, pérdida de peso y fatiga. También pueden ocurrir síntomas autonómicos como la hipotensión ortostática, la sudoración excesiva, la disfunción sexual, disfunciones del sistema urinario (alteración de la frecuencia, nicturia o urgencia urinaria), y síntomas gastrointestinales (estreñimiento o incontinencia fecal).

Asimismo, puede existir comorbilidad con ciertas patologías neuropsiquiátricas, como depresión mayor, demencia, alucinaciones y déficits de atención¹.

2.3 Diagnóstico

Debido a la falta de biomarcadores o hallazgos específicos de neuroimagen, el diagnóstico de la EP se basa en un criterio clínico, principalmente la presencia de síntomas parkinsonianos de tipo motor y la exclusión de signos característicos de otras patologías neurológicas, consumo de drogas que inhiben la síntesis o la liberación de dopamina o que bloquean a sus receptores, la exposición a toxinas o infecciones¹³.

Según el Banco de Cerebros del Reino Unido, el diagnóstico de la EP se establece cuando hay bradicinesia más otro de los síntomas mayores de la enfermedad (rigidez muscular, temblor en reposo o inestabilidad postural)¹. Asimismo, al menos se deben presentar al menos tres manifestaciones clínicas de apoyo al diagnóstico (inicio unilateral, asimetría persistente que afecta más al lado del cuerpo en que inician los síntomas, presencia de temblor en reposo, progresión de los síntomas, buena respuesta a la levodopa, discinesia inducida por levodopa y progresión clínica de 10 años o más) y ausencia de ciertas manifestaciones de exclusión¹.

2.4 Etiopatogenia

La EP es el prototipo de enfermedad causada por una alteración funcional de los ganglios basales¹⁴. Se caracteriza por una degeneración progresiva y muerte de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la parte compacta de la sustancia negra y por la aparición de cuerpos de Lewy en el citoplasma de las neuronas supervivientes¹⁴. También se ha descrito la degeneración de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y de otros núcleos pigmentados del tallo cerebral¹⁴.

La etiología de la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas sigue siendo desconocida. Hasta el momento se han descrito diversos mecanismos que contribuyen a la degeneración y a la muerte de estas neuronas¹⁵. Entre los más estudiados están el envejecimiento, los factores hereditarios ligados a los genes, la exposición a contaminantes ambientales tóxicos (plaguicidas, metales pesados) y diversos agentes infecciosos, los

cuales pueden favorecer procesos bioquímicos cerebrales que causan excitotoxicidad y la acumulación de hierro en la sustancia negra, acompañados de procesos inflamatorios y estrés oxidativo, desembocando en una disfunción mitocondrial causante de la muerte de estas neuronas¹⁵.

Los mecanismos biológicos implicados en el proceso patológico que lleva a la EP no han sido completamente dilucidados, pero el estrés oxidativo parece ser un proceso bioquímico significativo en la sustancia negra de los pacientes y estudios experimentales han mostrado que diversos plaguicidas y ciertos metales pesados son capaces de inducirlo, ya sea provocando la generación de radicales libres o reduciendo la capacidad para desechar los radicales libres tóxicos¹⁶.

De igual forma, se postula que la muerte celular prematura de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra del mesencéfalo se debe a la agregación de la principal proteína de depósito celular, la α -sinucleína. Lo anterior desencadena una alteración en la función del sistema de proteosomas y lisosomas, lo cual disminuye la actividad de las mitocondrias¹⁷. Al mismo tiempo, se presentan cambios celulares por inflamación y citotoxicidad que ocasionan la degeneración progresiva de estas neuronas¹⁷.

Se ha propuesto que hay un “doble golpe” causado por una predisposición genética y subsecuentes factores ambientales que interactúan para causar la disfunción celular que origina la EP¹⁸.

2.5 Genética

La mayoría de los genes que han sido asociados a la EP fueron identificados en familias con miembros afectados y no afectados, ya sea con herencia autosómica dominante o recesiva.

En lo que respecta a la herencia autosómica dominante, fue en 1997 cuando se identificó la primera mutación del gen PARK-SNCA (antes PARK1 o PARK4), que codifica para la α -sinucleína, en un grupo de parientes de origen ítalo-estadounidense y en tres familias griegas no relacionadas¹⁹. Los polimorfismos en un solo nucleótido de PARK-SNCA se asocian con una mayor expresión de la α -sinucleína, la cual puede agregarse para formar

oligómeros que dan lugar a fibrillas insolubles neurotóxicas que forman los característicos cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas²⁰. De forma independiente, dos grupos de investigadores encontraron mutaciones en el gen PARK-LRRK2 (antes PARK8) en varias familias de diferentes orígenes²¹. Las mutaciones puntuales en el gen PARK-LRRK2 (por ejemplo, G2019S) se asocian con defectos en el sistema de autofagia lisosomal y un aumento en la agregación de la α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra²⁰. Las variantes del gen PARK-LRRK2 son las que se asocian con mayor frecuencia con la EP, contabilizando el 10% del Parkinson autosómico dominante y el 4% del Parkinson esporádico²¹.

En cuanto a la herencia autosómica recesiva, en 1998 fue reportada una supresión en el gen PARK-*Parkin* (antes PARK2) en un grupo de familias japonesas con parkinsonismo de inicio temprano, con síntomas atípicos como distonía frecuente, progresión lenta e hiperreflexia²². Asimismo, dos mutaciones puntuales homocigóticas en el gen PARK-PINK1 (antes PARK6) fueron reportadas en dos familias italianas y una española²³. Tanto PARK-*Parkin* como PARK-PINK1 codifican la expresión de proteínas que participan en la eliminación de las mitocondrias dañadas y sus defectos pueden ocasionar fallas en la producción de energía y muerte celular²⁰. De igual manera, dos mutaciones diferentes homocigóticas fueron encontradas en el gen PARK-DJ-1 (antes PARK7) en una familia danesa y una italiana con parkinsonismo de inicio temprano²⁴. El PARK-DJ1 codifica la expresión de una proteína desglucasa que restaura la función de diversas proteínas dañadas por la unión covalente del glioxal y metilglioxal y cuyo defecto se asocia con un mayor estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas²⁰. Del mismo modo, fueron identificadas mutaciones en el gen PARK-ATP13A2 (antes PARK9) en una familia de Jordania y otra de Chile, la primera homocigótica y la segunda con un componente heterocigótico²⁵. El PARK-ATP13A2 codifica la expresión de una ATPasa de tipo P5 que está localizada en los lisosomas y autofagosomas y su disfunción altera el tráfico vesicular y el sistema de autofagia lisosomal²⁰. Algunas variantes del PARK-ATP13A2 aumentan la penetrancia de las mutaciones de PARK-LRRK2 asociadas con un mayor riesgo de la EP²⁰.

2.6 Genética epidemiológica

Los estudios en gemelos y las agregaciones familiares se han usado para estudiar posibles componentes familiares (genéticos o el ambiente compartido) en la etiología de la EP. En los estudios en gemelos se comparan los rangos de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. Si las concordancias son mayores entre los gemelos monocigóticos, esto indicaría factores genéticos²⁶. La Academia Nacional de Ciencias/ El Consejo Nacional de Investigación (NAS-NRC, por sus siglas en inglés) reportó un estudio que incluyó a 193 gemelos con diagnóstico de la EP. En general, la concordancia fue del 20% entre los gemelos monocigotos y del 12% en dicigotos. Sin embargo, en aquellos casos diagnosticados antes de los 50 años, las tasas de concordancia fueron de 100% entre los gemelos monocigotos y del 17% en los dicigotos²⁷. Este estudio, en el cual se incluyeron solamente a hombres, sugiere que los factores genéticos son más relevantes en los pacientes en quienes la EP inicia a edades más tempranas, mientras que los factores ambientales juegan un papel más importante en los pacientes con edades de inicio tardías²⁷.

Los estudios de agregación familiar pretenden estimar la importancia de los factores genéticos en la etiología de la EP, comparando la proporción de parientes afectados con la EP entre los individuos que tienen la EP y sin esa patología²⁶. La mayoría de estos estudios fueron realizados en población hospitalaria. El riesgo relativo de la EP se sitúa entre 1.6 y 10.4 cuando se tiene un familiar en primer grado con la EP comparado con los que no tienen ningún familiar afectado²⁶. Los estudios realizados en la población general, reportaron riesgos relativos menores con rangos entre 1.5 y 7.5²⁶.

En los siguientes apartados se presenta información acerca de los factores de riesgo o protección asociados con la EP que se han reportado en la literatura

2.7 Factores de riesgo

Se han realizado estudios en distintos países que evalúan simultáneamente varios factores de riesgo y de protección que se asocian con desarrollar la EP. Un trabajo realizado en el noreste de Italia investigó la asociación de los factores de riesgo ambientales y familiares relacionados con la presencia de la EP. Se utilizaron a 136 casos y 272 controles pareados por edad y sexo. El análisis de regresión logística múltiple encontró un mayor riesgo de

desarrollar la EP idiopática asociado a tener historia familiar positiva de la EP (RM = 41.7, IC 95% = 12.2-142.5) o de temblor esencial (RM = 10.8, IC 95% = 2.6-43.7), una mayor edad de la madre al momento del nacimiento del sujeto (RM = 2.6, IC 95% = 1.4-3.7.5), la exposición a anestesia general (RM = 2.2, IC 95% = 1.3-3.8), tener como ocupación la agricultura (RM = 7.7, IC 95% = 1.4-44.1) y el consumo de agua de pozo (RM = 2.0, IC 95% = 1.1-3.6)²⁸. Un estudio similar de casos y controles investigó los factores de riesgo familiares y ambientales relacionados con la EP en el este de la India en una muestra de 175 casos y 350 controles pareados por edad y sexo. Realizando un análisis multivariado se reveló que se asociaron con un riesgo mayor de la EP, el tener una historia familiar positiva de la EP (RM = 21.4, IC 95% = 6.4-70.1), el haber estado expuesto a plaguicidas (RM = 17.1, IC 95% = 5.0-58.8), la exposición a otras toxinas que no fueron plaguicidas (RM = 7.5, IC 95% = 2.7-20.9), el haber vivido en una zona rural (RM = 4.1, IC 95% = 2.5-6.5) y el haber tenido depresión previa (RM = 2.0, IC 95% = 1.2-5.3); además, el tabaquismo se asoció con un riesgo menor de desarrollar la EP (RM = 0.45, IC 95% = 0.3-0.8)²⁹.

Asimismo, una investigación realizada en la India investigó a los factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con la etiología de la EP. Se utilizaron a 337 pacientes con la EP y al mismo número de controles pareados por edad (± 3 años). Usando un modelo de regresión logística condicional se encontró que el sexo masculino (RM = 1.98, IC 95% = 1.3-2.9), el tener una historia familiar positiva de la EP (RM = 10.0, IC 95% = 2.6-37.1), tener una historia de depresión de más de 10 años de duración (RM = 1.5, IC 95% = 1.1-2.2) y el consumo de agua de pozo por más de 10 años (RM = 1.94, IC 95% = 1.3-3.8) se asociaron con una mayor ocurrencia de la EP; además, el fumar tabaco por 20 años o menos se asoció con una menor ocurrencia de la EP (RM = 0.2, IC 95% = 0.1-0.5)³⁰. Asimismo, un trabajo de investigación realizado en la Habana, Cuba estudió a 68 casos y 272 controles para identificar a los factores de riesgo relacionados con padecer la enfermedad de Parkinson idiopática. Se empleó la prueba de *Ji* cuadrada como medida de asociación y para calcular la fuerza de dicha asociación se calculó la Razón de Productos Cruzados (RPC) y se encontró una asociación entre la enfermedad de Parkinson idiopática y el color de piel blanco (RPC = 2.3, IC 95% = 1.1-5.5), el tener una historia familiar de la EP (PC = 7.2, IC 95% = 3.0-17.5) y la ausencia del hábito de fumar (RPC = 2.2, IC 95% = 1.2-4.3)³¹.

Por otra parte, en un trabajo de meta-análisis y revisión sistemática de los factores de riesgo de la EP se encontró que los factores que se asocian más fuertemente con un diagnóstico posterior de la EP fueron el tener algún familiar en primer grado con la EP (RM = 3.2, IC 95% = 2.7-3.9) o algún otro familiar con la EP (RM = 4.5, IC 95% = 3.4-5.8), el tener algún familiar con temblor (RM = 2.7, IC 95% = 2.1-3.6), el estreñimiento (Riesgo relativo, RR = 2.3, IC 95% = 1.6-3.5) o la ausencia de historia de fumar (RR = 0.4, IC 95% = 0.4-0.5)³². Se observa que todos los factores anteriores al menos duplican el riesgo de padecer la EP³². Además, otras asociaciones positivas se encontraron con una historia de depresión o ansiedad (RM = 1.9, IC 95% = 1.6-2.1), la exposición a plaguicidas (RM = 1.8, IC 95% = 1.5-2.1), el haber sufrido un traumatismo craneal (RM = 1.6, IC 95% = 1.3-1.9), el residir en un área rural (RM = 2.2, IC 95% = 1.3-3.8), el uso de fármacos beta-bloqueadores (RM = 1.3, IC 95% = 1.2-1.4), la ocupación de la agricultura (RM = 1.3, IC 95% = 1.13-31.4) y el beber agua de pozo (RM = 1.2, IC 95% = 1.0-31.4)³². Además, se encontraron asociaciones negativas con el consumo de café (RM = 0.7, IC 95% = 0.6-0.8), el haber tenido hipertensión (RM = 0.7, IC 95% = 0.6-0.9), el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (RM = 0.8, IC 95% = 0.7-0.9), el uso de fármacos bloqueadores de los canales de calcio (RM = 0.9, IC 95% = 0.8-0.9) y el consumo de alcohol (RM = 0.9, IC 95% = 0.8-0.9)³².

2.7.1 Factores de riesgo clínicos

2.7.1.1 Antecedentes familiares

Varios estudios han reportado que las personas que tienen algún familiar con la EP tienen un mayor riesgo de padecer dicho padecimiento. Un estudio realizado en la región norte de Manhattan, Nueva York, cuyo objetivo era determinar el riesgo relativo (RR) y la incidencia acumulada de la EP idiopática de familiares en primer grado de pacientes con la EP comparado con familiares en primer grado de los controles, encontró que un total de 1,458 familiares en primer grado de 233 pacientes con la EP tuvieron 2.3 más probabilidad de desarrollar la EP (IC 95% = 1.3-4.0) que 7834 familiares de los controles³³. La incidencia acumulada de la EP a la edad de 75 años entre los familiares de los pacientes con la EP fue del 2% comparado contra el 1% de los familiares de los controles³³. El riesgo relativo fue mayor en los familiares en primer grado del sexo masculino (RR = 2.0, IC 95%

= 1.1-3.4) que en las familiares del sexo femenino y el riesgo fue mayor en los familiares de los caucásicos (RR = 2.4, IC 95% = 1.4-4.1) que en los familiares de los afroamericanos e hispanos³³.

Asimismo, un estudio investigó la agregación familiar de la EP en cinco centros de cuatro poblaciones europeas (uno en Francia, uno en Italia, uno en Holanda y dos en España). Se utilizaron a 219 casos prevalentes de la EP y 657 controles pareados por edad, sexo y centro. Posteriormente, se determinó la presencia de la EP entre familiares en primer grado (padres y hermanos) usando el enfoque de historia familiar para 175 casos y 481 controles. Se reportó una historia familiar positiva (al menos uno de los padres o un hermano afectado con la EP) en el 10.3% de los pacientes y en el 3.5% de los controles (OR = 3.2, IC 95% = 1.6-6.6)³⁴. Los análisis estratificados por edad mostraron una asociación mayor para los pacientes de edades menores (OR = 7.6, IC 95% = 1.6-38.9) que para los pacientes de edades mayores (OR = 2.5, IC 95% = 1.1-65.7)³⁴. Estos autores concluyen que los factores familiares, los cuales pueden ser genéticos, ambientales o ambos, tienen un rol importante en la EP³⁴.

Otro estudio investigó la agregación familiar para probar la hipótesis de que el riesgo de desarrollar la EP es más elevado en los familiares de los pacientes en quienes la EP tuvo un inicio temprano comparado con los familiares de los controles con inicio tardío de la EP³⁵. Se utilizaron métodos de supervivencia para calcular y comparar la edad específica de riesgo de la EP para 525 padres y hermanos de 117 pacientes con edad de inicio temprano de la EP, 1642 padres y hermanos de 343 pacientes con edad de inicio tardía de la EP y 522 padres y hermanos de 114 controles. Se encontró que comparando con los familiares de los controles, la edad específica de riesgo se incrementó 7.76 veces en los parientes de los pacientes con inicio temprano ($p < 0.001$) y 2.95 veces en los familiares de aquellos con edades tardías de inicio ($p = 0.02$)³⁵. Los investigadores concluyen que las edades de inicio tardías de la EP también tienen un componente familiar significativo³⁵.

2.7.1.2 Golpes en la cabeza

Aunque James Parkinson propuso en su ensayo sobre la parálisis agitante que las lesiones de la columna vertebral cervical podrían ser la causa de la enfermedad que lleva su

nombre³⁶, la idea de que los traumatismos craneoencefálicos predisponen a esta enfermedad ha resultado controvertida, mientras que algunos estudios epidemiológicos han hallado que los golpes en la cabeza se asocian con un mayor riesgo de padecer la EP, otros estudios no encontraron dicha asociación.

Los estudios de casos y controles tienen la limitación de estar sujetos a sesgos, como el del recuerdo y se considera que los resultados divergentes también pueden deberse a la heterogeneidad en los criterios para definir lo que es un golpe en la cabeza³⁷. Al ser la EP un trastorno motor de comienzo lento y progresivo, que se diagnostica años después de su inicio, se debe considerar la posibilidad de que los golpes en la cabeza no sean un factor de riesgo sino una consecuencia de la inestabilidad postural que predispone a los pacientes a caídas³⁷. Además, es importante considerar el momento del golpe en la cabeza, pues debido a la prolongada latencia entre el inicio de la EP y su diagnóstico, cabe la posibilidad del sesgo de la “relación causal inversa”, en donde la EP precede al golpe en la cabeza^{37,38}.

Se analizaron dos estudios de casos y controles en los cuales se controló la relación causal inversa, excluyendo a los golpes en la cabeza que ocurrieron 10 años anteriores a la fecha de diagnóstico de la EP^{38, 39}. En el primer estudio se estudiaron a 507 casos y 1,330 controles, caucásicos no hispánicos y se encontró que los pacientes que recibieron golpes en la cabeza antes de los 30 años de edad tuvieron un riesgo mayor de padecer la EP³⁸. Para el grupo de los casos que recibieron golpes en la cabeza antes de los 18 años de edad se encontró un riesgo mayor de padecer la EP, con una RM de 2.04 (IC 95% = 1.33-3.14)³⁸. En el otro estudio se estudiaron a 379 casos y 230 controles no pareados y se encontró un riesgo mayor de padecer la EP asociado a la edad del primer golpe en la cabeza ($p = .004$)³⁹. Por cada 5 años de una edad menor cuando se recibió el primer el golpe en la cabeza con pérdida de conciencia la RM fue de 1.40 (IC 95% = 1.15-1.91)³⁹. Ambos estudios apoyan la idea de que los golpes en la cabeza en edades tempranas de la vida representan un factor predisponente de la EP.

Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado evidencia de que los golpes en la cabeza aumenten el riesgo de padecer la EP. En un estudio realizado con 1,705 pacientes diagnosticados con la EP en 10 centros neurológicos de Dinamarca y 1,785 controles pareados por sexo y año de nacimiento, no se encontró que el haber recibido uno o más

golpes en la cabeza antes de manifestarse el primer síntoma cardinal se asocie con un riesgo mayor de EP (RM = 1.02, IC 95% = 0.88-1.19)⁴⁰. Cuando se estratificó por el número de golpes en la cabeza o el haber requerido hospitalización por un golpe en la cabeza, tampoco se mostró asociación con la presencia de la EP. Para un grupo de 954 sujetos de este estudio que recibieron al menos un golpe en la cabeza, tampoco se encontró asociación entre haber quedado inconscientes, la duración de la inconsciencia o haber sufrido amnesia, con el riesgo de padecer la EP⁴⁰. En conclusión, los resultados de este trabajo no apoyan la hipótesis de que los golpes en la cabeza incrementan el riesgo de la EP⁴⁰.

Asimismo, se ha encontrado evidencia de que la susceptibilidad a desarrollar la EP como resultados de golpes en la cabeza está favorecida por ciertos poliformismos genéticos. Un estudio evaluó la hipótesis de que la asociación entre los golpes en la cabeza y un mayor riesgo de desarrollar la EP está modulada por la variabilidad en Rep1, un microsatélite dinucleótido polimórfico en la región promotora del gen SNCA que codifica la α -sinucleína. Se demostró que tomando como variable de referencia a la variante Rep1 de longitud intermedia, el genotipo Rep1 corto se asoció con un riesgo menor de la EP (RM = 0.7, IC 95% = 0.5-0.9) y el genotipo Rep1 largo con un riesgo mayor de la EP (RM = 1.4, IC 95% = 0.95-2.2)⁴¹. Por otra parte, aunque el antecedente de los golpes en la cabeza por sí solo no se asoció con la EP (RM = 1.3, IC 95% = 0.9-1.8)⁴¹, el traumatismo craneoencefálico sí se asoció con un riesgo mayor de la EP en los pacientes con el genotipo Rep1 largo (RM = 3.5, IC 95% = 1.4-9.2)⁴¹. Adicionalmente los pacientes de este último grupo, fueron diagnosticados en promedio 4.9 años más temprano que aquellos con ninguno de esos dos factores⁴¹.

Las evidencias anteriores ponen de manifiesto que la diversidad genética de los individuos es un factor que puede condicionar su susceptibilidad a los traumatismos craneoencefálicos como factor de riesgo para desarrollar la EP. Una forma de controlar la genética es por medio de estudios epidemiológicos en pares de gemelos, quienes además de ser genéticamente idénticos o similares, tienen una mayor probabilidad de haber estado expuestos a similares factores ambientales durante su infancia y adolescencia. Un estudio de casos y controles de 93 pares de gemelos discordantes para la EP (43 monocigóticos y 50 dicigóticos) de los que un solo miembro de cada par recibió golpes en la cabeza,

realizando un análisis univariado se encontró que los golpes en la cabeza con pérdida de conciencia o amnesia se asociaron con un riesgo tres veces mayor de desarrollar la EP (RM = 3.0, IC 95% = 1.2-7.6)⁴². Luego de ajustar por el tipo de informante y por tabaquismo (paquetes por año en cuartiles) el riesgo de desarrollar la EP aumentó (RM = 3.8, IC 95% = 1.3-11.0)⁴². La asociación se mantuvo al realizar el análisis solamente en aquellos que recibieron el traumatismo craneoencefálico 10 o más años anteriores a la fecha de diagnóstico de la EP (RM = 3.2, IC 95% = 1.1-11.0)⁴².

Marras et al.³⁷, en una revisión sistemática de los estudios realizados para evaluar la asociación entre los golpes en la cabeza y el riesgo de padecer la EP, concluyeron que “existe una gran carencia de estudios prospectivos con un seguimiento lo suficientemente largo para determinar si existe una relación temporal entre las lesiones en la cabeza y el inicio de los síntomas de la EP”.

En el único estudio prospectivo encontrado, se analizó la relación entre los golpes en la cabeza en adultos (≥ 20 años de edad) y la EP en la población de Dinamarca (n= 3,669,048) en el período de 1981 a 1993⁴³. De las personas que del año 1995 al 2004 hicieron una visita hospitalaria por padecer la EP, hubo 107 pacientes con un riesgo potencial debido a lesiones craneales previas. El número esperado era de 112.1, lo que arrojó una razón de morbilidad estandarizada del 0.954 (IC 95% = 0.782-1.15)⁴³, lo cual no apoya la hipótesis de que los golpes fuertes en la cabeza en personas adultas se asocien con un riesgo mayor de padecer la EP. Los autores destacan que la fortaleza del estudio es que fue prospectivo y que comprendió a la mayoría de los adultos de una nación, pero señalan que tuvo la desventaja de estar basado en los contactos hospitalarios de los pacientes con la EP, lo cual conlleva la posibilidad de un sesgo por un subregistro de un 30-40% de los pacientes atendidos en forma privada por otros especialistas⁴³.

2.7.1.3 Colesterol

Los estudios que han evaluado si el tener elevado el colesterol plasmático incrementa el riesgo de la EP no son concluyentes, pues mientras que algunos han encontrado que se asocia con un riesgo mayor de la EP, otros reportan lo contrario. Un estudio de casos y

controles, evaluó la relación entre las concentraciones de colesterol séricas y la EP, incluyendo a 124 casos (69 hombres y 55 mujeres) y a 112 controles (50 hombres y 62 mujeres) no pareados. Las concentraciones en ayunas del colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés) se dividieron en cuartiles basados en la distribución del colesterol de los controles. Se utilizó un modelo de regresión logística incondicional ajustada por edad, sexo, estatus de tabaquismo y el consumo de agentes reductores de colesterol. Se encontró que los niveles de concentraciones bajas del LDL-C se asociaron con una mayor ocurrencia de la EP⁴⁴. Comparados con los participantes del cuartil más alto de LDL-C (138-224 mg/dL), los participantes del tercer cuartil (115-137 mg/dL) tuvieron una RM de 2.2 (IC 95% = 0.9-5.1), para los del segundo cuartil (93-114 mg/dL) la RM fue de 3.5 (IC 95% = 1.6-8.1) y para los del cuartil más bajo (36-92 mg/dL) la RM fue de 2.6 (IC 95% = 1.1-6.0)⁴⁴. En base a estos hallazgos, los investigadores concluyeron que los niveles bajos de LDL-C podrían estar asociados a un riesgo mayor de padecer la EP⁴⁴.

