

# Enfermedad de Parkinson temprana y tabaco: metanálisis

M.F. Allam, A.S. Del Castillo, R. F.-C. Navajas

## YOUNG ONSET PARKINSON'S DISEASE AND SMOKING: META-ANALYSIS

**Summary.** Introduction. Previous systemic reviews have reported a protective effect of smoking against Parkinson's disease (PD). However, the protective effect has not been examined before by any systemic review in patients with young onset PD. Objective. Examine the association between young onset PD and tobacco smoking. Material and methods. We conducted a meta-analysis including all published observational studies that investigated this association before January 2003. All languages were included with no restriction for year of publication. Risk estimate and its 95% confidence interval (95% CI) were extracted or calculated for all localized studies in patients with young onset PD. Results. Five case-control studies investigated the association between young onset PD risk and ever smoking. The fixed effect pooled analysis was 0.55 (95% CI: 0.38-0.81), with insignificant homogeneity test. Conclusions. This meta-analysis shows a protective effect of tobacco smoking against young onset PD. Our results coincide with the other reviews which did not consider the age of diagnosis of PD. However, it is highly recommended prospective studies for the association between young onset PD risk and ever smoking. [REV NEUROL 2003; 37: 1101-3]

**Key words.** Case-control study. Homogeneity test. Meta-analysis. Smoking. Systematic review. Young onset Parkinson's disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson temprana (EPT) se define como la que produce los síntomas iniciales entre los 21 y los 39 años [1], definición un tanto arbitraria. Varios estudios han publicado investigaciones en pacientes con síntomas tempranos de la enfermedad, y de ellos, algunos no aceptaron la definición del inicio de los primeros síntomas en menores de 40 años, e incluyeron pacientes con inicio de hasta 50 años [2,3]. Los estudios epidemiológicos demuestran una frecuencia familiar mayor sospechosa, y una base genética bien aceptada [4-6].

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

En los últimos cincuenta años, varios estudios epidemiológicos mostraron una relación negativa entre el tabaquismo y la EP [7-14]. Sin embargo, otros estudios no encontraron ninguna relación significativa [15-22]. De todos estos trabajos, surgieron varias teorías acerca de la asociación entre este factor y la enfermedad.

En este metanálisis se decidió examinar la asociación entre la EPT y el tabaquismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Métodos de búsqueda de información

Se utilizaron los siguientes métodos para localizar los estudios de observación publicados hasta enero de 2003 sobre el tema:

1. Repertorios informatizados (MEDLINE, PsycLIT, NISC México Bibli-Line, Current Contents, Best Evidence y Cochrane Database of Systematic Reviews).
2. Excerpta Medica y Embase, desde enero de 1975 a enero de 2003.

Recibido: 21.10.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 10.11.03. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba, España.

Correspondencia: Dr. Mohamed Farouk Allam. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Avda. Menéndez Pidal, s/n. E-14004 Córdoba. Fax: +34 957 218 573. E-mail: fm2faahm@uco.es

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

3. Las referencias y las referencias de las referencias de los estudios encontrados por las fuentes anteriores. Además, en las revisiones localizadas se consultó la bibliografía utilizada y se recogieron los autores citados.
4. Consulta de neurólogos y epidemiólogos expertos en el tema.

### Selección de estudios

#### Criterios de inclusión

1. Estudios publicados que muestran específicamente la asociación entre el riesgo de EPT y el hábito tabáquico.
2. Estudios que especificaron el riesgo relativo u *odds ratio* con los intervalos de confianza (IC). Cuando la estimación de riesgo y su IC 95% no estaban disponibles en el artículo, calculamos valores no ajustados de los datos publicados en el artículo mediante el programa EPITABLE, del paquete estadístico EPI INFO, versión 6.04d CDC (del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) EE. UU., 1996.
3. Trabajos originales: se examinó cada trabajo localizado, para determinar si era único, la representación de republicaciones, reanálisis, análisis adicional o seguimiento adicional de un estudio previamente publicado. Un conjunto de artículos originados de la misma población se consideró como un estudio.
4. Idioma: no se aplicó ninguna restricción de idioma.
5. Años considerados: sin restricciones.

#### Criterios de exclusión

1. Estudios que investigaron otras entidades clínicas de EPT, como la posencefalítica.
2. Series de casos o estudios de observación ecológicos.
3. Estudios sin riesgo estimado o con datos insuficientes para calcularlo.

