

Potenciales fuentes de sesgo en los estudios de factores de riesgo y protección asociados a la Enfermedad de Parkinson

Parra-Medina Luis E, Álvarez-Cervera Fernando J, Góngora-Alfaro José L

Departamento de Neurociencias, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, México.

Correspondencia: Dr. José L. Góngora Alfaro. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán Avenida Itzáes, No. 490 Calle 59, Col. Centro, C.P. 97000. Mérida, Yucatán, México

E mail: jlgongoralf@gmail.com

Recibido 18-septiembre-2019

Aceptado 17-junio-2020

Publicado 28-julio-2020

Resumen

Introducción: Numerosos estudios epidemiológicos indican que la enfermedad de Parkinson (EP) resulta de una interacción compleja entre diversos factores, algunos de los cuales confieren riesgo y otros protección. Sin embargo, cuando se analiza a fondo el diseño metodológico de cada estudio, se descubre que muchos no controlaron diversos factores de confusión, abriendo la posibilidad de que la asociación encontrada (o ausencia de ella) fuese en realidad un artefacto metodológico.

Objetivo: Destacar algunos de los factores de confusión que deberían ser controlados para minimizar fuentes de sesgo en los estudios epidemiológicos de los factores de riesgo y protección de la EP.

Desarrollo: Se describen posibles sesgos en los estudios de factores que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar la EP (exposición a plaguicidas, traumatismos craneoencefálicos, tener familiares en primer y segundo grado con EP, haber padecido depresión, tener antecedentes de estreñimiento crónico), así como factores que parecen conferir protección (consumo de tabaco, cafeína y analgésicos no esteroideos).

Conclusión: Es necesario llegar a un consenso en cuanto a la metodología de los estudios epidemiológicos de factores de riesgo/protección asociados a la EP. Para reducir los sesgos se recomienda: (1) aplicar criterios que aumenten la certeza de que los familiares con EP fueron diagnosticados correctamente, (2) estimar cuantitativamente la intensidad y duración de los factores bajo estudio, (3) reducir los sesgos de causalidad inversa, excluyendo de los análisis aquellos factores que pudieron ocurrir como consecuencia de los síntomas prodrómicos de la EP, que conservadoramente inician 10 años antes del diagnóstico.

Palabras clave: casos y controles, causalidad inversa, enfermedad de Parkinson, factores de riesgo y protección, sesgos, meta-análisis

2020, Parra-Medina LE, et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Potential sources of bias in the studies of risk and protection factors associated with Parkinson's Disease

Abstract

Introduction: Numerous epidemiological studies indicate that Parkinson's disease (PD) results from a complex interaction between several factors, some of which confer risk and others protection. However, when the methodological design of each study is thoroughly analyzed, it is found that many did not control for various confounding factors, opening the possibility that the identified association (or absence of it) was in fact a methodological artifact.

Objective: To highlight some of the confounding factors that should be controlled to minimize sources of bias in epidemiological studies of risk and protection factors for PD.

Development: A description is made of the possible sources of bias in the studies of factors that have been associated with an increased risk of developing PD (exposure to pesticides, traumatic brain injuries, having relatives in the first and second degree with PD, having suffered from depression, having a history of chronic constipation), as well as factors that seem to confer protection (consumption of tobacco, caffeine and nonsteroidal analgesic drugs).

Conclusions: It is necessary to reach a consensus on the methodology of epidemiological studies of risk/protection factors associated with PD. To reduce bias, the following measures are recommended: (1) apply criteria that increase the certainty that family members with PD were correctly diagnosed, (2) quantitatively estimate the intensity and duration of the factors under study, (3) reduce bias due to reverse causality, excluding from the analysis factors that could occur as a consequence of the prodromal symptoms of PD, which conservatively begin 10 years before diagnosis.

Keywords: case-control study, reverse causality, Parkinson's disease, risk and protection factors, bias, meta-analysis

Introducción

En el año 2015 se estimaba que existían en el mundo alrededor de 6.3 millones de personas con enfermedad de Parkinson (EP)¹, pronosticándose que para el 2040 esta cifra aumentará a 14.2 millones, y por su rápido aumento se ha propuesto declararla una pandemia no infecciosa¹. Ninguna de las hipótesis sobre su causa ha sido probada de manera concluyente²⁻⁴. Actualmente se cree que la EP tiene un origen multifactorial, ocurriendo por

una interacción compleja de factores genéticos y ambientales, algunos de los cuales confieren riesgo, en tanto que otros brindan protección^{2,4}. Algunos factores de riesgo para los que hay suficiente evidencia de asociación con la EP son: tener familiares con EP, la exposición crónica a plaguicidas, tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico, haber padecido depresión, tener antecedentes de estreñimiento crónico,

haber dedicado mucho tiempo a las labores agrícolas, entre otras^{2,5-7}. Por otro lado, numerosos estudios han encontrado que el tabaquismo y el consumo de caféina por periodos largos son factores que confieren protección para no padecer EP^{2,5-8}. Aunque también se ha reportado que existe una asociación inversa entre el riesgo y el consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)^{9,10}, no todos los estudios coinciden¹¹⁻¹⁵. Al analizar a fondo el diseño metodológico de cada estudio, resulta que muchos de ellos soslayaron la existencia de diversos factores de confusión que no fueron controlados, abriendo la posibilidad de que la asociación (o ausencia de ella) entre los factores de riesgo/protección y la EP fuese en realidad un artefacto metodológico⁷. En cuanto al tipo de diseño de los estudios médicos, queda claro que la evidencia más sólida es la que proviene de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis con suficiente poder estadístico y bien elaborados^{16,17}, incluso por encima de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, pues reúnen y combinan resultados de múltiples estudios individuales. Es por esto que en el presente trabajo se consideraron preferentemente estudios de estos tipos, que además son los que se usan con más frecuencia para establecer factores de riesgo. Cabe mencionar que la mayoría de los meta-análisis considerados están basados en estudios de casos y controles, frecuentemente combinados con un menor número de estudios de cohorte.

