

ORIGINAL

ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN NAVARRA. ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DEL CONSUMO DE ANTIPARKINSONIANOS (*)

M.^a Teresa Artázcoz Sanz (1) y José Javier Viñes Rueda (2)

(1) Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

(2) Departamento de Salud del Gobierno de Navarra

(*) El proyecto de investigación "Estudio epidemiológico de la enfermedad de Parkinson en Navarra" fue subvencionado por el Gobierno de Navarra

RESUMEN

Fundamento: Los estudios sobre la prevalencia de la enfermedad de Parkinson son escasos y con metodología diferente, lo que impide conocer su impacto como problema de salud pública en nuestra Comunidad. El consumo de fármacos específicos y obligados como la levodopa en la enfermedad de Parkinson nos va a permitir de forma fiable conocer su prevalencia.

Métodos: Se determina en Navarra la prevalencia de la enfermedad de Parkinson (332.0 y 332.1 de la CIE, 9.^a revisión) por el consumo de fármacos antiparkinsonianos (N04A) durante los años 1993 y 1994, a través del cálculo de las dosis diarias definidas (DDD) por 100.000 habitantes (10^5) para cada uno de los fármacos prescritos. Se ha dispuesto de los datos de las prescripciones indicadas del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud, que cubre la asistencia del 93,5% de la población de Navarra.

Resultados: Por medio de la determinación de la dosis diaria definida (DDD) de levodopa por 10^5 habitantes, se estima una prevalencia de 161.5×10^5 (IC 95% 172,4-150,6) para el conjunto de la población, de 8×10^5 (IC 95% 10,4-5,6) para los menores de 65 años y de $1.001,1 \times 10^5$ (IC 95% 1.069,6-932,4) para los de 65 y más años de edad. El consumo de levodopa por Zonas básicas de salud (Distritos sanitarios) permite determinar la distribución geográfica de la Enfermedad de Parkinson en Navarra, que registra variaciones entre una prevalencia en mayores de 65 años de $1.602,77 \times 10^5$ en Alsasua y de $517,61 \times 10^5$ en Lodosa.

Conclusiones: Las cifras obtenidas permiten situar a Navarra en una prevalencia media respecto a otras áreas europeas, aunque las diferencias metodológicas no permiten conclusiones definitivas al respecto.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Epidemiología. Farmacoepidemiología. Prevalencia. Consumo levodopa.

ABSTRACT

Estimation of the Prevalence of Parkinson's Disease in Navarra.

Pharmacoepidemiological Research into the Consumption of Antiparkinsonian Drugs

Background: Research concerning the prevalence of Parkinson's disease in our community was scarce. In addition, this had been carried out using different methodologies. Therefore it was not possible to determine its true impact on public health in our community. Research into the consumption of specific and compulsory drugs such as L-dopa by people with Parkinson's disease made it possible for us to discover its true prevalence.

Methods: The prevalence of Parkinson's Disease (332,0 and 332,1 of the ICD, 9th Revision) is determined by the consumption of antiparkinsonian drugs (N04A) in Navarra in 1993 and 1994 by calculating the daily defined doses (DDD) per 100.000 inhabitants (10^5) for each of the prescribed drugs. The data from prescriptions have been obtained from the Pharmaceutical Service of the Health System of Navarra, which covers 93.5% of the population.

Results: By determining the daily defined doses (DDD) of L-dopa per 10^5 inhabitants, a prevalence of 161.5×10^5 (CI 95% 172.4-150.6) is estimated for the population as a whole, 8×10^5 (CI 95% 10.4-5.6) for people under 65 years of age and 1001.1×10^5 for those of 65 years of age and over (CI 95% 1069.6-932.4). Consumption figures of L-dopa in Basic Health Areas (Health Districts) allows the determination of the geographical distribution of Parkinson's Disease in Navarra. It varies between a prevalence in people over 65 years of age of 1602.77×10^5 in Alsasua (north-west) and 517.61×10^5 in Lodosa (south).

Conclusions: The figures obtained for Navarre place it in the middle range of European areas, although methodological differences do not allow definitive conclusions to be drawn in this sense.

