

# Yerba mate, café y tabaco: su posible rol neuroprotector en pacientes uruguayos con Enfermedad de Parkinson, Montevideo, 2016

## Yerba mate, coffee and tobacco: their possible Wneuroprotecting role in Uruguayan patients suffering from Parkinson Disease, Montevideo, 2016

Lucía Amestoy<sup>1</sup>, Gisel Olivera<sup>1</sup>, Jonathan Viera<sup>1</sup>, Carlos Pérez<sup>1</sup>, Martín Celada<sup>1</sup>, Ignacio Amorín<sup>2\*</sup>

### Resumen

Diversos reportes internacionales han demostrado que existen factores genéticos y ambientales que podrían predisponer al desarrollo de la Enfermedad de Parkinson (EP). Dichos estudios muestran la existencia de una relación inversa entre el consumo de tabaco y café y la EP, viéndose una relación dependiente de la dosis. La Yerba Mate (YM) también ha mostrado, a nivel regional, dicha relación entre el riesgo de desarrollar EP y el consumo de YM. El objetivo es evaluar la posible asociación neuroprotectora entre el hábito de consumo prolongado y sostenido de la yerba mate y/o café y/o tabaco y el riesgo de desarrollar la EP. Para ello se realizó un estudio caso-control entre individuos con EP y controles sin EP. En la exposición se midió el consumo e intensidad de YM, café y de tabaco. Se obtuvieron sus respectivos Odds Ratio (OR) y su análisis en conjunto mediante regresión logística. Se analizaron los resultados de 128 casos y 256 controles. Tanto el consumo de YM como de tabaco, evidenció una relación inversa entre su consumo y el riesgo de desarrollar EP, OR: 0.56 (IC 95%, 0.33-0.95; p= 0.032) y OR: 0.46 (IC 95%, 0.25-0.85; p=0.013), respectivamente. El consumo de café se mostró como factor de riesgo para EP: OR: 2.04 (IC 95%, 1.21-3.44; p=0.007). El análisis multivariado muestra que la única variable que se mantiene como factor de riesgo fue el café. Concluimos que este trabajo, confirma en general buena parte de los datos ya reportados regional y mundialmente en cuanto a factores neuroprotectores ambientales de la EP.

### Palabras clave

Enfermedad de Parkinson, yerba mate, café, tabaco, neuroprotección, Uruguay.

### Abstract

Several international reports have proven that genetic and environmental factors might predispose to the development of Parkinson Disease (PD). Those studies show the existence of an inverse relation between the consumption of tobacco and coffee with PD; a relationship de-

---

1 Estudiante de Medicina, Ciclo Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2 Tutor: Dr. Ignacio Amorín. Profesor Adjunto del Instituto de Neurología – Sección Parkinson y Movimientos Anormales.

\*Contacto: nachoamorin@gmail.com

pending on the dosis has been noticed. At regional level, Yerba Mate (YM) has also shown the relationship between the risk of developing PD and the consumption of YM. The objective is to assess the possible neuroprotective association between the sustained long term habit of consumption of YM and/or coffee and/or tobacco and the risk of developing PD. A case-control study between individuals suffering from PD and control without PD was performed to that end. The exposure was measured by consumption and intensity of YM, coffee and tobacco. The respective OR were obtained and analyzed using logistic regression models. There sults for 128 cases and 256 controls were analyzed. The consumption of both, YM and tobacco, revealed an inverse relation between consumption and the risk of developing PD OR: 0.56 (IC 95%, 0.33-0.95; p= 0.032) and OR: 0.46 (IC 95%, 0.25-0.85; p=0.013), respectively. Coffee consumption appeared as a risk factor for PD: OR: 2.04 (IC 95%, 1.21-3.44; p=0.007). Multivariate analysis shows that coffee is the only variable which remains as a risk factor. We come to the conclusion that this paper confirms in general the data already reported at regional and international level in relation to environmental neuroprotective factors in PD.

### Key words

Parkinson Disease, yerba mate, coffee, tobacco, neuroprotection, Uruguay.

### Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda patología neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial. De causa aún no claramente dilucidada (E. P. "Idiopática"), la prevalencia a nivel mundial varía de 1 a 3/1000 habitantes, siendo en Uruguay de 1,36/1000 habitantes.

