

Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"
Servicio de Neurología

HÁBITO DE FUMAR Y ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA. ESTUDIO CASO-CONTROL

Dr. José Luis Giroud Benítez¹ y Dr. Fernando Collado Mesa²

RESUMEN

Se ha planteado que la enfermedad de Parkinson idiopática y el hábito de fumar tienen una relación inversa, donde el segundo se considera un factor "protector". Se realizó un estudio caso-control no pareado, en personas mayores de 50 años, para comprobar lo anteriormente planteado. El tamaño de muestra necesario se halló mediante el programa Epi Info versión 6.0, Statcalc, que determinó con una relación casos/controles de 1:4, que el tamaño de muestra mínimo debía ser de 68/272. Se analizó la variable, hábito de fumar cigarrillos, la cual se dividió en no fumadores, fumadores y exfumadores. Se comprobó que la relación entre no fumadores y fumadores presentó una OR 3,34 (IC 1,36 - 8,88), con significación estadística, $p < 0,029$. El resto de las posibles combinaciones no fueron significativas. Se demostró en nuestro estudio, la relación inversa del hábito de fumar cigarrillos con la enfermedad de Parkinson idiopática.

DeCS: ENFERMEDAD DE PARKINSON; TABAQUISMO; ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES; FACTORES DE RIESGO.

La enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es la segunda neurodegeneración en frecuencia evidenciada en los diversos estudios epidemiológicos, afecta a las personas que tienen 50 años o más, de raza blanca, sexo masculino e historia familiar positiva.¹⁻³ También se ha podido demostrar que factores tóxicos y medioambientales aumentan el riesgo a padecerla, tales son los casos de: las aguas blandas -o de pozo-, herbicidas, pesticidas y derivados meperidínicos (MPTP).²⁻⁵

Los elementos más controvertidos, dentro de todos los factores que modifican el riesgo, son los llamados "protectores", que evidencian en algunos estudios una relación inversa, como: las vitaminas, el alcoholismo y el hábito de fumar cigarrillos. En concordancia con lo reportado en varios estudios epidemiológicos²⁻⁵ se observó que existe menor fre-

cuencia de fumadores entre los sujetos afectados de enfermedad de Parkinson.

En el siguiente trabajo nos proponemos determinar, mediante un estudio caso-control, el comportamiento del hábito de fumar cigarrillos en la EPI, en una población urbana de Ciudad de La Habana, Cuba.

MÉTODOS

Se realiza un estudio caso-control no pareado, en pacientes con EPI, de procedencia urbana, que tienen 50 años o más, todos (pacientes y controles) fueron seleccionados del área de salud correspondiente a este hospital, y examinados previamente por neurólogos con entrenamiento en trastornos del movimiento.

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Neurología.

² Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Auxiliar.

Los controles no debían tener ninguna de las manifestaciones cardinales de la enfermedad, y fueron seleccionados de un estudio de prevalencia del área, de manera aleatoria simple. Los casos tendrían que cumplir los siguientes criterios diagnósticos:⁶

1. Tener bradicinesia y al menos una de las manifestaciones cardinales siguientes: temblor de reposo y rigidez. Las alteraciones posturales y de la marcha son muy inespecíficas y forman parte del inicio de otro parkinsonismo.
2. De comienzo asimétrico e insidioso.
3. Con respuesta inequívoca a la levodopa. Dada esta por la mejoría al menos del 30 % en el UPDRS motor, después de recibir levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa periférica (benserazida o carbidopa) en una dosis inferior o igual a 1g durante al menos un mes.
4. Ausencia de los criterios de exclusión.

Para precisar el tamaño de muestra se utilizó el programa Epi Info versión 6.0, Statcalc, con una potencia del 80 %, y un nivel de confianza del 95 %, mediante el cual se determinó que con una relación caso-control de 1:4, la muestra mínima necesaria era de 68 casos y 272 controles; y así calcular la OR y el índice de confiabilidad (IC) para cada uno de los factores.