Key Words: Parkinson's Disease. Epidemiology. Pharmacoepidemiology. Prevalence. Consumption of L-dopa.

Correspondencia:

M.^a Teresa Artázcoz Sanz

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas

Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Amaya, 2-A.

31002 Pamplona (España)

Fax 948/10 90 10

INTRODUCCIÓN

Son escasos los estudios sobre la medida de la frecuencia poblacional de la enfermedad de Parkinson (332 CIE 9.ª revisión), por lo que no se conoce con precisión el impacto que pueda representar en la salud pública.

Las recopilaciones de datos disponibles más recientes en los últimos años son las efectuadas por De Pedro-Cuesta¹ sobre la frecuencia de la enfermedad de Parkinson (EP) en Europa, por Zhang² sobre una revisión de la frecuencia mundial y las aportadas asimismo por Matías-Guiu³ con datos de varios autores. Se observan diferencias geográficas importantes a nivel mundial entre la prevalencia de la enfermedad, desde 328×10^5 en Parsi Bombay⁴ a 7×10^5 en Etiopía³. Ello, sin embargo, no permite obtener conclusiones, dada la diferente metodología, la falta de estandarización y la diversidad de grupos de población estudiados. En Europa se observan diferencias de prevalencia de la enfermedad de Parkinson entre 283×10^5 en Vejer⁵, $28,7 \times 10^5$ en Funnen Island⁶, diferencias geográficas achacadas por De Pedro-Cuesta, en gran parte, a las variaciones metodológicas en la medida de la enfermedad¹. En el área mediterránea destaca la prevalencia encontrada en Sicilia de $371,5 \times 10^5$ en encuesta puerta a puerta⁷.

Mayor dificultad existe en medir la incidencia y su tendencia, por las dificultades de crear y mantener registros poblacionales estables y la no existencia de vigilancia epidemiológica de la enfermedad de Parkinson. Los estudios disponibles en Europa indican diferencias de incidencia entre $5,3 \times 10^5$ en Cerdeña⁸ y 16×10^5 en Islandia⁹. La incidencia más elevada conocida a nivel mundial corresponde a Canadá¹⁰, con una tasa de $20,5 \times 10^5$, y la menor a China, con una tasa de $1,5 \times 10^5$ ¹¹.

La frecuencia de la enfermedad de Parkinson puede ser conocida a través del consumo de fármacos específicos antiparkinsonianos, dado que la sintomatología se debe

indefectiblemente a un bajo nivel o ausencia de dopamina, y puede ser paliada por la administración de levodopa como tratamiento obligado y específico, cuyo consumo permite estimar de forma fiable la prevalencia de la enfermedad³.

En tal sentido, Limón¹² estudió los consumos de levodopa en el período 1982-84 en España, y Kleinbenz¹³ obtuvo una prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Alemania de 185×10^5 a través del consumo de levodopa.

Especial atención ha prestado De Pedro-Cuesta¹⁴ en la metodología de ajuste del consumo de levodopa para la estimación de la prevalencia de la EP, que permita la normalización de los resultados a efectos de poder comparar las diferencias reales en el consumo de levodopa.

Es nuestro propósito en este estudio el conocer el consumo de levodopa en Navarra (DDD por 10^5 habitantes por día) en el período 1993 y 1994, como indicador de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson ($332,0$ y $332,1$, CIE 9.ª revisión) en Navarra.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ha sido realizado durante el año 1995 con la observación y análisis de los datos de la prescripción del principio activo levodopa y otros antiparkinsonianos, durante los años 1993 y 1994, en Navarra.

Navarra, región de 523.563 habitantes (censo de 1991), de los cuales 80.701 son mayores de 65 años. Con 10.000 km² de extensión, dispone de un Sistema Público de Salud autónomo, dividido en 54 zonas básicas de salud, que cubre el derecho a la salud del 93,5% de sus habitantes¹⁵. El número de neurólogos del sistema público es de 12 (2,3 por 100.000 habitantes) y el de médicos generales de 402 (1 por 1.302 habitantes), encargados estos últimos junto a los neurólogos de la prescripción de medicamentos antiparkinsonianos.