Por otra parte, un estudio de casos y controles realizado en Japón investigó la asociación de una historia de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus con el riesgo de la EP. Se incluyeron a 249 casos con al menos 6 años de diagnóstico de la EP y a 368 controles sin alguna enfermedad neurodegenerativa⁴⁵. Se definió que los participantes padecían hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes mellitus si reportaron consumo de medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes o antidiabéticos, respectivamente. Se emplearon análisis de regresión logística multivariada ajustados por los factores de confusión de sexo, edad, región de residencia, paquetes de cigarrillos por año, años de educación, ejercicio durante el tiempo libre, índice de masa corporal, ingesta calórica dietética, colesterol dietético, vitamina E, consumo de alcohol, consumo de café y el índice glucémico dietético. Se encontró un menor riesgo de la EP asociado a tener hipertensión (RM = 0.43, IC 95% = 0.29-0.64), hipercolesterolemia (RM = 0.58, IC 95% = 0.33-0.97) y diabetes mellitus (RM = 0.38, IC 95% = 0.17-0.79)⁴⁵.

Por otro lado, un estudio prospectivo realizado en Finlandia, que incluyó a 24,773 hombres y a 26,153 mujeres, examinó la asociación entre el colesterol total sérico al inicio del

estudio y el riesgo de la EP. Durante un período de seguimiento de 18.1 años, un total de 321 hombres y 304 mujeres desarrollaron la EP⁴⁶. Se estimaron los cocientes de riesgo (CR) de la incidencia de la EP para cuatro niveles de colesterol total (<5, 5-5.9, 6-6.9 y ≥ 7 mmol/L). ajustando por los factores de confusión (edad, año del estudio, índice de masa corporal, presión sanguínea sistólica, educación, actividad física en el tiempo libre, tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de café y té, e historia de diabetes). En los hombres se encontró que para cada nivel creciente de colesterol total al inicio del seguimiento los CR fueron de 1.00, 1.33, 1.53 y 1.84, siendo significativa la tendencia al incremento (p para la tendencia = 0.035)⁴⁶. En las mujeres los CR fueron de 1.0, 1.55, 1.57 y 1.86 (p para la tendencia = 0.113)⁴⁶. En los hombres y las mujeres juntos, ajustando adicionalmente por sexo, los CR fueron de 1.0, 1.42, 1.56 y 1.86 (p para la tendencia = 0.002)⁴⁶. Los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar la EP fue mayor cuanto más elevado era el nivel de colesterol total sérico en aquellos individuos que al momento de ingresar al estudio tenían edades comprendidas en los intervalos de 25 a 44 años y de 45 a 54 años, pero no mayores⁴⁶. Los resultados de este estudio sugieren que el tener niveles altos de colesterol antes de los 55 años está asociado con un riesgo mayor de la EP.

Se ha sugerido que los medicamentos que se usan para disminuir el colesterol, entre los que se encuentran las estatinas, debido a sus propiedades antioxidantes podrían tener acción protectora para varias enfermedades, incluyendo la EP⁴⁷. Un estudio realizado en Dinamarca investigó si el consumo de estatinas se asocia con el riesgo de la EP. Para este trabajo se incluyeron a 1,931 personas con la EP y a 9,651 controles pareados por sexo y año de nacimiento. Empleando un análisis de regresión logística ajustando por edad, sexo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y por el índice de comorbilidad de Charlson, se encontró que el riesgo de la EP fue menor únicamente en aquellos individuos que habían consumido estatinas por un tiempo breve (≤ 1 año) (RM = 0.57, IC 95% = 0.36-0.89)⁴⁷. Estos autores concluyeron que se encontró poca evidencia de un papel neuroprotector de las estatinas para la EP, excepto para los individuos con tiempo corto de tratamiento⁴⁷.

Un estudio prospectivo que incluyó a 38,192 hombres y 90,874 mujeres de dos cohortes en los Estados Unidos de Norteamérica, examinó si el consumo de estatinas está asociado con el riesgo de la EP. Durante un período de seguimiento de 12 años (1994-2006) se

encontraron a 644 casos nuevos de la EP (306 hombres y 338 mujeres). Utilizando modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por edad, tabaquismo, índice de masa corporal, consumo de cafeína, lactosa y alcohol, actividad física, consumo de ibuprofeno, duración de la hipercolesterolemia, presencia de enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes, se encontró que entre los consumidores actuales de estatinas, el riesgo de desarrollar la EP fue menor (RR = 0.74, IC 95% = 0.54-1.00, $p = 0.049$) comparado con los individuos no consumidores⁴⁸. De igual forma, se encontró un riesgo menor en los participantes que tenían menos de 60 años al inicio del período de seguimiento (RR = 0.31, IC 95% = 0.11-0.86, $p = 0.02$), pero no se encontró asociación entre aquellos individuos mayores de 60 años (RR = 0.83, IC 95% = 0.60-1.14, $p = 0.25$)⁴⁸. Los autores concluyeron que el uso regular de estatinas se asocia con una reducción moderada en el riesgo de desarrollar la EP⁴⁸.

Adicionalmente, un estudio prospectivo examinó el riesgo de la EP en relación a los niveles de los lípidos plasmáticos y el consumo de estatinas en una población de 15,792 personas de 4 comunidades de los Estados Unidos de Norteamérica⁴⁹. Los autores midieron los lípidos plasmáticos y el consumo de estatinas de los participantes al momento de su ingreso al estudio (Visita 1, período 1987-89) y en las tres visitas posteriores realizadas a intervalos de tres años (Visitas 2-4) hasta el año de 1998. Se observó que el consumo de estatinas era poco común en los participantes al inicio del estudio (0.57%) pero aumentó al 11.2% en la visita 4. Durante este mismo período (visitas 1 a 4), los niveles de colesterol plasmático disminuyeron, particularmente entre los consumidores de estatinas⁴⁹. El análisis primario se limitó a los nuevos casos de la EP diagnosticado de 1998 a 2008, período en el cual 56 individuos desarrollaron este padecimiento⁴⁹. Usando modelos de regresión logística multivariada y después de ajustar por colesterol y otros factores de confusión, se encontró que el consumo de estatinas antes del año 1998 se asoció con un riesgo mayor de la EP después de ese mismo año (RM = 2.39, IC 95% = 1.1-5.13)⁴⁹. En contraste, el colesterol total elevado se asoció con un riesgo menor de la EP después de ajustar por el consumo de estatinas y otros factores de confusión. Comparando con el tercio más bajo del promedio de colesterol total, la RM para el tercio intermedio fue de 0.56 (IC 95% = 0.30-1.04) y para el tercio más alto la RM fue de 0.43 (IC 95% = 0.22-0.87) (p para la tendencia decreciente = 0.02)⁴⁹. Estos autores concluyeron que el consumo de estatinas podría estar asociado a un

riesgo mayor de la EP, mientras que un colesterol total elevado podría estar asociado con un riesgo menor de la EP. Por lo tanto, los resultados de este estudio no confirman la hipótesis de que el consumo de estatinas protege contra la EP⁴⁹.

2.7.1.4 Diabetes

Varios estudios sugieren que hay un rol de la diabetes en la patogénesis de la EP. Un meta-análisis de estudios de casos y controles evaluó la asociación entre la diabetes y el riesgo de la EP. Se revisaron 7 bases de datos y se encontraron 14 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión para el meta-análisis, contabilizando un total de 21,395 casos y 84,579 controles. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, los individuos con diabetes tuvieron un riesgo menor de padecer la EP (RM = 0.75, IC= 0.58- 0.98)⁵⁰. Además, en los análisis estratificados, un riesgo menor de la EP se encontró en los estudios de América del Norte (RM = 0.61, IC= 0.45- 0.83), en grupos de la población general (RM = 0.63, IC= 0.40- 0.99), en individuos que nunca fumaron (RM = 0.37, IC= 0.521- 0.66) y en personas con diabetes mellitus de información basada en cuestionarios o autoreportada (RM = 0.57, IC= 0.39- 0.85)⁵⁰. La evidencia de este estudio sugiere que los individuos diabéticos podrían tener una menor incidencia de la EP pesar de su heterogeneidad⁵⁰.

Un estudio retrospectivo realizado en Taiwán investigó el riesgo de la EP en relación a la diabetes mellitus (DM). La investigación se realizó en una cohorte de 36,294 pacientes quienes fueron diagnosticados con DM entre el período del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 y con 108,882 controles sanos sin DM⁵¹. Los sujetos fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2011 o hasta la aparición del primer síntoma de la EP. El cociente de riesgo (CR) de DM para la incidencia de la EP fue estimado por el modelo de regresión proporcional de Cox. Comparando con la cohorte sin DM, se observó que la tasa de incidencia de la EP fue 1.36 veces más alta en la cohorte con DM (1.53 versus 2.08 por 1,000 personas por año), con un CR de 1.19 (IC 95% = 1.08-1.32) después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y el consumo de medicamentos⁵¹. Los CR ajustados de la EP para DM fueron de mayor magnitud en las mujeres (1.29, IC 95% = 1.12-1.49) y en las personas de 65 o más años de edad (1.20, IC 95% = 1.06-1.35)⁵¹.

La posible asociación entre la diabetes y el riesgo de padecer la EP también se ha evaluado en varios estudios prospectivos. Un estudio se realizó en una cohorte de 21,841 médicos varones norteamericanos, donde la diabetes y la EP fueron autoreportadas por medio de un cuestionario⁵². El objetivo fue evaluar la asociación entre la diabetes tipo 2 y nuevos casos de la EP. Se encontró que en un período de más de 23 años se identificaron a 556 individuos con la EP⁵². Los investigadores utilizaron el modelo de Cox para calcular los riesgos relativos ajustados para la EP, encontrando que los sujetos con diabetes tuvieron un riesgo mayor de la EP (RR= 1.34, IC =1.01-1.77) comparados con los hombres que no tenían diabetes⁵². Debido a que en la mayor parte de los casos, el diagnóstico de la EP ocurrió en una fecha muy cercana al diagnóstico de la EP, los autores concluyeron que la asociación positiva podría ser explicada por el sesgo de confirmación, por lo que los resultados de este estudio no sugieren que la diabetes sea un factor de riesgo precedente de la EP⁵².

Otro estudio prospectivo realizado en cinco áreas geográficas de Finlandia evaluó a 25,168 hombres y a 26,384 mujeres que al inicio del seguimiento no padecían la EP, para determinar si la diabetes tipo 2 representa un factor de riesgo para desarrollar la EP. Durante un período de seguimiento de 18 años, 324 hombres y 309 mujeres desarrollaron la EP⁵³. Utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox, ajustando por edad y el año de estudio, se encontró que el riesgo de desarrollar la EP fue mayor en los sujetos con diabetes tipo 2 comparados con aquellos que no padecen la enfermedad, con un cociente de riesgo de 1.80 para los hombres (IC 95% = 1.03-3.15) y de 1.93 (IC 95% = 1.05-3.53) para las mujeres⁵³. Ajustando adicionalmente por sexo, el cociente de riesgo fue de 1.85 (IC 95% = 1.23-2.80) para los hombres y mujeres juntos⁵³. Los resultados de este estudio sugieren que padecer la diabetes tipo 2 se asocia con un riesgo mayor de la EP⁵³. A pesar de los resultados discrepantes entre algunos reportes, la mayoría de los estudios citados anteriormente, tanto de meta-análisis, de casos y controles, como prospectivos, sugieren que tener diabetes se asocia con un riesgo mayor de padecer la EP.

2.7.2 Factores de riesgo ambientales

2.7.2.1 Plaguicidas

El interés acerca de la relación entre los plaguicidas y la EP surgió en la década de 1980 cuando se descubrió que la exposición a la neurotoxina 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-(MPTP) provocaba la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en los humanos, causando un parkinsonismo crónico ⁵⁴.

En una revisión de estudios epidemiológicos indagando la posible asociación de la EP con la exposición a plaguicidas, compuestos industriales selectos y metales, en la mayoría de ellos se encontró que el insecticida rotenona y el herbicida paraquat se asociaron con riesgo mayor de la EP⁵⁵. Por otra parte, un estudio de casos y controles realizado en Francia, en el cual se incluyeron a 224 personas de sexo masculino con la EP y a 557 controles de la Mutualidad Social Agrícola, que es una población caracterizada por una alta prevalencia de exposición profesional a plaguicidas. Los análisis se enfocaron en 29 familias de plaguicidas de acuerdo a su clasificación química. Usando un análisis de regresión logística condicional se encontró una asociación entre el uso profesional global de plaguicidas y un mayor riesgo de desarrollar la EP (RM = 1.8, IC 95% = 1.1-3.1) con una relación de efecto-dosis para el número de años de exposición ($p = 0.01$)⁵⁶. La exposición a plaguicidas totales se asoció con un riesgo mayor de la EP (RM = 2.2, IC 95% = 1.1-4.3), en particular, se encontró un riesgo mayor de la EP con los plaguicidas organoclorados (RM = 2.4, IC 95% = 1.2-5.0)⁵⁶. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que existe un riesgo mayor de la EP por la exposición profesional a plaguicidas y que algunos plaguicidas específicos podrían estar particularmente involucrados⁵⁶.

Un estudio prospectivo examinó si los individuos expuestos a plaguicidas tienen un mayor riesgo de la EP en comparación con aquellos no expuestos. La investigación fue realizada con 184,190 individuos (86,404 hombres y 97,786 mujeres) participantes del Estudio para la Prevención del Cáncer II Cohorte de Nutrición, un estudio prospectivo iniciado en 1992 por la Sociedad Americana del Cáncer. Las encuestas de seguimiento se realizaron en los años de 1997, 1992 y 2001. Se analizaron a 143,325 individuos que contestaron la encuesta del 2001 y que al inicio del período de seguimiento (1992) no tenían aún síntomas o un

diagnóstico de la EP. En general, 5,203 hombres (8.2%) y 2,261 mujeres (3.3%) reportaron haber estado expuestos a plaguicidas⁵⁷. Utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox, ajustado por edad, sexo y tabaquismo, se encontró que los individuos que estuvieron expuestos a plaguicidas tuvieron un riesgo 70% mayor de desarrollar la EP (RR = 1.7, IC 95% = 1.2-2.3) en comparación con aquellos que no estuvieron expuestos⁵⁷. No se encontró relación entre el riesgo de la EP con la exposición a asbesto, solventes orgánicos, ácidos, carbón, polvo de piedra u otras exposiciones ocupacionales⁵⁷. En conjunto, estos datos proporcionan evidencia de que la exposición a plaguicidas podría incrementar el riesgo de desarrollar la EP.

2.7.2.2 Agua de pozo

Los estudios que han investigado la relación del consumo de agua de pozo con la EP han mostrado resultados inconsistentes, ya que algunos reportaron riesgos mayores de desarrollar la EP, otros manifestaron riesgos menores de la EP y otros estudios no encontraron dichas asociaciones.

En algunos estudios que investigaron la relación de la exposición a plaguicidas con la EP, también se analizaron variables relacionadas, como vivir en una zona rural, tener como profesión la agricultura y el consumo de agua de pozo. Por ejemplo, en el Estudio de Genes y Ambiente de Parkinson realizado en California se investigó a 368 pacientes con la EP y 341 controles registrados para determinar si el consumo de agua de pozos privados, localizados en áreas documentadas históricamente como de alta exposición a plaguicidas, se asocia con un riesgo mayor de la EP. Se utilizó un modelo basado en un Sistema de Información Geográfica para estimar la contaminación potencial del agua de pozo con plaguicidas agrícolas. De un grupo de 26 químicos se seleccionaron seis plaguicidas (diazinón, clorpirifos, propargita, paraquat, dimetoato y metomil) los cuales fueron examinados individualmente por su potencial para contaminar las aguas subterráneas o por relación con la EP y porque al menos el 10% de la población estudiada estuvo expuesta a ellos. Utilizando modelos de regresión logística incondicional multivariados, ajustando por edad, sexo, educación, raza, historia familiar de la EP y tabaquismo, se encontró que el grupo de los casos tuvo más probabilidad de consumir agua de pozo y que en promedio la consumieron 4.3 más años que los controles ($p = 0.02$)⁵⁸. Los altos niveles de posible

contaminación de agua de pozo con metomil (RM = 1.67, IC 95% = 1.0-2.78), clorpirifos (RM = 1.87, IC 95% = 1.05-3.31) y propargita (RM = 1.92, IC 95% = 1.15-3.20) resultaron en aproximadamente un intervalo del 70-90% del incremento en el riesgo de la EP⁵⁸. Estos autores concluyeron que su estudio añade evidencia de que el consumo de agua presumiblemente contaminada con pesticidas podría jugar un rol en la etiología de la EP⁵⁸.

Por otra parte, un estudio investigó el papel de los factores de riesgo ambientales y de infección viral en el desarrollo de la EP en China. Se incluyeron a 93 pacientes con la EP y a 186 controles pareados por sexo y edad (± 3 años) y los datos se obtuvieron por medio de un cuestionario que incluyó el historial de algunas enfermedades virales seleccionadas, los lugares de residencia, la procedencia del agua que consumen, la historia personal de consumo de tabaco o alcohol y la exposición ocupacional o residencial a varias categorías específicas de químicos contaminantes. Utilizando la prueba de Mantel-Haenszel para calcular la *Ji* cuadrada y las razones de momios se encontró que un riesgo mayor de desarrollar la EP se asoció con una historia familiar positiva de la EP (RM = 4.33, IC 95% = 1.66-11.29), el vivir cerca de fábricas procesadoras de caucho (RM = 3.02, IC 95% = 1.43-6.30) y el consumir agua de río (RM = 2.12, IC 95% = 1.02-4.45)⁵⁹. En contraste, el vivir en ciudades pequeñas (RM = 0.39, IC 95% = 0.18-0.84), el consumo de agua de pozo (RM = 0.59, IC 95% = 0.36-0.95), el beber con frecuencia licor fuerte (RM = 0.60, IC 95% = 0.36-0.99) y el beber regularmente cantidades pequeñas de licor fuerte (< 50 g) (RM = 0.28, IC 95% = 0.12-0.65), se asoció con un riesgo menor de la EP⁵⁹. Los autores concluyeron que sus resultados sugieren que algunos factores ambientales podrían estar relacionados con el desarrollo de la EP⁵⁹.

Se realizó un estudio en Australia que involucró a 224 pacientes con la EP y a 310 controles, para determinar qué factores incrementan el riesgo de desarrollar la EP. Los participantes completaron cuestionarios de factores de riesgo y también se registraron sus historiales médicos y familiares. Primero, se realizó un análisis univariado para medir individualmente el riesgo asociado con cada variable y posteriormente, se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar la predicción de riesgo de la EP asociado con la exposición a posibles factores causales. Se encontró que una historia familiar positiva de la EP fue el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de la EP (RM = 3.7, IC 95% = 2.01-

6.63)⁶⁰. Además, la residencia en una zona rural se asoció con un mayor riesgo de la EP (RM = 1.7, IC 95% = 2.57)⁶⁰. En contraste, el tener hipertensión (RM = 0.3, IC 95% = 0.18-0.42), el haber sufrido una apoplejía (RM = 0.2, IC 95% = 0.10-0.45) y la ingesta de agua de pozo (RM = 0.6, IC 95% = 0.38-0.92) se relacionaron con un riesgo menor para el desarrollo de la EP⁶⁰. No hubo diferencia entre los casos y controles para la exposición a herbicidas y pesticidas, los golpes en la cabeza, el tabaquismo o el haber tenido depresión⁶⁰. Como se puede apreciar, los dos estudios anteriores encontraron que el consumo de agua de pozo es un factor protector para el desarrollo de la EP.

En una revisión sistemática y meta-análisis realizada en 2016 se evaluó la posible asociación entre el riesgo de la EP y vivir en una zona rural, tener como ocupación la agricultura y el uso de plaguicidas. Además, se evaluó la asociación entre la EP y el fumar tabaco como un “control positivo” debido a que una asociación inversa fuerte ha sido consistentemente descrita en la literatura⁶¹. Después de ajustar por el sesgo de publicación, los riesgos relativos del meta-análisis estuvieron en rangos de 0.54 a 0.55 para los fumadores actuales en comparación a los individuos que nunca fumaron⁶¹. En contraste, se encontraron asociaciones menos consistentes entre el riesgo de la EP con el vivir en una zona rural, el consumo de agua de pozo, la agricultura y el uso de plaguicidas o paraquat, cuando se evaluó, ya sea cuantitativamente o cualitativamente⁶¹.

2.7.2.3 Metales

En una revisión de la literatura un autor concluyó que los estudios epidemiológicos, experimentales u otros tipos de estudios, no proporcionan evidencia suficiente de que tener como ocupación la soldadura sea un factor de riesgo para la EP, mientras que la exposición ambiental crónica al manganeso puede causar un síndrome parkinsoniano irreversible, que no es idéntico, pero comparte algunas características clínicas con la EP⁶².

La asociación entre plomo óseo y el riesgo de la EP se evaluó en un estudio de casos y controles que comprendió 330 pacientes con la EP (216 hombres y 114 mujeres) y 308 controles (172 hombres y 136 mujeres) de cuatro clínicas de trastornos del movimiento en el área de Boston, Massachusetts y de cohortes de la comunidad general. Utilizando análisis de regresión logística ajustando por edad, edad al cuadrado, sexo, raza, paquetes de cigarrillos

fumados por año, educación y sitio de reclutamiento, se encontró que, comparando con el cuartil más bajo de plomo en la tibia, se encontró un riesgo mayor de la EP en los individuos del cuartil más alto (RM= 3.21, IC 95%= 1.17-8.83)⁶³. En los análisis restringidos a los pacientes de las cuatro clínicas de trastornos del movimiento se encontraron resultados similares, aunque menos fuertes, para el cuartil más alto de plomo en la tibia (RM= 2.57, IC 95%= 1.11-5.93) comparado con el cuartil más bajo⁶³. No se encontró asociación con plomo en la rótula⁶³. Los autores concluyeron que, utilizando un marcador biológico objetivo de exposición acumulativa al plomo, sus resultados fortalecen la evidencia de que la exposición crónica a este metal pesado aumenta el riesgo de desarrollar la EP⁶³.

Por otra parte, un estudio de casos y controles realizado en Singapur, utilizando 54 casos idiopáticos de la EP y 95 controles pareados por sexo, edad (± 2 años) y etnicidad, probó la hipótesis de que los niveles elevados de carga corporal de mercurio se asocian con un riesgo mayor de la EP ⁶⁴. Utilizando análisis de regresión logística condicional ajustando por los factores de confusión de consumo dietético de pescado, medicamentos, tabaco y alcohol, se encontró que comparando con el tercio más bajo de nivel de mercurio en la sangre (< 5.8 ng Hg/mL), el tercio más alto tuvo un riesgo mayor de la EP (RM= 9.4, IC 95%= 2.5-35.9) y el tercio intermedio también tuvo un riesgo mayor de la EP (RM= 8.5, IC 95%= 2.2-33.2). Los autores concluyeron que sus resultados muestran que existe una asociación entre la carga corporal de mercurio y el riesgo de desarrollar la EP ⁶⁴.

2.7.2.4 Solventes orgánicos

Un estudio de casos y controles investigó la posible asociación de la EP con la exposición a solventes, además de otros factores, como la actividad agrícola, el consumo de agua de pozo y contactos con animales, la exposición a plaguicidas, conservadores para madera, metales pesados y anestesia general, trauma craneoencefálico y el ambiente intrauterino. Se estudiaron 380 casos con la EP de nueve clínicas alemanas comparándolos por separado con 379 controles del vecindario y 376 controles de la región. Utilizando un análisis de regresión logística condicional ajustando por estatus educacional y tabaquismo, se encontró que en el grupo de los casos contra los controles de la región, se encontró un riesgo mayor de la EP con la exposición a solventes durante el tiempo libre (RM= 3.4, IC 95%= 1.5-7.5),

la exposición durante el trabajo a conservadores de maderas (RM= 2.3, IC 95%= 1.4-3.7) y los plaguicidas, en particular los organoclorados (RM= 5.8, IC 95%= 1.1-30.4) y los alquilfosfatos (RM= 2.5, IC 95%= 1.3-4.6) ⁶⁵. En el grupo de los casos contra los controles del vecindario, hubo un riesgo mayor de la EP solamente en aquellos individuos que estuvieron expuestos a herbicidas durante un intervalo de uno a 40 años contra los que nunca estuvieron expuestos (RM= 1.7, IC 95%= 1.0-2.7). Los autores concluyeron que sus resultados proporcionan evidencia de que la exposición a químicos ambientales contribuye a la etiología de la EP⁶⁵.