### Extracción de datos

Se extrajo o calculó el riesgo estimado, con su IC 95%, de los estudios encontrados, si era factible.

### Métodos para combinar los resultados

Las estimaciones agrupadas de los riesgos estimados se obtuvieron pesando cada estudio por la variación de su inversa en la medida de efecto en una balanza logarítmica. Este método se usó para la *odds ratio* y el riesgo relativo. Este acercamiento a agrupar los resultados asume que las poblaciones de los estudios incluidos son similares y corresponden a un análisis de efectos fijos [23,24].

El grado de homogeneidad entre los estudios agrupados se valoró mediante la prueba de chi al cuadrado ( $\chi^2$ ) [23].

Una violación de esta prueba implica que los estudios agrupados difieren entre sí. Ante la presencia de heterogeneidad significativa en la medida de efecto entre los estudios que se comparan, realizamos un análisis de efecto aleatorio basado en el método descrito por DerSimonian y Laird. El análisis del efecto aleatorio considera las variaciones entre los estudios [25].

Como la prueba de homogeneidad tiene una potencia estadística baja [26], informamos de los efectos aleatorios incluso con la ausencia de un valor significativo de la prueba de  $\chi^2$ .

Todo el análisis estadístico para agrupar los estudios se realizó con Microsoft Excel 97 y STATA versión 7.0 (StataCorp 2001).

## RESULTADOS

En nuestra búsqueda se localizaron cinco estudios de casos y controles que trataban de forma específica el riesgo de EPT, que comparaban individuos con Parkinson y sin Parkinson, respecto al consumo de tabaco, y se comparaban fumadores y no fumadores [2,3,27-29].

De los cinco estudios localizados, dos daban cuenta del riesgo en pacientes menores de 50 años, dos en menores de 45, y uno en menores de 40.

La estimación global de todos los estudios que evaluaron el riesgo de EPT en fumadores frente a no fumadores con la aplicación del modelo de efectos fijos fue de 0,55, y con un IC 95% del 0,38-0,81. La prueba de homogeneidad fue de 3,25, con un valor de  $p=0,52$ , lo que sugirió la innecesaria utilización del modelo de efectos aleatorios. La estimación global del modelo de efectos aleatorios fue de 0,55, y con un IC 95% del 0,37-0,81 (Tabla).

## DISCUSIÓN

La identificación de los factores de riesgo de la EP es un problema crucial para la Neurociencia [5]. Revisiones sistemáticas anteriores han informado sobre el efecto protector del tabaco contra la EP [30,31]. Sin embargo, ninguna revisión intentó examinar este efecto en enfermos de Parkinson con inicio temprano. Estos enfermos reconocieron hábitos tabáquicos más precoces que los enfermos con el inicio tardío. Por tanto, los datos obtenidos de estos enfermos deberían ser más fiables, por la facilidad de recordar hábitos de la vida adulta [27,32].

Nuestro metanálisis evaluó el efecto del consumo de tabaco sobre el riesgo de EP con inicio temprano. Esta entidad temprana del Parkinson, poco estudiada, representa aproximadamente un 5% de las poblaciones de referencia con EP en los países occidentales y un 10% en Japón. Su incidencia anual llega aproximadamente al 10% de la población en riesgo de EP menor de 60 años [32].

En nuestro trabajo, como en otras revisiones sistemáticas, se recurrió a una búsqueda informatizada a través de la base de datos MEDLINE con las palabras clave 'enfermedad de Parkinson temprana' y 'tabaco'. En el mundo de la medicina, hay más de 25.000 revistas publicadas, y MEDLINE sólo cubre unas 4.500, menos del 20% de las publicaciones. Además, en MEDLINE se observa una tendencia clara hacia las revistas anglosajonas, un 55% del total [33]. Dados estos inconvenientes sesgos que aportaba MEDLINE a la información, nuestra búsqueda informatizada se extendió para incluir PsycLIT, NISC México BiblioLine, Current Contents, Best Evidence y Cochrane Data base. Se completó la búsqueda informatizada con una búsqueda manual en Excerpta Medica y Embase. Para finalizar, revisa-

**Tabla.** Estudios que evalúan el riesgo de la enfermedad de Parkinson temprana en fumadores frente a no fumadores.

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Riesgo estimado	Intervalo de confianza del 95%	Comentarios
Butterfield et al [3]	1993	CC	0,32	0,15-0,67	< 50 años
Stern et al [27]	1991	CC	0,80	0,40-1,60	< 40 años
Godwin-Austen et al [2]	1982	CC	0,58	0,29-1,17	< 50 años
Kessler [28]	1972	CC	0,72	0,13-3,96	< 45 años
Kessler et al [29]	1971	CC	0,58	0,18-1,73	< 45 años
Estimación global			0,55	0,38-0,81	

CC: estudio de casos y controles.

mos las referencias bibliográficas de los estudios y las revisiones publicadas al respecto.

La actual revisión que aquí se presenta localizó todos los estudios, sin restricción alguna sobre el año de publicación. Por el contrario, algunas revisiones sistemáticas consideran solamente los estudios publicados en los últimos 10 o 20 años, debido a la posible mejor metodología epidemiológica. Es cierto que los resultados de los recientes estudios incluidos en nuestra revisión emplearon el análisis multivariante, y estos modelos multivariantes se ajustaron para los diferentes factores de confusión y, por lo tanto, nos dan resultados más fiables [33,34]. En este trabajo se incluyeron todos los trabajos, dado que hay pocos estudios publicados sobre el tema.

Los estudios localizados que investigaron la enfermedad temprana fueron todos estudios de casos y controles [2,3,27-29]. Ningún estudio de cohorte investigó el tema o, por lo menos, no informó de sus resultados según la edad de inicio de los síntomas del Parkinson. Los cinco estudios incluidos tenían un efecto combinado de 0,55. La tendencia fue clara y consistente para un IC 95% (del 0,38-0,81). Este metanálisis demuestra el efecto protector del tabaco contra la EPT y, asimismo, coincide con los resultados obtenidos en otras revisiones, que no consideraron la edad de inicio del Parkinson [30,31,35,36].

Nuestro estudio apunta hacia la inexistencia de dos etiopatogenias diferentes en la EP, la temprana y la tardía. Los estudios histopatológicos confirman que la patología de la EPT es idéntica a la tardía [32].

En conclusión, no existe una importante diferencia en la magnitud de riesgo del Parkinson temprano y la del Parkinson tardío. La edad de inicio de la enfermedad no afecta a la asociación negativa. No obstante, se recomiendan estudios prospectivos sobre la forma temprana del Parkinson.

## BIBLIOGRAFÍA

- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73-91.
- Godwin-Austen RB, Lee PN, Marmot MG, Stern GM. Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 577-81.
- Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1150-8.
- Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991; 41: 168-73.
- Langston JW. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl 1): S45-52.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13: 885-94.
- Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease. *Public Health Rep* 1959; 74: 581-93.
- Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19: 127-204.
- Nefzger MD, Quadfasel FA, Karl VC. A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1968; 88: 149-58.
- Marttila RJ, Rinne UK. Smoking and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 322-5.
- Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, Ward C, Ince S, Nutt JG, et al. A case-control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease: a search for environmental risk factors. *Neurology* 1986; 36: 284-8.

12. Ho SC, Woo J, Lee CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989; 39: 1314-8.
13. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901-11.
14. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996; 46: 1275-84.
15. Rajput AH, Offord KP, Beard, M, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 226-32.
16. Wang WZ, Fang XH, Cheng XM, Jiang DH, Lin ZJ. A case-control study on the environmental risk factors of Parkinson's disease in Tianjin, China. *Neuroepidemiology* 1993; 2: 209-18.
17. Mayeux R, Tang M, Marder K, Cote LJ, Stern Y. Smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 207-12.
18. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583-8.
19. Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, Baldereschi M, Dartigues JF, López-Pousa S, et al. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? *Neurology* 1997; 49: 1267-72.
20. Charlett A, Dobbs RJ, Purkiss AG, Wright DJ, Peterson DW, Weller C, et al. Cortisol is higher in parkinsonism and associated with gait deficit. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 77-85.
21. 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.
22. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 928-39.
23. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 121-45.
24. Jenicek M, Feinstein AR. Meta-análisis en medicina. Reunión de experiencias. In Jenicek M, Feinstein AR, eds. *Epidemiología: la lógica de la medicina moderna*. Barcelona: Masson; 1996. p. 285-316.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
26. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.
27. Stern M, Dulaney E, Gruber SB, Golbe L, Bergen M, Hurtig H, et al. The epidemiology of Parkinson's disease; a case-control study of young-onset and old-onset patients. *Arch Neurol* 1991; 48: 903-7.
28. Kessler II. Epidemiologic Studies of Parkinson's disease. III. A community-based survey. *Am J Epidemiol* 1972; 96: 242-54.
29. Kessler II, Diamond EL. Epidemiologic Studies of Parkinson's disease. I. Smoking and Parkinson's disease: a survey and explanatory hypothesis. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 16-25.
30. Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Meta-analysis for epidemiologic studies on the relationship between smoking and Parkinson's disease. *J Epidemiol* 2001; 11: 87-94.
31. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 276-84.
32. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991; 41: 168-73.
33. Delgado-Rodríguez M, Llorca-Díaz J. Metaanálisis. In Piedrola-Gil G, et al, eds. *Medicina preventiva y salud pública*. Barcelona: Masson Salvat-Medicina; 2001. p. 157-66.
34. Peralta PC. Metaanálisis. In Altamirano LM, Valle FC, Romero HG, eds. *Epidemiología clínica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1994. p. 201-15.
35. Shahi GS, Moochhala SM. Smoking and Parkinson's disease – a new perspective. *Rev Environ Health* 1991; 9: 123-36.
36. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 2000; 113: 117-20.