Los reportes internacionales<sup>(1)</sup> han demostrado que existen factores genéticos<sup>(2)</sup> y ambientales que podrían predisponer al desarrollo de la EP. Dentro de los segundos se ha estudiado la existencia de una relación inversa entre el consumo de tabaco<sup>(2)(3)</sup> y café<sup>(3)</sup>, y la EP; viéndose en la mayoría de los casos, una relación dependiente de la dosis. El uso del café y tabaco es generalizado en la mayor parte del mundo. La Yerba Mate (YM), de uso más limitado a la región<sup>(4)</sup>, ha mostrado una relación inversa entre el riesgo de desarrollar EP y el consumo de YM.

Varios estudios epidemiológicos<sup>(5)(2)</sup> han mostrado que existe una correlación inversa entre el consumo de tabaco y la incidencia de la EP. Dicha relación ha sido estudiada en profundidad en modelos experimentales de EP y se le ha atribuido a la nicotina ser responsable de este efecto<sup>(6)(7)(8)</sup>. En nuestro medio se ha estudiado experimentalmente

el rol neuroprotector de la nicotina en modelos de ratones<sup>(9)</sup>.

La cafeína, consumida como café es el estimulante más comúnmente empleado. Al igual que para el tabaco, existen varios estudios tanto epidemiológicos<sup>(2)</sup> como experimentales que han mostrado un efecto protector de la cafeína, en particular se ha evidenciado este rol en modelos experimentales de EP. En Uruguay y países vecinos el café ha sido parcialmente reemplazado por el consumo de infusiones a base de yerba mate, ya que los efectos estimulantes de esta planta son bien conocidos<sup>(10)</sup>.

Recientemente se ha visto en estudios epidemiológicos<sup>(11)</sup> y experimentales<sup>(12)</sup> un posible efecto neuroprotector de la YM (*ilex paraguariensis*, IP). La singularidad de este estudio consiste en analizar estos factores potencialmente neuroprotectores ya conocidos, junto al consumo de yerba mate, en una población muy expuesta a otra sustancia potencialmente neuroprotectora, de un modo por ahora imposible de encontrar en otra región del planeta. Se estima que alrededor del 85% de los uruguayos son bebedores de mate<sup>(10)</sup>, lo que constituye una costumbre muy arraigada por la población y conlleva una condición única a nivel mundial para el análisis. Por normativa nacional,

el paquete de YM contiene un 90% de la hoja de la IP, por lo que en el presente estudio no se discriminó entre el consumo de YM común o “compuesta”, que contiene “otras sustancias”. El 10% restante contiene sustancias que le dan el sabor y dentro de este grupo se consideran los llamados “yuyos”. Estudios experimentales han mostrado que alrededor del 70% de la cafeína de la yerba mate es extraída en las primeras 4-5 cebaduras. Dentro de los componentes farmacológicos de la IP se reconocen: ácido clorogénico, flavonoides, alcaloides, taninos, saponinas, vitaminas y minerales tales como hierro, manganeso, potasio, etc. Dentro de los alcaloides se encuentra la cafeína, teobromina y cantidades muy bajas de teofilina. La cafeína se encuentra presente en concentraciones de 1-2%<sup>(13)</sup>.

La EP se caracteriza por la presencia de signos motores como bradicinesia, temblor, rigidez y alteración de los reflejos posturales<sup>(14)</sup>. El Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDBB) establece los criterios para su diagnóstico clínico, utilizados en este trabajo<sup>(15)</sup>.

### *La yerba mate, café y el tabaco: su rol en la Enfermedad de Parkinson*

En las enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso se observa un interjuego de factores (ambientales, genéticos) en el cual subyacen a nivel molecular el estrés oxidativo, como la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno. Siendo éste un papel preponderante en la fisiopatología de dichas enfermedades y blanco de múltiples estudios científicos, el especial interés en conocer las sustancias químicas naturales como los polifenoles y la cafeína que presentan capacidad antioxidante y lograr así terapias dirigidas a evitar el daño y muerte neuronal inducido por estrés oxidativo; denominado neuroprotección. Numerosas investigaciones indagan su posible capacidad neuroprotectora sobre el desarrollo de la EP. En un meta-análisis realizado en 2014 por Hui Qi y Shixue Li, encontraron una relación lineal entre el consumo de cafeína y la disminución del riesgo

de EP. La cafeína es un antagonista no selectivo del receptor de la adenosina que actúa sobre los receptores A1 y A2. Los receptores A2A tienen una expresión selectiva en los ganglios basales con una alta concentración en el estriado<sup>(16)</sup>, explicando así la capacidad que tendría la cafeína de “proteger” a las neuronas dopaminérgicas del estriado<sup>(17)</sup>, además de las propiedades antioxidantes de la cafeína. Se ha propuesto al gen GRIN2A como modulador de la interacción de la cafeína con receptores NMDA Y A2. Variantes de este gen explicarían el efecto protector en algunos individuos frente a la EP y su exposición a café/cafeína.