La prestación farmacéutica de estos medicamentos es de carácter gratuito a las personas de 65 años y más y para los menores de 65 años la aportación es reducida (máximo 439 ptas por receta) por tratarse de un proceso crónico. La prescripción extrahospitalaria (100% para la EP) de fármacos se controla por el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Sistema Público de Salud. Las especialidades farmacéuticas con levodopa, como para cualquier otro fármaco, se controlan con los siguientes parámetros: especialidad farmacéutica prescrita (nombre comercial), forma de presentación, contenido del principio activo, número de envases prescritos, prescripción (recetas) para "pensionistas" (65 años y más) y para "activos" (menores de 65 años), importe económico y médico prescriptor (nombre, localidad, zona básica de salud). Los datos son procesados por el sistema informático QMF, a efectos de hacer efectivo el pago de la dispensación a los farmacéuticos, lo que garantiza su exhaustivo control y precisión.

Previa consulta con todos los neurólogos de la región, se adoptaron las dosis diarias definidas (DDD), recomendadas por el Nordic Council on Medicines¹⁶, tal como se relacionan en la tabla 1.

TABLA 1

Antiparkinsonianos (*)

Principio activo	DDD (mg) (**)
Amantadina	200
Biperideno	10
Bornaprina	9
Bromocriptina	40
Levodopa + Benserazida	600
Levodopa + Carbidopa	600
Lisurida	1,5
Metixeno	40
Pergolida	3
Proclidina	25
Selegilina	5
Trihexifenidilo	10

(*) Grupo terapéutico N04A. (Ministerio de Sanidad y Consumo).

(**) Nordic Council on Medicines.

La prescripción ha sido medida a través del indicador Dosis Diaria Definida (DDD) por 100.000 habitantes, que estima, con carácter de tasa poblacional, el número de personas que en un momento dado (prevalencia de punto) están consumiendo una dosis terapéutica diaria para la enfermedad de Parkinson. El cálculo de la DDD por 10ⁿ habitantes lo obtenemos:

$$\text{DDD por } 10^n \text{ habitantes} = \frac{\text{DDD consumidas en un período de tiempo}}{\text{Población} \times \text{tiempo en días}} \times 10^n$$

El numerador se obtiene por la suma de los mg del principio activo, prescritos en el período (1993 y 1994) en todas las especialidades farmacéuticas del principio activo de que se trata, dividida por la dosis diaria definida estándar en mg. La población utilizada se refiere al censo de 1991 y el término pensionista se asimila a la población de 65 años y más.

Las DDD por 10ⁿ habitantes expresan, en consecuencia, el número de dosis promedio que se han prescrito para el consumo en un día, lo que equiparamos a las personas consumidoras de una dosis terapéutica diaria promedio de cada 10ⁿ habitantes. Ello nos ofrece una tasa de prevalencia de enfermos en un día del período, por 10ⁿ habitantes.

El cálculo de la prescripción de DDD por 10⁵ habitantes se ha llevado a cabo para las personas menores de 65 años y de 65 años y más. En las zonas básicas de salud, las determinaciones de DDD por día y de las DDD por 10ⁿ habitantes se han realizado en base a las prescripciones efectuadas por los médicos de familia de Atención Primaria, durante el año 1994. Las zonas básicas disponen de un promedio de habitantes de 10.266 personas, y disponen de recursos médicos equivalentes. A efectos del presente estudio, las zonas básicas de salud de Pamplona capital, se consideran agrupadas y han sido excluidas aquellas en que la población de más de 65 años tenía menos de 1.000 personas.

RESULTADOS

La tabla 2 presenta la prescripción de fármacos antiparkinsonianos, efectuada a pacientes menores de 65 años y de 65 años y más. Considerada la levodopa como tratamiento específico de todos los pacientes con enfermedad de Parkinson, estimamos una prevalencia de 161,5 por 100.000 habitantes (IC 95% 172,4-150,6). Para la población de 65 años y más es de 1.001,1 por 100.000 habitantes (IC 95% 1.069,6-932,4) y de 8×10^5 (IC 95% 10,4-5,6) para los menores de 65 años.

Ello representa, en números absolutos, la existencia en Navarra entre 903 y 789 enfermos de Parkinson en el período de 1993-1994.

La tabla 3 reproduce la prescripción de levodopa en el período 1994 en Navarra, según zonas básicas de salud, en la que observamos diferencias con una prevalencia para mayores de 65 años máxima de $1.602,77 \times 10^5$ (IC 95% 2306,6-899,0) y mínima de $517,61 \times 10^5$ (IC 95% 813,4-221,8), que nos induce a pensar en factores de riesgo de exposición diferente, ya que la diferencia la valoramos significativamente ($p = 0,01$) y no puede achacarse a diferencias en el uso de servicios médicos ni a diferencias socioculturales, ya que consideramos que la equidad es efectiva en Navarra y similares los comportamientos ante la salud.

TABLA 2

Prescripción de antiparkinsonianos en Navarra, 1993-1994

Nombre medicamento	Menores 65 años			Mayores 65 años			Consumo Total		
	DDD	DDD/ día	DDD/ 1.000h/día	DDD	DDD/ día	DDD/ 1.000h/día	DDD	DDD/ día	DDD/ 1.000h/día
Levodopa + Benserazida	8.376,7	11,475	0,0259	171.817	235,365	2,907	180.193,7	246,841	0,471
Levodopa + Carbidopa...	17.417	23,859	0,0539	419.866,7	575,16	7,104	437.283,7	599,018	1,144
TOTAL	25.793,7	35,334	0,0798	591.683,7	810,525	10,011	617.477,4	845,859	1,615
Amantadina	1.290	0,177	0,000399	27.810	3,801	0,047	29.100	39,863	0,076
Biperideno	55.290	75,74	0,171	167.348	229,243	2,83	222.638	304,984	0,582
Bornapina	22,2	0,030	0,000068	5311,1	7,275	0,090	5.333,33	7,306	0,0140
Bromocriptina	6.600	9,041	0,0204	21.531,2	29,495	0,364	28.131,25	38,536	0,074
Lisurida	4.276	5,857	0,0132	30.672	42,016	0,519	34.948	47,874	0,091
Metixeno	0	0	0	717,5	0,983	0,012	717,5	0,983	0,002
Pergolida	4.769,7	6,534	0,0148	47.222,8	64,689	0,799	51.992,50	71,222	0,136
Prociclidina	45	0,062	0,000139	6.035	8,267	0,102	6.080	8,329	0,016
Selegilina	20.970	28,726	0,0649	263.710	361,246	4,462	284.680	389,972	0,745
Trihexifenidilo	12.330	16,89	0,038	56.663	77,62	0,958	68.993	94,511	0,18
TOTAL	105.592,9	143,057	0,322906	627.020,6	824,635	10,183	732.613,58	1003,58	1,916

TABLA 3

Consumo de levodopa en Navarra por zonas básicas de salud (*)
Prevalencia de la enfermedad de Parkinson

Zona básica	Población > 65 años	DDD/100.000 h/día	
		DDD > 65 años	DDD Total
Altsasua.....	1.241	1.602,77	237,84
Olite.....	1.683	1.583,38	357,20
Sangüesa.....	2.263	1.384,18	317,43
San Adrián.....	2.038	1.256,76	271,71
Estella.....	2.158	1.241,63	185,33
Tudela Oeste.....	1.760	1.215,47	231,35
Ancin-Amescoa.....	1.176	1.197,85	321,23
Lesaka.....	1.240	1.137,86	173,07
Puente La Reina.....	1.188	1.106,18	234,67
Carcastillo.....	1.093	1.056,95	228,90
Cascante.....	1.906	1.051,70	208,84
Pamplona y comarca.....	26.821	1.021,39	137,55
Buñuel.....	2.084	916,30	158,01
Valtierra.....	2.427	895,74	204,98
Artajona.....	1.110	876,21	185,68
Cintruénigo.....	1.503	785,33	164,18
Corella.....	1.588	766,01	135,90
Tafalla.....	1.953	750,51	143,16
Irurtzun.....	1.152	748,34	124,71
Peralta.....	2.139	737,98	139,91
Allo.....	1.408	624,38	299,46
Tudela Este.....	2.247	569,20	73,45
Elizondo.....	1.753	555,08	113,63
Lodosa.....	2.261	517,61	148,07

(*) No se incluyen las Zonas Básicas cuya población mayor de 65 años es inferior a 1000 habitantes.
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea 1994.

DISCUSIÓN

A través de la determinación de las dosis diarias definidas (DDD) por 100.000 habitantes (10^5), recomendada por el Nordic Council on Medicines, la Drug Utilization Research Group y la OMS¹⁶ y aplicada a la prescripción de levodopa, estimamos la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra, en el período de 1993 y 1994, en 161,5 por 100.000 habitantes, con un intervalo de confianza al 95% entre $172,4 \times 10^5$ y $150,6 \times 10^5$. Para los mayores de 65 años la prevalencia fue de 1.001,1 por 100.000 habitantes (IC 95% 1.069,6-932,4).

La cifra calculada es muy superior a la obtenida por Limón¹² para el período 1982 y 1984 en Navarra, cuya estimación fue de

321,7 (10^5) en mayores de 65 años, en su estudio con técnica equivalente. La diferencia puede deberse, de acuerdo con las valoraciones del método llevadas a cabo por De Pedro-Cuesta¹⁴, al aumento del consumo observado en España no debido al incremento de la incidencia de la enfermedad, sino a otras variables entre las que se encuentra el envejecimiento, el aumento de población protegida, el aumento de esperanza de vida, el mayor acceso a los servicios médicos especializados, al tratamiento específico con levodopa, mayor dosis de mantenimiento u otras variables.

La disponibilidad de datos de consumo de levodopa en el sistema público durante el período 1993-1994 es exhaustiva y su utilización para conocer la prevalencia de la en-

fermedad de Parkinson está supeditada a que todos los enfermos conocidos de EP tratados con levodopa, lo que es garantizado por los neurólogos, y por otro lado a que toda la población acuda para su tratamiento al sistema público. Dado que éste acoge en Navarra al 93,5% de la población, los casos de EP que puedan existir en el 6,5% restante de la población modificarían escasamente en décimas la tasa encontrada.

Las prescripciones de levodopa para otras patologías no nos han sido confirmadas por los neurólogos de la región, por lo que su consumo está asociado exclusivamente a la enfermedad de Parkinson en Navarra.

En consecuencia, consideramos que los datos del estudio, dado que se refiere a un estudio poblacional del 93,5% de los habitantes de Navarra, que se ha realizado con un control exhaustivo informatizado de la prescripción de levodopa, son representativos de la población y válidos para la inferencia epidemiológica.

La prevalencia de EP, estimada por Manubens¹⁷ en Navarra de 1.420×10^5 para personas de 70-79, años no permite la comparación con nuestros datos debido a diferencias metodológicas (encuesta sobre muestra de población) y de población diana (70-79 años).

Si bien es aventurado hacer comparaciones por la diferente metodología de los estudios, podemos situar a Navarra, de acuerdo con los datos disponibles recopilados^{1-3,7,10,11,13}, con una prevalencia cruda por 100.000 habitantes similar a Suecia (160,0), Islandia (162,3), Aberdeen (164,2) y Sofía (165,9) por debajo de Vejer (283,0) o Sicilia (371,5) y muy alejada de otros datos discordantes y disponibles de España de 283,0 ofrecidos por Acosta (citado por Zhang²), o de 100×10^5 publicado por Gutiérrez del Olmo (citado por De Pedro-Cuesta¹). La prevalencia media en Navarra se

confirma por los datos obtenidos de Manubens¹⁷ de 1.420×10^5 para personas entre 70 y 79 años comparados con los encontrados en Sicilia⁷, de $3.063,2 \times 10^5$ con metodología similar.

Deseamos hacer mención al trabajo de Kleinhenz¹³, efectuado en 1990, que a través del consumo de levodopa en Alemania, determina una tasa de prevalencia de 185×10^5 , algo superior a la encontrada por nosotros.