El objetivo de esta revisión es destacar algunos de los factores de confusión que deberían ser controlados para minimizar los sesgos en los estudios de los factores de riesgo y protección de la EP. Para estudiar si determinados factores confieren riesgo o protección para desarrollar la EP, con frecuencia se ha utilizado el diseño de casos y controles, que está sujeto a sesgos de selección de la muestra, de recolección de la información

y de recuerdo, así como sesgos introducidos por factores de confusión, como el de causalidad inversa^{18,19}, por lo que es necesario realizar un análisis crítico de los métodos empleados para la recolección y el análisis de datos, a fin de conocer los alcances y limitaciones de los resultados. Igualmente, se debe tener presente que encontrar una asociación entre dos factores mediante pruebas estadísticas no necesariamente significa que exista causalidad^{18,19}. Por ello, si algún factor se asocia de manera significativa con la EP, tendrá que estar respaldado por los resultados de estudios de meta-análisis y, cuando fuese posible, por los hallazgos obtenidos en modelos animales de la EP.

Posibles sesgos en los estudios de factores de riesgo asociados a la EP

»Plaguicidas

Se considera pesticida o plaguicida a aquella sustancia o combinación de ellas destinadas a matar, reducir, alejar o prevenir cualquier plaga; esto incluye a los herbicidas, insecticidas y fungicidas, entre otros²⁰. Dado que existen diversos tipos de plaguicidas, y considerando que pueden usarse a diferentes concentraciones y durante periodos muy variables, optamos por no hacer una subdivisión basada en estas cuestiones, sino tratar a los plaguicidas de manera global como un posible factor de riesgo para EP. Un meta-análisis (39 estudios de casos y controles, 4 de cohortes y 3 transversales) concluyó que la exposición a herbicidas e insecticidas (pero no fungicidas) está asociada a un mayor riesgo de desarrollar EP²⁰. Otros dos meta-análisis (uno de 12 estudios de cohorte y otro de 83 estudios de casos y controles y 6 de cohorte) también hallaron que la exposición laboral a plaguicidas está asociada con un mayor riesgo de EP^{21,22}. En otro meta-análisis de 64 estudios de casos y controles, además de encontrar que la exposición a plaguicidas está ligada a un elevado riesgo de padecer EP, también

se asocia con un mayor riesgo de alteraciones en varios genes vinculados con su patogénesis²³. Finalmente, un meta-análisis realizado con 23 estudios epidemiológicos seleccionados por su alta calidad en el diseño (15 de casos y controles y 8 de cohorte o transversales) encontró que la exposición a plaguicidas incrementó más de 50% el riesgo de EP²⁴. Sin embargo, algunas de las investigaciones incluidas en estos meta-análisis no hallaron una asociación significativa entre el manejo o exposición a diversos pesticidas y el desarrollo de EP^{25,26}. Esto podría deberse a la gran heterogeneidad metodológica entre estudios. Por ejemplo, dado que algunos pacientes con EP sufren deterioro cognitivo y no todos los estudios aplican pruebas para valorar la memoria de los pacientes y la veracidad de la información que reportan, los estudios retrospectivos de casos y controles pueden incurrir en sesgos de recuerdo²³ pudiendo sobreestimar la exposición a pesticidas. Asimismo, en estos estudios, la falta de confirmación diagnóstica de la EP por un neurólogo y la selección inadecuada de los controles podrían sesgar los resultados, por lo que los estudios prospectivos de cohortes pueden ser una mejor opción para evaluar la relación entre la exposición a pesticidas y la EP²³. La duración de la exposición a los plaguicidas es un factor que puede influir en el riesgo de la EP. Por ejemplo, en un estudio se definieron criterios para clasificar a los participantes en 3 categorías de acuerdo al tiempo que estuvieron expuestos a los pesticidas: alta, baja y nula exposición. Así, se halló que en los pacientes con alta exposición la EP inició a una edad promedio de 50.3 años vs. 60.5 años en los individuos no expuestos²⁷. Empero, la mayor parte de los estudios no aplican criterios para determinar la duración de la exposición a los plaguicidas, lo cual podría originar sesgos. Dado que el control de plagas en cultivos agrícolas es el uso más común de los pesticidas, es posible que este sea el factor determinante para que