Una investigación publicada hace dos años en Argentina sobre un estudio de caso-control mostró una asociación inversa entre el consumo de YM y el riesgo de desarrollar EP. Ésta relación también estaría vinculada a que sus compuestos tienen también la acción antagonista de los receptores de adenosina A2 y el posible efecto antioxidante de la YM<sup>(13)</sup>. La cafeína y la teobromina (metilxantina) presente en la hoja de YM atraviesan la barrera hematoencefálica actuando sobre receptores NMDA y L-Arginina ON posiblemente ofreciendo efectos neuroprotectores y antidepresivos frente a la toxicidad inducida por glutamato<sup>(18)</sup>.

Con respecto a la nicotina, se vio que existe una correlación inversa entre el hábito de fumar tabaco y la EP, la cual es además dosis-dependiente. Se ha visto una disminución en la incidencia de dicha patología en los fumadores. Diferentes estudios in vitro e in vivo, han mostrado que el tratamiento con nicotina es beneficioso en diferentes modelos experimentales de neurodegeneración y específicamente en la EP. La molécula de nicotina es el agonista prototipo de los Receptores Nicotínicos de Acetilcolina neuronal (nAChR). Por otro lado, existen evidencias en modelos de EP, que han mostrado que la nicotina estimula la síntesis de Tirosina Hidroxilasa en las terminales dopaminérgicas generando aumento en los niveles de DA en el Cuerpo Estriado<sup>(8)</sup>. Vías anti-apoptóticas, señales de calcio y señales de factores de crecimiento, han mostrado responder a la administración de nicotina, conduciendo a la posibilidad de que la nicotina es protectora debido a que es capaz de estimular la convergencia de múltiples vías que previenen la muerte celular.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la posible asociación neuroprotectora, entre el hábito de consumo prolongado y sostenido de la yerba mate y/ o café y/o tabaco y el riesgo de desarrollar la EP. Los objetivos específicos incluyeron:

1. Caracterizar las variables yerba mate, café, tabaco, sexo, edad en pacientes con EP.

2. Evidenciar la existencia de una relación dosis-efecto en cada una de estas sustancias en relación al desarrollo de EP.

3. Describir el nivel de asociación del consumo de sustancias de forma individualizada y combinada.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico-observacional de tipo caso-control. Para ello se comparó, retrospectivamente, el consumo de sustancias entre un grupo con sujetos enfermos de Parkinson (casos) y otro sin ella (controles). Este estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética de Facultad de Medicina y los correspondientes a las instituciones participantes. Se reclutaron sujetos residentes en Uruguay, mayores de 14 años, no analfabetos, con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson según los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Londres (UK Brain Bank), que asisten a la Sección Parkinson y Movimientos Anormales del Hospital de Clínicas, al Programa de Educación y Rehabilitación en la EP, para pacientes, familiares y cuidadores (PRENPAR) o a la Asociación Uruguaya de Parkinson (AUP). Se utilizaron dos fuentes para los controles: hospitalarios y no hospitalarios. Sujetos que asisten a la policlínica de Neurología general y acompañantes de los pacientes con EP que concurren en la misma oportunidad. Se excluyeron aquellos individuos con parkinsonismos secundarios (ver paso 1, UKBB), familiares con EP, enfermedades neurodegenerativas asociadas, patología psiquiátrica grave o ACV. Por cada caso se reclutaron dos sujetos control.

Para determinar el cálculo de la muestra se usó el programa Epidat 4.0. Para ello, se consideró un nivel de confianza de 95% con una precisión de 40%, un OR esperado de 0.8 y una proporción

de controles expuestos del 80%, considerando 2 controles por caso, obteniéndose como resultados 128 casos y 256 controles.

Se les solicitó a los participantes responder un cuestionario escrito, único, con preguntas cerradas y de fácil aplicación. Para ello se realizó una adaptación de un cuestionario estructurado (Latin American Research Consortium on the Genetics of Parkinson Disease, LARGE-PD) avalado internacionalmente. El tiempo promedio de aplicación de la encuesta fue de 30 minutos.