Por otro lado, Navarra supera la tasa por 10^5 habitantes de otras áreas geográficas europeas¹, como Carlisle (113,0), Turku (120,1), Leeds (58,8) o Northampton (108,0).

La aplicación de nuevas metodologías a los consumos de levodopa¹⁴ en diferentes áreas geográficas permitirá el establecer comparaciones de carácter ecológico en un próximo futuro.

El Sistema Público Sanitario de Navarra, dada su amplia cobertura de la población y el control exhaustivo de la prescripción y dispensación de medicamentos, reúne condiciones excepcionales para la determinación de los consumos de DDD por 10^6 habitantes de los diferentes principios activos. En el caso de la enfermedad de Parkinson, la especificidad de la prescripción de levodopa permite deducir con escaso margen de error su prevalencia, que la hemos situado en 161,5 por 100.000 habitantes. La validez de este hallazgo viene avalada por el control exhaustivo de los enfermos de Parkinson por los especialistas, por el consenso en el tratamiento de los enfermos de Parkinson con dosis equivalentes a las DDD estándar y por el uso del principio activo levodopa solamente en los enfermos de Parkinson. Tales circunstancias, que se dan en Navarra, nos permiten dar como válidas las cifras de prevalencia obtenidas. Las diferencias geográficas nos permiten plantear próximos estudios epidemiológicos analíticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Pedro-Cuesta J. Parkinson's disease occurrence in Europe. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 357-65.
2. Zhang Z-X, Roman GC. Worldwide Occurrence of Parkinson's disease: An updated Review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.
3. Matías Guiu J. Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson. *Neuroepidemiología*. Barcelona: J. R. Pons, S. A., 1993.
4. Barucha NE, Wadie NH. Prevalence of multiple sclerosis in Parsis of Bombay. *Neurology* 1988; 38: 727-29.
5. Gudmundson KRA. A clinical survey of parkinsonism in Iceland. *Acta Neurol Scand* 1967 (Suppl 33); 43: 9-61.
6. Wermuth L. Epidemiologisk undersogelse of Parkinsonpatienter fra et ambulatorium. *Uesgkr Laeger* 1986; 148: 1700-2.
7. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE. Prevalence of Parkinson disease and other types of parkinsonism: A door to door survey in three Sicilian municipalities. *Neurology* 1992; 42: 1901-7.
8. Rosati G, Granieri E, Pinna L, Aiello I, Tola, R, De Bastiani P et al. The risk of Parkinson disease in Mediterranean people. *Neurology* 1980; 30: 250-5.
9. Dupont E. Epidemiology of Parkinsonism. The Parkinson investigation. En: Worm-Petersen J, Bottcher J, editores. *Symposium on Parkinsonism*. Arhus. Mercksharp & Dohme. 1977; 65-7.
10. Rajput A. Frequency and cause of Parkinson disease. *Can J Neurol* 1992; 19: 103-7.
11. Wang Y. The incidencia and prevalence of Parkinson's disease in the people's Republic of China. *Chung Hua Lin Hsing Ping Hsueh Tsa Chin* 1991; 12: 363-5.
12. Limón Mendizábal C, García Iñiesta A, Ortega Limón A. *Inf Ter Segur Soc* 1985; 9: 202-10.
13. Kleinhenz J, Vierrege P, Fassi H, Lorg J. The prevalence of Parkinson disease in West Germany and general practice date a suitable survey instrument. *Off Gesundheitswes* 1990; 52: 181-90.
14. De Pedro-Cuesta J. Epidemiological assessment of Levodopa use by populations. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 328-35.
15. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. ¿Cómo estamos de salud? Encuesta de Salud 1990-1991. Pamplona: Gobierno de Navarra, 1993.
16. Nordic Council on Medicines. ATC index with DDDs. WHO Colaborating Center for Drug statistisc methodology. Oslo: World Health Organization, 1995.
17. Manubens JM, Martínez Lage JM, Lacruz F et al. Prevalencia de la enfermedad de Parkinson y otros tipos de parkinsonismo en el anciano. *Neurología* 1993; 8: 399.