

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



**DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON EN SINTOMAS
MOTORES Y NO MOTORES**

Servicio: Neurología

Tutor clínico: Dra. Marina Mata

Tutor metodológico: Dra. Mónica Terrazo Felipe

Alumno/Investigador principal: Mónica Carlota Samaniego López

Hospital Universitario Infanta Sofía

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
DISEÑO	7
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	7
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	7
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	7
VARIABLES	8
RECOGIDA DE DATOS	9
PLAN DE ANÁLISIS ESTADISTICO	10
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	36
ANEXO I: TABLA DE VARIABLES	36
ANEXO II: RESOLUCIÓN POSITIVA DE COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN	38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características Principales Pacientes Con Enfermedad de Parkinson.....	13
Tabla 2: Principales Características Sobre La Depresión En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.	14
Tabla 3: Principales Características Sobre Las Discinesias En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.	16
Tabla 4: Peso Y Dosis Levodopa En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.....	18
Tabla 5: Uso de Fármacos Para Síntomas Urinarios y Gastrointestinales en Mujeres y Varones.....	22
Tabla A: Variables.	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.	12
Figura 2: Prevalencia De Depresión En Hombres Y Mujeres Con Enfermedad De Parkinson.....	13
Figura 3: Prevalencia De Discinesias En Hombres Y Mujeres Con Enfermedad De Parkinson.....	15
Figura 4: Distribución De La Dosis De Levodopa Inicial Y Actual Según El Sexo.	17
Figura 5: Asociación Entre Discinesias Y Edad Diagnostica En La Enfermedad De Parkinson.	19
Figura 6: Asociación Entre Discinesias Y Dosis De Levodopa Actual En La Enfermedad De Parkinson.....	20
Figura 7: Asociación Entre Discinesias Y Peso En La Enfermedad De Parkinson.....	21

RESUMEN

BACKGROUND: Hoy en día, las diferencias entre hombres y mujeres en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) no están del todo establecidas. La relación entre el sexo biológico y la prevalencia de la depresión y de las discinesias en la EP es algo controvertido, ya que se sugiere que el ser mujer podría ser un factor de riesgo para estos síntomas, pero no se ha demostrado. El objetivo principal de este estudio fue comparar la presencia de depresión entre hombres y mujeres con EP y como objetivo secundario, comparar las discinesias con el sexo, y ver posibles factores de riesgo para su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se han incluido a 145 hombres y 145 mujeres con EP del Hospital Universitario Infanta Sofía de 2023. Se creó una base de datos seudonimizada y se realizaron los test estadísticos U de Mann-Whitney y Chi-Cuadrado.

RESULTADOS: La prevalencia de depresión fue mayor en mujeres (47,6%, $n = 69$) que en hombres (33,8%, $n = 49$), siendo estadísticamente significativo ($\chi^2(1) = 5,72, p = 0,017$). Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la prevalencia de discinesias ($\chi^2(1) = 0,192, p = 0,662$), encontrándose como factores de riesgo para su aparición una edad diagnóstica de EP más temprana y una mayor dosis de levodopa ($p < 0,05$). El peso, a pesar de ser significativamente menor en mujeres, no se ha caracterizado como un factor de riesgo para las discinesias en este estudio ($p = 0,110$).

CONCLUSIONES: La depresión fue más frecuente en mujeres con EP. No hubo diferencias por sexo en las discinesias, estas se asociaron a un diagnóstico temprano y altas dosis de levodopa.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de Parkinson, Sexo, Depresión, Discinesias, Levodopa.

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, sex differences in patients with Parkinson's disease (PD) are not fully established. The relationship between biological sex and the prevalence of depression and dyskinesias in PD remains controversial. It has been suggested that being female may be a risk factor for these symptoms, but this has not been definitively proven. The main objective of this study was to compare the presence of depression between men and women with PD. A secondary objective was to compare the prevalence of dyskinesias by sex and to identify potential risk factors for their appearance.

MATERIALS AND METHODS: This was an observational, retrospective, cross-sectional, and analytical study. A total of 145 men and 145 women with PD from the Infanta Sofia University Hospital in 2023 were included. A pseudonymized database was created, and the Mann-Whitney U test and Chi-square test were applied.

RESULTS: The prevalence of depression was higher in women (47.6%, n = 69) than in men (33.8%, n = 49), which was statistically significant ($\chi^2(1) = 5.72$, $p = 0.017$). However, no significant differences were found between men and women in the prevalence of dyskinesias ($\chi^2(1) = 0.192$, $p = 0.662$). Early age at PD diagnosis and higher doses of levodopa ($p < 0.05$) were identified as risk factors for dyskinesias. Although women had a significantly lower weight, weight was not identified as a risk factor for dyskinesias ($p = 0.110$).

CONCLUSIONS: Depression was more common in women with PD. No sex differences were found in dyskinesias, which were associated with earlier diagnosis and higher levodopa doses.

KEYWORDS: Parkinson's Disease, Sex, Depression, Dyskinesias, Levodopa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en la población, después de la enfermedad de Alzheimer (1). Afecta a 10 millones de personas, siendo 1,5 veces más frecuente en hombres que en mujeres (2) y suele aparecer entre los 65 y 70 años (3).

La EP se produce por una degeneración progresiva neuronal, principalmente en la porción compacta de la sustancia negra, lo que conlleva a una disminución en la producción de dopamina. La dopamina es un neurotransmisor importante para la coordinación del movimiento, cuya deficiencia genera la aparición de síntomas motores distintivos como el temblor en reposo, la rigidez muscular, la bradicinesia (lentitud en el movimiento) e inestabilidad postural (4). Además, la EP se asocia a una variedad de síntomas no motores, incluyendo los trastornos del sueño, la depresión y la ansiedad, el estreñimiento o los síntomas génito-urinaros (5).

Aunque no existe una cura para la EP, la Levodopa es el tratamiento de elección que se utiliza para controlar los síntomas. Este fármaco es muy efectivo, pero con el tiempo los beneficios que proporciona van disminuyendo y pueden aparecer complicaciones motoras, como las discinesias (6).

Hoy en día, las diferencias entre hombres y mujeres en el campo de trastornos neurodegenerativos sigue siendo un tema poco investigado, ya que a pesar de ser un determinante importante que puede afectar al desarrollo de la enfermedad (2), sigue sin estar claro cómo afectan las diferencias del género a los síntomas y a la evolución de la enfermedad en los pacientes con EP. En España, el primer gran estudio que se hizo para evaluar las diferencias en la EP entre hombres y mujeres se llevó a cabo por El Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología, se trata del proyecto COPPADIS. En este estudio se observó que los síntomas motores predominan en los hombres, mientras que los no motores predominan en mujeres (7). A pesar de ello, hay síntomas, como son la depresión y las discinesias donde las diferencias de género no están del todo claras.

En cuanto a los síntomas no motores, la frecuencia con la que aparecen alteraciones neuropsiquiátricas de cualquier tipo es mayor al 60%, siendo la depresión el trastorno más común entre las personas que padecen EP, con una prevalencia del 40% (8), encontrándose en un 23% de las mujeres y en un 12% de los hombres (7). Algunos estudios no muestran diferencias significativas de género en el desarrollo de la depresión en la EP (9), mientras que otros observaron un mayor riesgo en mujeres, recibiendo con mayor frecuencia agentes antidepressivos, benzodiazepinas y analgésicos en comparación con los hombres (7). La depresión afecta de forma negativa en los síntomas motores y no motores, aumentando la discapacidad y la dependencia y además está relacionada con una peor respuesta a los tratamientos (10). Se ha considerado que la depresión podría surgir como una reacción a los síntomas motores característicos de la EP, sin embargo, se ha descrito en múltiples casos la presencia de depresión incluso antes del diagnóstico de la enfermedad (8).

Otro de los aspectos que resultan interesantes y está poco investigado su relación con el sexo biológico son las discinesias. Las discinesias son movimientos involuntarios que pueden aparecer en pacientes con EP después de recibir tratamientos prolongados con levodopa y pueden llegar a resultar tremendamente incapacitantes y a veces dolorosos. Un análisis indicó que los pacientes tratados con levodopa durante 4 a 6 años tienen aproximadamente un 40% de probabilidad de experimentar discinesias (11), observándose en el estudio de COPADDIS en un 18.7% de los pacientes con EP estudiados (en 19,8% de las mujeres y 17,9% de los hombres) (7). Por otra parte, se ha identificado el sexo femenino como un factor predictivo específico para la aparición de fluctuaciones motoras, principalmente discinesias (12), ya que se ha encontrado que hay una mayor prevalencia de discinesias inducidas por levodopa en mujeres y con aparición más temprana respecto a los hombres (13). Estos hallazgos podrían estar relacionados con distintos factores de riesgo, como un menor peso corporal, una mayor dosis de levodopa empleada, edad diagnóstica precoz de la EP etc (12,13). Sin embargo, en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la aparición de discinesias (7).

Uno de los aspectos poco estudiados en cuanto a los factores de riesgo de las discinesias en mujeres es el peso corporal. En los pacientes con EP no se suele tener en cuenta el

peso a la hora de pautar las dosis del tratamiento con levodopa, a pesar de que en muchos casos el peso de las mujeres es inferior al de los hombres. Zappia et al. señalaron que las mujeres con menor peso corporal que recibían una dosis más alta de levodopa por kilogramo de peso presentaban con mayor frecuencia discinesias y al ir recibiendo mayores dosis estas iban empeorando en comparación con los hombres (13). En cambio, en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas comparando las dosis de levodopa por kg entre hombres y mujeres (7), por lo que es un aspecto poco definido en la actualidad. El peso corporal, es un parámetro que en adultos en la práctica clínica generalmente se pasa por alto para las decisiones terapéuticas, cuando podría ser de gran importancia para prevenir este tipo de complicaciones (12).