Se realizó la comparación de datos descriptivos a través de  $\chi^2$  y test de T para las variables porcentuales y numéricas respectivamente. Se utilizó un nivel de significación alfa de 0,05. Para el cálculo de riesgo se utilizó el OR según las características de estudio (caso-control). Se incluyó a todas las variables mediante un modelo de regresión logística ponderándolas entre sí y con las variables demográficas edad y sexo. Los datos fueron analizados en el programa SPSS Statistical®.

Se precisó “exposición al tabaco” si un sujeto fuma o fumó 100 cigarrillos o más alguna vez en su vida<sup>(19)</sup>. Para evaluar la intensidad de dicho consumo se aplicó el Índice paquete año (IPA). Un IPA menor a 20 es indicativo de consumidor leve-moderado, mientras que si fue mayor o igual a 20 estaremos frente a un fumador pesado, haciendo especial énfasis previo al diagnóstico de la EP. Un sujeto expuesto a café será aquel que consumió 500 ml en la semana. Un “consumidor pesado de café” será aquel que bebió 1250 ml/semana o más (lo que equivale a 250 ml por lo menos durante 5 días). Tal como fue descrito en el marco teórico, un sujeto estará expuesto a la infusión de YM si consume más de 2 veces en la semana (N° de cebaduras/semana). Para medir la intensidad de dicha exposición se planteó: mayor a 2 veces/semana (leve-moderado) y mayor o igual a 5 veces/semana (intenso). De la misma manera se consignó la intensidad de exposición a la YM considerando el número de cebaduras al día. Se discriminó entre sujetos no expuestos (menos de una cebadura al día) y sujetos que consumen YM de forma intensa si “tomaron mate” (preparación o cebadura/día) más de una vez en el día.

## Resultados

Entre los datos sociodemográficos de la población que se relevó, se encontró que en los pacientes con EP el 50% corresponden al sexo femenino, mientras que el 50% restante al sexo masculino. Para el grupo de los controles se vio que el 41% fueron mujeres y el 59% hombres; no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $\chi^2$ .  $p = 0,09$ ). La media de edad en el grupo control fue de 65 años ( $DE \pm 10,7$ ) y la media de edad del grupo de pacientes con EP fue de 67 años ( $DE \pm 9,7$ ) sin diferencias significativas ( $\chi^2$ .  $p = 0,11$ ). En cuanto a la procedencia, la mayoría de los EP y controles se distribuyeron en Montevideo y en ciudades, sin diferencias entre ambos grupos ( $\chi^2$ .  $p = 0,71$  y  $\chi^2$ .  $p = 0,93$ ).

La media de duración de la enfermedad en el paciente con EP fue de 8 años ( $DE \pm 6,4$ ). Dentro de los casos, el 18% presentó antecedentes familiares para EP, el 13.2% para Alzheimer y el 16.3% para Temblores. El familiar más frecuentemente reportado como afectado era de primer grado.

En cuanto a los hábitos de consumo, en la media de IPA (Índice Paquete/Año) se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos: 23 p/año ( $DE \pm 31$ ) para los casos y 35 p/año ( $DE \pm 34$ ) para los controles ( $\chi^2$ .  $p = 0,02$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1. IPA. Media**

	EP	CONTROLES
IPA	23 P/AÑOS ( $DE \pm 31$ )	35 P/AÑOS ( $DE \pm 34$ )

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA POR PRUEBA T.  $P = 0,02$   
ALFA 0,05

**Tabla 2. Consumo de café. Media**

	EP	CONTROLES
CONSUMO CAFÉ	45 AÑOS ( $DE \pm 20$ )	49 AÑOS ( $DE \pm 46$ )

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA POR PRUEBA T.  $P = 0,08$   
ALFA 0,05

En la Tabla 2 se observa la media de años de consumo para el café, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2$ .  $p = 0,08$ ), para EP y controles fue de 45 años ( $DE \pm 20$ ) y 49 años ( $DE \pm 16$ ) respectivamente. De la población general encuestada se vio que el 81,8% consume YM mientras que el 18,2% no lo hace (Tabla 3).

**Tabla 3. Consumo de YM. Frecuencia en total**

	SI	NO
CONSUMO YM	314 (81,8%)	70 (18,2%)

La media comparativa de años de consumo de YM entre casos y controles arrojó que no hubo diferencias significativas ( $\chi^2$ .  $p = 0,90$ ), correspondiendo a 45 años ( $DE \pm 18$ ) para los EP y 45 años ( $DE \pm 15$ ) para los controles.