residir en una zona rural, tener como ocupación la agricultura o consumir agua de pozo se hayan reportado como factores de riesgo de EP en diversos estudios^{6,22}. Los plantíos están en zona rurales y los pesticidas suelen aplicarse mediante fumigación aérea de grandes extensiones de terreno. Es por esto que los agricultores y otros habitantes de las cercanías no solo están más expuestos a inhalar las partículas de aerosol dispersadas por el viento, sino que podrían ingerir el agua de pozo contaminada por los plaguicidas que penetran al manto freático. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles se encontró que el riesgo de desarrollar la EP aumentó significativamente en aquellos individuos que durante 25 años residieron a 500 metros o menos de zonas con fumigación agrícola del herbicida *Paraquat* y el fungicida *Maneb*²⁸. Los pacientes que tenían 60 años o menos al momento del diagnóstico tuvieron un mayor riesgo de padecer la EP si durante los primeros 15 años del periodo de 25 años se expusieron solo al Paraquat o al Maneb (razón de momios [RM] = 2.27), y el riesgo aumentó si se expusieron a ambos plaguicidas (RM = 4.17)²⁸. El diseño de este estudio destaca la importancia de considerar no solo la proximidad al sitio de aplicación de los pesticidas, sino también la duración de la exposición, lo cual puede reducir los sesgos.

No todos los estudios de meta-análisis han encontrado que residir en una zona rural, ser agricultor o beber agua de pozo se asocian significativamente con un mayor riesgo de EP²⁹, lo cual podría deberse a que no en todos los reportes analizados se indagó la duración de la exposición y si los individuos entrevistados vivían cerca del área donde se rociaban plaguicidas. Por lo tanto, al realizar el análisis de riesgo, estos tres factores deberían ser ajustados por el factor de exposición prolongada a plaguicidas agrícolas, para no incurrir en un sesgo.

›Traumatismos craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos han sido identificados como un factor de riesgo para la EP³⁰. Su relación con las enfermedades neurológicas cobró interés tras la evidencia de que las lesiones repetidas en la cabeza representan un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía traumática crónica. Tal es el caso de los atletas retirados que practicaron deportes en los que son frecuentes los traumatismos craneoencefálicos repetidos, como el fútbol americano y el boxeo³¹. Este síndrome, que se presenta años después de los traumas cefálicos, se caracteriza por deficiencias en la memoria, depresión, tendencias suicidas, apatía, falta de control de impulsos, demencia y, en algunos casos, parkinsonismo³⁰⁻³². El término concusión cerebral y traumatismo craneoencefálico leve son con frecuencia utilizados como sinónimos en la literatura científica³³. Según la OMS, concusión se define como: 1) una transferencia de energía mecánica externa hacia la cabeza; 2) la presencia de confusión / desorientación, pérdida de consciencia durante 30 minutos o menos, u otras alteraciones neurológicas de tipo transitorio; 3) un puntaje de 13-15 en la escala de coma de *Glasgow*³⁴. Según algunos autores, la pérdida de la consciencia puede o no estar presente en una concusión cerebral³³. En un meta-análisis de 19 estudios de casos y controles se halló que las lesiones craneales, con o sin pérdida del conocimiento, se asociaron significativamente con el diagnóstico ulterior de EP (RM = 1.58)⁵, y en otro meta-análisis (21 estudios de casos y controles y uno de tipo cohorte) se concluyó que el antecedente de concusión cerebral está asociado a un mayor riesgo de desarrollar EP (RM agrupada = 1.57)³⁵. Por otra parte, en un estudio de cohorte prospectivo, los traumatismos craneoencefálicos que causaron inconsciencia con duración mayor a una hora se asociaron con una mayor incidencia de EP y signos parkinsonianos (cociente de riesgo = 3.56)³⁶. Una investigación

realizada en un grupo de deportistas retirados del boxeo tradicional tailandés reportó que aquellos que tuvieron más de 100 peleas presentaron mayor riesgo de desarrollar la EP, lo que sugiere un efecto acumulativo de los traumatismos craneoencefálicos que pudiera dar lugar a un proceso de neurodegeneración dopaminérgica³⁷. Por otro lado, en una revisión sistemática del riesgo de EP después de un traumatismo craneoencefálico leve (TCL) se seleccionaron 5 estudios que cumplieron con los criterios de calidad y bajo riesgo de sesgo, de los cuales cuatro no encontraron una asociación significativa, mientras que en el único donde se encontró una asociación positiva significativa (RM = 1.5) la razón de probabilidad estimada disminuyó al aumentar el intervalo entre el diagnóstico de TCL y la EP, lo cual es sugestivo de una causalidad inversa³⁸. Lo anterior abre la posibilidad de que en los estudios donde se encontró asociación entre traumatismos craneoencefálicos y riesgo de EP se haya soslayado la posibilidad de que la sintomatología temprana, previa al diagnóstico, haya sido el origen del supuesto factor de riesgo, introduciendo un sesgo de causalidad inversa. Tal es el caso de la rigidez muscular y la inestabilidad postural que se manifiestan desde la etapa prodrómica y que podrían provocar caídas en los pacientes³⁹. Así, en un estudio de casos y controles anidado realizado con 24,412 personas con diagnóstico de EP y 243,363 controles, se encontró un aumento en el riesgo de caídas hasta 10 años antes del diagnóstico de EP⁴⁰, lo que podría ocasionar traumatismos craneoencefálicos. Por ende, los estudios que pretenden establecer si los traumatismos craneoencefálicos representan un factor de riesgo de desarrollar EP deberían excluir aquellos que sucedieron durante los 10 años previos al diagnóstico de la enfermedad. De otro modo se podría incurrir en un sesgo de causalidad inversa al incluir en el análisis los traumas cefálicos ocasionados por los

trastornos motores tempranos de la EP. Así, las asociaciones positivas entre traumatismos craneoencefálicos y EP encontradas en los meta-análisis^{5,35} pudieron deberse a que incluyeron estudios que no controlaron la causalidad inversa.