#### ENFERMEDAD DE PARKINSON TEMPRANA Y TABACO: METANÁLISIS

**Resumen.** Introducción. Varias revisiones sistemáticas anteriores han informado sobre el efecto protector del tabaco contra la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, ninguna revisión intentó examinar este efecto en enfermos de Parkinson con inicio temprano. Objetivo. Examinar la asociación entre la EP temprana (EPT) y el tabaquismo. Material y método. Se emplearon las técnicas de metanálisis con la inclusión de todos los estudios de observación publicados sobre esta asociación hasta enero de 2003. No se aplicó ninguna restricción de idioma o año de publicación. Se extrajo o calculó el riesgo estimado, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de los estudios encontrados con enfermos de Parkinson temprano. Resultados. Se localizaron cinco estudios de casos y controles que trataban de forma específica el riesgo de EPT, que comparaban individuos con Parkinson y sin Parkinson, respecto al consumo de tabaco, y se comparaban con fumadores y no fumadores. La estimación global mediante el modelo de efectos fijos fue de 0,55, con un IC 95% del 0,38-0,81. La prueba de homogeneidad no fue significativa. Conclusiones. Este metanálisis demuestra el efecto protector del tabaco contra la EPT y, asimismo, coincide con los resultados obtenidos en otras revisiones que no consideraron la edad de inicio del Parkinson. No obstante, se recomiendan estudios prospectivos sobre la forma temprana del Parkinson. [REV NEUROL 2003; 37: 1101-3]

**Palabras clave.** Enfermedad de Parkinson temprana. Estudio de casos y controles. Metanálisis. Prueba de homogeneidad. Revisión sistemática. Tabaco.

#### DOENÇA DE PARKINSON PRECOCE E O TABACO: META-ANÁLISE

**Resumo.** Introdução. Revisões sistemáticas anteriores informaram sobre o efeito protetor do tabaco contra a doença de Parkinson (DP). No entanto, nenhuma revisão tentou examinar este efeito e os doentes de Parkinson com início precoce. Objetivo. Examinar a associação entre a DP precoce (DPP) e o tabagismo. Material e método. Utilizaram-se as técnicas de meta-análise com inclusão de todos os estudos de observação publicados sobre esta associação até Janeiro de 2003. Não se aplicou qualquer restrição de idioma ou ano de publicação. Extraiu-se e calculou-se o risco estimado, com o seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%), dos estudos encontrados com doentes de Parkinson precoce. Resultados. Localizaram-se cinco estudos de casos e controles que tratavam de forma específica o risco de DPP, que comparavam indivíduos com Parkinson e sem Parkinson, em relação ao consumo de tabaco, e comparavam-se com fumadores e não fumadores. A estimação global com a aplicação de modelo de efeitos fijos foi de 0,55 e com IC 95% de 0,38-0,81. A prova de homogeneidade não foi significativa. Conclusões. Esta meta-análise demonstra o efeito protetor do tabaco contra a DPP, coincidindo com os resultados obtidos em outras revisões que não consideraram a idade de início de Parkinson. No entanto, recomendam-se estudos prospectivos a respeito da forma precoce da doença de Parkinson. [REV NEUROL 2003; 37: 1101-3]

**Palavras chave.** Doença de Parkinson precoce. Estudo de casos e controles. Meta-análise. Prova de homogeneidade. Revisão sistemática. Tabaco.