En el análisis de riesgo de las distintas variables analizadas por separado, el consumo de tabaco discriminando por intensidad, leve y moderado (IPA menor a 20), y pesado (IPA mayor a 20), respecto a los casos y controles se obtuvo un OR de 0.46 (IC 95%, 0.25 a 0.85) y un  $p = 0,013$  (Tabla 4).

**Tabla 4. Intensidad de exposición al Tabaco (IPA). Frecuencias.**

	EP	CONTROL	
>20	25 (39,7%)	83 (58,5%)	108
<20	38 (60,3%)	59 (41,5%)	97
	63	142	205

$25 \times 59 / 83 \times 38 = 1475 / 3155 = 0,46$  (IC 95 % 0,25 A 0,85)  
 $P = 0,013$

El consumo del café muestra un OR de 2.04 (IC 95%, 1.21 a 3.44) y un  $p = 0,007$ , en cuanto a su intensidad no se encontraron diferencias significativas (Tabla 5).

**Tabla 5. Intensidad de exposición al Café. Frecuencias relativas**

	EP	CONTROL	
EXP >3000 ML	31 (29,5%)	44 (24,7%)	75
1001 A 3000 ML	41 (23%)	63 (35,4%)	104
500 A 1000 ML	14 (13,3%)	41 (23,0%)	55
NO EXP <500 ML	19 (18,1%)	30 (16,9%)	49
	105	178	283

1)  $31 \times 30 / 44 \times 19 = 930 / 836 = 1,11$  (IC 95% 0,5 a 2,3)  
2)  $41 \times 30 / 63 \times 19 = 1230 / 1197 = 1,0$  (IC 95% 0,5 a 2,0)  
3)  $14 \times 30 / 41 \times 19 = 420 / 779 = 0,5$  (IC 95 % 0,2 a 1,2)  
 $p = 0,254$

En la Tabla 6 mostró el OR para el consumo de YM discriminado por grupos resultando 0.56 (IC 95%, 0.33 a 0.95) y un  $p = 0,032$ . En la medida que aumenta el nivel de exposición a la YM se halló un OR de 0.26 (IC 95%, 0.12 a 0.58) con un  $p = 0,001$  (Tabla 6).

**Tabla 6. Exposición a la YM. Frecuencias relativas**

	EP	CONTROL	
EXP	97 (75,8%)	217 (84,8 %)	314
NO EXP	31 (24,2 %)	39 (15,2%)	70
	128	256	384

$97 \times 39 / 217 \times 31 = 3783 / 6727 = 0,56$  (IC 95% 0,33 a 0,95)  
 $p=0,032$

En el análisis multivariado que incluye a la exposición de consumo de tabaco, IPA, consumo de café, consumo de yerba mate y su nivel de intensidad (tomas semanales y cantidad de cebaduras por día) como variables que fueron incluidas en el modelo de regresión logística, el resultado muestra que la única variable que se mantiene como factor de riesgo fue el café (Tablas 7, 8 y 9). Las demás variables muestran OR no significativos.

**Tabla 7. Consumo de Tabaco. Frecuencias**

	EP	CONTROL	
EXP	63 (49,2 %)	141 (55,1 %)	204
NO EXP	65 (50,8 %)	115 (44,9 %)	180
	128	256	384

$63 \times 115 / 65 \times 141 = 7215 / 9165 = 0,79$  (IC 95 % 0,51 a 1,21)  
 $p=0,278$

**Tabla 8. Consumo de café. Frecuencias**

	EP	CONTROL	
EXP	105 (82 %)	177 (69,1 %)	282
NO EXP	23 (18 %)	79 (30,9 %)	102
	128	255	384

$105 \times 79 / 23 / 177 = 8295 / 4071 = 2,04$  (IC 95% 1,21 a 3,44)  
 $p=0,007$

**Tabla 9. Exposición a la YM por niveles**

	EP	CONTROL	
EXP>5	64 (65,3%)	184 (83,6%)	246
EXP>2 A 5	17 (17,3%)	23 (10,5%)	40
NO EXP	17 (17,3 %)	13 (5,9 %)	30
	98	220	318

1)  $64 \times 13 / 184 \times 17 = 832 / 3128 = 0,26$  (IC 95% 0,12 a 0,58)

2)  $17 \times 13 / 23 \times 17 = 221 / 391 = 0,56$  (IC 95% 0,22 a 1,47)

3)  $81 \times 13 / 201 \times 17 = 1053 / 3417 = 0,30$  (IC 95% 0,14 a 0,64)  $p=0,00$

## Discusión

Con respecto a las variables sociodemográficas, no hay diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto a las variables edad, sexo, y procedencia. Esto traduce que son dos poblaciones homogéneas entre sí, prerrequisito importante para el análisis comparativo válido. La mayoría de las mujeres estaban en la etapa de postmenopausia, esto se debe a que se trabajó con una población que en su mayoría se encontraba en la tercera edad. Los antecedentes familiares de EP en los casos (18%) mostraron ser bastante concordantes con lo reportado a nivel mundial, que es cercano al 15-20%<sup>(20)</sup>, mostrando una vez más lo significativo de la influencia de los factores genéticos en la EP. La media de edad de presentación de la EP fue de 67 años, congruente con la reportada a nivel internacional<sup>(20)</sup>. Un resultado interesante que reflejó este estudio fue que no se objetivó la tendencia reportada a nivel internacional sobre la mayor incidencia de EP en el medio rural. La misma se atribuye a la presencia de epóxido de hepatocloro y otros tóxicos como los órgano-fosforados en la tierra y/o consumo de agua de pozo<sup>(21)(22)</sup>. Cabe destacar que si bien se interrogó sobre la procedencia de los casos y los controles en cuanto a si era procedente de la ciudad o el medio rural, no se fue lo suficientemente exhaustivo en los años de exposición a estos medios, en el caso de haber residido en ambos.

El consumo de las sustancias estudiadas fue en general importante por parte de la mayoría de nuestra población, siendo muy poco el porcentaje que no estuvo expuesta a alguna sustancia, de forma prolongada y sostenida por un largo período de tiempo. Esto trajo como consecuencia una dificultad a la hora de analizar los datos ya que muchos son consumidores habituales de las tres sustancias, pudiendo establecerse un factor de confusión entre las diferentes variables entre sí, e incluso con variables no recogidas en el presente estudio o aún desconocidas. El porcentaje de consumidores de YM fue de 81%, siendo bastante representativa del consumo a nivel nacional (85%), referido en el marco teórico. Se evidenció una disminución del consumo de las sustancias después del diagnóstico, la YM y el café fueron

las principales. Algunos pacientes con EP en la realización de las encuestas, lo explicaban como una imposibilidad de seguir con el hábito a causa de los temblores y/o disquinesias propias del tratamiento con levodopa (consignamos este dato expresado espontáneamente por algunos pacientes ya que nos pareció relevante, aunque no fue incluida y preguntada sistemáticamente la causa del abandono en nuestro formulario inicial).

En este estudio observamos que en forma individual, el tabaco y consumo de YM (cebaduras/semana) fueron factores protectores, e incluso a dosis creciente de exposición. No obstante cuando son analizadas en conjunto, el riesgo es no significativo, lo cual puede sugerir la existencia de un factor de confusión no conocido, si las condiciones metodológicas fueron bien aplicadas. En el análisis multivariado no se pudo demostrar una asociación inversa entre el consumo de tabaco y YM con el riesgo de desarrollar EP, sin embargo, es necesario mencionar que el “n” empleado pudo ser pequeño respecto a las numerosas variables incluidas y analizadas al mismo tiempo. En cuanto al consumo de YM el análisis comparativo de los resultados obtenidos en el estudio de casos y controles realizado en Argentina<sup>(4)</sup> debe ser cauteloso, dado que, se emplearon criterios operativos distintos. En la investigación del grupo de la Dra E. Gatto se hace referencia al consumo de YM en mL/volumen y en el presente estudio, se tuvo en cuentas el número de cebaduras/día y semana. Dicho criterio, como ya explicamos, se fundamenta en que la mayoría de las propiedades de la YM son extraídas en las primeras 4-5 cebaduras, más que con el volumen total de infusión ingerida<sup>(10)</sup>. La evidencia que surge en este estudio, referido al consumo de tabaco es coincidente con muchos de los trabajos citados a nivel internacional<sup>(9)(23)</sup>; no obstante, es importante recalcar que desde una buena práctica médica, no surge la recomendación específica de prodigar el consumo de tabaco ya que los numerosos riesgos demostrados superan ampliamente a los potenciales beneficios. Sí se aprecia que el consumo de café, tanto en su análisis aislado como en el modelo de regresión logística, se mantuvo como un factor de riesgo, pero no en términos de intensidad de exposición. Es probable que no se haya discriminado correc-

