

Subtipos motores en enfermedad de Parkinson y estudio REMPARK: ¿la resurrección de un proyecto olvidado?

Motor subtypes in Parkinson's disease and REMPARK study: the resurrection of a forgotten project?

Carlos Zúñiga-Ramírez^{1*}, Ingrid Estrada-Bellmann² y Elisa Otero-Cerdeira³

¹Unidad de Movimientos Anormales y Enfermedades Neurodegenerativas, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, ²Servicio de Neurología, Hospital Universitario José E. González, Monterrey, Nuevo León, ³Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias (UTMON), Hospital Español, Ciudad de México. México

Hemos leído recientemente el artículo de Alvarado-Franco, et al. denominado Análisis de subtipos motores en la enfermedad de Parkinson: Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK)¹. En él se habla de un estudio de cohorte (prospectivo por definición) donde se utilizó la base de datos del estudio ReMePARK², con la finalidad de observar cambios en las manifestaciones clínicas motoras de los sujetos incluidos en dicho reporte. La población de sujetos que conformaron el estudio ReMePARK provenía de cinco centros de referencia en el país, donde al menos tres de estos centros no han proporcionado información de seguimiento (*follow-up*) acerca de la evolución que han tenido los pacientes a lo largo de su enfermedad. De manera más importante, en el estudio ReMePARK² la manera de obtener los datos (un formato de registro tomado en una sola ocasión) lo convierte más bien en un estudio de corte transversal y no de cohorte. Por estas razones, desconocemos por completo a qué población se refieren los autores del

artículo en cuestión cuando mencionan que se trata de un subanálisis del estudio original ReMePARK².

Referente al cambio de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson a lo largo de su evolución, existen varios puntos a discutir. En los estudios de tipo prospectivo se puede estar incurriendo en un sesgo de anticipación (*lead time bias*)³ al asumir de forma prematura que una presentación clínica tiene la capacidad de cambiar de un fenotipo a otro. Es bien sabido que la enfermedad de Parkinson es progresiva e invariablemente se añadirán otros signos y síntomas a lo largo de su evolución, esto no quiere decir que cambie radicalmente de fenotipo, sino que la progresión de la enfermedad implica empeoramiento motor y no motor. De acuerdo con esto, y tal como lo mencionan Simuni, et al.⁴, es posible que la enfermedad no haya llegado a «madurar» en el momento de recolectar los datos iniciales de forma muy temprana, lo que pueda estar condicionando los hallazgos que comentan Alvarado-Franco, et al. en su estudio. La edad de presentación de la

Correspondencia:

*Carlos Zúñiga-Ramírez

Unidad de Movimientos Anormales y
Enfermedades Neurodegenerativas
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde
Av. Rubén Darío, n.º 1208, piso 2 interior 1
Col. Italia Providencia
C.P. 44648, Guadalajara, Jalisco, México
E-mail: c.zuniga.ramirez@gmail.com

Fecha de recepción: 29-12-2018

Fecha de aceptación: 19-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000044

Disponible en internet: 18-06-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(3):171-172

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

enfermedad es un factor bien reconocido a fecha de hoy en cuanto a velocidad de progresión se refiere: en las formas de inicio temprano (*Young-Onset Parkinson Disease*, YOPD) la discapacidad progresa en forma más lenta que en las de inicio tardío (*Late-Onset Parkinson Disease*, LOPD). En las formas YOPD predominan clínicamente la rigidez y la distonía, en tanto que en las formas LOPD predomina el fenotipo de inestabilidad postural y alteraciones de la marcha (*postural instability and gait disorders*). En las primeras es más espectacular la respuesta a la terapia dopaminérgica, pero también se conoce que desarrollarán fluctuaciones motoras, no motoras y discinesias de manera más temprana que las variantes tardías de la enfermedad. Este patrón clínico es bien conocido y hasta ahora no se ha observado que cambie con el tiempo de evolución de la enfermedad. Otro punto determinante en la clasificación del fenotipo motor consiste en el tiempo de la evaluación: no es lo mismo evaluar a un individuo en *on*, en *off* de menos de 12 horas o en *off* de más de 12 horas de duración. El momento de recolección de datos motores no se menciona en el artículo en cuestión.

De mayor controversia aún resultan estudios como el de Selikhova, et al.⁵, donde realizan un estudio *post mortem* de 242 sujetos con enfermedad de Parkinson definida y encuentran patología tipo alfa-sinucleína y tau variable, con diferente grado y zonas de afectación de acuerdo con el fenotipo clínico observado. Esto último iría totalmente en contra de la teoría de «cambio de fenotipo» en tan poco tiempo de evolución, ya que los cambios observados por histopatología y la implicación del sistema nervioso en esta y otras enfermedades neurodegenerativas toma años para definirse por completo. Si hablamos de variabilidad genética y fenotipo motor, lamentablemente en este estudio y en los hasta ahora publicados con respecto al cambio de fenotipo con el paso del tiempo, no cuentan con ningún biomarcador, estudio *post mortem* o de genética que ayude a correlacionar sus hallazgos. En este contexto, la enfermedad, o más bien el síndrome parkinsoniano,

puede catalogarse actualmente en forma clínica, genética y patológica, con patrones bien definidos desde cada punto de vista⁶.

Retomando el estudio actual, el cual genera dudas en cuanto a su diseño, ya que inicialmente lo nombran como prospectivo y en la discusión hablan de «la naturaleza retrospectiva del estudio», nosotros pensamos más bien que se trata de un estudio retrospectivo (corte transversal si en efecto se utilizó la base de datos del estudio original ReMePARK, o de series de tiempo si se utilizó una población diferente al ReMePARK), donde no está de más remarcar un posible sesgo de mala clasificación (*misclassification bias*)⁷. Dicho sesgo es el más frecuente dentro de los estudios retrospectivos, donde pudieron malinterpretarse los datos iniciales de la población estudiada y posteriormente «reclasificar» estos.

Por todas estas razones, creemos que se puede incurrir en interpretaciones prematuras acerca de la progresión clínica de la enfermedad con los datos presentados en el estudio de Alvarado-Franco, et al. Será interesante observar en el futuro estudios que correlacionen sus hallazgos clínicos de cambio en la fenomenología motora de la enfermedad con biomarcadores, genética e histopatología.

Bibliografía

1. Alvarado-Franco NL, Olguín-Ramírez L, Eisinger RS, Ramírez-Zamora A, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, et al. Análisis de subtipos motores en la enfermedad de Parkinson: Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK). *Rev Mex Neuroci.* 2018;19(5):3-8
2. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Zúñiga-Ramírez C, Otero-Cerdeira E, et al. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. *Gac Med Mex.* 2013;149(5):497-501.
3. Prorok PC. The theory of periodic screening I: Lead time and proportion detected. *Adv Appl Prob.* 1976;8:127-43.
4. Simuni T, Caspell-García C, Coffey C, Lasch S, Tanner C, Marek K, et al. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:62-7.
5. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132(Pt 11):2947-57.
6. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology.* 2014;71(4):499-504.
7. Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol.* 1977;105(5):488-95.