Antecedentes familiares de EP

Estudios de meta-análisis⁵ y revisión sistemática⁶ han reportado que las personas que tienen un familiar con EP tienen un mayor riesgo de padecerla, comparado con quienes no lo tienen. Entre los estudios de casos y controles, los hay donde la asociación ha sido significativa tomado en cuenta los parentescos de primero, segundo y tercer grado⁴²; en otros, considerando a los familiares de primero y segundo grado⁴³, y en otros más únicamente a los de primer grado^{44,45,46}. En uno se encontró que el origen étnico influyó en la magnitud del riesgo, pues la incidencia acumulada de EP fue significativamente mayor entre los parientes de primer grado de los casos de EP hispanos (RR = 8.5) en comparación con sus controles hispanos, que entre los casos y controles caucásicos no hispanos (RR = 2.7)⁴⁴.

Un meta-análisis de 26 estudios de casos y controles reportó una asociación significativa entre tener un familiar de primer grado con EP y el riesgo de desarrollar la enfermedad (RM agrupada = 3.23)⁵. En ese mismo reporte, el meta-análisis de 19 estudios de casos y controles concluyó que el antecedente de un familiar con EP en cualquier grado de parentesco está también asociado con un riesgo alto de EP (RM = 4.45)⁵. Sin embargo, los estudios en que se basó el meta-análisis tienen la limitación de que solamente se interrogó sobre la presencia o ausencia de familiares con EP, sin verificar si fueron diagnosticados correctamente. Así, se ha propuesto que el diagnóstico de EP se puede catalogar como definitivo cuando es realizado por médicos en un Centro Especializado de Enfermedad de Parkinson y Trastornos de Movimiento, probable

cuando es realizado por un neurólogo y posible cuando es realizado por otro tipo de médico⁴⁶.

Hasta donde sabemos, son pocos los estudios que indagaron sobre la certidumbre del diagnóstico de EP en un familiar. En uno de ellos se definieron los criterios para determinar si los antecedentes de EP declarados tenían un nivel de certeza definitivo, probable, posible o incierto, dependiendo de la información aportada por los participantes; por ejemplo, si tomaba levodopa o si había sido diagnosticado por un neurólogo⁴⁵. Con esta información se concluyó que el riesgo de desarrollar EP fue 2.3 veces mayor entre los parientes en primer grado de los pacientes con EP que en los familiares de los controles⁴⁵. Pero en otro estudio no se usaron criterios para comprobar la certidumbre del diagnóstico, sino que solo se hizo la pregunta general: "¿Cómo se enteró del diagnóstico de su familiar?", cuya respuesta no garantiza la fiabilidad del antecedente familiar de EP⁴². En este último estudio se encontró que el riesgo de desarrollar la EP fue 14.5 veces mayor entre los parientes (primero, segundo y tercer grado) de los pacientes que, en los familiares de los controles⁴², lo cual podría deberse a un sesgo de sobreestimación por el uso de un criterio muy laxo para verificar el antecedente familiar.

Posibles sesgos en los estudios de factores de protección asociados a la EP

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco se ha vinculado con una disminución del 40 al 50% en la probabilidad de desarrollar la EP^{47,48}. Un meta-análisis (26 estudios de casos y controles y 7 de cohorte) encontró que el consumo de tabaco se asocia a una reducción significativa del riesgo de EP (RM agrupada = 0.44)⁵. Un estudio de casos y controles ha descrito que la duración del tabaquismo es más importante que la intensidad, pues esta última no se asoció

significativamente con la EP⁴⁹. Sin embargo, no se definieron con precisión los términos de duración e intensidad⁴⁹. Por otro lado, un estudio de casos y controles halló que tanto la intensidad como la duración contribuyen a la reducción del riesgo de EP, definiendo intensidad como la cantidad promedio de cigarrillos por día en el periodo de tabaquismo, y duración como la cantidad de años desde el inicio del tabaquismo hasta el año de diagnóstico de EP o hasta el año de cese del tabaquismo, restando los años en los que no se haya fumado⁵⁰.

El número de paquetes de cigarrillos consumidos por año es una unidad de medida muy utilizada en estudios de enfermedades respiratorias asociadas al tabaquismo⁵¹. El índice tabáquico se define como el número de paquetes de 20 cigarrillos consumidos por día multiplicado por los años de consumo⁵¹. En varios estudios un mayor índice tabáquico ha sido asociado a un menor riesgo de desarrollar EP, es decir, hay una relación dosis-respuesta en la reducción de riesgo^{12,48,49,52}. Valorar la asociación protectora del tabaco con el desarrollo de EP mediante parámetros como el índice tabáquico ha sido considerado en algunos estudios de tipo meta-análisis⁴⁸, pero no en todos, pues algunos sólo consideran la presencia o ausencia del tabaquismo⁵. Para tener mayor confiabilidad de la información obtenida es recomendable utilizar parámetros cuantitativos, como el índice tabáquico, pues para obtenerlo necesariamente se requieren datos que valoran tanto la intensidad como la duración del hábito de fumar. Mediante el índice paquetes-año se podría valorar una probable relación dosis-respuesta, que arrojaría resultados más confiables que la simple afirmación o negación de fumar. Asimismo, el índice tabáquico podría tomarse como modelo para crear unidades que valorasen de manera cuantitativa la exposición a pesticidas o solventes en estudios epidemiológicos. Entre las hipótesis para explicar la asociación