Los datos se recogerán en encuestas que nos permitirán analizar las siguientes variables: sexo, raza, historia familiar de EP y las categorías correspondientes al hábito de fumar, según los criterios del cuestionario de Friedman,⁷ como le sigue a continuación:

- Los que nunca han fumado más de 100 cigarros en su vida, *no fumadores*.
- Los *exfumadores*, que eran fumadores de más de 100 cigarros en sus vidas y no han vuelto a fumar, por más de un año.
- Los *fumadores* que nunca han abandonado el hábito por más de un año. Estos se subdividen en los que fuman menos de 20 cigarros diarios, los que fuman entre 20 y 30, entre 30 y 40, y los que fuman más de 40.

No se tuvo en cuenta a los fumadores de tabaco o pipa, porque según diversos estudios, el que puede influir como factor modificador es el cigarro.

Con el objetivo de evitar el sesgo del observador, todos los casos y los controles fueron entrevistados por los médicos a cargo de la investigación.

Los datos fueron almacenados en una base de datos de *Microsoft Access*. Para el análisis de los resultados se empleará el mismo programa Epi Info versión 6.0, que permite el cálculo de la OR de cada una de las variables, con un intervalo de confianza del 95 %. También se hallará la chi cuadrado y el valor de la p, o significación estadística ($p < 0,05$), según el método de Mantel-Haenszel.

RESULTADOS

En la tabla se representan, de manera resumida, los resultados de la OR, valor de p y de chi cuadrado (X^2), de las diversas categorías del hábito de fumar.

De las diversas correlaciones establecidas, solo la relación entre los no fumadores y el total de los fumadores ofreció significación estadística ($p=0,004$), en el resto de las mismas el valor de la p fue superior a 0,06.

TABLA. Valores de la odds ratio, p y chi cuadrado de la correlación entre las diferentes categorías establecidas del hábito de fumar cigarros

Variables correlacionadas	Casos/controles	OR	IC 95 %	p	X ²
Fumadores vs. no fumadores < de 20	4/32 (50/150)	0,38	0,09-1,14	0,0683998	3,32
de 20-30	3/3 (50/150)	0,31	0,05-1,00	0,0789353	3,09
de 30-40	0/5 (50/150)	-	-	-	-
> de 40	0/0 (50/150)	-	-	-	-
No fumadores vs. fumadores	50/150 (7/68)	3,24	1,36-8,88	0,0043821	8,12
Exfumadores vs. fumadores	11/56 (7,68)	1,91	0,62-6,19	0,2068598	1,59
Exfumadores vs. no fumadores	11/56 (50/150)	0,59	0,26-1,25	0,1483459	2,09

OR: Odds ratio. IC: Índice de confianza. X² Chi cuadrado.

La correlación entre los diferentes grupos etáreos, historia familiar positiva y tipo clínico manifiesto, según las categorías establecidas para el hábito de fumar, no ofreció diferencias significativas.

En cuanto al sexo, se detectaron en caso del femenino para la correlación fumadores vs. no fumadores, una OR de 0,16 (0,02 – 0,71), con significación estadística ($p=0,0077$) y, en el sexo masculino, la OR fue de 0,34 (0,10-1,03), con menor significación estadística que el femenino ($p=0,0354$). El resto de las correlaciones, en cuanto al sexo, no tiene significación estadística.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo detectamos una relación inversa entre el hábito de fumar cigarros y la aparición de la EPI, la OR fue de 3,34 (IC1, 36-8,88), para el grupo que relaciona los fumadores, con los no fumadores, con significación estadística, $p=0,0043$. En el sexo femenino fue mayor esta significación. Diversos autores^{1-5,7-9} tienen resultados muy similares. *Smargiassi*¹⁰

confirmó también la asociación inversa con una OR de 0,41 (IC 0,22-0,75). *Gorell*¹¹ los dividió en grados según la intensidad del hábito de fumar, en los fumadores ligeros la OR fue de 0,59 (IC 0,23-1,53), y en los fumadores severos, de 0,08 (IC 0,01-0,62). Entre las posibles explicaciones que se le han dado a este hecho está una mayor mortalidad en los pacientes con EPI que fuman o la presencia de un efecto protector contra EPI en algunos de los ingredientes del tabaco,^{12,13} esta última es la explicación más relevante a nuestro modo de ver.

Son múltiples las razones por las cuales el cigarro protege a las personas de padecer de EPI. El 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolin (TH beta C) es un factor neurotóxico relacionado con el desarrollo de la EPI, este se inhibe por la presencia del cigarro.¹² La nicotina, componente fundamental del humo del cigarro, es un alcaloide natural estimulante del SNC, interfiere en la formación de la 6 hidroxidopamina, neurotoxina muy utilizada para hacer modelos parkinsonianos en animales,¹³ también se ha demostrado el efecto protector similar a los antagonistas NMDA.

SUMMARY

It has been stated that idiopathic Parkinson's disease and smoking are inversely related, the second being considered as a "protective" factor. A non-paired case-control study was conducted in persons aged over 50 years to confirm the above-mentioned. To find the required sample size, we used the Epi Info Version 6.0 program, called Statcal, which determined that the necessary sample size should be 68 in 272. This was calculated on the basis of a case-control ratio of 1:4. Cigarette smoking was the analyzed variable that was divided into non-smokers, smokers and former smokers. It was verified that the relationship of non-smoker and smokers showed an RO=3.34 (CI 1,36-8,88) statistically significant; $p < 0,029$. The rest of the possible combinations were not significant. Our study demonstrated that cigarette smoking and idiopathic Parkinson's disease are inversely related.

Subject headings: PARKINSON DISEASE; SMOKING; CASE-CONTROL STUDIES; RISK FACTORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation in Parkinson disease with and without dementia: relationships to age and gender. *Arch Neurol* 1992;42:492-7.
2. Semchuk KM, Love RG. Parkinson disease: a test a multiracial ethiologic hypotesis. *Neurology* 1993;43: 1173-80.
3. Torun S, Uysal M, Gucuyener D, Ozdemir G. External and internal environmental risk factors for PD. *Mov Disord* 1996;11(S1):24.
4. Tanner CM, Langton JW. Do Environmental toxins cause Parkinson disease?. A critical review. *Neurology* 1990;40(Supl.3):17-30.
5. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G. Environmental and genetic risk factors in PD: a case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996;11(S1):17-23.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopatological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140.
7. Friedman GD, Sidney S, Polen MR. Smoking habits among multiphasic examinees: 1979 to 1984. *West J Med* 1986;22:63-8.

8. Marden KS, Logrocino G, Alfaro B, Mejia H, Cote L, Mayeux R. Environmental risk factors in multi-ethnic urban community. *Am Acad Neurol* 1997;48(3):A 334.
9. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, Lopez Pousa S, et al. Alperovitch-A smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The Europarkinson Study Group. *Neurology* 1997;49(5):1267-72.
10. Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998;19(4-5):709-12.
11. Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. *Neurology* 1999; 52(1):115-9.
12. Soto Otero R, Méndez Álvarez E, Riguera Vega R, Quinoa Cabana E, Sánchez-Sellero I, López-Rivadulla Lamas M. Studies on the interaction between 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline and cigarette smoke: a potential mechanism of neuroprotection for Parkinson's disease. *Brain Res* 1998;802(1-2):155-62.
13. Linert W, Bridge M, Huber M, Bjugstad KB, Grossman S, Arendash GW. In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: relevance to Parkinson's and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454(2):143-52.

Recibido: 11 de julio de 2001. Aprobado: 16 de noviembre de 2001.

Dr. *José Luis Giroud Benítez*. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay", Servicio de Neurología, Calle 114 y avenida 31, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.