En otro estudio con 127 casos y a 245 controles (121 con enfermedades cardiovasculares y 124 sanos) se investigó la posible asociación de factores de riesgo ambientales con el parkinsonismo idiopático. Los casos se analizaron por separado contra los controles con enfermedades cardiovasculares y contra los controles sanos, estratificando por sexo. Usando un análisis de regresión logística ajustando por sexo y edad, se encontró que comparando contra los controles sanos los casos tuvieron un riesgo mayor de EP solamente en el grupo de los hombres, en aquellos con ocupaciones que los expusieron a solventes (RM= 2.16, IC 95%= 1.07-4.37) o a plaguicidas (RM= 2.32, IC 95%= 1.10-4.88) ⁶⁶. Al comparar los casos contra los controles con enfermedades cardiovasculares, hubo un riesgo mayor de EP idiopática solamente en los hombres con ocupaciones en las que se expusieron a plaguicidas (RM= 2.03, IC 95%= 1.00-4.12)⁶⁶. En el grupo de las mujeres ningún factor se asoció con un riesgo mayor de EP y en los hombres no hubo asociación con algún tipo de químico específico⁶⁶. Los autores concluyeron que, aunque algunas ocupaciones que involucran el uso de químicos agrícolas podrían predisponer al desarrollo de EP idiopática, parece probable que este padecimiento sea multifactorial más que relacionado a algún agente específico⁶⁶.

2.8 Factores de protección

Así como existen factores que se asocian con un riesgo mayor para desarrollar la EP, en varios estudios se han encontrado factores que se asocian con un riesgo menor de desarrollar esa patología.

2.8.1 Factores de protección ambientales

2.8.1.1 Tabaquismo

Han sido muchos los estudios que han asociado fumar tabaco con un riesgo menor de desarrollar la EP. Un meta-análisis evaluó la asociación de la EP con el tabaquismo, y determinó si el sexo, el origen de los controles y los años de estudio podrían modificar los efectos del tabaquismo en la EP. Se incluyeron a 61 estudios de casos y controles y a 8 de cohorte y se encontró un riesgo menor de la EP en los individuos que alguna vez fumaron tabaco comparados con los que nunca fumaron (RR= 0.59, IC 95%= 0.56-0.62)⁶⁷. Los análisis estratificados indicaron que fumar tuvo un impacto ligeramente mayor de fumar sobre la EP en los estudios de cohorte que en los de casos y controles⁶⁷. Se observó que el efecto protector fue relativamente mayor en hombres (RR= 0.59, IC 95%= 0.52-0.68) que en mujeres (RR= 0.69, IC 95%= 0.59-0.81) y el efecto protector fue ligeramente mayor en estudios realizados en población hospitalaria (RR= 0.56, IC 95%= 0.50-0.62) que en población general (RR= 0.61, IC 95%= 0.57-0.66)⁶⁷. Además, una relación inversa de dosis-respuesta fue observada por el número de cajetillas fumadas por año. El RR agrupado de tabaquismo por más de 30 cajetillas por año fue de 0.66 (IC 95%= 0.49-0.88) y de 0.39 (IC 95%= 0.29-0.53) por tabaquismo de menos de 30 cajetillas por año⁶⁷. Estos resultados muestran un riesgo menor de la EP relacionado con fumar tabaco.

Una revisión sistemática de estudios estimó los riesgos agrupados de la EP. Se utilizaron siete estudios prospectivos y cuatro estudios de cohorte basados en tasas de mortalidad estandarizadas. Se encontró que el riesgo estimado de los individuos que alguna vez fumaron tabaco fue de 0.51 (IC 95%= 0.43-0.61)⁶⁸, el efecto protector fue mayor en los fumadores actuales (RR= 0.35, IC 95%= 0.26-0.47) aunque los ex-fumadores también tuvieron un riesgo menor de la EP (RR= 0.66, IC 95%= 0.49-0.88) comparados con los individuos que nunca fumaron⁶⁸. Estos resultados sugieren un efecto protector del tabaquismo en el desarrollo de la EP.

Un estudio de análisis agrupados investigó si la raza o la etnicidad, el sexo, la educación, el año del diagnóstico y el tipo de tabaco modifican los efectos protectores del tabaquismo en la EP. Se combinaron 8 estudios de casos y controles y tres estudios de cohorte. Los

estudios de casos y controles proporcionaron datos de 2,328 casos y 4,113 controles pareados por sexo, edad y etnicidad; los estudios de cohorte proporcionaron datos de 488 casos y 4,880 controles seleccionados de grupos de riesgo emparejados por sexo y edad. En los estudios de casos y controles, comparando con los que nunca han fumado, se encontró un menor riesgo de la EP en los fumadores actuales (RM= 0.53, IC 95%= 0.44-0.63), en los ex-fumadores (RM= 0.76, IC 95%= 0.68-0.86) y en los que alguna vez fumaron (RM= 0.70, IC 95%= 0.63-0.78)⁶⁹. En los estudios de cohorte, comparando con los que nunca han fumado se encontró un menor riesgo de la EP en los fumadores actuales (RM= 0.23, IC 95%= 0.15-0.36), en los ex-fumadores (RM= 0.64, IC 95%= 0.52-0.77) y en los que alguna vez fumaron (RM= 0.54, IC 95%= 0.45-0.65)⁶⁹. Se observaron tendencias de reducir el riesgo de la EP cuanto mayor era el número de cajetillas fumada por año en todas las categorías de edades, excepto para las personas de 75 años o mayores⁶⁹. Los riesgos menores de la EP se observaron en los pacientes caucásicos y asiáticos, pero no en los pacientes hispanos y afroamericanos⁶⁹. Los autores concluyeron que sus datos apoyan que el tabaquismo reduce en forma dependiente de la dosis el riesgo de la EP y que los efectos parecen no estar influenciados por el sexo o la educación⁶⁹.

Adicionalmente, un estudio de casos y controles examinó la asociación de la EP con fumar tabaco, consumo de café y de AINEs y las combinaciones dobles y triples de estos factores. Se utilizaron a 1,186 pacientes con la EP y a 928 controles sin enfermedades neurodegenerativas. Los datos para el consumo de tabaco y café fueron obtenidos usando un cuestionario estandarizado y auto-administrable y para evaluar el consumo de AINEs se les mostró a los participantes una lista de los medicamentos y recetas para facilitar las respuestas. Usando análisis de regresión logística incondicional ajustado por edad, etnicidad, sexo y estado (Oregon, Washington, Nueva York y Georgia), se encontró que comparados con los individuos que nunca fumaron, hubo un riesgo menor de desarrollar la EP en los que habían fumado tabaco alguna vez (RM= 0.77, IC 95%= 0.64-0.93) y en los fumadores actuales (RM= 0.45, IC 95%= 0.29-0.70)⁷⁰. De igual forma se encontró un riesgo menor de la EP en los individuos que habían fumado de 20 a 39 cajetillas por año (RM= 0.62, IC 95%= 0.44-0.88) y en los que lo habían hecho por 40 o más años (RM= 0.44, IC 95%= 0.31-0.64)⁷⁰. Adicionalmente, el consumo elevado de café (≥ 60 años) se asoció con un riesgo menor de la EP (RM= 0.75, IC 95%= 0.62-0.71) comparado con un

consumo bajo (0-59 años) y un riesgo menor de la EP se encontró en el cuartil más elevado de consumo de café (RM= 0.57, IC 95%= 0.43-0.75) comparado con el cuartil más bajo y el haber consumido alguna vez AINEs se asoció con un menor riesgo de la EP (RM= 0.81, IC 95%= 0.67-0.98)⁷⁰. Estos resultados sugieren un papel protector para el desarrollo de la EP por el tabaquismo y el consumo de café y AINEs.

2.8.1.2 Cafeína

El consumo de cafeína se ha asociado de manera consistente con un riesgo menor de padecer la EP, tanto en estudios prospectivos, como de casos y controles y en meta-análisis. El consumo de cafeína se ha asociado de manera consistente con un riesgo menor de padecer la EP, tanto en estudios prospectivos, como de casos y controles y en meta-análisis. Un meta-análisis de dosis-respuesta estudió el riesgo de desarrollar la EP relacionado con el consumo de café, té o cafeína. Fueron incluidos 13 artículos que involucraron a 901,764 participantes que consumieron café, ocho artículos con 344,895 con consumo de té y siete artículos con 492,724 participantes con consumo de cafeína. Se encontró una relación no lineal entre el consumo de café y el riesgo de desarrollar la EP y la fuerza de la asociación alcanzó su máximo aproximadamente a las tres tazas por día (RR ajustado por fumar = 0.72, IC 95% = 0.65-0.81)⁷¹. Una relación lineal se encontró entre el consumo de té y cafeína y el riesgo de la EP y ajustando por tabaquismo el riesgo disminuyó al 26 % por cada dos tazas al día y al 17 % por incrementos de 200 mg, por día⁷¹. La asociación del consumo de café y té con el riesgo de desarrollar la EP fue mayor en los hombres que en las mujeres⁷¹.

Un estudio prospectivo investigó el consumo de café relacionado con el riesgo de desarrollar la EP en una cohorte de los Estados Unidos de Norteamérica. Se utilizaron a 112,212 participantes (48,532 hombres y 63,590 mujeres) quienes no tenían un diagnóstico de EP al inicio del estudio (año 1999) y que devolvieron uno o más cuestionarios con la información solicitada en los años de seguimiento de 2001, 2003, 2005 y 2007. Durante el transcurso del estudio desarrollaron la EP 197 hombres y 120 mujeres⁷². Utilizando modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox, ajustados por edad, tabaquismo y

consumo de alcohol y estratificando por sexo, se encontró que en los hombres, el quintil más alto de consumo de cafeína se asoció con un riesgo menor de desarrollar la EP (RR= 0.43, IC 95%= 0.26-0.71) comparado con el más bajo y aquellos individuos que habían consumido dos o más tazas de café por día reportaron un riesgo menor de la EP (RR= 0.54, IC 95%= 0.37-0.80) que los que nunca habían tomado café⁷². En las mujeres, se encontró un riesgo menor marginalmente significativo de desarrollar la EP, comparando el quintil más alto de consumo de cafeína (RR= 0.6, IC 95%= 0.34-1.09, p = 0.05) con el quintil más bajo⁷². El consumo de café descafeinado y té no se asoció con el riesgo de la EP tanto en los hombres como en mujeres⁷¹. Los autores concluyeron que los resultados de este estudio prospectivo grande son consistentes con el efecto protector de la cafeína en la incidencia de la EP⁷².

Debido a que los individuos que consumen cafeína son más propensos a fumar tabaco que los que no lo consumen y debido a la fuerte relación negativa entre el tabaquismo y la EP, es crucial controlar los efectos de confusión del tabaquismo en las investigaciones de consumo de cafeína y la EP⁷². Por lo tanto, un estudio prospectivo examinó si el consumo de cafeína está asociado con un menor riesgo de desarrollar la EP y si fumar afecta a esta relación. Se utilizó una cohorte de los Estados Unidos de Norteamérica compuesta por 38,260 participantes (187,499 hombres y 130,761 mujeres). Utilizando modelos de regresión logística incondicional y ajustando por edad, raza y actividad física, se encontró que tomando como referencia el quintil más bajo de consumo de cafeína, hubo un riesgo disminuido de la EP en el cuarto quintil (RR= 0.82, IC 95%= 0.68-0.98) y en el quintil más alto (RR= 0.71, IC 95%= 0.58-0.86)⁷³. Tomando la misma referencia, se encontró un riesgo menor de la EP en el quintil más alto de consumo de cafeína tanto en los hombres (RR= 0.75, IC 95%= 0.60-0.94) como en las mujeres (RR= 0.60, IC 95%= 0.39-0.91)⁷³. Al ajustar por tabaquismo, solo se encontró un riesgo menor de la EP en el quintil más alto global (RR= 0.78, IC 95%= 0.64-0.95) pero no se encontró un riesgo menor en los hombres y las mujeres por separado⁷³. Los autores concluyen que los resultados sugieren que no hay diferencias en el sexo en cuanto a la relación entre el consumo de cafeína y la EP⁷³.

2.8.1.3 Alcohol

Varios estudios de casos y controles han investigado la asociación entre el consumo de alcohol y la EP con resultados inciertos. Aunque en algunos se reportan razones de momios por debajo de la unidad, la asociación no fue significativa en la mayoría de ellos. Un estudio en Suiza investigó el posible impacto de los factores de riesgo nutricionales y ambientales en la EP idiopática incluyendo a 113 casos y 263 controles. Utilizando análisis de regresión logística se encontró que no se encontró un riesgo de la EP para los factores nutricionales investigados⁷³. Sin embargo, se encontró un riesgo menor de desarrollar la EP para el consumo de una a tres botellas de cerveza medianamente fuerte por día (RM= 0.47, IC 95%= 0.26-0.83), una botella semanal de cerveza fuerte (RM= 0.38, IC 95%= 0.15-0.90), de dos a seis botellas semanales de vino (RM= 0.25, IC 95%= 0.11-0.56), de una a cuatro botellas mensuales de vino (RM= 0.38, IC 95%= 0.20-0.68), una o más botellas de licor semanalmente (RM= 0.24, IC 95%= 0.06-0.80), media botella de licor a la semana (RM= 0.19, IC 95%= 0.06-0.952), de media a una botella mensual de licor (RM= 0.51, IC 95%= 0.27-0.93)⁷⁴. Adicionalmente se encontró un menor riesgo de EP asociado al consumo diario de cinco o más tazas de café (RM= 0.13, IC 95%= 0.03-0.44), de dos a cinco tazas diarias de té (RM= 0.31, IC 95%= 0.10-0.87) y en los fumadores actuales (RM= 0.17, IC 95%= 0.06-0.43)⁷⁴.

Un estudio en Italia investigó la asociación entre tabaquismo, beber alcohol y el consumo de café y la EP. Se utilizaron a 150 casos y a 150 controles pareados por sexo y edad (± 2 años). Utilizando análisis de regresión logística condicional se encontró un riesgo menor de la EP para consumidores de alcohol (RM= 0.61, IC 95%= 0.39-0.97) contra personas que nunca lo han consumido y también con haber consumido café alguna vez (RM= 0.16, IC 95%= 0.05-0.46) comparando con los que nunca lo han hecho⁷⁵. Estas asociaciones permanecieron significativas incluso al ajustar por fumar, café y educación⁷⁵. De igual forma, el consumo elevado de café (más de 81 tazas por año) tuvo asociación inversa con la EP (RM= 0.20, IC 95%= 0.08-0.47) comparado con los nunca lo había consumido⁷⁵. Estos autores concluyen que sus resultados sugieren que existe una asociación inversa entre el consumo de café y alcohol con la EP⁷⁵.

Un estudio en Japón investigó la relación entre el consumo de alcohol y la EP utilizando a 214 casos con al menos 6 años desde el inicio de la EP y a 327 controles sin alguna enfermedad neurodegenerativa. Se recolectó información del consumo “más elevado” comparado con consumo promedio, de la frecuencia de consumo de alcohol y de la cantidad de consumo de alcohol durante toda la vida de los participantes. Utilizando análisis de regresión logística multivariados ajustados por sexo, edad, región de residencia, cajetillas de tabaco por año, años de educación, índice de masa corporal, estado de abstinencia de alcohol y el historial de medicación (hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes) como potenciales factores de confusión. Tomando como categoría de referencia a los no bebedores de alcohol, se encontró que la ingesta de alcohol durante los períodos de consumo más elevados, independientemente de la frecuencia o la cantidad de alcohol, no se asoció con el riesgo de la EP⁷⁶. Sin embargo, cuando se evaluó el consumo diario de etanol por tipo de alcohol, solamente el sake japonés (≥ 66.0 g. de etanol por día) se asoció con un riesgo mayor de desarrollar la EP (RM=3.39, IC 95%= 1.1-11.0)⁷⁶. Los autores concluyeron que no encontraron relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de la EP excepto por el consumo diario de sake japonés (vino de arroz)⁷⁶.

Un estudio prospectivo evaluó a 132,403 participantes de una cohorte de los Estados Unidos de Norteamérica del año 1992 al 2005 para medir la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de la EP. Durante el período de seguimiento se documentaron un total de 389 hombres y 216 mujeres que fueron diagnosticados con la EP. Utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox se encontró que, globalmente, el consumo total de alcohol al inicio del estudio no se asoció con el riesgo de la EP⁷⁷. Adicionalmente, el consumo de cerveza, vino o licor no se asoció con el riesgo de la EP⁷⁷. Ajustando por edad, tabaquismo y otros factores de confusión tampoco se encontró un riesgo de desarrollar la EP⁷⁷. Los resultados de este estudio prospectivo grande no apoyan la hipótesis de que existe una asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de la EP.

2.8.1.4 Actividad física

Durante los últimos 10 años, se ha reportado repetidamente que el ejercicio físico constituye una intervención efectiva para las enfermedades neurodegenerativas, ya sea limitando o atenuando su progresión⁷⁸. Una gran cantidad de datos epidemiológicos sugieren que la actividad física puede prevenir el desarrollo de la EP⁷⁸. Un estudio prospectivo investigó si la actividad física fuerte se asocia con un menor riesgo de la EP, incluyendo a 48,574 hombres y 77,254 mujeres. Durante el período de seguimiento 252 hombres y 135 mujeres desarrollaron la EP. Después de excluir los primeros 10 años del seguimiento, en los hombres se encontró una correlación negativa entre la cantidad de actividad física y el riesgo de desarrollar la EP (RR=0.5, IC 95 % = 0.02-1.1, $p = 0.02$) y los hombres del quintil más alto de actividad física vigorosa tuvieron un riesgo menor de la EP (RR=0.5, IC 95%= 0.3-0.9) comparados con el quintil más bajo⁷⁹. Los autores concluyeron que los resultados de su estudio sugieren que los niveles elevados de actividad física podrían disminuir el riesgo de desarrollar la EP en los hombres⁷⁹.

Por otra parte, un estudio prospectivo examinó la relación entre la actividad física recreativa y el riesgo de la EP en una cohorte compuesta por 143,325 participantes. Durante el período de seguimiento se encontraron a 413 casos incidentes de la EP. Utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox ajustados por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol y café, consumo total calórico, consumo de lácteos, índice de masa corporal, exposición a pesticidas, consumo de ibuprofeno y educación, comparando con la categoría sin actividad física, se encontró un riesgo menor de la EP en la categoría más alta de actividad física recreativa (RR = 0.8, IC 95% = 0.6-1.2, $p = 0.07$) y el riesgo relativo de la categoría más alta de actividad física de moderada a vigorosa fue de 0.6 (IC 95% = 0.4-1.0, $p = 0.02$) comparado con la más baja⁸⁰.

Finalmente, Un estudio prospectivo investigó la relación entre la actividad física y la EP incluyendo a 213,701 participantes de una cohorte de los Estados Unidos de Norteamérica. Se incluyeron en el análisis solo a 767 casos que fueron diagnosticados con la EP después del año 2000 para reducir la posibilidad de los sesgos del recuerdo y de causalidad inversa. Utilizando análisis de regresión logística ajustados por edad, sexo, raza, tabaquismo, educación y consumo de café, se encontró que, tomando como referencia a los niveles más

bajos de actividad física, los niveles más altos de actividad física se asociaron con un menor riesgo de la EP tanto en las edades de 35 a 39 años (RM=0.62, IC 95%= 0.48-0.81) como en los últimos 10 años (RM=0.65, IC 95%= 0.51-0.83)⁸¹. Además, los individuos con una participación frecuente y constante en actividades físicas de moderadas a vigorosas en ambos períodos tuvieron un riesgo menor de aproximadamente el 40% que aquellos inactivos⁸¹. De acuerdo a sus resultados, los autores concluyeron que el ejercicio físico de moderado a vigoroso podría proteger contra la EP⁸¹.

2.9 Severidad de la enfermedad de Parkinson

Desde su publicación, la escala de Hoehn y Yahr ha permanecido como el instrumento más común y usado para describir la severidad de la EP a nivel mundial⁸². Es una escala ordinal que proporciona una medición global de la severidad basada en los síntomas clínicos y la discapacidad funcional⁸². Los estadios del grado de severidad de la EP fueron definidos por Hoehn y Yahr en 1967 y han sido aceptados internacionalmente, en esta clasificación se diferencian cinco estadios que no necesariamente padecerán todos los pacientes⁸³. El estadio se denomina de acuerdo a las características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada, con un rango que va de 0 a 5⁸³. Aunque inicialmente se diseñó como una escala de 5 puntos, en 1990 se añadieron los estadios 1.5 y 2.5 para afinar el curso de la enfermedad⁸⁴. La escala de Hoehn y Yahr se puede utilizar como un índice de progresión clínica en el análisis de supervivencia y se ha observado una buena correlación con las características de la patología e imágenes⁸⁴. Los estadios evolutivos de la EP según la escala de Hoehn y Yahr (modificada) son los siguientes:

- Estadio 0. No hay signos de la enfermedad.
- Estadio 1. Enfermedad exclusivamente unilateral.
- Estadio 1.5. Afectación unilateral y axial.
- Estadio 2. Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- Estadio 2.5. Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (test del empujón).
- Estadio 3. Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

- Estadio 4. Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
- Estadio 5. Permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según las Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014 publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las personas están viviendo más en todo el mundo⁸⁵. Debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que la de cualquier otro grupo de edad en casi todos los países⁸⁵. En México, de acuerdo con el censo de población realizado por el INEGI (2010), la población de adultos mayores (≥ 60 años) representa el 9% de la población total, es decir, aproximadamente 10 millones⁸⁶. Sin embargo, las predicciones indican que para el año 2020 los adultos mayores representarán el 12% de los habitantes de México y en el 2050 esta cifra se elevará al 23%⁸⁶. Por consiguiente, al progresar el envejecimiento de la población mexicana, es de esperarse que en las próximas décadas aumente el número de personas que padecen la EP, lo que inevitablemente desembocará en un mayor gasto sanitario de atención médica para estos pacientes.

La EP afecta tanto al individuo como al grupo familiar, ya que produce trastornos físicos, psicológicos y emocionales que disminuyen la calidad de vida de estos pacientes, teniendo un gran impacto social y económico⁸⁷. En los Estados Unidos de Norteamérica, los cálculos de costos directos anuales de atención a los pacientes con la EP han arrojado cifras de alrededor de \$2,000 a más de \$15,000 dólares por paciente; sin embargo, en México aún no se sabe a cuánto asciende el gasto económico ocasionado por esta enfermedad⁸⁷. Debido a lo anterior y a que no se han realizado estudios en Yucatán para conocer cuáles son los factores de riesgo y de protección asociados a la EP, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuáles son los factores de riesgo y de protección que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán?

- ¿Cuáles son los factores de riesgo y de protección que se asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán?

4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Parkinson es una condición prevalente en las personas de edades mayores en la población general que ocasiona problemas físicos, emocionales y sociales. La población mexicana está envejeciendo, lo que permite suponer que, en un futuro, la EP podría ser un problema de salud pública, por lo que resulta necesario tener datos epidemiológicos de esta enfermedad para prever las tendencias y planear las necesidades de atención.

Entre los estudios realizados en México, se encuentran reportes de estudios genéticos como el de *baja prevalencia de las variantes patogénicas más frecuente de los genes Park6 en la EP esporádica*⁸⁸ y estudios de casos clínicos, como el de *enfermedad de Parkinson por exposición ocupacional al herbicida paraquat*⁸⁹, pero no hay estudios epidemiológicos de los factores de riesgo asociados a la EP. Asimismo, cada región cuenta con sus características sociales, culturales y ambientales propias; por ejemplo, en las aguas subterráneas de Yucatán se han encontrado niveles elevados de bacterias, así como nitratos, cloruros, sodio y cadmio⁹⁰. Además, un estudio encontró que en la mayoría de los domicilios yucatecos (86.6 %) se usan insecticidas en presentaciones como latas de aerosol (73.6 %), emisores enchufables eléctricos (37.4 %) y espirales contra mosquitos (28.3 %)⁹¹. Por lo que es importante conocer si los factores de riesgo que se han encontrado en otros países, podrían también serlo en los habitantes de Yucatán.

Por otra parte, al ser la EP una patología progresiva y degenerativa, se espera que la gravedad de los síntomas vaya en aumento, lo que ocasiona una mayor problemática y la disminución de la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares. Por lo tanto, es necesario saber si estos factores de riesgo se asocian a la severidad de la EP. En este sentido, este sería el primer estudio acerca de factores de riesgo y de protección asociados a la EP y a su severidad en México, lo cual aportará conocimiento acerca de la dinámica de la EP, permitiendo identificar a los sectores que estarían en riesgo de padecerla.

5. HIPÓTESIS

- Existen factores de riesgo clínicos y ambientales que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Existen factores de riesgo clínicos y ambientales que se asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán

6. OBJETIVOS

6.1 Generales

- Identificar los factores de riesgo que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de riesgo y de protección que se asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.

6.2 Específicos

- Identificar los factores de riesgo clínicos que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de riesgo ambientales que con asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes Yucatán.
- Identificar los factores de protección clínicos que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de protección ambientales que se asocian con padecer la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de riesgo clínicos que se asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.

- Identificar los factores de riesgo ambientales que se asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de protección clínicos que se asocian con padecer la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.
- Identificar los factores de protección ambientales que asocian con la severidad de la enfermedad de Parkinson en los habitantes de Yucatán.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño del estudio

Epidemiológico, observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles.

7.2 Muestra

Se seleccionó una muestra no probabilística por conveniencia.

7.2.1 Casos

El grupo de casos está conformado por un total de 51 pacientes con la enfermedad de Parkinson que acuden al grupo de apoyo Unidos en Movimiento con Parkinson (UMPAC) con sede en Mérida, Yucatán y pacientes con la enfermedad de Parkinson que acuden a consulta privada en esa misma ciudad.

7.2.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con la EP por un neurólogo.
- Pacientes que han radicado en Yucatán al menos durante los 10 años previos a la fecha de su diagnóstico de la EP.
- Pacientes que dieron y firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

7.2.1.2 Criterios de eliminación

- Pacientes que no respondieron completa y correctamente al cuestionario diseñado *ex profeso* para el estudio.
- Pacientes que decidieron retirarse voluntariamente antes de terminar de contestar el cuestionario.
- Pacientes cuyo diagnóstico fue revocado o modificado por un neurólogo.

7.2.2 Controles

El grupo de controles está conformado por 102 participantes pareados con el grupo de casos por sexo y edad (± 3 años).

7.2.2.1 Criterios de inclusión

- Personas que no tienen la EP.
- Personas que han radicado en Yucatán, al menos durante los 10 años previos a la fecha del diagnóstico de la EP de su respectivo control.
- Personas que dieron y firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio

7.2.2.2 Criterios de eliminación

- Personas que no respondieron completa y correctamente al cuestionario diseñado *ex profeso* para el estudio
- Personas que decidieron retirarse voluntariamente antes de terminar de contestar el cuestionario.

7.3 Variables

Definición conceptual

7.3.1 Variables independientes

7.3.1.1 Sexo: “Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas”⁹².

7.3.1.2 Edad: “Tiempo que ha vivido hasta el momento una persona u otro ser vivo”⁹³.

7.3.1.3 Escolaridad: “Años o grados cursados y aprobados en una institución educativa”⁹².

7.3.1.4 Estado civil: “Constitución de una persona en relación con su matrimonio, que se hace constar en el registro civil y que delimita el ámbito propio de poder y responsabilidad que el derecho reconoce a las personas naturales”⁹².

7.3.1.5 Lugar de nacimiento: “Lugar o sitio donde alguien tiene su origen o principio”⁹².

7.3.1.6 Situación laboral: “El estado de una persona en relación a su trabajo”⁹².

7.3.1.7 Residencia:” Es el lugar en el que se reside”⁹³.

7.3.1.8 Comorbilidad: “Presencia en un mismo sujeto de dos o más enfermedades de etiopatogenia y fisiopatología distintas que pueden interferir ente sí en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento”⁹³.

7.3.1.9 Ocupación: “Cosa o trabajo en que alguien se ocupa o está ocupado”⁹³.

7.3.1.10 Edad de la madre al nacimiento del participante: “Tiempo que ha vivido la madre hasta el momento del nacimiento del participante”⁹³.

- 7.3.1.11 Ponzña: “Sustancia que en sí tiene cualidades nocivas para la salud o destructivas de la vida”⁹².
- 7.3.1.12 Parentesco: “Vínculo por consanguinidad”⁹².
- 7.3.1.13 Enfermedad neurológica: “Patologías que, de una forma u otra, afectan al sistema nervioso”⁹².
- 7.3.1.14 Temblor esencial: “Temblor de causa desconocida, a menudo hereditario por transmisión autosómica dominante”⁹³.
- 7.3.1.15 Traumatismo craneoencefálico: “Lesión orgánica o funcional del contenido craneal debida a una violencia externa, suele acompañarse de otras lesiones que afectan a las partes blandas pericraneales y a veces, al esqueleto subyacente, si bien pueden existir traumatismos cerebrales sin afectación de las envolturas duras ni blandas”⁹³.
- 7.3.1.16 Inconsciencia: “Estado o situación de la persona que ha perdido la consciencia o la facultad de reconocer la realidad”⁹³.
- 7.3.1.17 Anestesia general: “Técnica que conduce a un estado reversible de inconsciencia que hace posible la realización de la cirugía sin dolor y en las mejores condiciones de relajación muscular”⁹³.
- 7.3.1.18 Medicamento: “Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar, aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de ésta”⁹³.
- 7.3.1.19 Tabaco: “Producto vegetal obtenido de las hojas de tabaco cuya forma de consumo más extendida es la inhalación del humo al fumar”⁹³.
- 7.3.1.20 Bebidas alcohólicas: “Bebida que contiene etanol en proporción variable”⁹³.
- 7.3.1.21 Droga dura: “Sustancia adictiva que produce dependencia física o psíquica con daños para el individuo para el individuo y la sociedad”⁹³.

- 7.3.1.22 **Cafeína:** “Alcaloide del grupo de las xantinas, inhibidor de la fosfodiesterasa y antagonista competitivo de los receptores centrales de adenosina. Estimulante del sistema nervioso central, incrementa el estado de alerta, la actividad mental, produce insomnio, es estimulante respiratorio, cardíaco y muscular, broncodilatador y diurético”⁹³.
- 7.3.1.23 **Agua de pozo:** “Agua de un hoyo profundo en la tierra, extraída de la existente en el fondo, procedente de manantiales subterráneos”⁹³.
- 7.3.1.24 **Plaguicidas:** “Cualquiera de los productos químicos empleados para combatir la proliferación indeseada de los seres vivos considerados como plagas perjudiciales para la salud humana o para los recursos alimentarios destinados al consumo humano”⁹³.
- 7.3.1.25 **Herbicida:** Cualquiera de los productos químicos empleados para combatir la proliferación indeseada de hierbas considerados como malas o nocivas⁹³.
- 7.3.1.26 **Metales pesados:** “Elementos cuya densidad es al menos cinco veces mayor que la del agua y que tienen efectos tóxicos”⁹⁴.
- 7.3.1.27 **Ejercicio físico:** “Actividad física, por lo general planificada, estructurada y repetitiva, encaminada al desarrollo muscular o a la mejora y el mantenimiento de la forma física”⁹³.

7.3.2 Variables dependientes

- 7.3.2.1 **Enfermedad de Parkinson:** “Enfermedad neurológica que se identifica clínicamente por la presencia de temblor, acinesia y rigidez, aunque los pacientes presentan muchas otras manifestaciones motoras, como alteraciones de la postura y de la marcha, además de hiposmia, alteraciones vegetativas y del sueño, trastornos neuropsicológicos y cognitivos”⁹³.
- 7.3.2.2 **Severidad de la enfermedad de Parkinson:** “Grado de afectación de la EP de acuerdo a la clasificación de la Escala de Hoehn y Yahr”⁹⁵.

Definición operacional

Variable	Definición	Escala de medición
Sexo*	Sexo al que pertenece el participante	Nominal
Edad*	Número de años cumplidos por el participante al momento de la encuesta	Razón
Escolaridad*	Máximo grado de estudios terminado por el participante	Ordinal
Estado civil*	Situación civil del participante al momento de la encuesta	Nominal
Lugar de nacimiento*	Ciudad o población donde la persona nació	Nominal
Situación laboral*	Estado de una persona en relación a su trabajo al momento de la encuesta	Nominal
Ocupación	Tipo de trabajo que desempeña el participante y le genera recursos económicos	Nominal
Edad madre nacimiento participante*	Número de años cumplidos por la madre del participante al momento de parir al participante	Razón
Enfermedad de Parkinson*	Presencia o ausencia en el participante de la enfermedad de Parkinson	Nominal
Año de diagnóstico EP*	Año en el que al paciente le diagnosticaron la EP	Nominal
Persona que diagnosticó EP*	Neurólogo o médico que le diagnosticó al paciente la EP	Nominal
Medicamento para EP*	Sí el participante consume medicamentos para la EP	Nominal
Nombre del medicamento para la EP*	Nombre comercial o genérico del medicamento para la EP	Nominal
Dosis medicamento para EP*	Cantidad del principio activo de un medicamento	Razón
Veces medicamento EP*	Número de veces al día que el paciente consume el medicamento para la EP	Razón
Comorbilidad*	Sí hay coexistencia de EP y otra enfermedad en el paciente	Nominal
Nombre enfermedad comórbida*	Nombre de la enfermedad que coexiste con la EP en el paciente	Nominal
Picadura animal ponzoñoso*	Sí al participante lo picó o mordió algún animal ponzoñoso	Nominal
Nombre animal ponzoñoso*	Nombre del animal ponzoñoso que picó o mordió al participante	Nominal
Año animal ponzoñoso	Año en que el animal ponzoñoso picó o mordió al participante	Nominal
Familiar con EP*	Sí hay existencia de algún familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) del participante con EP	Nominal
Parentesco del familiar con EP*	Parentesco del familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) del participante con EP	Nominal
Otra enfermedad neurológica*	Sí hay existencia de algún familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) con una enfermedad neurológica distinta a la EP.	Nominal
Parentesco del familiar con enfermedad neuronal*	Parentesco del familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) del participante con enfermedad neuronal	Nominal

Familiar con temblor esencial*	Sí hay existencia de algún familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) cuyo único síntoma sea el temblor	Nominal
Parentesco de familiar con temblor esencial*	Parentesco del familiar consanguíneo en primer o segundo grado (vivo o muerto) cuyo único síntoma sea el temblor	Nominal
Golpe en la cabeza*	Sí el participante recibió algún golpe en la cabeza	Nominal
Año golpe en la cabeza*	Año en que el participante recibió el golpe en la cabeza	Nominal
Motivo golpe en la cabeza*	Evento que ocasionó el golpe en la cabeza del participante	Nominal
Inconsciencia por golpe en la cabeza*	Sí el paciente quedó inconsciente por algún golpe en la cabeza	Nominal
Operación enfermedad*	Sí al participante alguna vez lo han operado por alguna condición médica	Nominal
Año de operación enfermedad*	Año en que al participante lo operaron de alguna enfermedad	Nominal
Tipo de operación*	Nombre de la enfermedad por la cual operaron al participante	Nominal
Anestesia general*	Sí el participante recibió anestesia general durante la operación	Nominal
Medicamento para el mareo*	Sí el participante toma o ha tomado algún medicamento para el mareo	Nominal
Nombre medicamento para el mareo*	Nombre comercial o genérico del medicamento que el participante toma o ha tomado para el mareo	Nominal
Año medicamento para el mareo*	Año en que el participante toma o tomó el medicamento para el mareo	Nominal
Período medicamento para el mareo*	Espacio de tiempo (días, meses o años) en que el participante toma o tomó el medicamento para el mareo	Razón
Dosis medicamento para el mareo*	Cantidad del principio activo del medicamento para el mareo	Razón
Medicamento para el corazón o la presión arterial*	Sí el participante toma o ha tomado algún medicamento para el corazón o la presión arterial	Nominal
Nombre medicamento para el corazón o la presión arterial*	Nombre comercial o genérico del medicamento que el participante toma o ha tomado para el corazón o la presión arterial	Nominal
Período medicamento para el corazón o la presión arterial*	Espacio de tiempo (días, meses o años) en que el participante toma o tomó el medicamento para el corazón o la presión arterial	Razón
Dosis medicamento para el corazón o la presión arterial*	Cantidad del principio activo del medicamento para el corazón o la presión arterial	Razón
Medicamento para el dolor muscular o articulaciones*	Sí el participante toma o ha tomado algún medicamento para el dolor muscular o de articulaciones	Nominal
Nombre medicamento para el dolor muscular o articulaciones*	Nombre comercial o genérico del medicamento que el participante toma o ha tomado para el dolor muscular o articulaciones	Nominal

Período medicamento para el dolor muscular o articulaciones*	Espacio de tiempo (días, meses o años) en que el participante toma o tomó el medicamento para el dolor muscular o articulaciones	Razón
Dosis medicamento para el dolor muscular o articulaciones*	Cantidad del principio activo del medicamento para el dolor muscular o articulaciones	Razón
Medicamentos otra enfermedad*	Sí el participante toma o ha tomado algún medicamento para otra enfermedad, distinto a los medicamentos para la EP, mareo, corazón, presión arterial y dolor muscular	Nominal
Nombre otra enfermedad*	Nombre de la otra enfermedad	Nominal
Otro medicamento*	Nombre comercial o genérico del medicamento que el participante toma para otra enfermedad	Nominal
Período medicamento para otra enfermedad*	Espacio de tiempo (días, meses o años) en que el participante toma o tomó el medicamento para otra enfermedad	Razón
Dosis medicamento para otra enfermedad*	Cantidad del principio activo del medicamento para la otra enfermedad	Razón
Tabaco*	Sí el participante fuma o fumó cigarrillos	Nominal
Año tabaco*	Año en que el participante empezó a fumar cigarrillos	Nominal
Período tabaco*	Espacio de tiempo (años) en que el participante fuma o fumó cigarrillos	Razón
Cantidad de cigarrillos*	Número de cigarrillos que el participante fuma o ha fumado (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Bebidas alcohólicas*	Si el participante consume o consumió bebidas que contienen alcohol	Nominal
Tipo de bebida alcohólica*	Bebida alcohólica fermentada o destilada que consume o consumió el participante	Nominal
Año bebidas alcohólicas*	Año en que el participante empezó a consumir bebidas alcohólicas	Nominal
Período bebidas alcohólicas*	Espacio de tiempo (años) en que el participante consume o consumió bebidas alcohólicas	Razón
Cantidad de bebidas alcohólicas*	Número de bebidas alcohólicas que el participante consume o consumió (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Drogas duras*	Sí el participante consume o consumió con fines no terapéuticos alguna sustancia química que altera la conciencia o el estado de ánimo	Nominal
Tipo de droga*	Nombre de la droga que consume o consumió el participante	Nominal
Año droga*	Año en que el participante empezó a consumir drogas	Nominal
Período droga*	Espacio de tiempo (años) en que el participante consume o consumió la droga	Razón
Cantidad de droga*	Número de veces que el participante consume o ha consumido la droga (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Cafeína*	Si el participante consume o consumió café, té o chocolate u otros productos con cafeína	Nominal
Tipo de sustancia con cafeína*	Nombre del producto con cafeína que consume o consumió el participante	Nominal
Año cafeína*	Año en que el participante empezó a consumir el producto con cafeína	Nominal
Período cafeína*	Espacio de tiempo (años) en que el participante consume o consumió el producto con cafeína	Razón

Cantidad de cafeína*	Número de tazas (o equivalente) del producto con cafeína que el participante consume o ha consumido (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Lugar(es) de residencia*	Población (es) donde vive o ha vivido el participante	Nominal
Año residencia*	Año en que el participante empezó a vivir en esa población	Nominal
Período de residencia*	Espacio de tiempo (años) en que el participante vive o ha vivido en esa población	Razón
Tipo de residencia*	Tipo de población donde reside o residió el participante (urbana o rural)	Nominal
Fábrica cercana*	Sí hay o había una fábrica contaminante cercana a la residencia del participante	Nominal
Distancia fábrica cercana*	Número de cuadras o manzanas de la residencia del participante donde se encuentra o encontraba la fabrica	Razón
Ocupación*	Nombre de la ocupación (es) de la que trabaja o ha trabajado el participante	Nominal
Año ocupación*	Año en que el participante empezó a trabajar de esa ocupación	Nominal
Período ocupación*	Espacio de tiempo (años) en que el participante trabaja o trabajó de esa ocupación	Razón
Agua de pozo*	Sí el participante consume o ha consumido agua de pozo	Nominal
Año agua de pozo*	Año en que el participante empezó a consumir agua de pozo	Nominal
Período agua de pozo*	Espacio de tiempo (años) en que el participante consume o consumió el agua de pozo	Razón
Cantidad de agua de pozo*	Número de vasos (o equivalente) de agua de pozo que el participante consume o ha consumido (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Plaguicidas*	Sí el participante utiliza o ha utilizado sustancias para ahuyentar o eliminar organismos que dañan a animales o vegetales (insectos, hongos, roedores, etc.)	Nominal
Nombre del plaguicida*	Nombre de la sustancia que el participante utiliza o ha utilizado para ahuyentar o eliminar organismos que dañan a animales o vegetales (insectos, hongos, roedores, etc.)	Nominal
Año plaguicida*	Año en que el participante empezó a utilizar el plaguicida	Nominal
Período plaguicida*	Espacio de tiempo (años) en que el participante utiliza o utilizó el plaguicida	Razón
Método de aplicación del plaguicida*	Función del producto que soporta al plaguicida (sólido, líquido o gaseoso)	Nominal
Protección plaguicida*	Sí el participante usó protección cuando utilizó el plaguicida	Nominal
Cantidad de plaguicidas*	Número de veces que el participante utiliza o utilizó plaguicidas (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Herbicidas*	Sí el participante ha utilizado sustancias químicas para destruir hierbas indeseadas	Nominal
Nombre del herbicida*	Nombre de la sustancia que el participante utiliza o ha utilizado para destruir hierbas indeseadas	Nominal
Año herbicida*	Año en que el participante empezó a utilizar el herbicida	Nominal
Período herbicida*	Espacio de tiempo (años) en que el participante utiliza o utilizó el herbicida	Razón
Método de aplicación del herbicida*	Función del producto que soporta al herbicida (sólido, líquido o gaseoso)	Nominal
Protección herbicida*	Sí el participante usó protección cuando utilizó el herbicida	Nominal
Cantidad de herbicidas*	Número de veces que el participante utiliza o utilizó el herbicida (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón

Metales pesados*	Sí el participante ha usa o ha usado elementos cuya densidad es al menos cinco veces mayor que la del agua y que tienen efectos tóxicos	Nominal
Nombre del metal pesado*	Nombre del elemento que el participante usa o ha usado cuya densidad es al menos cinco veces mayor que la del agua y que tienen efectos tóxicos	Nominal
Año metal pesado*	Año en que el participante empezó a utilizar el metal pesado	Nominal
Período metal pesado*	Espacio de tiempo (años) en que el participante utiliza o utilizó el metal pesado	Razón
Método de aplicación del metal pesado*	Función del producto que soporta al metal pesado(sólido, líquido o gaseoso)	Nominal
Protección metal pesado*	Sí el participante usó protección cuando utilizó el metal pesado	Nominal
Cantidad de metal pesado*	Número de veces que el participante utiliza o utilizó el metal pesado (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Ejercicio*	Sí el participante ha realizado movimientos corporales para mantener o mejorar la forma física	Nominal
Deporte*	Nombre del deporte o ejercicio físico que practica o practicó el participante	Nominal
Año deporte*	Año en que el participante empezó a practicar el deporte o ejercicio físico	Nominal
Período ejercicio*	Espacio de tiempo (años) en que el participante practica o practicó el deporte o ejercicio físico	Razón
Cantidad de ejercicio*	Número de veces que el participante practica o practicó el deporte o ejercicio físico (diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente)	Razón
Severidad de la EP*	Puntuación en la Escala de Hoehn y Yahr	Ordinal

* Los indicadores de las variables se encuentran en la encuesta de factores de riesgo y protección (anexo 1).

7.4 Prueba piloto

El cuestionario diseñado *ex profeso* para recabar la información de las variables sociodemográficas y de los factores de riesgo o factores de protección, se evaluó por medio de una prueba piloto antes de su aplicación a los participantes del estudio, con el propósito de verificar que todas las preguntas fueran claras y así evitar ambigüedades en las respuestas y en su análisis. En la primera fase de la prueba piloto, el cuestionario se les aplicó a cinco personas mayores de 50 años que no tuvieran la EP, de uno y otro sexo, de diferentes ocupaciones y que residieran en Yucatán. En términos generales, a todas las personas que fueron encuestadas, el cuestionario les pareció claro, solamente se cambió el orden de la pregunta: *¿Padece actualmente otra(s) enfermedad(es)?* porque se observó que ésta pregunta sólo se le hacía al grupo de los casos. En una segunda fase de la prueba piloto, se volvió a aplicar el cuestionario ya corregido a otras cinco personas, considerando los mismos criterios que se aplicaron a las personas en la primera fase. A todos los

encuestados las preguntas les parecieron claras, con lo que quedó acabada la versión final del cuestionario para su aplicación (anexo 1).

7.5 Métodos

Para realizar las entrevistas, a todos los participantes se les informó previamente acerca de las características y objetivos del estudio y se les pidió su colaboración en el mismo, la cual consistiría en que respondieran a un cuestionario por medio de una entrevista personal. Posteriormente, se le solicitó su consentimiento informado correspondiente, si pertenecían al grupo de casos (anexo 2) o controles (anexo 3) y se les realizó la entrevista.

Las entrevistas a los miembros de UMPAC se realizaron en las instalaciones donde se reúne ese grupo de apoyo, que se encuentran ubicadas en el Centro de Integración Juvenil Melchor Ocampo, calle 10 por 45 diagonal, colonia Melchor Ocampo, Mérida, Yucatán o en el domicilio del participante. Las entrevistas a los pacientes de consulta privada se les realizaron en sus domicilios, previa cita y con la autorización de su neurólogo. Las entrevistas se le hicieron al paciente y/o un familiar (o cuidador responsable). Además de la entrevista, al grupo de los casos se les evaluó la severidad de la EP mediante la aplicación de la escala de Hoehn y Yahr.

Para la conformación del grupo de los controles, luego de entrevistar al paciente del grupo de casos, se les preguntó si tenían algún conocido, amigo o pariente político que fuera de su mismo sexo, de una edad cercana a la suya y que no tuviera la EP, para que pudiera participar en el estudio y aplicarle la misma entrevista que se le realizó a ellos. Lo anterior buscando que el ambiente físico y sociocultural fuera lo más similar posible entre los casos y controles. Cuando el paciente refirió a una persona con esas características se le habló por teléfono para acordar el lugar de la entrevista y poder realizarla. Para los participantes del grupo de casos que no hubieran referido a su respectivo control, éstos se buscaron dentro de la población yucateca verificando que se cumplieran con los criterios de inclusión hasta que se completó la muestra del grupo de controles.

7.6 Procesamiento de los datos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 23. Las exposiciones a los factores de riesgo y de protección se consideraron previamente a la fecha de diagnóstico de la EP para el grupo de los casos y durante el mismo período de tiempo para sus respectivos controles.

Primero se realizó la estadística descriptiva de las variables sociodemográficas, de los factores de riesgo y de protección y de las puntuaciones de la escala de Hoehn y Yahr, utilizando las medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas. Para realizar comparaciones entre dos grupos independientes se utilizó la prueba *t* de Student cuando se cumplieron los supuestos para usar la estadística paramétrica, en caso contrario se usó su equivalente, la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney.

Para identificar a los factores de riesgo o de protección, primero se realizó un análisis de regresión logística univariada, de forma individual con todas las variables, tanto las clínicas como las ambientales, teniendo como criterio que aquellas que fueran significativas se incluirían en los análisis de regresión logística múltiple.

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística múltiple condicional hacia adelante (donde se incluyeron solamente a las variables que resultaron significativas en los análisis de regresión logística univariada) para evaluar simultáneamente a varios factores de riesgo o de protección, y por medio de un proceso iterativo automático se construyó un modelo (considerado mejor que aquel que incluye a todas las variables) donde solo permanecieron las variables que resultaron estadísticamente significativas, quedando excluidas las que no lo fueron⁹⁶.

Las variables que se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple se ajustaron de forma separada, primero por las variables dicotómicas fumar tabaco (presencia o ausencia) y luego por el consumo de café (presencia o ausencia). Lo anterior para verificar si al ajustar se afectaban las razones de momios, los intervalos de confianza y las significancias.

En ambos análisis de regresión logística (univariada y múltiple) se reportaron los resultados de la prueba Wald (un estadístico que se utiliza para probar la significancia de una variable predictora, o grupo de variables, en un modelo estadístico. Si la prueba Wald es significativa, entonces podemos concluir que los parámetros asociados con esas variables no son cero, y que esas variables pueden ser incluidas en el modelo⁹⁷), así como las correspondientes razones de momios (RM) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Finalmente, para identificar cuáles de los factores de riesgo o de protección se asocian con la severidad de la EP se realizó un análisis de *Ji* cuadrada, entre la escala de Hoehn y Yahr reclasificada en tres estadios evolutivos (que de acuerdo a Ziegler-Bleton⁹⁸ describen de una forma más simple y global la progresión de la discapacidad motora) y los factores de riesgo o protección que fueron medidos de forma dicotómica.

En todos los casos se consideró que una prueba fue significativa cuando el valor de $p \leq 0.05$.

7.7 Consideraciones éticas

Se incluyeron en el estudio a los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado. Los procedimientos a realizar en el presente estudio no representan ningún tipo de riesgo médico que pudiera afectar a la salud de los participantes, los datos serán confidenciales y se guardarán en el Laboratorio de Neurobiología del Departamento de Neurociencias del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY). Las encuestas están almacenadas en un mueble con candado y con llave y los datos electrónicos se encuentran archivados en una computadora con clave de usuario y con contraseña.

La presente investigación se realizó en apego a las normas éticas de cumplimiento universal para la investigación en humanos, adoptadas por la Secretaría de Salud e indicadas en el Título Quinto, artículos del 96 al 103 de la Ley general de Salud en los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos establecidas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial en Hong Kong y el informe Belmont⁹⁹.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud establece en su artículo 17 que las investigaciones se clasifican en tres categorías de riesgo: sin riesgo, con riesgo mínimo y con riesgo mayor que el mínimo¹⁰⁰. El presente estudio es de la categoría de sin riesgo. En esta se incluyen los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta¹⁰⁰.

El beneficio para los participantes, tanto casos como controles, no es directamente para ellos, pero sí para la comunidad científica y eventualmente para la sociedad, por los conocimientos obtenidos.

El protocolo fue sometido a revisión y fue aprobado por el Comité De Ética en Investigación del CIR en la fecha 05 de septiembre de 2016 con número (ID): cei-0008-2016.

8. RESULTADOS

8.1 Datos descriptivos

La muestra está constituida por 51 casos (45 de UMPAC y 6 de consulta privada) y 102 controles. La mayoría de los participantes son yucatecos por nacimiento, 40 (78.4 %) en el grupo de los casos y 84 (82.4 %) en el de los controles. En los casos, 35 (68.6 %) son hombres y 16 (31.4 %) mujeres, lo cual corresponde a una razón de 2.2 hombres por cada mujer. La edad promedio y la desviación estándar (DE) de los casos es de 64.7 ± 10.9 años y la de los controles es de 64.5 ± 11.0 años. Al estar los participantes pareados por sexo y edad, los porcentajes de la edad en los hombres y mujeres son los mismos en los casos y en los controles y el promedio de edad y la desviación estándar es similar en ambos grupos. Los datos sociodemográficos globales y separados por sexo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Variables sociodemográficas por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Tamaño de la muestra, n (%)	35 (68.6)	70 (68.6)	16 (31.4)	32 (31.4)	51 (100)	102 (100)
Edad, media en años ± DE	66.5±10.6	66.7±10.4	60.6±10.7	59.6±10.8	64.7±10.9	64.5±11.0
Escolaridad						
Ninguna	0 (0)	6 (8.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5.9)
Primaria	11 (31.4)	20 (28.6)	4 (25.0)	4 (12.5)	15 (29.4)	24 (23.5)
Secundaria	3 (8.6)	7 (10.0)	2 (12.5)	7 (21.9)	5 (9.8)	14 (13.7)
Preparatoria	11 (31.4)	16 (22.9)	4 (25.0)	8 (25.0)	15 (29.4)	24 (23.5)
Licenciatura	5 (14.3)	16 (22.9)	5 (31.3)	8 (25.0)	10 (19.6)	24(23.5)
Maestría	5 (14.3)	4 (5.7)	1 (6.39)	2 (6.3)	6 (11.8)	6 (5.9)
Doctorado	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	3 (9.4)	0 (0)	4 (3.9)
Estado civil						
Soltero	0 (0)	6 (8.6)	3 (18.8)	3 (9.4)	3 (5.9)	9 (8.8)
Casado	32 (91.4)	51 (72.9)	8 (50.0)	24 (75.0)	40 (78.4)	75 (73.5)
Divorciado	1 (2.9)	3 (4.3)	4 (25.0)	3 (9.4)	5 (9.8)	6 (5.9)
Viudo	2 (5.7)	10 (14.3)	1 (6.3)	2 (6.3)	3 (5.9)	12 (11.8)
Situación laboral						
Desempleado	1 (2.9)	0 (0)	3 (18.8)	0 (0)	4 (7.8)	0 (0)
Trabajador	6 (17.1)	35 (50.0)	7 (43.8)	20 (62.5)	13 (25.5)	55 (53.9)
Retirado/Jubilado/ Pensionado	28 (80.0)	35 (50.0)	6 (37.5)	12 (37.5)	34 (66.7)	47 (46.1)
Nació en Yucatán						
Sí	29 (82.9)	57 (81.4)	11 (68.8)	27 (84.4)	40 (78.4)	84 (82.4)
No	6 (17.1)	13 (18.6)	5 (31.3)	5 (15.6)	11 (21.6)	18 (17.6)

Los participantes de los casos fueron diagnosticados con la EP durante un periodo que va desde 1988 a 2016, por lo que ellos tienen una evolución de la EP en un rango de uno hasta 29 años, con un promedio de 8.1 ± 6.5 años con ella. En la tabla 2 se muestran los datos de la edad de inicio y duración de la EP desde el momento del diagnóstico hasta la aplicación de la entrevista, tanto globales como separados por sexo. Se observa que en la mayor parte de los pacientes, la EP inició a edades de 45 años o más, pero en algunos pacientes (17.6 %) comenzó antes de los 45 años, lo cual es considerado como EP de inicio joven²⁰. Los hombres tuvieron una edad de inicio de la EP 5.4 años mayor que las mujeres, siendo esta

diferencia no significativa ($t = - 1.45$; $p = 0.15$) y los años con la EP aunque fue mayor en los hombres tampoco resultó ser significativamente diferente ($t = - 0.23$; $p = 0.82$).

Tabla 2. Edad de inicio y duración de la enfermedad de Parkinson en los casos y estratificados por sexo.

Variable	Hombres (n = 35)	Mujeres (n = 16)	Ambos sexos (n = 51)
Edad de inicio, media \pm DE (rango)	59.3 \pm 12.1 (34 -79)	53.9 \pm 2.9 (33 -78)	57.6 \pm 12.5 (33 -79)
Edad de inicio \leq 44 años, n (%)	5 (14.3)	4 (25.0)	9 (17.6)
Edad de inicio \geq 45 años, n (%)	30 (85.7)	12 (75.0)	42 (82.4)
Duración en años, media \pm DE (rango)	8.2 \pm 6.2 (1- 29)	7.8 \pm 7.2 (1-28)	8.1 \pm 6.5 (1- 29)

8.2 Grado de severidad de la enfermedad de Parkinson en el grupo de los casos

En la tabla 3, se muestran las frecuencias y porcentajes de la severidad de la EP de los casos evaluada por medio de la Escala de Hoehn y Yahr. Se observa que los estadios con los porcentajes más altos son, el 3 donde la afectación es bilateral de leve a moderada (27.5 %) y el 4, donde la incapacidad es grave (27.5 %).

Tabla 3. Grado de la severidad de la enfermedad de Parkinson en los casos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
0. No hay signos de la enfermedad	0	0
1. Enfermedad exclusivamente unilateral	0	0
1.5. Afectación unilateral y axial	2	3.9
2. Afectación bilateral sin alteración del equilibrio	6	11.8
2.5. Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión	9	17.6
3. Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente	14	27.5
4. Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda	14	27.5
5. Permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda	6	11.8
Total	51	100

Para los análisis estadísticos, estas categorías fueron agrupadas según la Escala de Hoehn y Yahr reclasificada, como se muestra en la tabla 4. Se observa que la enfermedad ya se encuentra instalada en la mayoría de estos pacientes y existe un mayor porcentaje con síntomas graves que con pocas manifestaciones clínicas.

Tabla 4. Grado de la severidad de la enfermedad de Parkinson en los casos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr reclasificada.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
1. Pocas manifestaciones clínicas	8	15.7
2. Enfermedad instalada	23	45.1
3. Grave	20	39.2
Total	51	100

8.3 Factores de riesgo y protección

En una primera fase se analizaron las frecuencias y porcentajes de ocurrencia de los posibles factores de riesgo y de protección de la EP en los casos y controles. Posteriormente, para hacer una estimación del riesgo relativo de cada una de las variables, se realizó un análisis de regresión logística univariada individualmente con cada una de ellas. Finalmente, con aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariado, se hicieron modelos de regresión logística múltiple con la finalidad crear modelos con aquellas variables que permanecieron significativas y poder hacer ajustes para aquellos factores de confusión que podrían afectar la estimación del riesgo.

8.3.1 Antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas.

En la tabla 5, se comparan las frecuencias de los familiares afectados con la EP, temblor esencial, depresión o ansiedad, u otras enfermedades neurológicas (Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia, embolia, meningitis y malformación de Chiari) en los casos y controles. Se puede apreciar que, en los casos, la proporción de familiares de primer o segundo grado afectados con la EP (23.5 %) fue mayor que en los controles (4.9 %). Al contrario, en los

familiares afectados con temblor esencial, la proporción fue mayor en los controles (11.8 %) que en los casos (3.9 %).

Tabla 5. Presencia de antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas de los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Familiar con Parkinson	12 (23.5)	5 (4.9)
Familiar con temblor esencial	2 (3.9)	12 (11.8)
Familiar con depresión o ansiedad	3 (5.9)	10 (9.8)
Familiar con otra enfermedad neurológica	6 (11.8)	18 (17.6)

En la tabla 6, se muestra la relación de parentesco en primer o segundo grado que tienen los familiares que padecen la EP de los casos y los controles. (Ver el anexo 4 para una información más detallada de las relaciones de parentesco).

Tabla 6. Grado de parentesco de los familiares afectados con la enfermedad de Parkinson de los casos y controles.

Parentesco	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Primer grado	7 (13.7)	2 (2.0)
Segundo grado	5 (9.8)	3 (2.9)
Total	12 (23.5)	5 (4.9)

8.3.2 Factores de riesgo clínico-patológicos

En la tabla 7, se comparan las frecuencias de los factores de riesgo clínico-patológicos de los de casos y controles, En lo que respecta a la presencia de comorbilidad junto con la EP, 34 (66.7 %) de los 51 casos tuvieron al menos una, mientras que en los controles, 60 (58.8 %) de los 102 participantes estuvieron en esta situación. La proporción de los casos con diabetes mellitus (25.5 %) es mayor que la de los controles (12.7 %) y la de los casos con depresión o ansiedad (11.8 %) es mayor que en los controles (2.9 %). (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 7. Presencia de los factores de riesgo clínico-patológicos de los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n
Cualquier enfermedad	34 (66.7)	60 (58.8)
Enfermedad cardiovascular	19 (37.3)	35 (34.3)
Diabetes	13 (25.5)	13 (12.7)
Hiperlipidemia	8 (15.7)	18 (17.6)
Hipertensión arterial	14 (27.5)	28 (27.5)
Depresión/ansiedad	6 (11.8)	3 (2.9)

En la tabla 8, se comparan las frecuencias de los traumatismos craneoencefálicos hasta el momento del diagnóstico de la EP en los casos y en el mismo intervalo de tiempo en los controles. La proporción que tuvo alguna vez un trauma cefálico fue mayor en los casos (54.9 %) que en los controles (39.2 %) y la proporción que tuvo alguna vez un trauma cefálico 10 años o más antes del diagnóstico de la EP fue mayor en los casos (45.1 %) que en los controles (31.4 %). De manera similar, en los casos la proporción de los pacientes que perdieron la conciencia debido al traumatismo craneoencefálico (19.6 %) fue mayor en comparación con los controles (6.9 %). (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 8. Presencia de los factores de riesgo clínicos de los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Golpe en la cabeza		
Alguna vez	28 (54.9)	40 (39.2)
1 vez	15 (29.5)	34 (33.3)
2 veces	9 (17.6)	6 (5.9)
3-5 veces	4 (7.8)	0 (0)
Alguna vez, \geq 10 años antes del inicio de la EP	23 (45.1)	32 (31.4)
Inconsciencia por golpe en la cabeza		
Alguna vez	10 (19.6)	7 (6.9)
1 vez	9 (17.6)	6 (5.9)
2 veces	0 (0)	1 (1.0)
3 veces	1 (2.0)	0 (0)

En la tabla 9, se compara la edad divididas por categorías, que tenía el participante en el momento en que sufrió el primer trauma craneoencefálico. Se observa que, en los casos, de

los 20 a 29 años es el único período donde el porcentaje (13.7 %) fue mayor al 10 % y en los controles, los porcentajes fueron mayores al 10 % desde el nacimiento hasta los 9 años (11.8 %) y de los 10 a 19 años (10.8 %). (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 9. Edad del participante cuando recibió el primer golpe en la cabeza en los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Edad del primer golpe cefálico		
0-9 años	3 (5.9)	12 (11.8)
10-19 años	5 (9.8)	11 (10.8)
20-29 años	7 (13.7)	4 (3.9)
30-39 años	4 (7.8)	3 (2.9)
40-49 años	5 (9.8)	0 (0)
≥ 50 años	3 (5.9)	9 (8.8)
No lo recuerda	1 (2.0)	1 (1.0)
Total	28 (54.9)	40 (39.2)

En la tabla 10, se compara el intervalo de tiempo transcurrido desde el momento del primer golpe en la cabeza hasta que al paciente se le diagnosticó la EP y en el mismo período a los controles. Se observa que en los casos los porcentajes son similares en todos los intervalos, mientras que en los controles, la proporción de traumatismos craneoencefálicos fue mayor (9.8 %) en el intervalo de los 40 a 49 años. (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 10. Tiempo transcurrido desde el primer trauma cefálico hasta el inicio de la enfermedad de Parkinson en los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Tiempo entre el primer trauma cefálico y el inicio de la EP		
0-9 años	5 (9.8)	8 (7.8)
10-19 años	4 (7.8)	1 (1.0)
20-29 años	5 (9.8)	8 (7.8)
30-39 años	4 (7.8)	7 (6.9)
40-49 años	5 (9.8)	10 (9.8)
≥ 50 años	4 (7.8)	5 (4.9)
No lo recuerda	1 (2.1)	1 (1.0)
Total	28 (54.9)	40 (39.2)

Debido a que las variables numéricas continuas de los traumatismos craneoencefálicos no cumplieron los supuestos de normalidad, igualdad de varianzas e independencia en que se basa la prueba paramétrica *t* de Student, para comparar las medianas se utilizó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney. En la tabla 11 se muestra que el Rango Promedio (RP) (un valor que representa a la mediana de los grupos) del número de veces de golpes en la cabeza es mayor en los casos (88.7) comparados con el RP de los controles (71.2) y también el RP del número de veces que perdieron la conciencia por esos golpes en la cabeza (83.5) es mayor en los casos comparados con el RP de los controles (73.8).

Tabla 11. Comparación de las medianas de los factores de riesgo clínicos entre los casos y controles.

Variable		Rango promedio	U de Mann-Whitney	Z	p
Número de veces golpe en la cabeza	Casos	88.7	2005.0	- 2.59	0.01 **
	Controles	71.2			
Número de veces inconsciencia por golpe en la cabeza	Casos	83.5	2270.5	- 2.35	0.019 *
	Controles	73.8			

8.3.3 Factores de riesgo por exposición a medicamentos y a sustancias químicas

En la tabla 12, se comparan las frecuencias de la exposición a categorías específicas de medicamentos y a las sesiones de anestesia general entre los casos y los controles. Se puede observar que el porcentaje de consumo de cualquier clase de Anti- Inflamatorios No Esteroideos (AINE) en los casos (56.9 %) excedió en más del 10 % al de los controles (42.2 %), ocurriendo lo mismo en relación al consumo del AINE diclofenaco, cuya proporción fue mayor en los casos (37.3 %) comparado con los controles (25.5%). (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 12. Consumo de medicamentos y sesiones de anestesia general de los de casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Medicamento		
Cinarizina	3 (5.9)	5 (4.9)
Beta Bloqueadores	7 (13.7)	8 (7.8)
Inhibidores ECA	4 (7.8)	4 (3.9)

Antagonista AG-II	5 (9.8)	11 (10.8)
Bloqueadores de canales de Ca ²⁺	2 (3.9)	3 (2.9)
AINEs (total)	29 (56.9)	43 (42.2)
AINEs (≥ 2 clases)	6 (11.8)	12 (11.8)
AINEs (solo Diclofenaco)	19 (37.3)	26 (25.5)
Benzodiacepina	6 (11.8)	8 (7.8)
Metformina	7 (13.7)	6 (5.9)
Estatina	4 (7.8)	12 (11.8)
Anestesia general		
Alguna vez	27 (52.9)	40 (39.2)
1 vez	15 (29.3)	19 (18.6)
2 veces	6 (11.7)	15 (14.8)
3 veces	1 (2.0)	3 (2.9)
4 veces	1 (2.0)	3 (2.9)
5-8 veces	4 (7.9)	0 (0)

ECA = Enzima convertidora de angiotensina; AG-II = Angiotensina II.

En la tabla 13, se comparan las frecuencias de consumo voluntario de diversas sustancias y de la actividad física de los casos y de los controles. Se puede observar que el antecedente de haber bebido alguna vez agua de pozo ocurrió en una proporción mayor en los controles (59.8 %) que en los casos (41.2 %). De manera similar, la proporción de los que alguna vez fumaron tabaco fue mayor en los controles (38.2 %) que en los casos (27.5 %). (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 13. Frecuencias y porcentajes del consumo de diversas sustancias y realización de actividad física de los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Beber Agua de pozo	21 (41.2)	61 (59.8)
Fumar tabaco	14 (27.5)	39 (38.2)
Beber café	29 (56.9)	54 (52.9)
Beber alcohol	25 (49.0)	55 (53.9)
Consumo de drogas	1 (2.0)	3 (2.9)
Actividad física	39 (76.5)	70 (68.6)

En la tabla 14, se comparan los tiempos de consumo de diversas sustancias y el tiempo de la actividad física realizada entre los casos y controles. No se comparará a la variable *tiempo de consumo de agua de pozo* porque hay muchos datos faltantes (70.7 % global) debido a que los participantes no recordaban con certeza los años de consumo y tampoco se comparó a la variable *tiempo de consumo de drogas* porque fueron muy pocos los

participantes que reportaron haber consumido drogas. Se puede observar que las medias de todas las variables comparadas son similares entre los grupos de casos y los controles. (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante). Las medias de estas variables se compararon utilizando la prueba *t* de Student para muestras independientes y en ninguna se encontraron diferencias significativas (Tabla 14).

Tabla 14. Tiempo de duración del consumo de sustancias y de realización de actividad física de los casos y controles.

Variable	Casos Media en años \pm DE (n; rango)	Controles Media en años \pm DE (n; rango)	Casos vs. Controles (t, p)
Fumar tabaco	15.8 \pm 16.5 (14; 1 – 47)	20.1 \pm 17.8 (39; 1 – 66)	(0.78, 0.44)
Beber café	34.3 \pm 19.8 (29; 2 – 66)	33.1 \pm 19.0 (50; 2 – 69)	(- 0.27, 0.79)
Beber alcohol	25.2 \pm 17.6 (25; 1 – 58)	29.0 \pm 18.0 (55; 2 – 66)	(0.87, 0.39)
Actividad física	17.6 \pm 14.9 (39; 3 – 60)	15.8 \pm 13.3 (68; 1 – 52)	(- 0.64, 0.53)

En la tabla 15, se comparan las frecuencias de la exposición involuntaria a sustancias tóxicas por los casos y controles y se puede observar que los porcentajes de estas variables son similares entre ambos grupos. (Ver anexo 4 para los datos globales y estratificados por el sexo del participante).

Tabla 15. Exposición a sustancias tóxicas de los casos y controles.

Variable	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Mordedura o picadura de animal ponzoñoso	19 (37.3)	48 (47.1)
Plaguicidas total	17 (33.3)	36 (35.3)
Insecticidas total	13 (25.5)	28 (27.5)
Insecticidas piretroides	11 (21.6)	23 (22.5)
Herbicidas	6 (11.8)	10 (9.8)
Solventes orgánicos	7 (13.7)	9 (8.8)

En la tabla 16, se comparan los tiempos de la exposición voluntaria a sustancias tóxicas entre los grupos de casos y controles y se puede observar que las medias globales de todas estas variables son similares entre ambos grupos. (Ver anexo 4 para los datos globales y

estratificados por el sexo del participante). Las medias de estos tiempos de exposición se compararon utilizando la prueba *t* de Student para muestras independientes y en ninguna de estas variables se encontraron diferencias significativas (Tabla 16).

Tabla 16. Tiempo de duración promedio de la exposición a sustancias tóxicas de los casos y controles.

Variable	Casos Media en años \pm DE (n; rango)	Controles Media en años \pm DE (n; rango)	Casos vs. Controles (t, p)
Plaguicidas total	22.8 \pm 14.5 (14; 1 – 50)	19.0 \pm 15.7 (30; 1 – 51)	(- 0.76, 0.45)
Insecticidas total	23.5 \pm 15.6 (12; 3 – 50)	17.4 \pm 15.1 (27; 1 – 51)	(- 1.15, 0.26)
Insecticidas piretroides	24.5 \pm 16.0 (11; 3 – 50)	18.4 \pm 16.0 (21; 1 – 51)	(- 1.02, 0.32)
Herbicidas	11.3 \pm 8.3 (6; 1 – 20)	16.8 \pm 17.2 (8; 1 – 45)	(0.71, 0.49)
Solventes orgánicos	19.3 \pm 14.2 (7; 2 – 39)	15.4 \pm 11.5 (9; 2 – 35)	(- 0.60, 0.56)

8.3.4 Regresión logística univariada.

En la tabla 17, se muestran los resultados del análisis de regresión logística univariada de los antecedentes familiares de la EP, temblor esencial, depresión o ansiedad y de otras enfermedades neurológicas; de los factores clínico-patológicos; clínicos; el consumo de medicamentos y las sesiones de anestesia general, para determinar su posible asociación con el riesgo de padecer la EP. Las estimaciones de riesgo relativo revelaron que se relaciona con un riesgo mayor de desarrollar la EP: el tener un familiar de primer o segundo grado afectado con la EP, la comorbilidad con la diabetes y con depresión o ansiedad, el número de veces que se recibió el traumatismo craneoencefálico, la pérdida de la conciencia por el trauma cefálico y el número de veces que se cayó en un estado de inconsciencia por los golpes en la cabeza; mientras que el número de veces que se indujo a anestesia general ($p = 0.057$) tuvo una probabilidad cercana al punto de corte para poder considerarla de un riesgo mayor de la EP.

Tabla 17. Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de esta o de otras enfermedades neurológicas, de factores clínico-patológicos o clínicos, del consumo de medicamentos o de sesiones de anestesia general, en los casos y controles.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Antecedentes familiares de la EP y otras enfermedades neurológicas				
Familiar con Parkinson	10.60	6.84	2.15 – 21.75	0.001 ***
Familiar con temblor esencial	2.49	0.28	0.06 – 1.36	0.11
Familiar con depresión/ansiedad	0.66	0.57	0.15 – 2.19	0.42
Familiar con otra enfermedad neurológica	0.91	0.61	0.22 – 1.68	0.34
Clínico-patológicos				
Cualquier enfermedad	0.89	1.42	0.69 – 2.93	0.35
Enfermedad cardiovascular	0.12	1.13	0.56 – 2.31	0.73
Diabetes	3.83	2.38	1.00 – 5.69	0.05 *
Hiperlipidemia	0.01	0.86	0.35 – 2.15	0.75
Hipertensión arterial	0.001	1.00	0.46 – 2.14	0.99
Depresión/ansiedad	4.2	4.57	1.07 – 19.41	0.04 *
Clínicos				
Alguna vez golpe en la cabeza	3.35	1.89	0.96 – 3.70	0.067
Número de veces golpe en la cabeza	9.48	1.99	1.28 – 3.08	0.002*
Inconsciencia por golpe en la cabeza	5.27	3.42	1.20 – 9.75	0.022 *
Número de veces inconsciencia por golpes en la cabeza	4.24	2.57	1.05 – 6.32	0.039 *
Consumo de medicamentos				
Cinarizina	0.07	1.22	0.27 – 5.55	0.80
Beta Bloqueadores	1.29	1.88	0.63 – 5.60	0.26
Inhibidores ECA	1.02	2.10	0.50 – 8.84	0.31
Antagonista AG-II	0.04	0.89	0.29 – 62.74	0.84
Bloqueadores de canales de Ca ²⁺	0.10	1.35	0.21 – 8.48	0.75
AINes (total)	2.96	1.82	0.92 – 3.60	0.09
AINes (≥ 2 clases)	0.01	1.01	0.35 – 2.91	0.99
AINes (solo Diclofenaco)	2.36	1.78	0.85 – 3.72	0.12
Benzodiacepina	0.64	1.59	0.51 – 4.90	0.42
Metformina	2.62	2.60	0.82 – 8.30	0.11
Estatina	0.57	0.63	0.19 – 2.08	0.45
Anestesia general				
Alguna vez	2.65	1.78	0.89 – 3.57	0.103
Número de veces anestesia general	3.63	1.30	0.99 – 1.70	0.057

ECA = Enzima conversora de angiotensina; AG-II = Angiotensina II.

Para controlar el sesgo de causalidad inversa se realizó el análisis de los golpes en la cabeza en los casos y controles que recibieron el traumatismo cefálico a los 10 o más años previos

al diagnóstico de la EP (Tabla 18). Se observa que el número de veces que se recibieron golpes en la cabeza se mantuvo como un factor de riesgo por lo que se descarta que exista el sesgo de causalidad inversa.

Tabla 18. Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson con traumas craneoencefálicos a los 10 años o más previos al inicio de la EP en los casos y controles.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Alguna vez, ≥ 10 años antes del inicio de la EP	2.79	1.81	0.90 – 3.63	0.095
Número de veces golpe en la cabeza ≥ 10 años antes del inicio de la EP	8.39	1.91	1.23 – 2.97	0.004*

En la tabla 19, se muestran los resultados del análisis de regresión logística univariada del consumo de sustancias, la exposición a sustancias tóxicas y de la actividad física realizada, para determinar su posible asociación con el riesgo de padecer la EP. Las estimaciones de riesgo relativo revelaron que solamente el beber agua de pozo resultó como un factor de protección para desarrollar la EP.

Tabla 19. Estimación del riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson por el consumo y la exposición a sustancias químicas y de la realización de la actividad física en los casos y controles.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Consumo de sustancias				
Beber agua de pozo				
Alguna vez	4.79	0.46	0.23 – 0.92	0.03 *
Fumar tabaco				
Alguna vez	1.77	0.60	0.29 – 1.27	0.18
Años de fumar	2.10	0.98	0.95 – 1.01	0.15
Beber Café				
Alguna vez	0.23	1.18	0.60 – 2.34	0.64
Años de consumo	0.52	1.01	0.99 – 1.02	0.47
Ingesta de alcohol				
Alguna vez	0.36	0.80	0.39 – 1.64	0.55
Años de consumo	1.17	0.99	0.97 – 1.01	0.28
Consumo de drogas				
Alguna vez	0.12	0.66	0.07 – 6.77	0.73
Exposición a sustancias tóxicas				

Mordedura o picadura de animal ponzoñoso				
Alguna vez	1.35	0.66	0.33 – 1.33	0.25
Plaguicidas total				
Alguna vez	0.06	0.92	0.45 – 1.87	0.81
Años de exposición	0.07	1.00	0.98 – 1.03	0.80
Insecticidas total				
Alguna vez	0.07	0.90	0.42 – 1.96	0.79
Años de exposición	0.18	1.01	0.98 – 1.04	0.67
Insecticidas piretroides				
Alguna vez	0.02	0.94	0.41 – 2.14	0.89
Años de exposición	0.51	1.01	0.98 – 1.04	0.47
Herbicidas				
Alguna vez	0.15	1.24	0.42 – 3.67	0.70
Años de exposición	0.01	1.00	0.94 – 1.06	0.99
Solventes orgánicos				
Alguna vez	0.88	1.66	0.57 – 4.81	0.35
Años de exposición	1.26	1.03	0.98 – 1.08	0.26
Actividad física				
Alguna vez	1.06	1.52	0.69 – 3.35	0.30
Años de actividad	1.28	1.01	0.99 – 1.04	0.26

8.3.5 Regresión logística múltiple.

Los análisis de regresión logística univariada revelaron como factores de riesgo para desarrollar la EP a las siguientes variables: el tener un familiar con la EP, comorbilidad con diabetes o con depresión o ansiedad, el número de veces que se recibieron golpes en la cabeza, si alguna vez hubo pérdida de la consciencia por golpe en la cabeza y número de veces que hubo pérdida de la consciencia por golpes en la cabeza. Por otro lado, el beber agua de pozo alguna vez resultó como factor de protección para desarrollar la EP (Tabla 20).

Tabla 20. Resumen de los factores de riesgo o de protección para la enfermedad de Parkinson resultantes del análisis de regresión logística univariada.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Familiar con Parkinson	10.60	6.84	2.15 – 21.75	0.001 ***
Diabetes	3.83	2.38	1.00 – 5.69	0.05 *
Depresión/ansiedad	4.23	4.57	1.07 – 19.41	0.04 *
Número de veces golpe en la cabeza	9.48	1.99	1.28 – 3.08	0.002**
Inconsciencia por golpe en la cabeza	5.27	3.42	1.20 – 9.75	0.022 *
Número de veces inconsciencia por golpes en la cabeza	4.24	2.57	1.05 – 6.32	0.039 *
Beber agua de pozo	4.79	0.46	0.23 – 0.92	0.03 *

En los análisis de regresión logística múltiple condicional se creó un modelo (tabla 21) que incluyó a las variables: familiar con la EP (RM = 6.82) y el número de veces golpes en la cabeza (RM = 2.08). No se incluyeron en el modelo a las variables: diabetes ($p = 0.078$), depresión o ansiedad ($p = 0.053$), pérdida de la consciencia por golpe en la cabeza ($p = 0.263$), el número de veces que perdieron la consciencia por golpe en la cabeza ($p = 0.356$) y el haber consumido agua de pozo ($p = 0.051$).

Tabla 21. Modelo de regresión logística múltiple de la asociación de los factores de riesgo con la presencia de la enfermedad de Parkinson.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Familiar con Parkinson	10.86	6.82	2.18 – 21.37	0.001 ***
Número de veces golpe en la cabeza	10.18	2.08	1.33 – 3.27	0.001***

Como se mencionó en los antecedentes, muchos estudios han demostrado que el tener un historial de haber fumado tabaco o haber consumido café se asocia con un riesgo menor de desarrollar la EP. Aunque en el presente estudio ninguna de esas dos variables se asoció con el riesgo de la EP, se hicieron dos modelos de regresión logística múltiple con las variables que se asociaron con un riesgo mayor de la EP pero ajustando por haber fumado tabaco (Tabla 22) y haber consumido café (Tabla 23). En ambos modelos, el tener un familiar con la EP y el número de veces golpe en la cabeza se mantuvieron como factores de riesgo e incluso aumentaron sus razones de momios y sus intervalos de confianza.

Tabla 22. Modelo de regresión logística múltiple de los factores que se asocian con un riesgo mayor de la enfermedad de Parkinson ajustados por haber fumado tabaco.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Familiar con Parkinson	11.03	7.84	2.33 – 26.43	0.001 ***
Número de veces golpe en la cabeza	10.24	2.15	1.35 – 3.44	0.001***

Tabla 23. Modelo de regresión logística múltiple de los factores que se asocian con un riesgo mayor de la enfermedad de Parkinson ajustados por consumo de café.

Variable	Wald	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Familiar con Parkinson	11.78	8.34	2.48 – 28.02	0.001 ***
Número de veces golpe en la cabeza	9.99	2.12	1.33 – 3.37	0.002**

En la tabla 24, se muestra un resumen de las razones de momios y los intervalos de confianza, crudos y ajustados, de las variables que resultaron como factores de riesgo o de protección en los análisis de regresión logística univariada (ordenados del valor mayor de RM al menor) y de los análisis de regresión múltiple.

Tabla 24. Razón de momios crudos (RMC) y ajustados (RMA) de la asociación de los factores de riesgo y de protección con la presencia de la enfermedad de Parkinson.

Variable	RMC	IC (95%)	RMA Tabaco	IC (95%) Tabaco	RMA Café	IC (95%) Café
Análisis univariado						
Familiar con Parkinson	6.84	2.15–21.75				
Diabetes	2.38	1.00–5.69				
Depresión/ansiedad	4.57	1.07–19.41				
Número de veces golpe en la cabeza	1.99	1.28–3.08				
Inconsciencia por golpe en la cabeza	3.42	1.20–9.75				
Número de veces inconsciencia por golpes en la cabeza	2.57	1.05–6.32				
Beber agua de pozo	0.46	0.23–0.92				
Análisis múltiple						
Familiar con Parkinson	6.82	2.18 – 21.37	7.84	2.33–26.43	8.34	2.48–28.02
Número de veces golpe en la cabeza	2.08	1.33 – 3.27	2.15	1.35–3.44	2.12	1.33–3.37

8.3.6 Factores de riesgo o de protección asociados con la severidad de la enfermedad de Parkinson

Se realizaron análisis de *Ji* cuadrada para determinar si los posibles factores de riesgo o de protección se asocian con la severidad de la EP en el grupo de los casos. Para ello se utilizaron las variables dicotómicas que fueron medidas como presencia-ausencia (sí-no), junto con la Escala de Hoehn y Yahr reclasificada.

En la tabla 25, se observa que solamente hay una asociación entre el grado de severidad de la EP con el consumo total de AINEs ($\chi^2 = 6.42, p = 0.04$). No se encontró asociación con ninguna variable de los antecedentes familiares de la EP y otras enfermedades neurológicas; tampoco con las variables clínico-patológicas o clínicas, ni con los otros medicamentos consumidos; aunque la variable anestesia general tuvo un valor *p* de 0.06, que es cercano al nivel de significación establecido.

Tabla 25. Asociación de la severidad de la enfermedad de Parkinson con los antecedentes familiares de esta o de otras enfermedades neurológicas, los factores clínico-patológicos o clínicos, el consumo de medicamentos o las sesiones de anestesia general, en los casos.

Variable	<i>Ji</i> cuadrada	<i>p</i>
Antecedentes familiares de la EP y otras enfermedades neurológicas		
Familiar con Parkinson	2.74	0.25
Familiar con temblor esencial	0.40	0.82
Familiar con depresión o ansiedad	0.76	0.68
Familiar con otra enfermedad neurológica	0.10	0.95
Clinicos-patológicos		
Cualquier comorbilidad	1.57	0.46
Enfermedad cardiovascular	0.61	0.74
Diabetes	2.07	0.36
Hiperlipidemia	2.13	0.34
Hipertensión arterial	1.49	0.47
Depresión/ansiedad	1.83	0.40
Clínicos		
Golpe en la cabeza	1.21	0.55
Inconsciencia por golpe en la cabeza	3.73	0.16
Consumo de medicamentos		
Cinarizina	3.88	0.14
Beta Bloqueadores	0.05	0.98

Inhibidores ECA	5.28	0.07
Antagonista AG-II	2.89	0.24
Bloqueadores de canales de Ca ²⁺	2.53	0.28
AINEs (total)	6.42	0.04*
AINEs (≥ 2 clases)	1.82	0.40
AINEs (solo Diclofenaco)	5.05	0.09
Benzodiazepina	2.58	0.28
Metformina	0.51	0.78
Estatina	0.76	0.69
Anestesia general	5.63	0.06

ECA = Enzima conversora de angiotensina; AG-II = Angiotensina II.

En la tabla 26, se muestra la tabla de contingencia de la gravedad de la EP con el consumo total de AINEs y se observa que a un mayor consumo total de AINEs aumenta la frecuencia de los síntomas de mayor gravedad de la EP.

Tabla 26. Severidad de la enfermedad de Parkinson cruzado con el consumo total de AINEs en los casos.

		Escala de Hoehn y Yahr reclasificada			Total
		Pocas manifestaciones clínicas	Enfermedad instalada	Grave	
Consumo AINEs (total)	Sí	2	17	10	29
	No	6	6	10	22
Total		8	23	20	51

Asimismo, no se encontró asociación entre el grado de severidad de la EP con el consumo voluntario de diversas sustancias químicas, la exposición a sustancias tóxicas y la actividad física realizada (Tabla 27).

Tabla 27. Asociación de la severidad de la enfermedad de Parkinson con el consumo voluntario de sustancias, la exposición a sustancias tóxicas y la realización de actividad física en los casos.

Variable	Ji cuadrada	p
Consumo de sustancias		
Beber Agua de pozo	1.04	0.60
Fumar tabaco	0.49	0.78
Beber café	1.76	0.41
Beber alcohol	2.83	0.24
Consumo de drogas	1.58	0.45
Exposición a sustancias tóxicas		
Mordedura o picadura de animal ponzoñoso	1.04	0.59
Plaguicidas total	2.73	0.26
Insecticidas total	2.21	0.33
Insecticidas piretroides	0.84	0.66
Herbicidas	0.42	0.81
Solventes orgánicos	3.87	0.15
Actividad física	1.05	0.59

9. DISCUSIÓN

9.1 Alcances del estudio

Los estudios epidemiológicos que fueron analizados en los antecedentes y otros que no fueron citados, refuerzan la hipótesis de que la EP es un trastorno neurodegenerativo de origen multifactorial, que resulta de una compleja interacción entre las características genéticas de los individuos, las patologías degenerativas crónicas que padecen, diversos hábitos y múltiples factores ambientales, los cuales pueden aumentar o reducir el riesgo de padecer esta enfermedad. Una búsqueda bibliográfica en PubMed reveló que en México aún no se han realizado estudios acerca de los factores de riesgo o de protección asociados a la enfermedad de Parkinson, por lo que existe una carencia de información en nuestro país sobre este tema. Los resultados que se presentan en esta tesis constituyen la fase inicial del primer estudio epidemiológico de los factores de riesgo y protección de la EP que se realiza en México y cuya importancia radica en que proporciona información de cuáles factores podrían estar vinculados con un riesgo mayor o menor para desarrollar esta enfermedad en individuos radicados en el estado de Yucatán, cuyos habitantes tienen una carga genética inherente, estilos de vida propios y un entorno ambiental particular. El objetivo final es que esta información sirva de guía para proponer las medidas necesarias para prevenir el

desarrollo de esta patología. Adicionalmente los datos obtenidos en esta investigación pueden servir como fundamento para futuras investigaciones sobre la EP.

9.2 Variables sociodemográficas

En la literatura mundial, varios estudios han reportado una prevalencia mayor de la EP en los hombres que en las mujeres, mientras que en otros estudios no se han encontrado diferencias de género²⁶ (Tabla 28). En los casos de este estudio, la razón de hombres (n = 35) y mujeres (n = 16) fue de 2.19, la cual fue superior a lo reportado en la mayoría de los estudios que se muestran en la tabla 28, con excepción del estudio de Sanyal et al.²⁹, cuya proporción fue de 4 hombres por cada mujer.

Tabla 28. Comparación de la razón de hombres / mujeres en pacientes con la enfermedad de Parkinson de diversos estudios.

Referencia	Hombres (n) / Mujeres (n)	Razón H / M	País	Tipo de estudio
Elbaz et al., 1999.	79 / 96	0.82	Francia, Italia, Holanda y España	Casos y controles
Zorzon et al., 2002.	62 / 74	0.84	Italia	Casos y controles
Giroud-Benítez, et al., 2001.	32 / 36	0.89	Cuba	Casos y controles
Cruz Alcalá et al., 2002.	12 / 13	0.92	México	Descriptivo (prevalencia)
Rodríguez-Violante et al., 2011.	119 / 93	1.28	México	Descriptivo
Cervantes-Arriaga, et al., 2013.	607 / 476	1.28	México	Descriptivo
McCann et al., 1998.	131 / 93	1.41	Australia	Casos y controles
Nicoletti et al., 2017.	292 / 200	1.46	Italia	Casos y controles
Taylor et al., 1999.	88 / 52	1.69	EE. UU.	Casos y controles
De Michele, et al., 1996.	77 / 39	1.97	Italia	Casos y controles
Sanyal et al., 2010.	140 / 35	4.0	India	Casos y controles
Gurubel-Maldonado et al., 2017.	35 / 16	2.19	México	Casos y controles

La diferencia en la razón de hombres y mujeres de este estudio comparada con la de los tres estudios realizados en México que se muestran en la tabla 28, puede deberse a que éstos utilizaron una metodología distinta para buscar sus casos, ya que los tres fueron realizados con el propósito de conocer sus características sociodemográficas y clínicas, en contraste con el presente estudio que tuvo un diseño de casos y controles para encontrar asociaciones con factores de riesgo o de protección. Aunque Cruz-Alcalá et al.¹⁰ estudiaron pacientes de la población general, su muestra fue aleatoria y no de conveniencia como en este estudio. Por otra parte, los estudios de Rodríguez-Violante¹⁰¹ y de Cervantes-Arriaga⁹ fueron realizados en pacientes atendidos en hospitales de segundo y tercer nivel de atención en las ciudades de México, Guadalajara y Monterrey.

Un meta-análisis que investigó las diferencias de la incidencia de la EP entre hombres y mujeres, encontró que en los hombres el riesgo relativo fue 1.5 veces mayor que en las mujeres¹⁰². Los autores concluyeron que entre las posibles razones para que los hombres tuviesen mayor riesgo de padecer la EP se encuentran: una mayor frecuencia de la exposición a tóxicos y traumas craneoencefálicos por el tipo de ocupación, la falta de neuroprotección por los estrógenos, la disfunción mitocondrial y la herencia ligada al cromosoma X¹⁰².

Por otra parte, la edad promedio del diagnóstico de la EP para los casos de este estudio fue de 57.6 años, la cual es similar a la reportada en 4 estudios (Tabla 29); dos de ellos en pacientes mexicanos (Cervantes-Arriaga et al.⁹ y Rodríguez-Violante et al.¹⁰¹), uno en Estados Unidos de Norteamérica (Taylor et al.¹⁰³) y uno en Italia (Nicoletti et al.¹⁰⁴). En el estudio de Zorzon et al.²⁸ se reportaron edades ligeramente mayores que las de este estudio (Tabla 29).

Tabla 29. Comparación de la edad de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en pacientes de diversos estudios.

Referencia	Media en años \pm DE	País
Rodríguez-Violante et al., 2011	56.9 \pm 11.8	México
Taylor et al., 1999.	57.7 \pm 10.6	EE. UU.
Cervantes-Arriaga, et al., 2013	59.0 \pm 13.0	México
Nicoletti et al., 2017	59.4 \pm 10.9	Italia
Zorzon et al., 2002	62.3 \pm 11.4	Italia
Gurubel-Maldonado et al., 2017.	57.6 \pm 12.5	México

En cuanto a la edad de inicio de la EP, en el 17.6 % de los pacientes comenzó antes de los 45 años (inicio joven) y en el 82.4 % la enfermedad empezó a los 45 o más años de edad. En el estudio de De Michelle et al.¹⁰⁵, aunque las etapas de inicio se categorizaron de manera diferente, se reportaron cifras similares: el 23% tuvo un inicio temprano (< 50 años) y el 77 % tuvo inicio tardío (\geq 50 años).

En el presente trabajo, la duración de la EP manifestada por los casos tuvo un promedio de 8.1 años, la cual es ligeramente mayor a lo reportado en tres estudios (Tabla 30), uno de ellos en pacientes mexicanos (Rodríguez-Violante et al.¹⁰¹).

Tabla 30. Comparación de la duración de la enfermedad de Parkinson en pacientes de diversos estudios.

Referencia	Media en años \pm DE	País
Rodríguez-Violante et al., 2011.	6.6 + 5.2	México
Nicoletti et al., 2017.	6.7 \pm 5.3	Italia
Zorzon et al., 2002.	7.0 \pm 6.0	Italia
Gurubel-Maldonado et al., 2017.	8.1 \pm 6.5	México

En lo que respecta a la escolaridad, el 29.0 % de los sujetos concluyeron la primaria y el 31.4 % cuentan con al menos el grado universitario. Estas últimas cifras son similares a las del estudio de Cervantes-Arriaga et al.⁹ quienes reportaron que el 34.0 % de los pacientes mexicanos solo concluyeron la primaria y que el 25.6 % contaba con el grado universitario.

9.3 Factores de riesgo y protección

Dentro de los factores investigados en el presente estudio, los análisis univariados mostraron que aquellos que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar la EP son: una historia familiar positiva de la EP, antecedente de padecer diabetes, historia de depresión o ansiedad, el número de veces que los individuos recibieron golpes en la cabeza, la pérdida de la consciencia por golpe en la cabeza y el número de veces que hubo pérdida de la consciencia por golpes en la cabeza. El haber consumido agua de pozo resulto un factor de protección para desarrollar la EP. En los análisis multivariados, únicamente se mantuvieron con un riesgo mayor de desarrollar la EP, una historia familiar positiva de la EP y el número de veces que se recibieron golpes en la cabeza. Adicionalmente, el análisis de *Ji* cuadrada reveló que hay una asociación significativa entre el grado de severidad de la EP con el haber consumido alguna vez AINEs.

Muchos de los factores que se exploraron en la presente investigación no tuvieron una asociación significativa con el riesgo de padecer la EP. En las siguientes secciones únicamente se hará un análisis de los factores que se asociaron significativamente con un mayor o menor riesgo comparándolo con lo reportado en estudios de casos y controles publicados en revistas científicas periódicas.

9.3.1 Antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson.

En los análisis univariados, el tener algún familiar consanguíneo de primer o segundo grado con la EP se asoció con un riesgo 6.84 veces mayor de padecer la EP, lo cual fue aproximadamente el doble del riesgo reportado en otros tres estudios (Elbaz et al.³⁴, McCann et al.⁶⁰ y Nicoletti et al.¹⁰⁴) pero cinco veces menor que el riesgo del estudio de Zorzon et al.²⁸ (Tabla 31).

Tabla 31. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson (FP) en estudios de casos y controles (Análisis univariados).

Referencia	Casos, FP (%) / n	Controles, FP (%) / n	RM	IC (95%)	p
Elbaz et al., 1999. ^U	18 (10.3) / 175	17 (3.5) / 481	3.20	1.6 – 6.6	<0.001***
McCann et al., 1998. ^U	42 (18.8) / 224	20 (6.5) / 310	3.40	$\chi^2 = 18.1$	<0.001***
Nicoletti et al., 2017. ^U	109 (22.1) / 492	35 (7.6) / 459	3.50	2.3 – 5.2	<0.001***
Zorzón et al., 2002. ^U	38 (27.9) / 136	3 (1.1) / 272	34.80	10.5 – 115.2	<0.001***
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	12 (23.5) / 51	5 (4.9) / 102	6.84	2.2 – 21.8	<0.001***

U = Univariado

En los análisis multivariados, el tener algún familiar con la EP se mantuvo como factor de riesgo para desarrollar la EP con una RM de 6.82, lo cual es aproximadamente tres y seis veces menor comparado con los análisis multivariados de los estudios de Sanyal et al.²⁹ y Zorzón et al.²⁸, respectivamente (Tabla 32).

Tabla 32. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad de Parkinson (FP) en estudios de casos y controles (Análisis multivariados).

Referencia	Casos, FP (%) / n	Controles, FP (%) / n	RM	IC (95%)	p
Sanyal et al., 2010. ^M	19 (10.9) / 175	1 (0.3) / 350	21.40	6.4 – 70.1	<0.01**
Zorzón et al., 2002. ^M	38 (27.9) / 136	3 (1.1) / 272	41.70	12.2 – 142.5	<0.001***
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^M	12 (23.5) / 51	5 (4.9) / 102	6.82	2.2 – 21.4	<0.001***

M = Multivariado

En el meta-análisis de Noyce et al.³² se encontró que el tener algún familiar en primer grado o cualquier otro familiar con la EP proporciona 3.2 veces más riesgo de desarrollar la EP, el cual es aproximadamente la mitad del riesgo comparado con el presente estudio

9.3.2 Factores clínico-patológicos

En el presente estudio se encontró un riesgo 2.38 veces mayor de desarrollar la EP cuando los participantes tenían antecedentes de diabetes, lo cual es mayor al estudio de

Schernhammer et al.¹⁰⁵ quienes encontraron un riesgo 1.33 mayor de la EP y es contradictorio con el estudio de Powers et al.¹⁰⁶, quienes reportaron que la diabetes es un factor de protección (Tabla 33).

Tabla 33. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de diabetes mellitus (DM) en estudios de casos y controles.

Referencia	Casos, DM (%) / n	Controles, DM (%) / n	RM	IC (95%)	p
Powers et al., 2006. ^U	26 (7.4) / 352	61 (12.6) / 484	0.52	0.62 – 1.01	≤ 0.05*
Schernhammer et al., 2011. ^U	126 (6.5) / 1931	482 (5.0) / 9651	1.33	1.09 – 1.63	≤ 0.05*
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	13 (25.5) / 51	13 (12.7) / 102	2.38	1.00 – 5.69	≤ 0.05*

U = Univariado

Tener antecedentes familiares y personales de depresión aumenta el riesgo de la EP. Los síntomas depresivos están presentes en el 35 % de los pacientes con EP¹⁰⁷, lo cual puede ser indicio de una alteración dopaminérgica, independiente de factores genéticos, y que resulta posteriormente en la EP¹⁰⁸.

En este estudio, acerca de los antecedentes familiares de depresión, en contra de lo esperado, el porcentaje fue mayor en los controles que en los casos, aunque en los análisis univariados esta variable no resultó ser un factor de riesgo; sin embargo, se encontró que el tener una historia previa de depresión o ansiedad se asocia con un riesgo 4.6 veces mayor de desarrollar la EP, lo cual es mayor a lo reportado en los estudios de Sanyal et al.²⁹ y Taylor et al.¹⁰³ quienes encontraron un riesgo dos y tres veces mayor de la EP (Tabla 34).

Tabla 34. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay historia previa de depresión y ansiedad (DyA) en estudios de casos y controles.

Referencia	Casos, DyA (%) / n	Controles, DyA (%) / n	RM	IC (95%)	p
Sanyal et al., 2010. ^M	67 (38.3) / 175	56 (16.0) / (350)	1.98	1.18 – 5.29	≤ 0.05*
Taylor et al., 1999. ^M	29 (20.7) / 140	16 (10.9) / 147	3.01	1.32 – 6.88	0.009**
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	6 (11.8) / 51	3 (2.9) / 102	4.6	1.07 – 19.41	0.04*

U = Univariado M = Multivariado

Por otra parte, en el meta-análisis de Noyce et al.³² se encontró que una historia de trastorno del estado de ánimo se asocia con un riesgo 1.86 veces mayor de desarrollar la EP, el cual es aproximadamente la mitad del riesgo comparado con este estudio.

9.3.3 Factores clínicos

Haber recibido alguna vez algún golpe en la cabeza no se relacionó con un riesgo mayor de la EP, aunque el valor de la probabilidad estuvo cerca del límite establecido ($p = 0.067$). Estos resultados son muy similares al estudio de De Michele et al.¹⁰⁹, donde no hubo asociación significativa entre los golpes en la cabeza y el riesgo de la EP, aunque el valor de probabilidad también estuvo cercano al límite ($p = 0.058$) y cuya RM de 2.33 fue cercana a la RM de 1.89 que se encontró en este estudio (Tabla 35). Por otra parte, los estudios de Gao et al.³⁸, Nicoletti et al.¹⁰⁴ y Taylor et al.¹⁰³, si encontraron que el trauma cefálico se asoció con un riesgo una y media, dos y seis veces mayor de desarrollar la EP, respectivamente; mientras que el estudio de McCann et al.⁶⁰ no encontró asociación entre el trauma craneoencefálico y la EP (tabla 35).

Tabla 35. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de golpes en la cabeza (GC) en estudios de casos y controles.

Referencia	Casos, GC (%) / n	Controles, GC (%) / n	RM	IC (95%)	p
McCann et al., 1998. ^U	-	-	1.10	0.70 – 1.90	0.8
Gao et al., 2015. ^M	-	-	1.59	1.18 – 2.13	0.04*
Nicoletti et al., 2017. ^M	106 (21.5) / 492	62 (13.5) / 459	1.75	1.24 – 2.47	<0.001***
De Michele, et al., 1996. ^U	13 (11.2) / 116	14 (6.0) / 232	2.33	1.28 – 3.69	0.058
Taylor et al., 1999. ^M	35 (25.0) / 140	11 (7.5) / 147	6.23	2.58 – 15.07	<0.001***
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	28 (54.9) / 51	40 (39.2) / 102	1.89	0.96 – 3.70	0.067

U = Univariado M = Multivariado

En los análisis univariado y multivariado se encontró un riesgo dos veces mayor de desarrollar la EP asociado al número de veces que se recibieron golpes en la cabeza (una o más veces), lo cual concuerda con dos estudios similares con análisis multivariados: Goldman et al.⁴², encontraron que los individuos que habían recibido dos golpes en la

cabeza tuvieron cuatro veces mayor riesgo de desarrollar la EP, lo cual fue el doble comparado con la presente investigación, mientras que Gao et al.³⁸ encontraron riesgos similares al del presente estudio con una razón de momios de 1.40 cuando los sujetos habían recibido un golpe en la cabeza y una RM de 2.33 cuando habían recibido dos o más golpes en la cabeza (Tabla 36).

Tabla 36. Comparación de razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson por el número de golpes en la cabeza en la cabeza en estudios de casos y controles.

Referencia	RM	IC (95%)	<i>p</i>
Goldman et al., 2006 (1 golpe). ^M	2.80	1.01 – 7.08	0.048*
Goldman et al., 2006 (2 golpes). ^M	4.00	0.45 – 36.0	0.21
Gao et al., 2015 (1 golpe). ^M	1.40	1.00 – 1.94	≤ 0.05*
Gao et al., 2015 (2 o más golpes). ^M	2.33	1.25 – 4.35	≤ 0.05*
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	1.99	1.28 – 3.08	0.002*
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^M	2.08	1.33 – 3.27	<0.001***

U = Univariado M = Multivariado

Adicionalmente, en esta investigación se controló el sesgo de causalidad inversa analizando los traumas cefálicos durante los 10 o más años previos al diagnóstico de la EP y se encontró que el número de veces que se recibieron golpes en la cabeza se asoció con un riesgo 1.91 veces mayor de la EP. Lo anterior descarta la posibilidad de que el mayor riesgo de la EP por el número de golpes en la cabeza se haya debido al sesgo de causalidad inversa.

En el meta-análisis de Noyce et al.³² se encontró que una historia de golpes en la cabeza se asoció con un riesgo 1.58 veces mayor de desarrollar la EP, el cual es un poco menor comparado con el actual estudio.

Los golpes en la cabeza en los que hubo pérdida de la consciencia se asociaron con un riesgo 3.42 veces mayor de desarrollar la EP. Este resultado es similar al estudio de Goldman et al.⁴², quienes encontraron un riesgo tres veces mayor de la EP y es el doble del riesgo encontrado en el estudio de Zorzon et al.²⁸ (Tabla 37). Por otra parte, los estudios de Nicoletti et al.¹⁰⁴ y Taylor et al.¹⁰³, no encontraron un riesgo significativo de la EP por la pérdida de consciencia debida a golpes en la cabeza (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson cuando hay antecedentes de inconsciencia por golpes (IGC) en la cabeza en estudios de casos y controles.

Referencia	Casos, IGC (%) / n	Controles, IGC (%) / n	RM	IC (95%)	p
Nicoletti et al., 2017. ^M	34 (6.9) / 492	25(5.4) / 459	1.29	0.76 – 2.19	0.3
Taylor et al., 2016. ^M	61 (16.1) / 379	19 (8.3) / 230	1.57	0.89 – 2.80	0.13
Zorzon et al., 2002. ^U	11 (8.1) / 136	12 (4.4) / 272	1.6	0.8 – 2.5	0.05*
Goldman et al., 2006. ^U	20 (21.5) / 93	9 (9.7) / 93	3.0	1.2 – 7.6	0.02*
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	10 (19.6) / 51	7 (6.9) / 102	3.42	1.20 – 9.75	0.022*

U = Univariado M = Multivariado

En el presente estudio se encontró que el número de veces que hubo pérdida de consciencia por golpes en la cabeza un riesgo se asoció con un riesgo 2.57 veces mayor de desarrollar la EP. En la literatura no se encontró algún estudio que haya evaluado este factor.

9.3.4 Exposición a sustancias químicas

El haber consumido alguna vez agua de pozo resultó un factor de protección para desarrollar la EP (RM = 0.46), lo cual concuerda con lo encontrado en los estudios de Wang et al.⁵⁹ y Taylor et al.¹⁰³, quienes también hallaron que el consumo de agua de pozo fue un factor protector de la EP (Tabla 38). Lo anterior contrasta con los estudios de Zorzon et al.²⁸, De Michele et al.¹⁰⁹ y Sanyal et al.²⁹, quienes encontraron que el consumo de agua de pozo se asoció con un riesgo mayor de la EP (Tabla 38). Los resultados de estos últimos estudios son apoyados por el meta-análisis de Noyce et al.³² quienes encontraron que el haber consumido agua de pozo se asocia con un riesgo 1.21 veces mayor de desarrollar la EP.

Tabla 38. Comparación de porcentajes y razones de momios del riesgo de la enfermedad de Parkinson por el consumo de agua de pozo (AP) en estudios de casos y controles.

Referencia	Casos, AP (%) / n	Controles, AP (%) / n	RM	IC (95%)	p
Wang et al., 1993. ^U	-	-	0.59	0.36 – 0.95	≤ 0.05*
Taylor et al., 1999 (años de exposición). ^M	-	-	0.93	0.88 – 0.98	0.003**
Zorzon et al., 2002. ^U	34 / 136	35 / 272	1.5	0.9– 2.3	0.05*
Zorzon et al., 2002. ^M	34 / 136	35 / 272	2.0	1.1 – 3.6	0.031*
De Michele, et al., 1996. ^U	51 (44.0) / 116	68 (29.3) / 232	2.17	1.28 – 3.69	0.004**
Sanyal et al., 2010. ^U	23 (13.1) / 175	10 (2.9) / (350)	4.5	2.1 – 9.99	≤ 0.05*
Gurubel-Maldonado et al., 2017. ^U	21 (41.2) / 51	61 (59.8) / 102	0.46	0.23 – 0.92	0.03*

U = Univariado M = Multivariado

9.4 Limitaciones del estudio

Por su claridad y congruencia, los estudios de casos y controles se han utilizado con éxito para investigar las posibles asociaciones entre diversas variables y el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades multifactoriales, como la EP. Sin embargo, este diseño tiene ciertas limitaciones, entre las que se encuentra el sesgo de recuerdo, que se origina por la dificultad que tienen los participantes para recordar sucesos de su pasado remoto, lo cual ocurre con más frecuencia entre las personas de edad avanzada, a quienes suele afectar con mayor frecuencia la EP. De igual forma, en los estudios de casos y controles puede existir un potencial sesgo metodológico debido a una baja tasa de participación del grupo de controles, quienes por distintas razones deciden no participar. Adicionalmente, otra fuente potencial de sesgo en este tipo de estudio está relacionado con la recolección de los datos en las entrevistas, en donde los entrevistadores al conocer las hipótesis pueden, conscientemente o no, influir en los entrevistados para que proporcionen respuestas concordantes con esas hipótesis.

A pesar de esas limitaciones, en el presente estudio para disminuir el sesgo del recuerdo, a los participantes se les entrevistó en compañía de otro familiar o cuidador responsable (cuando hubo necesidad de hacerlo), éste último participó como un colaborador para contestar las preguntas. Para la selección del grupo de controles y tratando que los dos

grupos hayan tenido un ambiente similar, se incluyeron a algunos controles que fueron vecinos, amigos, conocidos o familiares no consanguíneos y para la recolección de los datos, todas las entrevistas fueron realizadas por el estudiante responsable del estudio, quién aplicó la encuesta de una forma uniforme para todos los participantes.

Este estudio también tiene varias limitaciones. La primera es que los datos fueron obtenidos mediante un autoinforme, por lo que existe la posibilidad de un sesgo debido a que los participantes no quisieran contestar con toda la verdad sobre aspectos de carácter confidencial o delicado y que, por tanto, optaran por dar respuestas negativas o socialmente aceptadas. Además, al utilizar una muestra por conveniencia los resultados no se pueden extrapolar a todos los habitantes del estado de Yucatán, sino solo a los casos afiliados a UMPAC y algunos pacientes de consulta privada. Otro inconveniente fue el tamaño pequeño de la muestra de los casos ($n = 51$), lo que reduce la potencia de los análisis estadísticos. Para compensar lo anterior, se utilizaron dos controles por cada caso, que es lo recomendado por Gail et al.¹¹⁰.

10. CONCLUSIONES

Los hallazgos de esta investigación indican que los habitantes del estado de Yucatán están expuestos a los siguientes factores riesgo para desarrollar la EP: el tener algún familiar con la EP, antecedentes personales de diabetes o depresión o ansiedad, el número de veces golpes en la cabeza, la inconsciencia a causa de ellos y el número de veces que esto ocurrió; mientras que el haber bebido alguna vez agua de pozo resultó un factor protector para esta enfermedad. El haber consumido alguna vez AINEs se asoció significativamente con el grado de severidad de la EP.

Se sugiere ampliar la muestra para determinar si la ausencia de asociación con algunos de los factores estudiados se debió a una baja frecuencia en la muestra estudiada, pero que en varios estudios de la literatura mundial se han reportado consistentemente como de riesgo o protección para la EP. Al aumentar el tamaño de la muestra es posible que se vuelvan significativos algunos factores cuyos valores de p estuvieron cercanos al límite para decidir si había alguna asociación estadísticamente significativa.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cudeiro-Mazaira FJ. Reeducción funcional en la enfermedad de Parkinson: Una introducción a las terapias de apoyo. Madrid, España: Elsevier; 2008. pp. 3, 6-19, 36.
2. Pla-Casamitjana CF, García S, Zárate-Méndez A, Hernández-Salazar M, Sauri-Suárez S, Meza-Dávalos E, et al. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. *Med Int Mex.* 2007; 23: 7-14.
3. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525-35.
4. Martínez-Jurado E, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci.* 2010; 11: 480-6.
5. Pezoa-Jares RE. Manifestaciones psiquiátricas en la enfermedad de Parkinson: a propósito de un caso. *Rev Latinoam Psiquiatría.* 2012; 11: 116-22.
6. DeLong M, Juncos J. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento. En Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S (Editores). *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 17ª ed. México, D. F. McGraw-Hill. 2009. p. 734-41.
7. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinoto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging, *Neurology.* 2000; 55: 1358-63.
8. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology.* 2004; 62: 734-41.

9. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López Ruiz M, Estrada Bellman I, Zuñiga-Ramírez C, Otero-Cerdeira E, et al. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gaceta Med Mex.* 2013; 149: 407-501.
10. Cruz-Alcalá LE, Vázquez-Castellanos JL. Prevalencia de algunas enfermedades neurológicas en la ciudad de Tepatitlán, Jalisco, México. *Rev Mex Neuroci.* 2002; 3: 71-6.
11. López-Balam RA. Perfil clínico epidemiológico de la enfermedad de Parkinson: Centro Médico Nacional “Ignacio García Téllez” del IMSS Yucatán 2002 [Tesis de licenciatura] Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán, 2003. Mérida Yucatán.
12. Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *Oxford Textbook of Medicine*, vol. 3. New York: Oxford University Press Inc; 1996. p. 3998-4022.
13. Micheli F, Nogués M, Asconapé J, Fernández-Pardal M, Biller J. *Tratado de Neurología Clínica*. 1ª edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 502-25.
14. Chouza-Insua M. *Fisioterapia en el paciente parquinsoniano*. Madrid España: Editorial Síntesis; 2009. p. 25.
15. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson’s disease: Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis and assessment. *Am J Manag Care.* 2008; 14 (2 Suppl): S40-8.
16. Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Altered brain metabolism of iron as cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem.* 1994; 63: 793-807.
17. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodríguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson’s disease puzzle. *Nat Med.* 2010; 16: 653-61.
18. Hawkes, CH, Del Tredecì, K, Braak H. Parkinson’s disease: A dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33: 599–614.

19. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide S, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997; 276: 2045-7.
20. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday DM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis*. 2017; 3, 17013: 1-21. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201713>
21. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004; 44: 595-600.
22. Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology*. 1996; 47: 160-6.
23. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004; 304: 1158-60.
24. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet*. 1998; 18: 262-65.
25. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*. 1998; 395: 451-2.
26. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26(Suppl. 1): S1-58.
27. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 1999; 281: 341-6.
28. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factor in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105: 77-82.

29. Sanyal J, Chakraborty DP, Sarkar B, Banerjee TK, Mukherjee SC, Ray BC, et al. Environmental and familial risk factors of Parkinson's disease: a case control study. *Can J Neuro Sci.* 2010; 37: 637-42.
30. Behari M, Srivastava AK, Das RR, Pandey RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 49-55.
31. Giroud-Benítez, JL, Collado-Meza F, Orta A, Paz-Sendín L. Factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson idiopática. Estudio de casos y controles en un área urbana de Ciudad Habana, Cuba. *Rev Mex Neuroci.* 2001; 2: 293-7.
32. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2012; 72: 893-901.
33. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaró B, Coté L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology.* 1996; 47: 155-60.
34. Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, Breteler MM, Manubens-Bertran JM, Lopez-Pousa S, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EURO-PARKINSON Study Group. *Neurology.* 1999; 52: 1876-82.
35. Payami H, Zareparsí S, James D, Nutt J. Familial aggregation of Parkinson disease: a comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol.* 2002; 59: 848-50.
36. Stern MB. Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1991; 6: 95-7.
37. Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A, et al. Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95 (Suppl. 3): 238-44.

38. Gao J, Liu R, Zhao E, Huang X, Nalls MA, Singleton AB, et al. Head injury, potential interaction with genes, and risk for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21: 292-6.
39. Taylor KM, Saint-Hilaire MH, Sudarsky L, Simon DK, Hersh B, Sparrow D, et al. Head injury at early ages is associated with risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 23: 57-61.
40. Kenborg L, Rugbjerg K, Lee PC, Ravnskjaer L, Christensen J, Ritz B, et al. Head injury and risk for Parkinson disease: results from a Danish case-control study. *Neurology.* 2015; 84: 1098-103.
41. Goldman SM, Kamel F., Ross GW, Jewell SA., Bhudhikanok GS, Umbach D, et al. Head injury, α -synuclein Rep 1, and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2012; 71: 40-8.
42. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol.* 2006 ; 60: 65-72.
43. Spangenberg S, Hannerz H, Tuchsén F, Mikkelsen KL. A nationwide population study of severe head injury and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15: 12-4.
44. Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard JL, Chen PC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 377-381.
45. Mikake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010; 293: 82-86.
46. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008; 70: 1972-9.
47. Ritz B, Manthripragada AD, Quian L, Schernhammer E, Wermuth L, Olsen J, et al. Statin use and Parkinson's disease in Denmark. *Mov Disord.* 2010; 25: 1210-6.

48. Gao X, Simon KC, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of statin use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2012; 69: 380-4.
49. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM, et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2015; 30: 552-9.
50. Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2014; 9: e85781
51. Yang YM, Hsieh TF, Li CI, Liu CS, Lin WY, Chiang JH, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine* 2017; 96: e5921.
52. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2008; 3: 2003-5.
53. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2007; 30: 842-7.
54. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperine-analog synthesis. *Science.* 1983; 219: 979-80.
55. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2006;13: E881.
56. Elbaz A, Clavel J, Rathous PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009; 66: 494-504.
57. Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006; 60: 197-203.

58. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1912-8.
59. 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; 12: 209-18.
60. McCann SJ, LeCouteur DG, Green AC, Brayne C, Johnson AG, Chan D, et al. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology.* 1998; 17: 310-7.
61. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL Jr, Mandel JS. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11: e0151841.
62. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology.* 2005; 64: 2001:2021-8.
63. Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, Saint-Hilaire MH, Sudarsky L, Simon DK, et al. Association of cumulative Lead exposure with Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1609-13.
64. Ngim CH, Devathasan G. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. *Neuroepidemiology.* 1989; 8: 128-41.
65. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology.* 1996; 46: 1275-84.
66. 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: 69-75.

67. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015; 61: 510-6.
68. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajaz R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord.* 2004; 19: 614-21.
69. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64: 990-7.
70. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgin DS, Samii A, et al. Combined effects of smoking, coffee and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord.* 2008; 23: 88-95.
71. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2014; 14: 430-9.
72. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort men and women. *Mov Disord.* 2012; 27:1276-82.
73. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, et al. Caffeine intake, smoking and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 1200-7.
74. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord.* 199; 14: 28-37.
75. Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa D, et al. A case-control study on cigarette, alcohol and coffee consumption preceding Parkinson's disease. *Neuroepidemiology.* 2003; 22: 297-304.

76. Fukushima W, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC Neurol.* 2010; 10: 111
77. Palacios N, Gao X, O'Reilly E, Schwarzschild M, McCullough ML, Mayo T, et al. Alcohol and risk of Parkinson disease in a large prospective cohort of men and woman. *Mov Disord.* 2012; 27: 980-7.
78. Paillard T, Rolland Y, de Suoto Barreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. A narrative review. *J Clin Neurol* 2015; 11: 212-9.
79. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 664-9.
80. Tacker EL, Chen H, Patel AV, Mc Cullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 69-74.
81. Xu Q, Park Y, Huang X., Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75: 341-8.
82. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004; 19: 1020-8.
83. Grupo de estudio de trastornos del movimiento de la SEN. Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr. [Internet]. [Citado 27 octubre 2016]. Disponible en:
<http://getm.sen.es/escalas-de-valoracion/clasificacion-por-estadios-de-hoehn-y-yahr/>
84. Castro Toro A, Buriticá OF. Enfermedad de Parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30: 300-6.
85. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Suiza: OMS; [Citado 25 de noviembre 2015]. Temas de salud. Envejecimiento. Disponible en:

<http://www.who.int/topics/ageing/es>

86. INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [Internet]. México: INEGI; [Citado 6 mayo 2015]. Perfil sociodemográfico de adultos mayores [aprox. 2 pantallas]. Disponible en:

<http://www3.inegi.org.mx/sistemas/biblioteca/ficha.aspx?upc=702825056643>

87. Erosa-Rivero H. Estudio comparativo de la potencia y eficacia de antagonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos M1, M2, M3 y M4 para inhibir la catalepsia inducida con haloperidol en ratas (modelo farmacológico de la enfermedad de Parkinson). Tesis de licenciatura. Facultad de Química. Universidad Autónoma de Yucatán, 2013. Mérida, Yucatán.

88. García S, López-Hernández LB, Suárez-Cuenca JA, Solano-Rojas M, Gallegos-Arreola MP, Gama Moreno O, et al. Low prevalence of most frequent pathogenic variants of six PARK genes in sporadic Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 2014; 52: 22-9.

89. León-Verastegui AG. Enfermedad de Parkinson por exposición ocupacional a paraquat. . *Revista Médica Del IMSS* [Internet]. 2012 [citado 14 diciembre 2015]; 50: 665-672. Disponible en:

https://www.publiceye.ch/fileadmin/files/documents/Syngenta/Paraquat/PE_Paraquat_2-17_def.pdf

90. Pacheco-Ávila J, Cabrera-Sansores A, Pérez-Ceballos R. Diagnóstico de la calidad del agua subterránea en los sistemas municipales de abastecimiento en el Estado de Yucatán, México. *Revista de ingeniería de la UADY* [Internet]. 2004 [citado 22 junio 2016]; 8: 165-79. Disponible en:

<http://www.revista.ingenieria.uady.mx/volumen8/diagnostico.pdf>

91. Loroño-Pino MA, Chan-Dzul YN, Zapata-Gil R, Carrillo-Solís C, Uitz-Mena A, García Rejón JE, et al. Household use of insecticide consumer products in a dengue-endemic area in México. *Trop Med Int Health.* 2014; 19: 1267-75.

92. RAE: Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. [Internet]. España: RAE; [octubre 2014; Citado el 31 de mayo de 2016]. Definición [aprox. 3 pantallas]. Disponible en <http://dle.rae.es/?w=diccionario>
93. Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. Médica Panamericana. 2011.
94. EcuRed. Conocimiento con todos y para todos. [Internet]. Cuba: EcuRed; [Citado 11 diciembre 2015]. Metales pesados. Disponible en:
http://www.ecured.cu/Metales_pesados
95. Chouza-Insua M. Fisioterapia en el paciente parkinsoniano. Madrid España: Editorial Síntesis; 2009: 86.
96. Aguayo Canela M, Lora Monge E. Cómo hacer una regresión logística binaria “paso a paso” (II): análisis multivariante. . [Internet]. España: Dot núm 0702013; [Citado 4 diciembre 2017]. Disponible en:
http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion_logistica_2r.pdf
97. Blackwell Science Ltd Journal of Clinical Nursing, 2001; 10: 767-74. [Internet] [Citado 8 diciembre 2017]. WaldTest – Blackwell Publishing. Disponible en:
http://www.blackwellpublishing.com/specialarticles/jcn_10_774.pdf
98. Cano de la Cuerda R, Macías Jiménez AI, Crespo Sánchez V, Morales Cabezas M. Escalas de valoración y tratamiento fisioterapéutico en la enfermedad de Parkinson. Fisioterapia. 2004; 26: 201-10.
99. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán. Comité de ética en investigación. [Internet]. México: INCMNSZ; [Citado 31 octubre 2017]. Informe Belmont. Disponible en:
http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/informe_belmont.html

100. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. México: Presidencia de la república; [citado 23 agosto 2017]. Artículo 17. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
101. Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Valencia-Ramos C, Cervantes Arriaga A. Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia de México. Arch Neurocién. 2001; 16: 64-8
102. Wooten G, Currie L, Bovbjerg L, Lee J, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 637-9.
103. Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, et al. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-Based case control study. Am J Med Genet. 1999; 88: 742-9.
104. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, et al. Head trauma and Parkinson's disease: results from an Italian case-control study. Neurol Sci. 2017; 10.1007/s10072-017-3076-5.
105. Schernhammer E, Hansen J, Ruggjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. Diabetes Care. 2011; 34: 1102-8.
106. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth Jr WT, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. Parkinsonism Relat Disord. 2008; 12: 185-9.
107. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008; 23: 183-9.
108. Dissanayaka NN, Silburn PA, O'Sullivan JD, Mellick JD. Serotonin and dopamine transporter genes do not influence depression in Parkinson's disease. Mov Disord; 2009; 24: 111-5.

109. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord.* 1996; 11: 17-23.
110. Gail M, Williams R, Byar DP, Brown C. How many controls? *J Chronic Dis.* 1976; 29: 723-31.

ANEXO 1

ENCUESTA: FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN CLÍNICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN YUCATÁN

Encuestador: _____

Fecha: _____ Hora de inicio _____ Hora final: _____

A continuación se le plantea una serie de preguntas sobre datos clínicos y ambientales. Solicitamos su colaboración para responderlos con veracidad. Los datos proporcionados serán manejados de forma confidencial.