inversa entre el tabaquismo y el riesgo de EP, se ha planteado que las personas con predisposición a desarrollar EP tienen una personalidad con baja tendencia a buscar sensaciones novedosas, lo que desalienta el tabaquismo en las etapas iniciales de su vida adulta⁴⁹. Por otro lado, hay evidencias de que los fumadores tienen más probabilidades de dejar de fumar durante la fase prodrómica de la EP⁵³, posiblemente por la presencia de síntomas no motores, como la anosmia⁷. Puesto que esta fase puede comenzar al menos 10 años antes del inicio de los síntomas motores que sirven como criterio diagnóstico^{7,55}, el considerar como no fumadores a los individuos que no han tenido el hábito tabáquico durante los 10 años previos a la entrevista podría ocasionar un sesgo en los estudios que valoran el tabaquismo como factor protector asociado al desarrollo de EP.

Consumo de cafeína

Numerosos estudios prospectivos han mostrado una asociación inversa entre el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar la EP⁸, lo cual ha sido apoyado en modelos animales de EP en los que la cafeína claramente protege del daño ocasionado por diversas neurotoxinas dopaminérgicas⁸. Un meta-análisis (6 estudios de casos y controles, y 7 estudios de cohorte) halló que el consumo de café se asoció a un menor riesgo de desarrollar EP, alcanzando su efecto máximo con el consumo de 3 tazas de café al día⁵⁶. Otro meta-análisis encontró que la ingesta de café actúa de forma independiente del consumo de tabaco en la reducción del riesgo de la EP⁵⁷. La asociación inversa entre el consumo de cafeína y el menor riesgo de EP se ha atribuido a su capacidad para prevenir la neurodegeneración dopaminérgica mediante el bloqueo competitivo de los receptores de adenosina de tipo A2A en el SNC, hipótesis que ha sido apoyada por estudios en varios modelos preclínicos de la EP⁸.

Sin embargo, en un estudio doble ciego controlado con placebo se encontró que la cafeína también ejerce un efecto terapéutico en individuos con EP ya diagnosticada⁵⁸. Así, cuando se añadió cafeína en dosis bajas al tratamiento convencional con levodopa los pacientes experimentaron una reducción significativa de la bradicinesia y la rigidez, lo cual sugirió que el aparente efecto protector de la cafeína reportada en los estudios epidemiológicos podría deberse en realidad a su capacidad de atenuar los síntomas motores, ocasionando un retraso en su diagnóstico⁵⁸. La acción terapéutica de la cafeína ha sido apoyada por un estudio realizado en un grupo de pacientes con EP recién diagnosticada. Durante los 4 años de seguimiento se vio que entre los altos consumidores de cafeína hubo un retraso en el inicio del tratamiento con levodopa, un menor requerimiento de las dosis diarias equivalentes de levodopa y un menor puntaje en la subescala III de síntomas motores de la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson⁵⁹. Por ende, en futuros estudios epidemiológicos de casos y controles lo ideal sería clasificar como consumidores de cafeína solo a quienes tenían este hábito 5 años o más antes de la fecha del diagnóstico.

›Consumo de antiinflamatorios no esteroideos

En un meta-análisis de 7 estudios se encontró una asociación inversa entre el riesgo de EP y el consumo de medicamentos AINEs diferentes a la aspirina⁹, mientras que en un estudio prospectivo la asociación solo fue significativa para el consumo de ibuprofeno, pero no de otros AINEs, incluyendo la aspirina¹⁰.

La aparente acción protectora de los AINEs ha sido atribuida a su capacidad de atenuar los procesos inflamatorios cerebrales que se han vinculado con la neurodegeneración³. Por otro lado, hay algunos estudios de casos y controles^{12,13} y prospectivos¹¹ que no han encontrado dicha asociación, lo cual

ha sido respaldado por dos meta-análisis, uno de 17 estudios, que en conjunto abarcó una población de casi 2.5 millones de personas y 14,713 pacientes con EP¹⁴, y otro cuyo diseño incluyó el análisis dosis-respuesta del consumo de AINEs¹⁵. Puesto que el dolor en la espalda y la articulación del hombro es un síntoma frecuente secundario a la rigidez muscular en la etapa que antecede al diagnóstico de la EP^{60,61}, existe la posibilidad de que se prescriban AINEs para aliviar esta condición. Así, un estudio descriptivo con 114 pacientes reportó que el 31% presentó dolor músculo-esquelético durante la fase prodrómica de la enfermedad, en particular en cuello, hombro y espalda⁶². Destaca el hecho de que el dolor de hombro usualmente se presentaba antes del inicio de los síntomas de la EP y, por lo general, correspondía al lado del cuerpo donde los síntomas motores tenían la máxima severidad⁶². Considerando que el dolor músculo-esquelético en la fase prodrómica podría ser un motivo de prescripción de AINEs, para evaluar su posible asociación con el riesgo de EP se deberían excluir todos aquellos casos en los que el tratamiento con estos analgésicos haya iniciado en los 10 años previos al diagnóstico, pues de no hacerlo así se podría incurrir en un sesgo de causalidad inversa. Cabe señalar que los estudios donde los AINEs se asociaron con menor riesgo de EP no controlaron este posible sesgo.