En conjunto, el sexo femenino se ha visto como un posible factor de riesgo para determinados síntomas, como son la depresión y las discinesias (14), Sin embargo, los estudios disponibles muestran resultados contradictorios respecto a esta asociación.

Por lo tanto, al seguir habiendo discrepancias entre diferentes estudios, es de interés investigar más a fondo las diferencias entre hombres y mujeres con EP respecto a la prevalencia de la depresión y al uso de medicación antidepresiva. La depresión, al ser uno de los síntomas no motores más frecuentes en la EP puede tener un impacto significativo en el pronóstico y calidad de vida del paciente. Además, sería relevante aportar evidencia sobre la aparición de discinesias en hombres y mujeres, considerando posibles factores de riesgo para su aparición, como son la dosis de levodopa, el peso corporal y la edad diagnóstica de la EP. Esto permitiría una mejor comprensión de la enfermedad y la posibilidad de prevenir este tipo de fluctuaciones en el curso de la enfermedad.

Reconocer las diferencias en síntomas motores y no motores entre hombres y mujeres en la enfermedad de Parkinson es importante para individualizar el tratamiento y anticiparse a las necesidades del paciente.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este estudio es que la prevalencia de la depresión es superior en mujeres con enfermedad de Parkinson (23%) en comparación con los hombres con enfermedad de Parkinson (12%) (7).

Por lo tanto, el objetivo principal consiste en comparar la presencia de depresión entre hombres y mujeres con enfermedad de Parkinson.

Los objetivos secundarios, consisten en:

- Comparar el uso de medicación antidepresiva entre hombres y mujeres con EP. Describir la medicación antidepresiva empleada.
- Determinar las diferencias que hay entre hombres y mujeres en cuanto a la prevalencia de las discinesias en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Determinar en hombres y mujeres con Enfermedad de Parkinson las diferencias respecto a la edad de inicio de las discinesias.
- Comparar el peso entre hombres y mujeres.
- Comparar si existen diferencias entre hombres y mujeres tanto en la dosis media inicial de levodopa como en la dosis final de levodopa.
- Determinar los factores de riesgo para la presencia de discinesias (si/no), como la dosis de levodopa empleada, la edad a la que se diagnosticó la EP y el peso.
- Comparar entre hombres y mujeres el uso de medicación para otros efectos secundarios de la levodopa, como son los síntomas urinarios y el estreñimiento.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Se trata de un estudio **observacional**, ya que no se ha producido ningún tipo de intervención en los pacientes, es un estudio **transversal** ya que se ha recogido la información clínica de los pacientes y el tratamiento empleado en 2023. Es **retrospectivo** ya que la información se ha buscado en las historias clínicas ya existentes de la consulta de trastornos de movimiento, y **analítico**, ya que su función es comparar diferentes variables.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

En cuanto a la población de estudio, se han incluido pacientes con Enfermedad de Parkinson de las consultas de trastorno del movimiento del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS), en Madrid, desde enero de 2023 a diciembre de 2023.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El estudio de COPPADIS (7) describe que mientras que el 23% de las mujeres con Enfermedad de Parkinson presentan depresión, en el caso de los hombres, este porcentaje es del 12%. En base a esto, utilizando la fórmula para la estimación del tamaño mínimo muestral necesario para el estudio, se ha utilizado la fórmula a partir de dos proporciones independientes. Se ha considerado un contraste unilateral, un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una estimación de pérdida del 0%. Teniendo en cuenta el resultado, se ha incluido una muestra aleatoria de **290** individuos (145 mujeres y 145 hombres). Se ha utilizado la aproximación de POISSON.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson según los criterios del UK PDS Brain Bank:
 - Presencia de bradicinesia.
 - y al menos 1 de los siguientes:
 - Rigidez muscular, temblor en reposo, inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa, propioceptiva.

- Pacientes > 18 años.
- Pacientes en tratamiento con levodopa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con síndromes parkinsonianos o Parkinson por causas secundarias (hidrocefalia normotensiva, parkinsonismo vascular, medicamentoso).
- Parkinsonismos atípicos.
- Pacientes con EP tratados con una cirugía cerebral: estimulación, HIFU (Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad).
- Pacientes con EP en tratamiento con bombas de infusión de levodopa y apomorfin.

VARIABLES

Para el presente estudio, para valorar las diferencias entre hombres y mujeres en pacientes con EP se han considerado distintas variables agrupadas en dos categorías principales: sociodemográficas y clínicas (vid., Tabla A, Anexo I).

Entre las variables sociodemográficas, se ha recogido la edad y el sexo de los pacientes con EP, siendo el sexo una de las variables principales del estudio.

Además, se ha recogido la edad diagnóstica de Parkinson, que refleja la edad en la que se diagnosticó la enfermedad de Parkinson en el paciente. Esta, además, se ha dicotomizado en una variable, que considera las opciones de inicio temprano (≤ 50 años) o inicio tardío (> 50 años).

En cuanto a las variables clínicas, se ha recogido la presencia de depresión en los pacientes con EP, incluyendo la edad de inicio de la depresión, en la que se refleja la edad en la que comenzó a manifestarse la depresión en el paciente. También, se ha recogido si el paciente usa fármacos antidepresivos.

Por otro lado, se ha recogido la información sobre la presencia de discinesias en los pacientes, también con la edad en la que iniciaron las discinesias.

Para el análisis de distintos aspectos en pacientes con EP se ha recogido información sobre el tratamiento que se les administra a los pacientes, siendo relevante la dosis inicial de levodopa, que indica la cantidad de levodopa al día con la que el paciente comenzó a tratarse tras el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y la dosis actual de levodopa al día, que representa la cantidad de levodopa al día que el paciente está recibiendo en el momento actual. Esta última se ha dicotomizado (< 600 mg, ≥ 600 mg), para el estudio de su relación con las discinesias. También, se ha recogido el peso de los pacientes, dividiéndose al igual que las dosis de levodopa en dos categorías para su análisis (≤ 65 kg, > 65 kg). Por último, se ha recogido la relación entre la dosis de levodopa y el peso corporal, la cual muestra los miligramos de levodopa administrados por kilogramo de peso corporal.

Finalmente, se ha recogido la información sobre uso de fármacos para otros síntomas no motores como síntomas urinarios y síntomas gastrointestinales (estreñimiento), reflejan si el paciente está recibiendo tratamiento para dichos síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson.

RECOGIDA DE DATOS

Este estudio retrospectivo se ha llevado a cabo mediante la revisión de historias clínicas electrónicas de los pacientes atendidos en el HUIS entre enero de 2023 y diciembre de 2023. La estudiante ha estado en todo momento supervisada por el tutor clínico durante la recogida de los datos.

Se ha realizado una base de datos seudonimizada en un documento Excel, donde la información ha sido extraída mediante la revisión de las historias clínicas de las consultas de trastornos del movimiento de neurología en el HUIS a través del programa SELENE, garantizando la veracidad y trazabilidad de la información. La selección de los pacientes se realizó considerando aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y descartando a aquellos que cumplían algún criterio de exclusión. También se consultó en historias de atención primaria, endocrinología o psiquiatría para la información que no se encontraba en las historias clínicas de neurología (por ejemplo, el peso corporal o la edad de inicio de la depresión).

La identidad de los pacientes no ha sido relevada ya que la base de datos es seudonimizada, por lo que cada paciente recibió un código único que garantizó el anonimato durante el análisis de los datos, utilizándose conforme a la ley de protección de datos.

La base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del hospital y no se incluyó en dispositivos móviles externos.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de este estudio se ha utilizado el programa informático JAMOVI en su versión 2.3.28, donde se ha importado la base de datos realizada para el análisis de datos y la realización de pruebas estadísticas.

Se empezó realizando un análisis descriptivo, mediante porcentajes y tablas de frecuencia de las variables cualitativas dicotómicas (con categorías si/no): presencia de depresión, uso de medicamentos para la depresión, presencia de discinesias, uso de fármacos para síntomas urinarios y estreñimiento. Las variables cuantitativas (dosis de levodopa inicial, actual, y acumulada, peso, edad inicio depresión, discinesias y EP), se han descrito, si son normales, mediante la media y la desviación estándar y, si no son normales, se han descrito con la mediana y con el rango intercuartílico (p25 y p75). La normalidad de las variables cuantitativas se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el objetivo principal y para el primer y el segundo objetivo secundario se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado ya que en estos tres casos se han considerado 2 variables cualitativas dicotómicas, una de ellas siendo el sexo biológico, y las otras fueron respectivamente: si/no depresión; si/no uso de antidepresivos y si/no discinesias.

Para abordar el análisis estadístico sobre las diferencias entre hombres y mujeres con enfermedad de Parkinson (EP) en la edad media a la que aparecen las discinesias (3º objetivo secundario), en el peso (4º objetivo secundario) y en la dosis de inicio de

levodopa y en la dosis final de levodopa (5º objetivo secundario) se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney ya que la variable edad no ha cumplido el supuesto de normalidad.

Para determinar los factores de riesgo correspondientes al 6º objetivo secundario se han realizado 3 análisis de Chi-cuadrado junto con el cálculo de las medidas de frecuencia necesarias para dar cuenta del riesgo. Todos estos análisis consideraron como variable dependiente la presencia de discinesias (sí/no), como variables independientes habiendo considerado respectivamente: (1) la dosis de levodopa empleada (categorizada como <600mg, ≥600mg), (2) la edad a la que se diagnosticó la EP (categorizada como ≤50años, >50 años) y (3) el peso (categorizado como ≤65kg, >65kg).

Por último, se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado para comparar entre hombres y mujeres tanto la toma de medicación para los síntomas urinarios como para los síntomas de estreñimiento.

Los resultados de los diversos análisis se considerarán significativos si se obtiene una $p < 0,05$. Por tanto, en todas las pruebas estadísticas se ha utilizado un nivel de confianza del 95%.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se ha realizado respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El proyecto se ha llevado a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (en protocolo de TFG se adjunta compromiso de estudiante y tutor). Se ha solicitado al comité de ética exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos.