tamente entre el consumo de café y la presencia de otros factores potencialmente riesgosos, como sucede por ejemplo con el agregado de leche (reconocido como factor de riesgo para el desarrollo de EP) al café, lo que puede constituir una variable de confusión<sup>(24)(25)</sup>. Por otra parte, la respuesta a la cafeína depende directamente de variables vinculadas a la genética molecular<sup>(26)</sup>, que no fueron analizadas en el presente trabajo.

La principal limitación de este estudio fue el sesgo de selección, dado que la mayoría de los participantes fueron pacientes que se asisten en el Hospital de Clínicas de Montevideo. Otro sesgo cometido fue el de información, los datos recabados no siempre fueron “recordados” fehacientemente por los pacientes. Es meritorio hacer mención que los paciente con EP fueron debidamente diagnosticados por médicos especializados en dicha Patología, lo que constituye una de las principales fortalezas de este estudio.

## Conclusiones y perspectivas

Nuestro trabajo muestra que hay una disminución significativa de los hábitos de consumo de tabaco y mate en pacientes parkinsonianos respecto al grupo control, lo cual apoya la idea de un rol neuroprotector de estas sustancias para el desarrollo de EP, ya reportada en la literatura internacional y en modelos experimentales. Se demuestra una relación inversa entre el desarrollo de EP y el consumo de mate y tabaco. En cuanto al consumo de café, no se encontraron diferencias significativas entre la intensidad de la exposición, y los años de la misma entre los casos y controles. Tomando solamente en cuenta la exposición, el consumo de café aparece como factor de riesgo para el desarrollo de la EP, dato contradictorio con otros reportes. Especulamos con la posibilidad de otras variables en juego, e incluso variantes genéticas de respuesta a la cafeína en nuestra población que no fueron estudiadas en el presente trabajo. El presente trabajo de investigación de los hábitos de consumo en pacientes parkinsonianos, el primero de este tipo en nuestro país, confirma en general buena parte de los datos ya reportados regional y mundialmente en cuanto a factores neuroprotectores ambientales de la EP.

La definición del investigador André Barbeau en 1985 pensamos tiene plena vigencia a la luz de estos resultados: “la EP ocurre por la influencia de factores ambientales, en individuos genéticamente predispuestos, bajo el telón de fondo del envejecimiento normal.”<sup>(27)</sup> De la dilucidación más precisa de este complejo puzzle, resultado de la interacción entre factores ambientales protectores, de riesgo y la genética, podrán surgir a futuro estrategias neuroprotectoras más eficaces, nuevos target terapéuticos y marcadores biológicos tempranos de la neurodegeneración.

### Agradecimientos

A la Dra. Ruth Aljanati, Sra. Ana María Martínez, Dr. Heber J. Hackembruch, Dr. Ignacio F. Mata, Lic. Camila Mouhape, Dr. Andrés Boero, Dr. Nelson Bracesco, Dres. Ricardo Buzó y Andrés Lescano.

### Referencias

1. Martino R, Candundo H, Lieshout P Van, Shin S, Crispo JAG, Barakat-haddad C. Onset and progression factors in Parkinson 's disease: A systematic review. *NeuroToxicology Elsevier B.V.*; 2016;(2015).
2. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Mandel S. Association between Parkinson 'sDisease and Cigarette Smoking , Rural Living , Well-Water Consumption , Farming and Pesticide Use : Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 7;11(4)
3. Kandinov B, Giladi N, Korczyn AD. The effect of cigarette smoking , tea , and coffee consumption on the progression of Parkinson ' s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 May;13(4):243-5.
4. Melcón, C., Bartoloni, L., Parisi, V., González, C., Garreto, N., Arakaki, T., Gatto, E. Estudio caso-control en búsqueda de una asociación entre el consumo de yerba mate y la enfermedad de Parkinson (datos preliminares). *Neurología Argentina*. 2014;6(1),11–16.
5. Mark M Van Der, Nijssen PCG, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AMG, et al. A Case-Control Study of the Protective Effect of Alcohol , Coffee , and Cigarette Consumption on Parkinson Disease Risk : Time-Since-Cessation Modifies the Effect of Tobacco Smoking. *PLoS ONE* 9(4): e95297
6. Abin-Carriquiry J.A, Mcgregor-Armas R, Costa G, Urbanavicius J and Dajas F. Presynaptic Involvement in the Nicotine Prevention of the Dopamine Loss Provoked by 6-OHDA Administration in the Substantia Nigra. *Neurotoxicity Research*. 4:133-139, 2002.
7. Costa G, Abin-Carriquiry JA, Dajas F. Nicotine prevents striatal dopamine loss produced by 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra. *Brain Res*. 2001; 888:336–342.
8. Urbanavicius, J, Ferreira, M, Costa, G, Abin-Carriquiry, JA, Wonnacott, S y Dajas, F. Nicotine induces tyrosine hydroxylase plasticity in the neurodegenerating striatum. *Journal of Neurochemistry*, 2007,102, 723–730.2014;9(4):1–9.
9. Mouhape LC. Estudio de la neuroprotección y plasticidad inducida por agonismo nicotínico en un modelo experimental de Enfermedad de Parkinson. 2015; Monografía Instituto de Investigaciones Clemente Estable-Montevideo, Uruguay.
10. Torterolo P, Falconi A, Benedetto L, Rodríguez-haralambides A, Rufo C, Bracesco N. Yerba mate : efectos sobre la vigilia y el sueño. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2014; 1(1):28-40
11. Mabel E, Melcon C, Parisi VL, Bartoloni L, Gonzalez CD. Journal of the Neurological Sciences Inverse association between yerba mate consumption and idiopathic Parkinson ' s disease . A case –control study. *J Neurol Sci [Internet]*. Elsevier B.V.; 2015;356(1-2):163–7.
12. Santos ECS, Bicca MA, Costa APR, Santos AA, Schenkel EP, Farina M, et al. Anxiolytic-like , stimulant and neuroprotective

- tive effects of *ilex paraguariensis* extracts in mice. *Neuroscience*. IBRO; 2015;292:13–21.
13. Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Author's personal copy Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. *J Ethnopharmacol*. 2011 Jul 14;136(3):378–84.
  14. Michel J, Pupo R, Viviana Y, Rojas D, Rojas Y. Update on Idiopathic Parkinson's disease. *Correo Científico Médico*, 2013; 17(2):163–77
  15. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992Mar;55(3):181–4.
  16. Mursaleen, R. Stamford, J. Drugs of abuse and Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 64.2016; 209–217
  17. Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen J, Morelli M. Targeting adenosine A<sub>2A</sub> receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2006 Nov;29(11):647–54.
  18. Fabiana K. Ludkaa,b, Lori de Fátima Tandlera, Gislaine Kuminekc, Gislaine Olescowicza, Jonatha Jacobsena and Simone Molza. *Ilex paraguariensis* hydroalcoholic extract exerts antidepressant-like and neuroprotective effects: involvement of the NMDA receptor and the L- arginine- NO pathway. *Behavioural Pharmacology* 2016, 27:384–392
  19. Ministerio de Salud Pública – Uruguay. *Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo en el Primer Nivel de Atención*. 2010;p12–31.
  20. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris) Elsevier Masson SAS*; 2015;172(1):14–26.
  21. Ortiz GG, Paul F, Moisés P, Macías-islas MÁ, Jiménez-gil FJ, Miranda-díaz AG, et al. Toxicidad de plaguicidas y su asociación con la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurol (Mex)* Vol. 16, No. 1: 33–39; 2011
  22. Wang A, Cockburn M, Ly T, Bronstein J, Ritz B. The Association Between Ambient Exposure to Organophosphates and Parkinson's Disease Risk. *Occup Environ Med*. 2014 April; 71(4): 275–281
  23. Xiao L., Weihua L., Guixia L., Xu S., Yun T. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 61 (2015) 510– 516
  24. Campdelacreu, J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*. 2014;29(9), 541–549.
  25. Abbott R, Ross W, Petrovich H, Masaki, KH, Launer LJ, Nelson JS, White LR, Tanner CM. Midlife milk consumption and substantia nigra neuron density at death. *Neurology*. 2016; 86: 512–519
  26. Kumar PM, Paing SS, Li H, Pavanni R, Yuen Y, Zhao Y, Tan EK. Differential effect of caffeine intake in subjects with genetic susceptibility to Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2015 Nov 2;5:15492
  27. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. Ecogenetics of Parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet*. 1985 Nov 30;2(8466):1213–6.