›Estreñimiento y depresión

En varios estudios el estreñimiento y la depresión han sido reportados como factores de riesgo para desarrollar la EP^{5,63,64}. Sin embargo, durante los pasados 15 años se han acumulado evidencias de que estos trastornos son en realidad manifestaciones clínicas tempranas de la EP, que pueden iniciar en el transcurso de los 10 años previos a los trastornos motores, motivo por el cual se han propuesto como marcadores de la fase prodrómica^{4,65}.

En la actualidad solo es posible establecer un diagnóstico durante la etapa de la EP en que ya son patentes los síntomas motores, el sesgo de causalidad inversa explicaría por qué los síntomas no motores han sido considerados factores de riesgo de la EP en algunas investigaciones⁵⁻⁷, mientras que en otras han sido clasificados como síntomas prodrómicos^{65,66}. Estas discrepancias son un excelente ejemplo de las implicaciones que tiene considerar o no los criterios clínicos de la fase prodrómica de la EP en los estudios epidemiológicos encaminados a identificar los factores asociados a ella.

Discusión

La evidencia indica que diversos factores pueden jugar un papel importante en la etiología de la EP; sin embargo, esta línea de investigación se ha visto obstaculizada por los muchos desafíos que enfrentan los estudios epidemiológicos para controlar los sesgos metodológicos inherentes, algunos de los cuales se resumen en el [tabla 1](#).

Tabla 1. Posibles causas de sesgos en estudios epidemiológicos de factores asociados a EP

No aplicar pruebas para excluir la información obtenida de participantes con deterioro cognitivo.
Incluir individuos cuyo diagnóstico de EP no fue confirmado por un médico neurólogo.
Falta de estimación de la intensidad y duración de los factores asociados a la EP (ejemplo: antecedente de tabaquismo positivo o negativo en vez de estimar el índice tabáquico).
Escasa verificación de los antecedentes de EP en los familiares, omitiendo pedir información que pueda otorgar más certeza de su diagnóstico (ejemplos: si el familiar fue diagnosticado por un neurólogo o tomaba levodopa).
Causalidad inversa al no considerar que los posibles factores asociados a la EP podrían ser consecuencia y no causa de la enfermedad (por ejemplo: estreñimiento, depresión, traumatismos craneoencefálicos y prescripción de AINEs para tratar el dolor músculo-esquelético durante los 10 años que preceden al diagnóstico).

A pesar de sus limitaciones, es importante continuar realizando este tipo de estudios ya que la identificación de los factores de riesgo y protección permitirá emitir recomendaciones para prevenir el incremento acelerado de la EP¹.

Para reducir los sesgos al investigar los factores asociados a la EP, el punto de inicio de la enfermedad no debería ser la fecha del diagnóstico con los criterios neurológicos establecidos sino el momento de la aparición del primer síntoma motor cardinal, pues un estudio concluyó que la edad promedio de inicio de la EP asentada en los registros médicos era significativamente más tardía que la reportada por el propio paciente⁶⁷. Desde una perspectiva más estricta, para los estudios epidemiológicos de asociación solamente deberían de considerarse los factores que ocurrieron antes de manifestarse los síntomas no motores que caracterizan la fase prodrómica.

Se ha sugerido que la fase prodrómica de la EP tiene en promedio una duración de 10 años, pero puede variar en cada individuo, pudiendo alargarse hasta más de 20 años^{4,65}. Por ejemplo, se ha hallado que el riesgo de caídas es alto durante la década previa al diagnóstico de EP, mientras que el riesgo de fracturas de cadera se remonta hasta 15 años antes del diagnóstico⁴⁰. Además, en una encuesta realizada en una cohorte de 115 pacientes con EP, un porcentaje alto tuvo la autopercepción de que padecieron hiposmia, dolor músculo-esquelético y depresión 7 años o más antes de su diagnóstico⁶². Inclusive, se ha reportado que algunos síntomas prodrómicos, como el estreñimiento y el trastorno conductual del sueño MOR, pueden presentarse hasta 20 años antes del diagnóstico de EP⁵⁵. Con base en lo anterior, los estudios epidemiológicos futuros deberían de excluir de sus análisis aquellos factores vinculados con los síntomas prodrómicos, y que se presentaron durante los 10 años previos

al diagnóstico de la EP, para reducir el sesgo de causalidad inversa, pues algunos de los síntomas no motores de la enfermedad pueden confundirse con factores de riesgo, cuando en realidad son manifestaciones tempranas del proceso neurodegenerativo.