El estudio comenzó tras obtener la aprobación por el CEIm del Hospital Universitario infanta Sofía el día 4 de noviembre de 2024. La aprobación se ha incluido en el Anexo II.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 350 historias clínicas de pacientes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson y en seguimiento en las consultas de trastornos de movimiento en Neurología entre los meses de diciembre de 2024 y febrero de 2025. Un total de 60 pacientes fueron excluidos del estudio por diversos motivos. Por lo que finalmente el estudio se realizó sobre una muestra de estudio de 290 pacientes, de los cuales, 145 son mujeres y 145 son hombres (Figura 1).

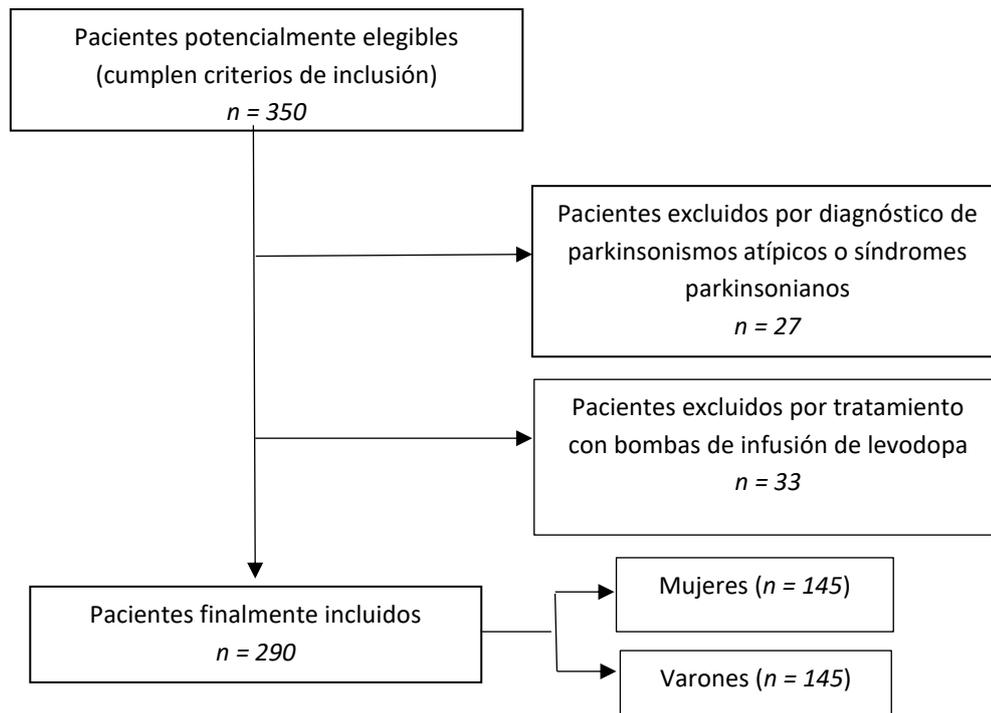


Figura 1: Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

Para el análisis descriptivo sociodemográfico inicial se valoró que la edad no seguía la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk ($p < 0,001$). La mediana de edad de los pacientes fue de 75 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 62 a 75 años, siendo la mínima edad incluida en el estudio de 38 años y la máxima de 94 años. La mediana de edad en las mujeres fue de 75 años (RIC = 66-80) y en los hombres fue de 75 años (RIC = 69-81).

En cuanto a la edad diagnóstica de la enfermedad de Parkinson, la mediana fue de 68,5 años (RIC = 60-74), siendo la edad mínima diagnóstica de 31 años y la máxima de 88 años. En las mujeres se encontró una mediana 69 años (RIC = 59-74) y en los hombres de 68 años (RIC = 61-74) (Tabla 1).

Tabla 1: Características Principales Pacientes Con Enfermedad de Parkinson

Variable (años)	Total	Mujeres	Varones
Edad	75 años (RIC = 62-75)	75 años (RIC = 66-80)	75 años (RIC = 69-81)
Edad Diagnostica	68,5 años	69 años	68 años
Enfermedad Parkinson	(RIC = 60-74)	(RIC = 59-74)	(RIC = 61-74)

El objetivo principal del estudio fue analizar la prevalencia de depresión en pacientes con Enfermedad de Parkinson, diferenciando entre hombres y mujeres. La prevalencia global de depresión que se encontró en la muestra de estudio fue de 40,7% ($n = 118$), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95% = 35% - 46,6%). Se ha utilizado como referencia los criterios basados en el DSM-V para el diagnóstico de depresión, encontrándose en el 47,6% de las mujeres ($n = 69$) y en un 33,8% de los hombres ($n = 49$) (Figura 2).

Para evaluar si existía una diferencia significativa en la prevalencia de depresión entre hombres y mujeres, se realizó la prueba de Chi-cuadrado. Los resultados muestran que la prevalencia de depresión fue significativamente mayor en mujeres (47,6%) que en hombres (33,8%), ($\chi^2(1) = 5,72, p = 0,017$).

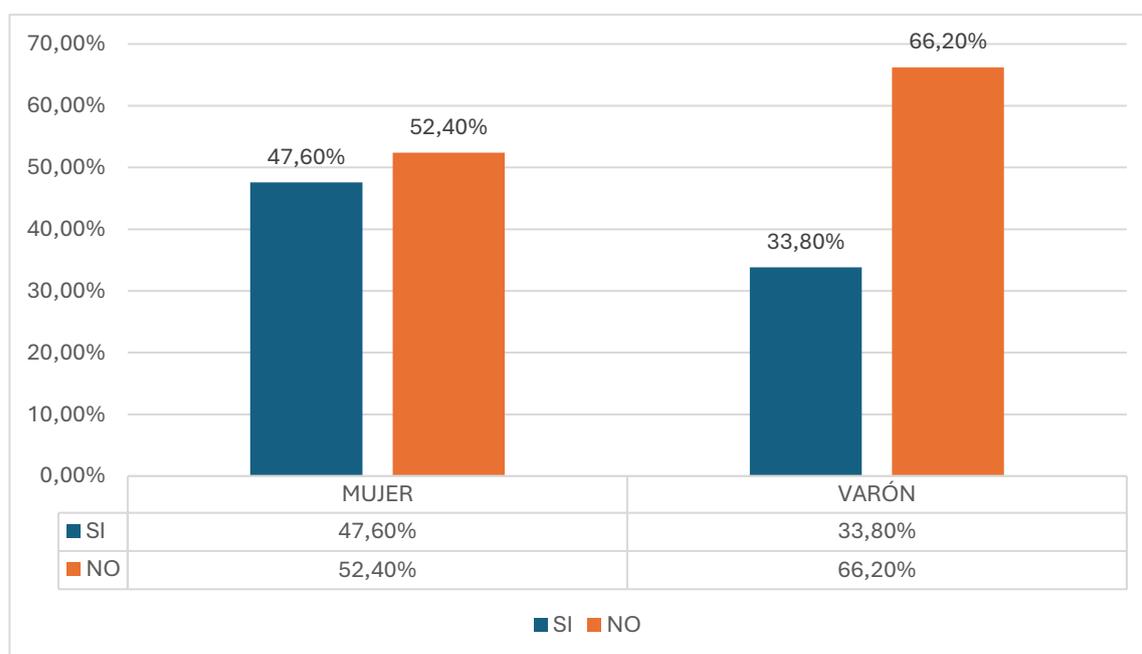


Figura 2: Prevalencia De Depresión En Hombres Y Mujeres Con Enfermedad De Parkinson

Por otro lado, de los 118 pacientes (40,7%) que presentaban depresión, se observó que 107 tomaban medicación farmacológica antidepresiva (90,66% de los pacientes con diagnóstico de depresión). Sin embargo, en la muestra de estudio, se encontraron, además, 19 pacientes que tomaban medicación antidepresiva sin un diagnóstico de depresión. Por lo tanto, si tenemos en cuenta a toda la muestra de estudio, es decir, a pacientes con y sin diagnóstico de depresión, se encontraron a 126 pacientes que tomaban antidepresivos (43,4%).

El análisis de chi-cuadrado para la muestra completa (pacientes con y sin depresión), mostró que había una diferencia significativa ($\chi^2(1) = 5,61, p = 0,018$), siendo las mujeres en comparación con los hombres quienes más frecuentemente recibían tratamiento farmacológico, encontrándose un 50,3% frente a un 36,1%.

La edad diagnóstica de depresión que se observó en la muestra no siguió la normalidad en el grupo de mujeres ($p < 0,05$), pero sí en el grupo de los hombres ($p = 0,2$). Por lo tanto, la mediana de edad diagnóstica de depresión común fue de 65 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 59 a 74 años, siendo la edad mínima diagnóstica de 30 años y la máxima de 85 años. En las mujeres la mediana de edad fue de 65 años (RIC = 58,5-74,5) y en los hombres la mediana de edad fue de 68,5 años (RIC = 59,5-74). Utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, se ha demostrado que no es estadísticamente significativa la relación entre la edad de inicio de depresión con el sexo ($p = 0,282$).

En la Tabla 2 se encuentran las principales características sobre la depresión en pacientes con EP.

Tabla 2: Principales Características Sobre La Depresión En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.

Variable	Total	Mujeres	Varones	χ^2 (p)
Depresión	40,7% (n = 118)	47,6% (n = 69)	33,8% (n = 49)	$\chi^2 = 5,72$ p = 0,017
Uso Antidepresivos	43,4% (n = 126)	50,3% (n = 73)	36,6% (n = 53)	$\chi^2 = 5,61$ p = 0,018
Edad Diagnóstica Depresión (años)	65 años (RIC = 59-74)	65 años (RIC = 58,5-74,5)	68,5 años (RIC = 59,5-74)	p = 0,282

Nota. Se ha realizado el test Chi-cuadrado para analizar la asociación entre la depresión y uso de antidepresivos con el género. Se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney para la edad diagnóstica depresión.

Otro de los síntomas principales que se querían analizar en este estudio, son las discinesias. Se observó una prevalencia del 20,3% ($n = 59$), encontrándose en el 21,4% de las mujeres ($n = 31$) y en un 19,3% de los hombres ($n = 28$) (Figura 3). Mediante el test Chi- cuadrado se observó que la mayor prevalencia de discinesias en mujeres (10,7% frente a 9,7% de los hombres), no fue estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 0,192$, $p = 0,662$), descartando una asociación entre la aparición de discinesias y el sexo.

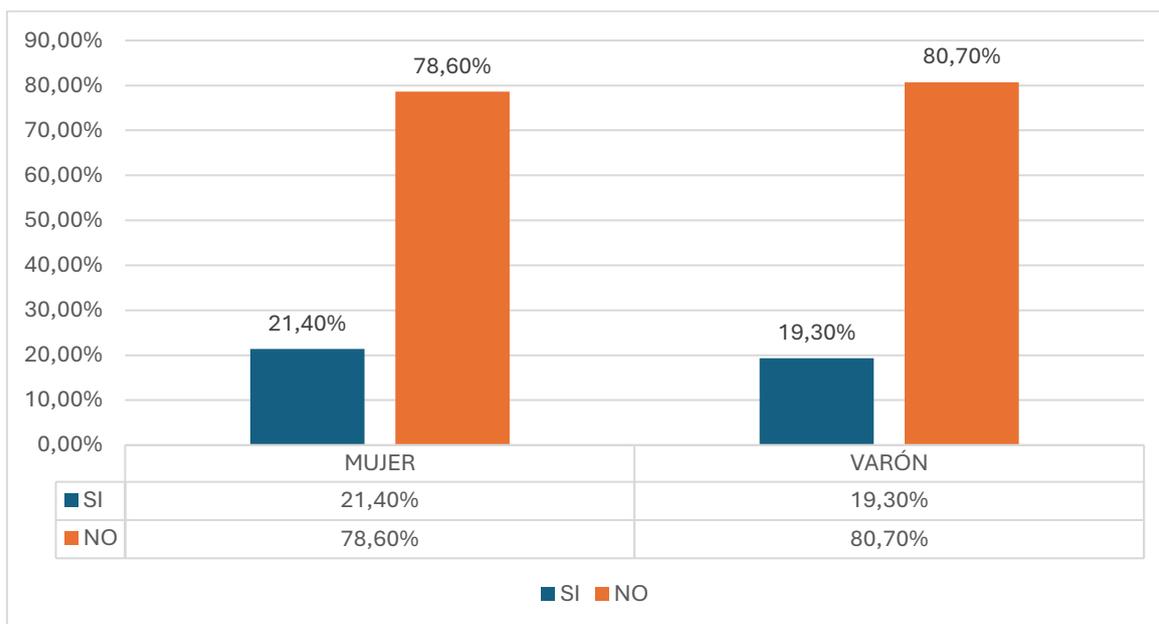


Figura 3: Prevalencia De Discinesias En Hombres Y Mujeres Con Enfermedad De Parkinson

Por otro lado, La edad en la que iniciaron los síntomas de las discinesias no sigue la normalidad ($p = 0,003$). Se observó una mediana de edad de 71 años (RIC = 71-75), siendo la edad mínima encontrada de 38 años y la máxima de 87 años. En las mujeres la mediana de edad fue de 70 años (RIC = 64-70) y en los hombres, la mediana de edad de inicio de las discinesias fue de 71,5 años (RIC = 61,8-75). Utilizando la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de la edad de inicio de discinesias entre hombres y mujeres, tampoco se encontraron diferencias significativas ($p = 0,695$).

En la Tabla 3 se encuentran las principales características sobre las discinesias en pacientes con EP.

Tabla 3: Principales Características Sobre Las Discinesias En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.

<i>Variable</i>	<i>Total</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Varones</i>	<i>p</i>
Discinesias	20,3% (n = 59)	21,4% (n = 31)	19,3% (n = 28)	$\chi^2 = 0,192$ $p = 0,662$
Edad Inicio	71 años	70 años	71,5 años	
Discinesias	(RIC = 71-75)	(RIC = 64-70)	(RIC = 61,8-75)	$p = 0,695$

Nota. Se ha realizado un test Chi-cuadrado para analizar la asociación entre las discinesias con el género. Se ha utilizado test U de Mann-Whitney para la edad de inicio discinesias.

En cuanto a las variables cuantitativas, se valoró la normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk entre hombres y mujeres y se vio que ninguno seguía la normalidad ($p < 0,05$). La mediana del peso de los pacientes fue de 69,9 Kg (RIC = 60,3-82), siendo en mujeres 65,5 Kg (RIC = 57-76,5) y en hombres 72,3 Kg (RIC = 66-85,4). La prueba U de Mann-Whitney reveló que las mujeres tenían un peso significativamente menor, en comparación con los hombres, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Por otro lado, otro aspecto interesante de analizar en este estudio fueron las dosis empleadas de Levodopa en pacientes con EP. Para el estudio de la dosis de levodopa se recogió la dosis inicial que se prescribió en el diagnóstico de la enfermedad, encontrándose una mediana de 300 mg (RIC = 300-300) de levodopa al día, siendo el mínimo encontrado de 50 mg y el máximo de 1000 mg al día. La dosis standard prescrita para el inicio de la medicación y la más encontrada en la muestra del estudio fue Sinemet plus (Carbidopa 25mg/Levodopa 100mg) 1-1-1, la cual presenta 100mg de levodopa por dosis, por lo tanto, al día serían 300mg.

No se encontraron diferencias significativas en la dosis inicial de levodopa empleada entre hombres y mujeres, analizándose con el test U de Mann-Whitney ($p = 0,305$), encontrándose en ambos grupos (mujeres y varones) una mediana de 300 mg (RIC = 300-300) de levodopa al día.

En cuanto a la dosis actual que presentaba el paciente, considerándose como la última dosis prescrita en las revisiones de la enfermedad, se encontró una mediana de 450 mg

(RIC = 300-800) de levodopa al día, siendo el mínimo encontrado de 100 mg al día y el máximo de 1575 mg al día. En este caso, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la dosis actual de levodopa entre hombres y mujeres, según el test U de Mann-Whitney ($p = 0,016$). La mediana fue de 425 mg (RIC = 300-750) en mujeres y 575 mg (RIC = 350-838) en hombres, lo que indica una variabilidad significativa entre ambos grupos, siendo mayor dosis la empleada en hombres.

En la Figura 4 se representa en los gráficos de la izquierda la distribución de las dosis de levodopa inicial y actual en todos los pacientes con EP, y en los gráficos de la derecha se compara entre hombres (1) y mujeres (0).

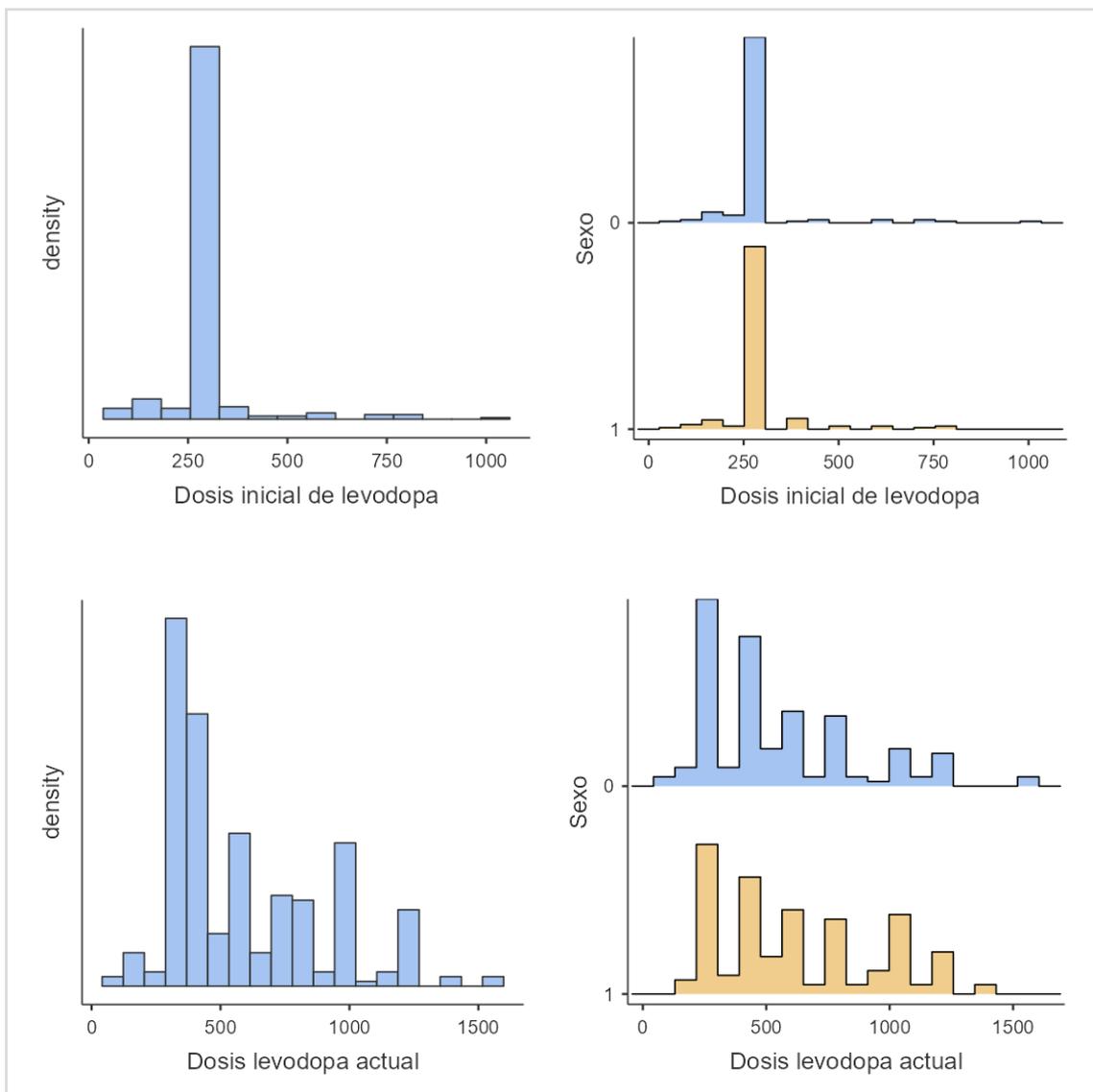


Figura 4: Distribución De La Dosis De Levodopa Inicial Y Actual Según El Sexo.

Al contrario que en la dosis inicial de la enfermedad, en la cual predominaba el uso de Sinemet plus 1-1-1 para la mayoría de los pacientes, se han observado distintos manejos de las dosis y de los tipos de fármacos utilizados en los pacientes a lo largo de la evolución de la EP y de la progresión de la sintomatología, siendo las más frecuentemente encontradas, además de Sinemet plus, Sinemet 250/50, Madopar 200/50, Sinemet Retard 200/50 y Sinemet plus Retard 100/25, encontrándose distintas combinaciones entre los posibles fármacos y las dosis, para ajustarse individualmente a la necesidad de cada paciente.

A pesar de encontrarse diferencias significativas en las dosis actuales de levodopa entre hombres y mujeres, siendo menor la dosis administrada en mujeres, se ha querido investigar si al relacionar la dosis con el peso de cada paciente seguía habiendo diferencias en cuanto al sexo. Por lo tanto, se calculó la relación dosis de levodopa (mg)/ peso del paciente (kg). El valor obtenido no sigue la normalidad ($p < 0.001$). Se obtuvo una mediana de 6,98 mg/kg (RIC = 4,62-11,3). Encontrándose en mujeres una mediana de 6,86 mg/kg (RIC = 4,84-10,2) y en hombres una mediana de 7,89 mg/kg (RIC = 4,51-11,9).

En la Tabla 4 se resumen el peso y las dosis de Levodopa en pacientes con EP.

Tabla 4: Peso Y Dosis Levodopa En Pacientes Con Enfermedad De Parkinson.

Variable	Total	Mujeres	Varones	p
Peso (kg)	69,9 Kg (RIC = 60,3-82)	65,5 Kg (RIC = 57-76,5)	72,3 Kg (RIC = 66-85,4)	$p < 0.001$
Dosis Inicial Levodopa (mg)	300 mg (RIC = 300-300)	300 mg (RIC = 300-300)	300 mg (RIC = 300-300)	$p = 0,305$
Dosis Actual Levodopa	450 mg (RIC = 300-800)	425 mg (RIC = 300-750)	575 mg (RIC = 350-838)	$p = 0,016$
Dosis				
Levodopa/Peso (mg/kg)	6,98 mg/kg (RIC = 4,62-11,3)	6,86 mg/kg (RIC = 4,84-10,2)	7,89 mg/kg (RIC = 4,51-11,9)	$p = 0,579$

Nota. Se ha realizado el test U de Mann-Whitney para analizar la asociación entre peso y dosis de levodopa con el género.

Para analizar la asociación entre kg/peso de levodopa y el sexo, se utilizó el test U de Mann-Whitney, en el que el resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0,579$). Por lo tanto, al calcular la dosis por kg de cada paciente no se han encontrado diferencias significativas en hombres y mujeres en cuanto a la dosis de levodopa actual administrada.

Por otro lado, para determinar cuáles podrían ser los principales factores de riesgo para la aparición de discinesias en pacientes con EP, lo que primero se realizó fue dicotomizar cada variable cuantitativa que consideramos como posible factor de riesgo: la dosis de levodopa actual empleada se dividió en dosis baja ($< 600\text{mg}$) y dosis alta ($\geq 600\text{mg}$), la edad a la que se diagnosticó la EP se dividió en inicio temprano (≤ 50 años) e inicio tardío (> 50 años) y por último, el peso de cada paciente se dividió en bajo peso (≤ 65 kg) y alto peso ($> 65\text{kg}$).

Primero, se realizó una prueba de Chi-cuadrado para analizar la asociación entre la edad de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (inicio temprano/tardío) y la presencia de discinesias, encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 3.97, p = 0.046$). Los resultados mostraron que los pacientes con un diagnóstico temprano de Parkinson (<50 años) presentaron discinesias en el 34,5% de los casos, mientras que aquellos con diagnóstico tardío (>50 años) presentaron discinesias en el 18,8% de los casos, lo que sugiere que las personas con diagnóstico temprano de Parkinson tienen una mayor probabilidad de desarrollar discinesias en comparación con aquellas de diagnóstico tardío (Figura 5).

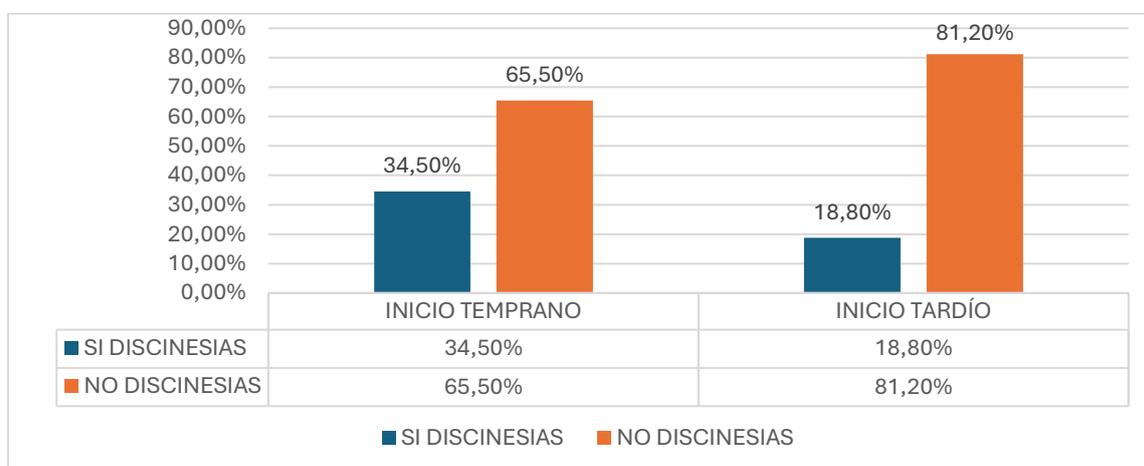


Figura 5: Asociación Entre Discinesias Y Edad Diagnostica En La Enfermedad De Parkinson.

En cuanto a la relación de las discinesias y las dosis de levodopa actual empleadas, el resultado de la prueba de Chi-cuadrado indica que existe una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 16,8, p < 0,001$) entre ambos. Se observó que, en el grupo de baja dosis de levodopa, 11,7% de los pacientes presentaron discinesias, mientras que, en el grupo de alta dosis, 31,3% de los pacientes presentaron discinesias (Figura 6). Esto sugiere que las discinesias son más frecuentes en el grupo de alta dosis.

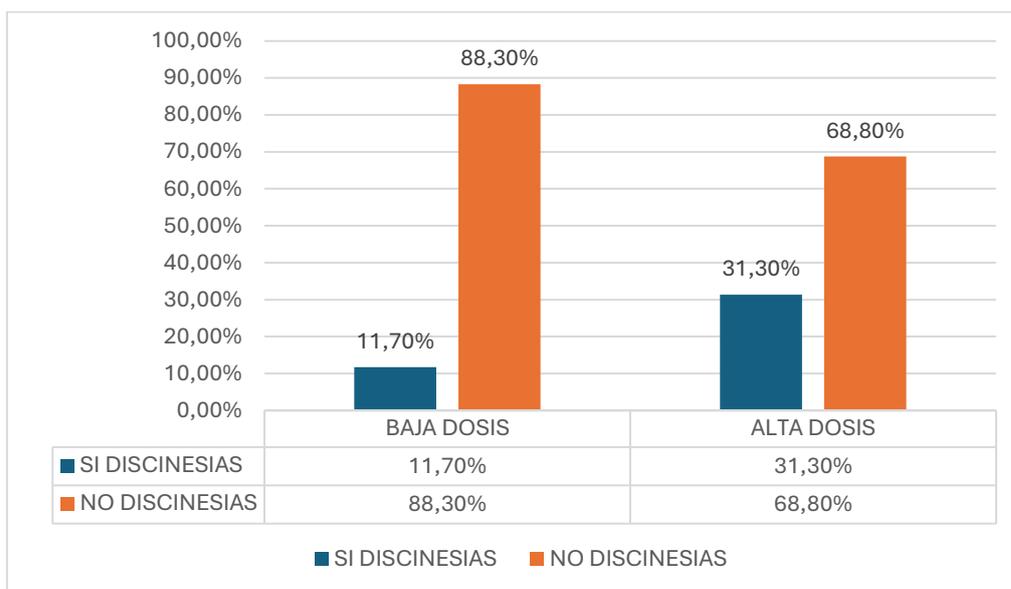


Figura 6: Asociación Entre Discinesias Y Dosis De Levodopa Actual En La Enfermedad De Parkinson

Por último, en cuanto a la relación de las discinesias y el peso, utilizando la prueba de Chi-cuadrado no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 2,55, p < 0,110$), a pesar de observar que la presencia de discinesias es más frecuente en el grupo de bajo peso. Las discinesias aparecieron en el 16,9% de los pacientes de bajo peso, en comparación con el grupo de alto peso, en los que se encontraron en un 25,3% de los pacientes (Figura 7). Esto significa que, en esta muestra, no hay evidencia suficiente para afirmar que el peso influye en la aparición de discinesias.

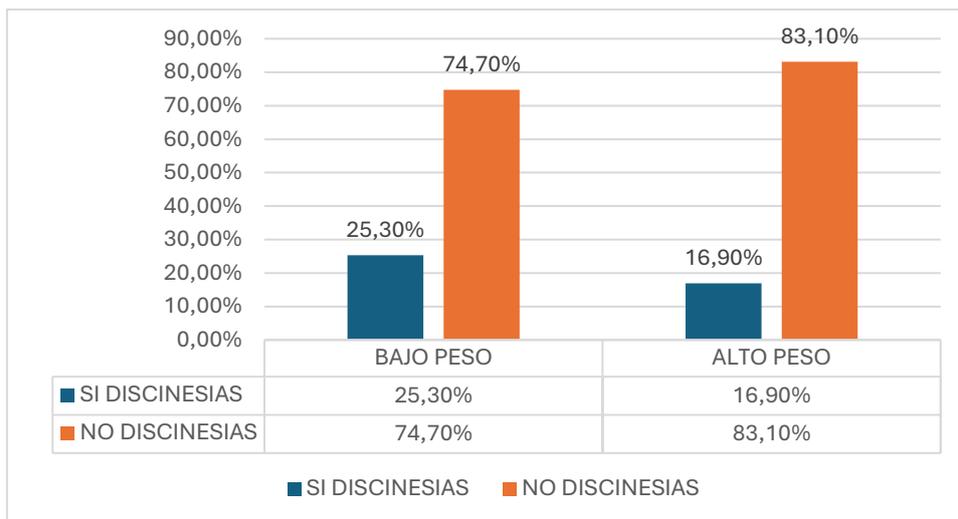


Figura 7: Asociación Entre Discinesias Y Peso En La Enfermedad De Parkinson.

Por último, para valorar otros síntomas no motores que aparecen en la EP en relación con el sexo biológico, se analizaron la toma de fármacos para síntomas urinarios y gastrointestinales en pacientes con EP (Tabla 5).

En cuanto a los síntomas urinarios más comunes presentes en pacientes con EP, se encuentra sobre todo urgencia para orinar, polaquiuria, nicturia e incontinencia urinaria. Para ello se utiliza un tratamiento farmacológico específico encontrándose frecuentemente antimuscarínicos, como la Oxibutinina o la Solifenacina, así como agonistas beta-3 adrenérgicos, como el Mirabegrón. En el caso de los hombres que presentan síntomas obstructivos relacionados con la hiperplasia prostática, también ha encontrado el uso de alfa bloqueantes, como la tamsulosina, e inhibidores de la 5-alfa reductasa, como la Dutasterida o la Finasterida.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para analizar la relación entre el sexo y el uso de fármacos para síntomas urinarios en pacientes con EP. En la muestra analizada, se encontró en el 5.5% de las mujeres (8 de 145) el uso de fármacos para síntomas urinarios, frente al 12.4% de los hombres (18 de 145). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 4.22, p = 0.040$), lo cual indica que los hombres utilizan con mayor frecuencia fármacos para síntomas urinarios en comparación con las mujeres.

En cuanto a los síntomas gastrointestinales, el más frecuente y relevante en pacientes con EP es el estreñimiento. Entre los tratamientos utilizados se encuentran mayoritariamente el uso de laxantes.

Mediante la prueba de Chi-cuadrado se analizó la posible relación entre el sexo y el uso de fármacos para el estreñimiento, se observó que el 24.1% de las mujeres (35 de 145) utilizaban fármacos para síntomas gastrointestinales, frente al 26.9% de los hombres (39 de 145). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($\chi^2(1) = 0.290$, $p = 0.590$), lo cual sugiere que el uso de fármacos para el estreñimiento es similar entre hombres y mujeres en la muestra de estudio.

Tabla 5: Uso de Fármacos Para Síntomas Urinarios y Gastrointestinales en Mujeres y Varones.

		Mujeres	Varones	p
Uso De Fármacos Para	SI	5,5% (n = 8)	12,4% (n = 18)	$\chi^2 = 4.22$, $p = 0.040$
Síntomas Urinarios	NO	94,5% (n = 137)	87,6 % (n = 127)	
Uso De Fármacos Para	SI	24,1% (n = 35)	26,9% (n = 39)	$\chi^2 = 0.290$, $p = 0.590$
Estreñimiento	NO	75,9% (n = 110)	73,1% (n = 106)	

Nota. Se ha realizado el test Chi cuadrado para analizar la asociación con el género.

DISCUSIÓN

Mediante el análisis de distintas variables en este estudio se han obtenido resultados que han permitido valorar múltiples diferencias entre hombres y mujeres con EP, especialmente en síntomas no motores, como son la depresión y el uso de medicación antidepressiva, y en síntomas motores, como son las discinesias, además de otros datos clínicos relevantes como la dosis de levodopa empleada y el peso de los pacientes, factores que podrían llegar a afectar en la sintomatología de los pacientes y al pronóstico de la enfermedad.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la presencia de depresión entre hombres y mujeres con enfermedad de Parkinson y ver si la diferencia es estadísticamente significativa. Los resultados obtenidos muestran que la prevalencia global de depresión en la muestra de estudio fue de 40,7% ($n = 118$), con un IC 95% (35% - 46,6%), encontrándose que la prevalencia de depresión fue mayor en mujeres (47,6%, $n = 69$) en comparación con los hombres (33,8%, $n = 49$), con una diferencia estadísticamente significativa.

Por lo tanto, los hallazgos permiten confirmar la hipótesis planteada: la prevalencia de depresión es superior en mujeres con enfermedad de Parkinson en comparación con hombres con enfermedad de Parkinson (7). Esta asociación refuerza la importancia de valorar el estado de ánimo en pacientes con enfermedad de Parkinson, y más específicamente en mujeres, ya que se suelen ver más frecuentemente afectadas por esta sintomatología, repercutiendo de manera negativa en su enfermedad.

Por otra parte, los resultados obtenidos en el estudio coinciden con los hallazgos descritos en la literatura científica, como en el estudio de COPADDIS realizado en España, que también encontró una asociación significativa entre el sexo y la depresión en pacientes con EP (7). Sin embargo, no todos los estudios respaldan esta relación (9). Por ejemplo, es relevante resaltar el estudio de Bjoerklund de 2023 (15), en el cual se evidencia que la prevalencia de depresión podría ser similar entre hombres y mujeres con EP, sin encontrar diferencias significativas. Este estudio plantea que podrían existir sesgos relacionados con el sexo en la percepción de los síntomas por parte de los propios

pacientes, en la evaluación clínica realizada por los profesionales de salud, o en la búsqueda de ayuda, lo que podría llevar a un mayor diagnóstico y tratamiento de la depresión en mujeres, sin que necesariamente haya una diferencia real en los síntomas depresivos.

Además, cabe destacar que el estudio de Bjoerklund no fue realizado en España, a diferencia del de COPPADIS. Esto sugiere que las discrepancias entre ambos estudios podrían deberse a diferencias culturales y sociales que influyen en la expresión, evaluación y manejo de los síntomas depresivos. Por lo tanto, a pesar de estos contrastes, los hallazgos de este estudio refuerzan la existencia de una asociación entre la depresión y el sexo en el contexto español.

Por otro lado, del 40,7% de los pacientes de EP con depresión en este estudio, 90,7% ($n = 107$) estaban recibiendo tratamiento farmacológico antidepresivo, lo que indica que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de depresión estaban recibiendo un tratamiento adecuado. Al analizar el tratamiento entre hombres y mujeres, se ha observado que las mujeres recibían con mayor frecuencia tratamiento antidepresivo (50,3%), en comparación con los hombres (36,6%), siendo estadísticamente significativo. Estos hallazgos coinciden con estudios previos dónde también se ha observado un aumento en las prescripciones de tratamiento en mujeres con EP, recibiendo con mayor frecuencia agentes antidepresivos, benzodiazepinas y analgésicos en comparación con los hombres (7,10,2).

En cuanto al tratamiento de la depresión en los pacientes con EP, los antidepresivos más frecuentemente utilizados son: Los fármacos Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo estos frecuentemente de primera elección por su seguridad y tolerabilidad. Como segunda opción se encuentran los Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y por último, el uso de los Antidepresivos tricíclicos puede estar limitado por sus efectos secundarios (16).

Por otro lado, cabe destacar que 19 de los pacientes con EP (6,5%) recibían tratamiento antidepresivo sin presentar un diagnóstico de depresión, lo cual podría deberse a un uso alternativo de estos fármacos para otros diagnósticos adicionales, como podrían ser la ansiedad, fibromialgia, trastornos del sueño etc (17).

En cuanto a la edad diagnóstica de la depresión, la mediana de edad al diagnóstico fue de 65 años, similar entre mujeres (mediana = 65 años, RIC = 58,5–74,5) y hombres (mediana = 68,5 años, RIC = 59,5-74). No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad diagnóstica de depresión y el sexo biológico. Este resultado indica que la depresión tiende a aparecer en edades similares en el curso de la enfermedad, siendo la edad diagnóstica relativamente homogénea entre ambos grupos, sin que el sexo represente un factor determinante.

En relación con las complicaciones motores en pacientes con EP, en este estudio se ha estudiado la prevalencia de las discinesias. Se encontró que el 20,3% de los pacientes con EP ($n = 59$) presentaban discinesias, siendo ligeramente más frecuente en mujeres (21,4%, $n = 31$), en comparación con los hombres (19,3%, $n = 28$). Sin embargo, esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa en este estudio.

Aunque existen pocos estudios centrados en la comparación de discinesias entre hombres y mujeres, algunas investigaciones han sugerido que el sexo femenino podría ser un factor predictivo específico para las discinesias (14). En particular, un estudio prospectivo publicado en *Neurology* demostró que las mujeres con EP tenían entre 1,59 y 1,80 veces más probabilidades de presentar discinesias que los hombres durante el curso de la enfermedad. Este hallazgo se mantuvo incluso tras ajustar por factores como la edad de inicio, duración de la enfermedad y dosis de levodopa (18).

Sin embargo, en este estudio no se ha obtenido una significación estadística, por lo que en esta muestra de estudio el sexo no se asocia de manera concluyente con el riesgo de desarrollar discinesias. Esta discrepancia con estudios previos podría deberse a diferencias metodológicas, tamaño muestral, variabilidad genética o factores farmacológicos no controlados.

Además, se ha encontrado que la edad de inicio de las discinesias entre hombres y mujeres tampoco ha presentado una diferencia estadísticamente significativa, encontrándose una mediana de edad de inicio de 71 años (RIC = 71–75) para el conjunto de la muestra. En las mujeres la mediana de edad fue de 70 años (RIC = 64-70) y en los hombres se obtuvo una mediana de 71,5 años (RIC = 61,8-75). Sugiriendo que la edad de inicio de las discinesias no se asocia con el sexo en esta muestra de estudio.

La falta de asociación entre las discinesias y el sexo también coinciden con algunas investigaciones previas que sugieren que la aparición de discinesias está más relacionada al tiempo de evolución de la enfermedad y a la dosis acumulada de levodopa que al sexo (7). Sin embargo, aunque en este estudio no se observó una relación significativa entre el sexo y las discinesias (en su aparición y a la edad de inicio), no se puede descartar por completo dicha asociación. Es posible que la muestra analizada no haya tenido el tamaño suficiente para detectar diferencias significativas en este aspecto. Por ello, se considera necesario realizar estudios adicionales con una muestra más amplia que permita explorar con mayor precisión esta posible relación.

En cuanto al análisis de las dosis de levodopa administradas en los pacientes con EP, se observó que la dosis inicial de levodopa, es decir, la administrada en el diagnóstico de EP, fue similar entre hombres y mujeres, encontrándose una mediana de 300 mg (RIC = 300-300) de levodopa al día, sin encontrarse diferencias significativas. Ambos grupos (mujeres y varones) presentaron una mediana de 300 mg (RIC = 300-300) de levodopa al día. Esto demuestra la gran homogeneidad en la muestra en cuanto a la dosis de levodopa inicial, sugiriendo que existe un protocolo clínico común a la hora de iniciar el tratamiento farmacológico tras el diagnóstico de EP, apoyando la idea de que sexo no influyó en la determinación de la pauta inicial.

Sin embargo, a diferencia de lo que se ha encontrado con la dosis inicial de levodopa, los hallazgos en cuanto a la dosis actual, es decir, la última dosis pautada en la evolución de la enfermedad, demuestran que sí hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres, siendo mayor la dosis utilizada en hombres, con una mediana de 575 mg (RIC = 350-838) en comparación con las mujeres (425 mg (RIC = 300-750)).

Múltiples estudios están de acuerdo con la afirmación de que las dosis de levodopa suelen ser menores en mujeres, sin embargo, al ajustar la dosis por el peso corporal, las diferencias suelen desaparecer, ya que el peso en mujeres también tiende a ser menor (20).

En este estudio, al investigar este hallazgo y considerar la dosis ajustada al peso corporal (mg/kg) de cada paciente, las diferencias entre hombres y mujeres previamente encontradas se diluyeron. La mediana global fue de 6,98 mg/kg (RIC = 4,62-11.3),

encontrándose en mujeres una mediana de 6,86 mg/kg (RIC = 4,84-10,2) y en hombres una mediana de 7,89 mg/kg (RIC = 4,51-11,9), sin llegar a alcanzar una magnitud clínica diferenciadora. Estos resultados demuestran que a pesar de que los hombres reciben dosis absolutas más altas de levodopa, esta diferencia podría explicarse por su mayor peso corporal promedio. Esto refuerza la importancia de considerar parámetros fisiológicos, como el peso del paciente, al realizar ajustes de medicación, ya que podría influir en la eficacia y aparición de efectos adversos.

Además, se conoce que hay una mayor biodisponibilidad de levodopa en mujeres (21), lo que podría contribuir a que haya más efectos secundarios en mujeres, como pueden ser las discinesias o el efecto "wearing off" o fin de dosis, lo que contribuye a realizar ajustes en las dosis con mayor frecuencia (13). Estas diferencias enfatizan la importancia que tiene el hacer un tratamiento individualizado y orientados a las necesidades de cada paciente.

Para profundizar más en la aparición de las discinesias en los pacientes con EP, se ha estudiado cuáles podrían ser los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer estas complicaciones motoras. Los resultados obtenidos en este estudio aportan evidencia sobre algunos factores clínicos que podrían favorecer su aparición.

En primer lugar, se ha observado entre la edad de inicio de la EP (Inicio temprano/inicio tardío) y la aparición de las discinesias una asociación estadísticamente significativa, afirmando que un diagnóstico temprano de EP (≤ 50 años) está asociado a una mayor frecuencia de discinesias (34,5% vs 18,8%) en comparación con un diagnóstico más tardío (>50 años). Esto concuerda con estudios previos, donde se señala que los pacientes más jóvenes tienen más riesgo a padecer discinesias, debido a una exposición más prolongada a levodopa a lo largo de la enfermedad o a una mayor sensibilidad dopaminérgica (22).

Por otro lado, también se ha obtenido una asociación significativa entre la dosis actual de levodopa empleada y la aparición de discinesias, sugiriendo que las discinesias son más frecuentes en pacientes que reciben dosis altas de levodopa (≥ 600 mg/día) en comparación con aquellos que reciben dosis bajas (< 600 mg/día), (31.3% vs 11.7%). Este

resultado, junto con el anterior, concuerdan con estudios previos en los que se ha observado que la dosis acumulativa y la intensidad del tratamiento con levodopa son factores de riesgo clave en la aparición de discinesias (23).

Por último, en este estudio no se ha encontrado un resultado significativo entre el peso del paciente y las discinesias. Aunque parece haber una mayor frecuencia de discinesias en el grupo de bajo peso (25.3% vs 16.9%), no se puede concluir que el peso influya en la presencia de discinesias en esta muestra de estudio.

La mediana del peso de los pacientes fue de 69,9 Kg (RIC = 60,3-82). Los resultados obtenidos confirman que en pacientes con EP, las mujeres presentan un peso significativamente menor que los hombres (mediana de 65,5 Kg (RIC = 57-76,5) frente a 72,3 Kg (RIC = 66-85,4), consistente con estudios previos, como el de COPPADIS (7).

En el estudio Zappia et al. señalaron que las mujeres con menor peso corporal que recibían una dosis más alta de levodopa por kilogramo de peso presentaban con mayor frecuencia discinesias y al ir recibiendo mayores dosis estas iban empeorando en comparación con los hombres (13). De forma similar, el estudio longitudinal de *A 5-Year Follow-Up Study* de Santos-García et al. (2024) destaca que las discinesias son más frecuentes en pacientes con menor peso corporal (19).

En este estudio no se ha encontrado una asociación significativa el ser mujer, ni el peso corporal con la aparición de las discinesias. Sin embargo, la falta de significación podría deberse al tamaño muestral relativamente reducido, por lo que requeriría de investigaciones adicionales para aclarar su posible implicación.

Además, un estudio en la revista *JAMA Neurology* encontró que los pacientes con un menor peso corporal presentaban un empeoramiento de la enfermedad más característico, mientras que los de alto peso padecían una mejor evolución de la enfermedad (24). Estos hallazgos sugieren la conveniencia de un seguimiento más estrecho en pacientes con bajo peso corporal.

Por último, en cuanto al estudio de otros síntomas asociados a la EP, se han analizado las posibles asociaciones del género con el uso de fármacos para síntomas urinarios y gastrointestinales (estreñimiento).

Los resultados afirman un mayor uso de fármacos para síntomas urinarios en hombres (12.4%), en comparación con las mujeres (5.5%), siendo estadísticamente significativa dicha asociación. Estos resultados coinciden con lo encontrado en la mayoría de estudios, sugiriendo que la severidad de estos síntomas suelen ser peor en hombres llegando a afectar de manera significativa en su calidad de vida, lo que hace que sea mayor el uso de medicación (25). Estos resultados podrían estar sesgados al encontrarse en hombres de manera habitual mayores problemas urinarios en relación con la próstata (26), que podría generar una falsa asociación entre la toma de fármacos para síntomas urinarios con EP en hombres.

En cuanto al uso de laxantes para el estreñimiento, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, siendo ligeramente mayor en nuestro estudio la prevalencia en hombres (26.9% vs 24.1%). Tampoco puede decirse que estos resultados sean inesperados, ya que hay una evidencia empírica acumulada de que el estreñimiento es un problema común en hombres y mujeres (25). Además, se ha visto que el estreñimiento se asocia a un mayor deterioro cognitivo, lo que resalta la importancia de tratar este tipo de síntomas secundarios de manera temprana (27).

Respecto a las limitaciones encontradas en este estudio hay que tener en cuenta que al ser un estudio retrospectivo ha habido ciertos datos donde la disponibilidad ha sido limitada, por ejemplo, la edad de inicio de depresión o el peso no estaba disponible en todos los pacientes o no estaba actualizado, por lo que para intentar reducir la limitación se han recogido los últimos datos disponibles.

Por otro lado, el tamaño de la muestra se considera como una limitación importante para la interpretación de algunas variables, como las discinesias, ya que el análisis de estas complicaciones requeriría un número considerablemente mayor de pacientes para obtener estimaciones más robustas y precisas.

Además, es posible que haya factores de confusión que no se puedan controlar, es decir, variables externas no medidas en este estudio y que afecten a los resultados, como otro tipo de enfermedades que hayan ido surgiendo, factores de riesgo que no se tienen en cuenta, uso de fármacos, etc. Al igual que falta de información sobre otras variables

como la severidad de los síntomas motores y de la depresión o la historia clínica previa, que podrían haber sido interesante analizar.

Futuras investigaciones con muestras más grandes y controladas, y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, podrían arrojar más información sobre las diferencias entre hombres y mujeres en la evolución de la EP y cómo estas diferencias afectan al tratamiento, al pronóstico de la enfermedad y a la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

En cuanto al objetivo principal, el estudio confirmó que la depresión es más frecuente en mujeres con enfermedad de Parkinson, con una prevalencia del 47,6%, frente al 33,8% en hombres, lo que respalda una asociación significativa entre el sexo femenino y la presencia de sintomatología depresiva.

Por otro lado, respecto a los objetivos secundarios, se observó que las mujeres recibían con mayor frecuencia tratamiento antidepresivo, en comparación con los hombres, siendo estadísticamente significativo, reforzando esta relación.

En cuanto a las discinesias, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni en su prevalencia ni en la edad de inicio, lo que sugiere que este fenómeno en la muestra de estudio no está relacionado con el sexo. Sin embargo, se identificaron dos factores de riesgo claros para su aparición: el diagnóstico de la enfermedad antes de los 50 años (un diagnóstico temprano) y el uso de dosis elevadas de levodopa (≥ 600 mg/día). A pesar de observar que las mujeres tenían un peso significativamente menor que los hombres, no se encontró una asociación significativa entre el peso corporal y la aparición de discinesias.

En relación con el tratamiento, no se hallaron diferencias significativas en la dosis inicial de levodopa al día entre hombres y mujeres. Por otro lado, la dosis actual de levodopa al día fue significativamente mayor en hombres, sin embargo, al ajustarla por peso, la diferencia dejó de ser significativa, descartando una asociación con el sexo.

Por último, los hombres utilizaron más fármacos para los síntomas urinarios que las mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa. En cambio, no se halló relación entre el sexo y el uso de medicamentos para el estreñimiento.

En resumen, los hallazgos de este estudio subrayan la importancia de considerar el sexo en el tratamiento y manejo de la EP, particularmente en los que respecta a la depresión y los efectos adversos del tratamiento con levodopa. Aunque algunos de los resultados de este estudio no alcanzaron significancia estadística, las diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia de depresión, el uso de medicación, el peso corporal y la aparición de discinesias siguen siendo temas relevantes para futuras investigaciones en

pacientes con EP, con muestras de estudio más amplias que profundicen en estas diferencias y permitan desarrollar estrategias terapéuticas más ajustadas a las características individuales de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Russillo MC, Andrezzi V, Erro R, Picillo M, Amboni M, Cuoco S, et al. Sex Differences in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Brain Sciences*. 2022;12(7):917. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070917>
2. Kang KW, Choi SM, Kim BC. Gender differences in motor and non-motor symptoms in early Parkinson disease. *Medicine*. 2022;101(3):e28643. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028643>.
3. O'Neal MA, editor. *Neurology and Psychiatry of Women: A Guide to Gender-based Issues in Evaluation, Diagnosis, and Treatment* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-04245-5>
4. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, Watanabe Y, Sakuramoto H, Matsubara M, et al. Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 2018;80(3-4):193-9. <https://doi.org/10.1159/000488509>
5. World Health Organization. Enfermedad de Parkinson [Internet]. [citado 23 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
6. Barquero Gen MC, Bitter Rosales M, Debbes Esquivel A, Sayegh Kabbabe R. Actualización en tratamiento farmacológico de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson. *Rev Fac Med UNIBE*. 1 de enero de 2023;1(1):68-91.
7. Santos-García D, Laguna A, Hernández-Vara J, De Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, Feal Panceiras MJ, et al. Sex Differences in Motor and Non-Motor Symptoms among Spanish Patients with Parkinson's Disease. *JCM*. 2023;12(4):1329. <https://doi.org/10.3390/jcm12041329>
8. Errea Abad JM, Ara Callizo JR. Depresión y enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 1999;28(07):694.
9. Van der Hoek, Take C. et al. Prevalence of depression in Parkinson's disease: Effects of disease stage, motor subtype and gender. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 310, Issue 1, 220 - 224
10. Depression [Internet]. Parkinson's Foundation.]. Disponible en: <https://www.parkinson.org/sites/default/files/documents/combating-depression.pdf>
11. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58. doi: 10.1002/mds.1090.
12. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F, et al. The "Gender Factor" in Wearing-Off among Patients with Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study. *The Scientific World Journal*. 2015;2015:1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/128680>
13. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, Ciarambino T, Politi C, Ambrosino I, et al. Gender Differences and Quality of Life in Parkinson's Disease. *IJERPH*. 2020;18(1):198. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010198>

14. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? JPD. 2019;9(3):501-15. <https://doi.org/10.3233/JPD-191566>
15. Equal Prevalence of Depression in Men and Women with Parkinson's Disease Revealed by Online Assessment | Archives of Clinical Neuropsychology | Oxford Academic [Internet]. Disponible en: <https://academic.oup.com/acn/article-abstract/39/1/92/7217466?redirectedFrom=fulltext&login=false>
16. Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M, Eimil M, Martínez-Castrillo JC, et al. Antidepresivos en la enfermedad de Parkinson. Recomendaciones del grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Madrileña de Neurología. Neurología. julio de 2018;33(6):395-402.
17. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653247/>
18. Gender Disparity of Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease: Deep Learning Text Classification Applied to the AAN Axon Registry (S2.006) | Neurology [Internet]. [citado 10 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000206187>
19. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz Á, McAfee D, García Sancho C, et al. Levodopa-Induced Dyskinesias are Frequent and Impact Quality of Life in Parkinson's Disease: A 5-Year Follow-Up Study. Mov Disord Clin Pract. 2024;11(1):35-43. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.14056>
20. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW. Gender differences in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):819-24. doi: 10.1136/jnnp.2006.103788.
21. :: CIMA :: FICHA TECNICA LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONA LORIEN 75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRIMIDOS RECIBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 13 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/85343/FT_85343.html?utm_
22. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study - PubMed [Internet]. [citado 11 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11050029/>
23. Gómez, J, et al. Fluctuaciones Motoras Y Discinesias En La Enfermedad de Parkinson: Variables Que Discriminan Ambas Complicaciones En Una Muestra de 285 Pacientes. 5 Mar. 2008. Disponible en: https://sid-inico.usal.es/docs/F8/ART13687/fluctuaciones_motoras_y_discinesias.pdf
24. Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease | Movement Disorders | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1149703>
25. Disfunción gastrointestinal y urinaria en la enfermedad de Parkinson | Parkinson's Foundation [Internet]. Disponible en: <https://www.parkinson.org/library/espanol/factsheets/disfuncion-gastrointestinal>

26. Carrero-López VM, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2016;40(5):288-94.
27. Vega OR, Ramírez LT, Capcha KM, Cabanillas RL, García HR, Esquerre CC. Estreñimiento como factor asociado a mayor severidad en pacientes con enfermedad de Parkinson. 2018;57.

ANEXOS

ANEXO I: TABLA DE VARIABLES

Tabla A: Variables.

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA/ MEDIDA	CLASIFICACIÓN DE MISIÓN
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS			
EDAD	Variable cuantitativa y discreta	Se expresa en años.	Variable secundaria
SEXO	Variable cualitativa nominal dicotómica	varón o mujer	Variable principal
VARIABLES CLÍNICAS			
DEPRESION: SI/NO	Variable cualitativa dicotómica	Si/No	Variable principal
USO ANTIDEPRESIVOS: SI /NO	Variable cualitativa dicotómica.	Si/no	Variable secundaria
EDAD INICIO DEPRESION	Variable cuantitativa, discreta	Se expresa en años	Variable secundaria
PRESENCIA DE DISCINESIAS	Variable cualitativa nominal dicotómica	Se expresa en si/no.	Variable secundaria.
EDAD INICIO DISCINESIAS	Variable cuantitativa, discreta.	Se expresa en años.	Variable secundaria
DOSIS DE LEVODOPA ACTUAL (MG) DOSIS DE LEVODOPA ACTUAL CATEGORIAS	Variable cuantitativa, continua Variable cualitativa dicotómica	Se expresa en mg. Dosis baja (<600mg), dosis alta (≥600mg)	Variable secundaria.
DOSIS INICIAL DE LEVODOPA AL DIAGNÓSTICO (MG)	Variable cuantitativa, continua.	Se expresa en mg.	Variable secundaria.
PESO (KG) PESO CATEGORIAS (KG)	Variable cuantitativa, continua. Variable cualitativa dicotómica	Se expresa en kg. Peso bajo (≤65kg) peso alto (>65kg)	Variable secundaria

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA/ MEDIDA	CLASIFICACIÓN DE MISIÓN
DOSIS DE LEVODOPA/PESO (MG/KG)	Variable cuantitativa, continua.	Se expresa en mg/kg.	Variable secundaria
EDAD DIAGNOSTICADA DE PARKINSON: AÑOS EDAD DIAGNOSTICA CATEGORIAS	Variable cuantitativa, discreta. Variable cualitativa dicotómica	Se expresa en años Inicio temprano (≤50 años) inicio tardío (>50 años)	Variable secundaria
USO FÁRMACOS PARA SÍNTOMAS URINARIOS: SI/NO	Variable cualitativa dicotómica	Si/no	Variable secundaria
USO FÁRMACOS PARA ESTREÑIMIENTO: SI/NO	Variable cualitativa dicotómica	Si/no	Variable secundaria

ANEXO II: RESOLUCIÓN POSITIVA DE COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN



INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 04 DE NOVIEMBRE DE 2024

TÍTULO: Diferencias entre hombres y mujeres con enfermedad de Parkinson en síntomas motores y no motores

INVESTIGADOR PRINCIPAL HUIS: Marina Mata Álvarez-Santullano

INVESTIGADOR PRINCIPAL UEM: Mónica Carlota Samaniego López

SERVICIO O UNIDAD: Neurología

CLASIFICACIÓN: Estudios epidemiológicos

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.

Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Presidente de la Comisión de Investigación

Olga M. Reillo Sánchez
Secretaria de la Comisión de Investigación