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

1. Nombre completo: _____
2. Sexo: Masculino Femenino
3. ¿Cuál es su edad? _____ años
4. Escolaridad: Ninguna Primaria Secundaria Preparatoria
5. Licenciatura Especialidad Maestría Doctorado
6. Estado civil: Soltero Casado Unión Libre Divorciado Viudo
7. Lugar de nacimiento: _____
8. ¿Cuál es su situación laboral actual? Retirado/Jubilado Trabajador
 Desempleado Incapacitado para trabajar
9. ¿Qué edad tenía su madre cuando usted nació? _____ años
10. ¿Tiene usted la enfermedad de Parkinson? SÍ NO
En caso de respuesta afirmativa conteste las preguntas 11, 12 y 13
Si su respuesta fue negativa continúe en la pregunta 14
11. ☺¿En qué año le diagnosticaron la enfermedad de Parkinson? _____
12. ☺¿Quién le diagnosticó la enfermedad de Parkinson?
 Médico general Neurólogo particular Neurólogo (IMSS, ISSSTE)
13. ☺¿Está tomando actualmente algún medicamento para la enfermedad de Parkinson?
 SÍ NO
En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Medicamento	Dosis	Número de veces al día

--	--	--

14. ¿Padece actualmente otra (s) enfermedad(es)? SÍ NO
 En caso de respuesta afirmativa, especifique cuál (es)

Enfermedad	Año de diagnóstico
Diabetes	
Obesidad	
Colesterol o triglicéridos altos	
Ácido úrico elevado	
Hipertensión arterial	
Angina de pecho	
Arritmias cardíacas	
Depresión	
Ansiedad	
Otra:	
Otra:	

15. ¿Alguna vez sufrió la picadura o mordedura de animal ponzoñoso, etc.)? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Año	Animal	Tipo

16. ¿Tiene algún familiar(es) que tenga(n) o haya(n) padecido la enfermedad de Parkinson? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique su parentesco

Padre Madre Hermano Hermana Hijo Hija

RAMA PATERNA	RAMA MATERNA
<input type="checkbox"/> Abuelo	<input type="checkbox"/> Abuelo
<input type="checkbox"/> Abuela	<input type="checkbox"/> Abuela
<input type="checkbox"/> Tío	<input type="checkbox"/> Tío
<input type="checkbox"/> Tía	<input type="checkbox"/> Tía
<input type="checkbox"/> Primo	<input type="checkbox"/> Primo
<input type="checkbox"/> Prima	<input type="checkbox"/> Prima
<input type="checkbox"/> Sobrino	<input type="checkbox"/> Sobrino
<input type="checkbox"/> Sobrina	<input type="checkbox"/> Sobrina

17. ¿Tiene algún familiar(es) que tenga(n) o haya(n) padecido la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, depresión, o alguna otra enfermedad del cerebro?

SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique su parentesco: y enfermedad

Padre _____ Madre _____
 Hermano _____ Hermana _____

Hijo _____ Hija _____

RAMA PATERNA		RAMA MATERNA	
Parentesco	Enfermedad	Parentesco	Enfermedad
<input type="checkbox"/> Abuelo		<input type="checkbox"/> Abuelo	
<input type="checkbox"/> Abuela		<input type="checkbox"/> Abuela	
<input type="checkbox"/> Tío		<input type="checkbox"/> Tío	
<input type="checkbox"/> Tía		<input type="checkbox"/> Tía	
<input type="checkbox"/> Primo		<input type="checkbox"/> Primo	
<input type="checkbox"/> Prima		<input type="checkbox"/> Prima	
<input type="checkbox"/> Sobrino		<input type="checkbox"/> Sobrino	
<input type="checkbox"/> Sobrina		<input type="checkbox"/> Sobrina	

18. ¿Tiene algún familiar(es) que como único síntoma tenga temblor? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique su parentesco:

Padre Madre Hermano Hermana Hijo Hija

RAMA PATERNA	RAMA MATERNA
<input type="checkbox"/> Abuelo	<input type="checkbox"/> Abuelo
<input type="checkbox"/> Abuela	<input type="checkbox"/> Abuela
<input type="checkbox"/> Tío	<input type="checkbox"/> Tío
<input type="checkbox"/> Tía	<input type="checkbox"/> Tía
<input type="checkbox"/> Primo	<input type="checkbox"/> Primo
<input type="checkbox"/> Prima	<input type="checkbox"/> Prima
<input type="checkbox"/> Sobrino	<input type="checkbox"/> Sobrino
<input type="checkbox"/> Sobrina	<input type="checkbox"/> Sobrina

19. ¿Alguna vez recibió algún golpe (s) en la cabeza? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique el motivo (s):

Año	Motivo

20. ¿Quedó inconsciente por ese golpe en la cabeza? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Año	Duración (minutos u horas)	Motivo

21. ¿Alguna vez le han operado de alguna enfermedad? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Año	Tipo de operación	Recibió anestesia general
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
--	--	---

22. ¿En algún momento de su vida tomó o está tomando algún medicamento para el mareo? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Medicamento	Año	Período (días, meses , años)	Cantidad (dosis)	Nombre comercial
Flunarizina				
Cinarizina				
Otro:				

23. ¿En algún momento de su vida tomó o está tomando algún medicamento para el corazón o la presión arterial? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Medicamento	Año	Período (días, meses , años)	Cantidad (dosis)	Motivo	Nombre comercial
Acebutolol					
Atenolol					
Esmolol					
Labetalol					
Metoprolol					
Nadolol					
Pindolol					
Propranolol					
Timolol					
Otro:					

24. ¿En algún momento de su vida tomó o está tomando algún medicamento para el dolor muscular o de las articulaciones? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Medicamento	Año	Período (días, meses , años)	Cantidad (dosis)	Motivo	Nombre comercial
Diclofenaco					
Diflunisal					
Etodolac					
Fenoprofeno					
Ibuprofeno					
Indometacina					
Ketoprofeno					
Ketorolac					
Meloxicam					
Naproxeno					
Piroxicam					
Sulindac					

Otro:					
-------	--	--	--	--	--

25. ¿En algún momento de su vida tomó o está tomando algún medicamento para alguna otra enfermedad? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Enfermedad	Medicamento	Año	Período (días, meses, años)	Cantidad (dosis)

26. ¿En algún momento de su vida ha fumado regularmente tabaco o fuma actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

		Cantidad de cigarrillos			
Año	Período (años)	Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	Anualmente

27. ¿En algún momento de su vida ha consumido regularmente bebidas alcohólicas o las consume actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

			Cantidad			
Año	Período (años)	Tipo de bebida (Cerveza, licor, vino, otra)	Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	Anualmente

28. ¿En algún momento de su vida ha consumido regularmente sustancias como cocaína, marihuana, anfetaminas u otra, o las consume actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

			Cantidad			
Sustancia	Año	Período (años)	Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	Anualmente

:

29. ¿En algún momento de su vida ha consumido regularmente café, té verde o negro u otras bebidas con cafeína, o las consume actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Sustancia	Año	Período (años)	Forma de consumo (soluble, grano)	Cantidad			
				Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	Anualmente

DATOS AMBIENTALES

30. ¿Cuáles han sido sus lugares de residencia a lo largo de su vida (incluyendo la actual)? Especifique

Población	Año	Período (años)	Tipo	Fábrica cercana
Actual			<input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Sí Tipo_____ *Distancia_____ <input type="checkbox"/> No
			<input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Sí Tipo_____ *Distancia_____ <input type="checkbox"/> No
			<input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Sí Tipo_____ *Distancia_____ <input type="checkbox"/> No
			<input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Sí Tipo_____ *Distancia_____ <input type="checkbox"/> No
			<input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural	<input type="checkbox"/> Sí Tipo_____ *Distancia_____ <input type="checkbox"/> No

*Distancia en cuadras

31. ¿Cuáles han sido sus ocupaciones a lo largo de su vida (incluyendo la actual)? Especifique

Tipo de ocupación	Año	Período (número de años)
Actual		

32. ¿En algún momento de su vida ha consumido regularmente agua de pozo o la consume actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Tipo de agua	Año	Período (años)	Cantidad (litros)			
			Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	Anualmente

33. ¿Ha usado alguna vez sustancias para el control de plagas (hormigas, cucarachas, ratones, mosquitos) o las usa actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Sustancia	Año	Período (años)	Método de aplicación *	¿Usó protección?	Cantidad			Anualmente
					Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				

* Aerosol, polvo, líquido o gas

34. ¿Ha usado alguna vez sustancias para eliminar la hierba mala (herbicidas) de hortalizas o jardines o las usa actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Sustancia	Año	Período (años)	Método de aplicación *	¿Usó protección?	Cantidad			Anualmente
					Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				

* Aerosol, polvo, líquido o gas

35. ¿Alguna vez ha trabajado con sustancias como pinturas acrílicas, solventes (thinner, aguarrás), acumuladores, o lo hace actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Sustancia	Año	Período (años)	Método de aplicación *	¿Usó protección?	Cantidad			Anualmente
					Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
				<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				

* Aerosol, polvo, líquido o gas

36. ¿En algún momento de su vida practicó regularmente algún deporte o lo practica actualmente? SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Deporte	Año	Período (años)	Tiempo (minutos u horas)			Anualmente
			Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	

37. ¿Alguna vez practicó algún deporte donde recibió golpes repetidos en la cabeza?

SÍ NO

En caso de respuesta afirmativa, especifique:

Deporte	Año	Período (años)

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (casos)

Mérida, Yucatán, México a _____ de _____ de _____

Por medio de la presente manifiesto que se ha solicitado mi participación en el estudio de investigación titulado “Factores de riesgo clínicos y ambientales asociados a la enfermedad de Parkinson” llevado a cabo por los laboratorios de Neurobiología y Neurofisiología del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, representados por el Licenciado en Psicología Manuel Jesús Gurubel Maldonado, estudiante de la Maestría en Investigación en Salud del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud, de la Universidad Autónoma de Yucatán. Se me ha informado que el estudio tiene como finalidad conocer cuáles factores de riesgo a los que pude estar expuesto se podrían asociar con la posibilidad de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Un propósito del estudio es el de proponer medidas en la población general para prevenir esa enfermedad. Asimismo, se me informó que se me hará una evaluación para conocer cuál es el estado en que se encuentra mi enfermedad.

Me encuentro consciente de que mi participación en este estudio es de manera voluntaria, de que no hay ningún riesgo para mi salud, y que consistirá en una entrevista sobre mis características personales y hábitos actuales y pasados. También he sido informado de que en cualquier momento del estudio puedo negarme a seguir participando sin necesidad de dar explicaciones y que esto no tendrá consecuencia alguna. La información que proporcionaré no podrá ser revisada y/o utilizada por otras personas, más que por las personas responsables del estudio, respetando la confidencialidad. En todo momento se mantendrá el anonimato, es decir, mi nombre no será dado a conocer. Mi participación en el estudio no me representará ningún gasto y tampoco recibiré ningún pago por ella. Se me proporcionará de manera clara la información obtenida del presente estudio.

De igual forma, para recibir más información o aclarar dudas podrán contactar con las siguientes personas:

Dra. Gloria Arankowsly Sandoval: 92464 12 ext 1172 correo: garankowsky@gmail.com

Dr. José Luis Góngora Alfaro: 9992-576509 correo: galfaro@correo.uady.mx

Lic. Psic. Jesús Gurubel Maldonado: 9999-557111 o al correo jesgurubel@gmail.com

Ante el conocimiento de las circunstancias anteriores, acepto voluntariamente y bajo ningún tipo de presión participar en este estudio:

Nombre y Firma _____

ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (controles)

Mérida, Yucatán, México a ____ de _____ de _____

Por medio de la presente manifiesto que se ha solicitado mi participación en el estudio de investigación titulado “Factores de riesgo clínicos y ambientales asociados a la enfermedad de Parkinson” llevado a cabo por los laboratorios de Neurobiología y Neurofisiología del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, representados por el Licenciado en Psicología Manuel Jesús Gurubel Maldonado, estudiante de la Maestría en Investigación en Salud del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud, de la Universidad Autónoma de Yucatán. Se me ha informado que el estudio tiene como finalidad conocer cuáles factores de riesgo a los que pude estar expuesto se podrían asociar con la posibilidad de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Un propósito del estudio es el de proponer medidas en la población general para prevenir esa enfermedad.

Me encuentro consciente de que mi participación en este estudio es de manera voluntaria, de que no hay ningún riesgo para mi salud, y que consistirá en una entrevista sobre mis características personales y hábitos actuales y pasados. También he sido informado de que en cualquier momento del estudio puedo negarme a seguir participando sin necesidad de dar explicaciones y que esto no tendrá consecuencia alguna. La información que proporcionaré no podrá ser revisada y/o utilizada por otras personas, más que por las personas responsables del estudio, respetando la confidencialidad. En todo momento se mantendrá el anonimato, es decir, mi nombre no será dado a conocer. Mi participación en el estudio no me representará ningún gasto y tampoco recibiré ningún pago por ella. Se me proporcionará de manera clara la información obtenida del presente estudio.

De igual forma, para recibir más información o aclarar dudas podrán contactar con las siguientes personas:

Dra. Gloria Arankowsly Sandoval: 92464 12 ext 1172 correo: garankowsky@gmail.com

Dr. José Luis Góngora Alfaro: 9992-576509 correo: galfaro@correo.uady.mx

Lic. Psic. Jesús Gurubel Maldonado: 9999-557111 o al correo jesgurubel@gmail.com

Ante el conocimiento de las circunstancias anteriores, acepto voluntariamente y bajo ningún tipo de presión participar en este estudio:

Nombre y Firma _____

ANEXO 4

TABLAS DE INFORMACIÓN DETALLADA DE LOS RESULTADOS.

Tabla 6. Grado de parentesco de los familiares afectados con la enfermedad de Parkinson de los grupos de casos y controles.

Parentesco	Casos, n (%)	Controles, n (%)
Primer grado	7 (13.7)	2 (2.0)
Padre	2 (3.9)	0 (0)
Madre	2 (3.9)	1 (1.0)
Hermano	3 (5.9)	0 (0)
Hermana	0 (0)	1 (1.0)
Segundo grado	5 (9.8)	3 (2.9)
Abuelo (a) paterno	2 (3.9)	2 (2.0)
Tío (a) paterno	1 (2.0)	0 (0)
Tío (a) materno	1 (2.0)	0 (0)
Sobrino (a) materno	0 (0)	1 (1.0)
Se negó a responder	1 (2.0)	0 (0)
Total	12 (23.5)	5 (4.9)

Tabla 7. Presencia de los factores de riesgo clínico-patológicos de los grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Cualquier enfermedad	25 (71.4)	41 (58.6)	9 (56.3)	19 (59.4)	34 (66.7)	60 (58.8)
Enfermedad cardiovascular	17 (48.6)	22 (31.4)	2 (12.5)	13 (40.6)	19 (37.3)	35 (34.3)
Diabetes	12 (34.3)	9 (12.9)	1 (6.3)	4 (12.5)	13 (25.5)	13 (12.7)
Hiperlipidemia	6 (17.1)	6 (17.1)	2 (12.5)	6 (18.8)	8 (15.7)	18 (17.6)
Hipertensión arterial	12 (34.3)	19 (27.1)	2 (12.5)	9 (28.1)	14 (27.5)	28 (27.5)
Depresión/ansiedad	3 (8.6)	1 (1.4)	3 (18.8)	2 (6.3)	6 (11.8)	3 (2.9)

Tabla 8. Presencia de los factores de riesgo clínicos por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Golpe en la cabeza						
Alguna vez	22 (62.9)	26 (37.2)	6 (37.5)	14 (43.8)	28 (54.9)	40 (39.2)
1 vez	12 (34.3)	24 (34.3)	3 (18.7)	10 (31.3)	15 (29.5)	34 (33.3)
2 veces	7 (20.0)	2 (2.9)	2 (12.5)	4 (12.5)	9 (17.6)	6 (5.9)
3-5 veces	3 (8.6)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)	4 (7.8)	0 (0)
Alguna vez, ≥ 10 años antes del inicio de la EP	18 (51.4)	22 (31.4)	5 (31.3)	10 (31.3)	23 (45.1)	32 (31.4)
Inconsciencia por golpe en la cabeza						
Alguna vez	9 (25.7)	6 (8.6)	1 (6.3)	1 (3.1)	10 (19.6)	7 (6.9)
1 vez	8 (22.8)	6 (8.6)	1 (6.3)	0 (0)	9 (17.6)	6 (5.9)
2 veces	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)	1 (1.0)
3 veces	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)

Tabla 9. Edad del participante cuando recibió el primer golpe en la cabeza por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Edad del primer golpe cefálico						
0-9 años	2 (5.7)	6 (8.6)	1 (6.3)	6 (18.8)	3 (5.9)	12 (11.8)
10-19 años	4 (11.4)	7 (10.0)	1 (6.3)	4 (12.5)	5 (9.8)	11 (10.8)
20-29 años	6 (17.1)	4 (5.7)	1 (6.3)	0 (0)	7 (13.7)	4 (3.9)
30-39 años	2 (5.7)	3 (4.3)	2 (12.5)	0 (0)	4 (7.8)	3 (2.9)
40-49 años	5 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.8)	0 (0)
≥ 50 años	2 (5.7)	5 (7.1)	1 (6.3)	4 (12.5)	3 (5.9)	9 (8.8)
No lo recuerda	1 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	1 (1.0)
Total	22 (62.9)	26 (37.1)	6 (37.5)	14 (43.8)	28 (54.9)	40 (39.2)

Tabla 10. Tiempo transcurrido desde el primer trauma cefálico hasta el inicio de la enfermedad de Parkinson en los casos y en el mismo período en los controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Tiempo entre el primer trauma cefálico y el inicio de la EP						
0-9 años	4 (11.4)	4 (5.7)	1 (6.3)	4 (12.5)	5 (9.8)	8 (7.8)
10-19 años	3 (8.6)	1 (1.4)	1 (6.3)	0 (0)	4 (7.8)	1 (1.0)
20-29 años	3 (8.6)	6 (8.6)	2 (12.5)	2 (6.3)	5 (9.8)	8 (7.8)
30-39 años	2 (5.7)	3 (4.3)	2 (12.5)	4 (12.5)	4 (7.8)	7 (6.9)
40-49 años	5 (14.3)	7 (10.0)	0 (0)	3 (9.4)	5 (9.8)	10 (9.8)
≥ 50 años	4 (11.4)	4 (5.7)	0 (0)	1 (3.1)	4 (7.8)	5 (4.9)
No lo recuerda	1 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (2.1)	1 (1.0)
Total	22 (62.9)	26 (37.1)	6 (37.6)	14 (43.8)	28 (54.9)	40 (39.2)

Tabla 12. Consumo de medicamentos y sesiones de anestesia general por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Medicamento						
Cinarizina	1 (2.9)	1 (1.4)	2 (12.5)	4 (12.5)	3 (5.9)	5 (4.9)
Beta Bloqueadores	4 (11.4)	6 (8.6)	3 (18.8)	2 (6.3)	7 (13.7)	8 (7.8)
Inhibidores ECA	4 (11.4)	3 (4.3)	0 (0)	1 (3.1)	4 (7.8)	4 (3.9)
Antagonista AG-II	2 (5.7)	8 (11.4)	3 (18.8)	3 (9.4)	5 (9.8)	11 (10.8)
Bloqueadores de canales de Ca ²⁺	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)	3 (9.4)	2 (3.9)	3 (2.9)
AINEs (total)	19 (54.3)	30 (42.9)	10 (62.5)	13 (40.6)	29 (56.9)	43 (42.2)
AINEs (≥ 2 clases)	4 (11.4)	7 (10.0)	2 (12.5)	5 (15.6)	6 (11.8)	12 (11.8)
AINEs (solo Diclofenaco)	14 (40)	21 (30.0)	5 (31.3)	5 (15.6)	19 (37.3)	26 (25.5)
Benzodiazepina	3 (8.6)	4 (5.7)	3 (18.8)	4 (12.5)	6 (11.8)	8 (7.8)
Metformina	7 (20.0)	4 (5.7)	0 (0)	2 (6.3)	7 (13.7)	6 (5.9)
Estatina	4 (11.4)	8 (11.4)	0 (0)	4 (12.5)	4 (7.8)	12 (11.8)
Anestesia general						
Alguna vez	17 (48.6)	23 (32.9)	10 (62.5)	17 (53.1)	27 (52.9)	40 (39.2)
1 vez	10 (28.6)	15 (21.5)	5 (31.3)	4 (12.5)	15 (29.3)	19 (18.6)
2 veces	2 (5.7)	7 (10.0)	4 (25.0)	8 (25.0)	6 (11.7)	15 (14.8)
3 veces	1 (2.9)	1 (1.4)	0 (0)	2 (6.3)	1 (2.0)	3 (2.9)
4 veces	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	3 (9.3)	1 (2.0)	3 (2.9)
5-8 veces	3 (8.6)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)	4 (7.9)	0 (0)

ECA = Enzima convertora de angiotensina; AG-II = Angiotensina II.

Tabla 13. Frecuencias y porcentajes del consumo de diversas sustancias y realización de actividad física por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Beber Agua de pozo	12 (34.3)	45 (64.3)	9 (56.3)	16 (50.0)	21 (41.2)	61 (59.8)
Fumar tabaco	10 (28.6)	32 (45.7)	4 (25.0)	7 (21.9)	14 (27.5)	39 (38.2)
Beber café	19 (54.3)	35 (50.0)	10 (62.5)	19 (59.4)	29 (56.9)	54 (52.9)
Beber alcohol	23 (65.7)	44 (62.9)	2 (12.5)	11 (34.4)	25 (49.0)	55 (53.9)
Consumo de drogas	1 (2.9)	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	3 (2.9)
Actividad física	31 (88.6)	51 (72.9)	8 (50.0)	19 (59.4)	39 (76.5)	70 (68.6)

Tabla 14. Tiempo de duración del consumo de sustancias y de la actividad física por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres		Mujeres		Ambos sexos	
	media años ± DE		Media años ± DE		Media años ± DE	
	(n; rango)		(n; rango)		(n; rango)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Fumar tabaco	19.6 ± 18.2 (10; 1– 47)	21.3 ± 18.2 (32; 1– 66)	6.3 ± 4.3 (4; 2– 10)	14.6 ± 15.9 (7; 2– 48)	15.8 ± 16.5 (14; 1– 47)	20.1 ± 17.8 (39; 1– 66)
Beber café	36.1 ± 19.6 (19; 2– 66)	35.2 ± 19.3 (32; 3– 69)	30.8 ± 20.7 (10, 4– 63)	29.3 ± 18.3 (18; 2– 66)	34.3 ± 19.8 (29; 2– 66)	33.1 ± 19.0 (50; 2– 69)
Beber alcohol	26.0 ± 18.0 (23; 1– 58)	30.2 ± 18.0 (44; 2– 66)	15.5 ± 10.6 (2; 8– 23)	23.9 ± 18.1 (11; 5– 63)	25.2 ± 17.6 (25; 1– 58)	29.0 ± 18.0 (55; 2– 66)
Actividad física	16.3 ± 13.7 (31; 3– 54)	18.9 ± 13.6 (49; 1– 52)	22.5 ± 19.1 (8; 3– 60)	8.0 ± 8.7 (19; 1– 31)	17.6 ± 14.9 (39; 3– 60)	15.8 ± 13.3 (68; 1– 52)

Tabla 15. Exposición a sustancias tóxicas por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres, n (%)		Mujeres, n (%)		Ambos sexos, n (%)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Mordedura o picadura de animal ponzoñoso	16 (45.7)	36 (51.4)	3 (18.8)	12 (37.5)	19 (37.3)	48 (47.1)
Plaguicidas total	9 (25.7)	26 (37.1)	8 (50.0)	10 (31.3)	17 (33.3)	36 (35.3)
Insecticidas total	5 (14.3)	18 (27.5)	8 (50.0)	10 (31.3)	13 (25.5)	28 (27.5)
Insecticidas piretroides	4 (11.4)	15 (21.4)	7 (43.8)	8 (25.0)	11 (21.6)	23 (22.5)
Herbicidas	5 (14.3)	9 (12.9)	1 (6.3)	1 (3.1)	6 (11.8)	10 (9.8)
Solventes orgánicos	7 (20.0)	7 (10.0)	0 (0)	2 (6.3)	7 (13.7)	9 (8.8)

Tabla 16. Tiempo de duración promedio de la exposición a sustancias tóxicas por grupos de casos y controles y estratificados por sexo.

Variable	Hombres media años \pm DE (n; rango)		Mujeres Media años \pm DE (n; rango)		Ambos sexos Media años \pm DE (n; rango)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Plaguicidas total	16.3 \pm 9.4 (6; 1 – 30)	21.8 \pm 16.7 (21; 1 – 51)	27.6 \pm 16.3 (8; 11 – 50)	12.4 \pm 11.3 (9; 3 – 37)	22.8 \pm 14.5 (14; 1 – 50)	19.0 \pm 15.7 (30; 1 – 51)
Insecticidas total	16.5 \pm 11.0 (4; 3 – 30)	19.9 \pm 16.4 (18; 1 – 51)	27.0 \pm 16.9 (8; 10 – 50)	12.4 \pm 11.3 (9; 3 – 37)	23.5 \pm 15.6 (12; 3 – 50)	17.4 \pm 15.1 (27; 1 – 51)
Insecticidas piretroides	16.5 \pm 11.0 (4; 3 – 30)	20.9 \pm 17.2 (14; 1 – 51)	29.0 \pm 17.3 (7; 10 – 50)	13.4 \pm 12.8 (7; 3 – 37)	24.5 \pm 16.0 (11; 3 – 50)	18.4 \pm 16.0 (21; 1 – 51)
Herbicidas	10.6 \pm 9.0 (5; 1 – 20)	17.7 \pm 18.3 (7; 1 – 45)	15.0 (1; 15)	10.0 (1; 10)	11.3 \pm 8.3 (6; 1 – 20)	16.8 \pm 17.2 (8; 1 – 45)
Solventes orgánicos	19.3 \pm 14.2 (7; 2 – 39)	14.6 \pm 9.1 (7; 3 – 25)	-	18.5 \pm 23.3 (2; 2 – 35)	19.3 \pm 14.2 (7; 2 – 39)	15.4 \pm 11.5 (9; 2 – 35)