Conclusión

Es necesario llegar a un consenso en cuanto a la metodología de los estudios epidemiológicos de factores de riesgo y de protección asociados a la EP, para evitar o reducir sesgos. Para mayor veracidad, los antecedentes familiares de la EP deberían de ser confirmados o valorados de acuerdo a criterios que aumenten su certeza. De ser factible, se debería estimar la intensidad y duración de los factores asociados a la EP, como el consumo de tabaco y cafeína. Asimismo, para reducir el sesgo de

causalidad inversa, solo deberían de considerarse los factores previos al inicio de la fase prodrómica de la EP, que conservadoramente se estima que inicia unos 10 años antes del diagnóstico, por lo que este valor podría emplearse como punto de corte para definir cuáles factores se incluirán en el análisis estadístico de los estudios epidemiológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Agradecemos a la Secretaría de Salud de México por el apoyo otorgado a Luis E. Parra-Medina para realizar su Servicio Social en Investigación en Salud en el laboratorio de Neurofisiología del CIR-UADY, del 1 de agosto de 2018 al 31 de julio de 2019.

Bibliografía

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(s1): S3-S8. DOI: [10.3233/JPD-181474](https://doi.org/10.3233/JPD-181474)
2. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(4):251-259. DOI: [10.1038/nrn.2017.25](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.25)
3. Caggiu E, Arru G, Hosseini S, Niegowska M, Sechi G, Zarbo IR, et al. Inflammation, infectious triggers, and Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019; 10: 122. DOI: [10.3389/fneur.2019.00122](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00122)
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: [10.1038/nrdp.2017.13](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13).
5. 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(6):893-901. DOI: [10.1002/ana.23687](https://doi.org/10.1002/ana.23687)
6. Martino R, Candundo H, Lieshout PV, Shin S, Crispo JAG, Barakat-Haddad C. Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *Neurotoxicology* 2017; 61: 132-141. DOI: [10.1016/j.neuro.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.04.003)
7. Chen H. The changing landscape of Parkinson epidemiologic research. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(1): 1-12. DOI: [10.3233/JPD-171238](https://doi.org/10.3233/JPD-171238).
8. Góngora-Alfaro JL. La cafeína como un fármaco preventivo de la enfermedad de Parkinson: evidencias epidemiológicas y sustrato experimental. *Rev Neurol* 2010; 50(4): 221-29. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5004.2009563>
9. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74(12): 995-1002. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181d5a4a3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d5a4a3).
10. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76(10): 863-9. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31820f2d79](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2d79)

11. Bornebroek M, de Lau LM, Haag MD, Koudstaal PJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4): 193-6. <https://doi.org/10.1159/000108110>
12. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, et al. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord* 2008; 23(1): 88-95. DOI: [10.1002/mds.21782](https://doi.org/10.1002/mds.21782)
13. Becker C, Jick SS, Meier CR. NSAID use and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Eur J Neurol* 2011; 18(11): 1336-42. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2011.03399.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03399.x).
14. Poly TN, Islam MMR, Yang HC, Li YJ. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75(1): 99-108. DOI: [10.1007/s00228-018-2561-y](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2561-y)
15. Ren L, Yi J, Yang J, Li P, Cheng X, Mao P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12172. DOI: [10.1097/MD.00000000000012172](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012172)
16. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev Med Clin Condes* 2019;30(1):36-49. DOI: [10.1016/j.rmcl.2018.11.005](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.11.005)
17. Noordzij M, Hoofst L, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Systematic reviews and meta-analyses: when they are useful and when to be careful. *Kidney Int*. 2009;76(11):1130-6. DOI: [10.1038/ki.2009.339](https://doi.org/10.1038/ki.2009.339)
18. Melamed A, Robinson JN. Case-control studies can be useful but have many limitations: Study design: case-control studies. *BJOG*. 2019;126(1):23. DOI: [10.1111/1471-0528.15200](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15200)
19. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302): 248-52. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)07451-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07451-2)
20. Van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012; 120(3): 340-7. DOI: [10.1289/ehp.1103881](https://doi.org/10.1289/ehp.1103881)
21. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012; 46: 30-43. DOI: [10.1016/j.envint.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.05.004)
22. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80(22): 2035-41. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318294b3c8](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8)
23. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 638-49. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.03.100](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.100)
24. Gunnarsson LG, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand J Work Environ Health*. 2017; 43(3): 197-209. DOI: [10.5271/sjweh.3641](https://doi.org/10.5271/sjweh.3641)
25. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr, Scott KC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 2001; 58(9): 582-9. DOI: [10.1136/oem.58.9.582](https://doi.org/10.1136/oem.58.9.582)
26. Feldman AL, Johansson AL, Nise G, Gatz M, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Occupational exposure in parkinsonian disorders: a 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(9): 677-82. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2011.06.009](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.009)
27. Ratner MH, Farb DH, Ozer J, Feldman RG, Durso R. Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. *Interdiscip Toxicol* 2014; 7(3): 123-33. DOI: [10.2478/intox-2014-0017](https://doi.org/10.2478/intox-2014-0017)
28. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol* 2009; 169(8): 919-26. DOI: [10.1093/aje/kwp006](https://doi.org/10.1093/aje/kwp006)
29. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, et al. 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(4): e015184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>.
30. 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; 38(10): 1835-39. DOI: [10.1007/s10072-017-3076-5](https://doi.org/10.1007/s10072-017-3076-5)
31. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, Gavett BE, Shenton ME, Lin A, et al. Chronic traumatic encephalopathy:

- neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav* 2012; 6(2): 244-54. DOI: [10.1007/s11682-012-9164-5](https://doi.org/10.1007/s11682-012-9164-5)
32. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, Montenigro PH, Riley DO, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology* 2013; 81(13): 1122-9. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f)
 33. Meehan WP, Bachur RG. Sport-related concussion. *Pediatrics* 2009; 123(1): 114-23. DOI: [10.1542/peds.2008-0309](https://doi.org/10.1542/peds.2008-0309)
 34. Rowe BH, Eliyahu L, Lowes J, Gaudet LA, Beach J, Mrazik M, et al., Concussion diagnoses among adults presenting to three Canadian emergency departments: Missed opportunities. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(12): 2144-51. DOI: [10.1016/j.ajem.2018.03.040](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.040)
 35. Jafari S, Etmnan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013; 28(9): 1222-9. DOI: [10.1002/mds.25458](https://doi.org/10.1002/mds.25458)
 36. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Keene CD, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol* 2016; 73(9): 1062-9. DOI: [10.1001/jamaneurol.2016.1948](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1948)
 37. Lolekha P, Phanthumchinda K, Bhidayasiri R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Mov Disord* 2010; 25(12): 1895-901. DOI: [10.1002/mds.23210](https://doi.org/10.1002/mds.23210)
 38. 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(3 Suppl): S238-44. DOI: [10.1016/j.apmr.2013.08.298](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.298)
 39. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord* 2017; 32(11): 1524-36. DOI: [10.1002/mds.27195](https://doi.org/10.1002/mds.27195)
 40. Nyström H, Nordström A, Nordström P. Risk of injurious fall and hip fracture up to 26 Y before the diagnosis of Parkinson disease: nested case-control studies in a nationwide cohort. *PLoS Med* 2016; 13(2): e1001954. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001954>
 41. 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(45):709-12.
 42. Werneck AL, Alvarenga H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease: a case-control study. *Arq Neuro Psiquiatr* 1999; 57(2B): 347-55. DOI: [10.1590/s0004-282x1999000300001](https://doi.org/10.1590/s0004-282x1999000300001)
 43. Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. A Family History of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology* 1999; 18(5): 2708. DOI: [10.1159/000026222](https://doi.org/10.1159/000026222)
 44. Shino MY, McGuire V, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Popat R, Leimpeter A, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in a multiethnic community-based case-control study. *Mov Disord*. 2010; 25(15): 2587-94. DOI: [10.1002/mds.23361](https://doi.org/10.1002/mds.23361)
 45. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 1996; 47(1): 155-60. DOI: [10.1212/wnl.47.1.155](https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.155)
 46. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105(2): 77-82. DOI: [10.1034/j.1600-0404.2002.1o040.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.1o040.x)
 47. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 18. DOI: [10.1186/s40035-017-0090-8](https://doi.org/10.1186/s40035-017-0090-8)
 48. 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(3): 510-6. DOI: [10.1016/j.archger.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.08.004)
 49. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010; 74(11): 878-84. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181d55f38](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f38)
 50. Van der Mark M, Nijssen PC, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AM, et al. A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: time-since-cessation

- modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One* 2014; 9(4): e95297. DOI: [10.1371/journal.pone.0095297](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095297)
51. Hanagiri T, Sugio K, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M, et al. Significance of smoking as a postoperative prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(10): 1127-32. DOI: [10.1097/JTO.0b013e318186fafb](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318186fafb)
 52. Hancock DB, Martin ER, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, et al. Smoking, caffeine, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(4): 576-80. DOI: [10.1001/archneur.64.4.576](https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.576)
 53. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord* 2004; 19(6): 614-21. DOI: [10.1002/mds.20029](https://doi.org/10.1002/mds.20029)
 54. 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(7): 990-7. DOI: [10.1001/archneur.64.7.990](https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990)
 55. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010; 67(7): 798-801. DOI: [10.1001/archneurol.2010.135](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.135)
 56. 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(2): 430-9. DOI: [10.1111/ggi.12123](https://doi.org/10.1111/ggi.12123)
 57. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol* 2012; 175(11): 1200-7. DOI: [10.1093/aje/kwr451](https://doi.org/10.1093/aje/kwr451)
 58. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79(7): 651-8. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318263570d](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263570d)
 59. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 32: 116-19. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.005)
 60. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4): 36876. DOI: [10.1136/jnnp.2007.131045](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045)
 61. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(4): 253-4. DOI: [10.1097/RHU.0b013e3181826d43](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181826d43)
 62. Walter U, Kleinschmidt S, Rimmele F, Wunderlich C, Gemende I, Benecke R, et al. Potential impact of self-perceived prodromal symptoms on the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260(12): 3077-85. DOI: [10.1007/s00415-013-7125-6](https://doi.org/10.1007/s00415-013-7125-6)
 63. Svensson E, Henderson VW, Borghammer P, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Constipation and risk of Parkinson's disease: A Danish population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 18-22. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2016.05.016](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.016)
 64. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86: 186-92. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.05.025](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.025)
 65. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600-11. DOI: [10.1002/mds.26431](https://doi.org/10.1002/mds.26431)
 66. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(11): 625-36. DOI: [10.1038/nrneurol.2015.197](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197)
 67. Reider CR, Halter CA, Castelluccio PF, Oakes D, Nichols WC, Foroud T, et al. Reliability of reported age at onset for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(3): 275-9. DOI: [10.1002/mds.10391](https://doi.org/10.1002/mds.10391)

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias