



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

Lucía Amestoy

Gisel Olivera

Jonathan Viera

Carlos Pérez

Martín Celada

Tutor: Dr. Ignacio Amorín

Instituciones participantes:

Instituto de Neurología – Sección Parkinson y Movimientos Anormales

Programa de Educación y Rehabilitación de pacientes con Enfermedad de Parkinson, familiares y cuidadores (PRENPAR)

Asociación Uruguaya de Parkinson

Octubre, 2016

Índice de contenidos

Resumen -----	Pág. 3
Introducción -----	Pág. 4
Objetivos -----	Pág. 11
Materiales y métodos -----	Pág. 12
Resultados -----	Pág. 14
Discusión -----	Pág. 15
Conclusiones y perspectivas -----	Pág. 18
Anexos -----	Pág. 19

Resumen

Introducción: 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. En Uruguay, el consumo de YM alcanza al 85% de la población, lo que justifica ampliamente su estudio. 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.

Métodos: Estudio caso-control, definiéndose casos como: individuos con EP y controles individuos sin EP. La exposición se midió en consumo e intensidad de YM, café y de tabaco. Se obtuvieron sus respectivos OR y su análisis en conjunto mediante regresión logística.

Resultados: Análisis 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.

Conclusiones: 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.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, yerba mate, café, tabaco, neuroprotección, Uruguay.

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa, de causa aún no claramente dilucidada (Enfermedad de Parkinson “Idiopática”). Predomina ligeramente en los hombres. La prevalencia a nivel mundial varía de 1 a 3/1000 habitantes según las diferentes regiones consideradas. La incidencia es de aproximadamente entre 10 y 50/100,000 personas por año. En Uruguay se estima que la prevalencia es de 1,36/ 1000 habitantes.

Los reportes internacionales (3) han demostrado que existen factores genéticos (4) 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 (4),(5) y café (5), 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, de ahí la importancia de considerarlas.

La Yerba Mate (YM), otra de las sustancias estudiadas pero de uso más limitado a la región (53), ha mostrado una relación inversa entre el riesgo de desarrollar EP y el consumo de YM. En Uruguay, se vio que el consumo de YM corresponde al 85% de la población (Ref.), un valor de alto impacto.

Varios estudios epidemiológicos (6),(7),(4) 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 (20),(21),(22). En nuestro medio se ha estudiado experimentalmente el rol neuroprotector de la nicotina en modelos de ratones (15).

La cafeína, consumida como café es el estimulante más comúnmente empleado. Al igual que para el tabaco, existen varios estudios tanto epidemiológicos(4) como experimentales que han mostrado un efecto protector de la cafeína, en particular se ha evidenciado este rol en modelos experimentales de EP (1)

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 (8), (9).

Recientemente se ha visto en estudios epidemiológicos (10) y experimentales (11) un posible efecto neuroprotector de la YM (*ilex paraguariensis*, IP)

El mate es una bebida ampliamente consumida en países de Sudamérica y, si bien el modo de preparación puede variar de una región a otra, dependiendo de las costumbres, el sustrato fundamental es la hoja de yerba mate (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 90% de los uruguayos son bebedores de mate (9), lo que constituye una costumbre muy arraigada por la población y conlleva una condición única a nivel mundial para el análisis.

Por normativa, 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% (12).

Las mujeres que experimentan una menopausia temprana o iatrogénica, es decir, antes de los 45 años, presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y osteoporosis y pueden además desarrollar trastornos afectivos y de demencia, lo que es particularmente importante, dado que podrían influir en el riesgo de desarrollar EP.

La TH en la menopausia y los anticonceptivos hormonales administrados a dosis bajas y de forma sostenida, se piensa, podrían reducir los síntomas y preservar la densidad ósea y se recomienda, por lo menos, hasta la edad promedio de la menopausia.

El balance riesgo-beneficio de la TH durante la menopausia difiere entre aquellas mujeres que están transitando por esta etapa en comparación con mujeres mayores (61)

Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Parkinson

La EP se caracteriza por la presencia de signos motores como bradicinesia, temblor, rigidez y alteración de los reflejos posturales (2). Generalmente su forma tipo se presenta entre los 50 y 70 años, aunque abarca varios grupos etarios como la forma infantil, la juvenil, de comienzo precoz, y la senil. Los síntomas y el deterioro progresivo que experimentan estos enfermos se debe a la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mescencefálica, con la depleción concomitante de dopamina (DA) a dicho nivel; todo lo cual afecta el funcionamiento de la vía nigro-estriatal, que explica los síntomas motores.

Las neuronas dopaminérgicas degeneradas muestran un patrón lesional característico conocido como cuerpos o inclusiones de Lewy; masa citoplasmática, acidófila, cuyo componente principal es la alfa-sinucleína (Tofaris and Spillantini, 2007)

Dichas inclusiones generan un “contagio”, tipo “prion-like”, lo que explica la progresión del cuadro clínico y la evolución de la enfermedad, transitando por diferentes estadios. Braak, describió 6 estadios anatómo-patológicos que tienen su correlato en la clínica. En los estadios 1 y 2, se manifiestan algunos de los síntomas no motores de la enfermedad, mientras que, a partir de los sucesivos comienzan a manifestarse los signos motores mencionados. Por último, los estadios 5 y 6 denotan afectación cognitiva.

Como ya se dijo, las manifestaciones clínicas principales son en el área motora y aparecen tardíamente, no sé sabe con certeza cuánto tiempo aunque estudios epidemiológicos, clínicos, genéticos y patológicos sugieren que la disfunción neuronal precede a la clínica en años. Según Jankovic aparecen cuando más de un 50% de las neuronas dopaminérgicas ha degenerado y los niveles de dopamina se han reducido más de un 70%. Esto podría explicar, al menos en parte, que se trate de una entidad subdiagnosticada en sus estadios más precoces.

El *temblor en reposo* es un signo frecuente y en más del 70% de los casos puede ser la forma de presentación, incluso puede permanecer como única manifestación durante varios años (2). Es un movimiento oscilatorio, de 4-6 Hz y suele afectar preferentemente las porciones más distales de las extremidades pero también puede comprometer otras zonas del cuerpo. Típicamente la presentación es asimétrica pero luego compromete ambos lados.

La *rigidez* o hipertonia extrapiramidal (6) se define como el aumento intermitente de la resistencia al movimiento pasivo de un segmento articular, dando lugar al fenómeno de la rueda dentada. Este trastorno asienta sobre los músculos axiales y apendiculares, afectando tanto músculos flexores como extensores, con un claro predominio por los primeros, lo que explica la actitud postural de estos pacientes.

La *bradicinesia* es la lentitud en los movimientos y suele ser el síntoma cardinal más incapacitante. Clínicamente se caracteriza por una pobreza global para todo tipo de movimientos, pérdida de los movimientos automáticos, retraso en la ejecución y reducción de la amplitud de los movimientos voluntarios, pudiendo culminar con una inmovilidad completa (congelación). La hipomimia, la micrografía y la sialorrea son manifestaciones de hipocinesia (14)

La *inestabilidad postural* es un signo que se presenta sobretodo en etapas más avanzadas de la enfermedad. Se pone en evidencia por trastornos en la fijación postural, del equilibrio y las reacciones de enderezamiento. Estos enfermos suelen adoptar una postura en flexión de la cabeza y el tronco y no son capaces de realizar ajustes corporales para inclinarse, apoyarse o enderezarse. Además muestran una tendencia para desplazarse a pasos cortos y rápidos (“como si persiguieran su centro de gravedad”), conocido como marcha festinante (2).

El término EP “premotora” se emplea para definir sujetos con rasgos clínicos varios y un tanto inespecíficos como hiposmia, constipación, depresión o trastornos de la conducta

durante el sueño REM (sueños actuados), quienes tienen cambios patológicos y eventualmente desarrollarán los síntomas motores clásicos de la enfermedad.

El Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDBB) considera los siguientes criterios para su diagnóstico (25):

Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

Rigidez muscular, Temblor en reposo de 4–6 Hz, Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva.

Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de Parkinsonismo. Antecedentes de ACV repetidos o progresión escalonada de los signos parkinsonianos. Antecedentes de traumatismo de cráneo repetidos. Antecedentes de encefalitis. Crisis oculogiras. Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas. Remisión sostenida. Síntomas unilaterales después de 3 años de evolución. Parálisis supranuclear de la mirada (excepto la mirada vertical hacia arriba) Signos cerebelosos. Compromiso autonómico temprano y severo. Signo de Babinski. Demencia precoz con trastornos amnésicos, del lenguaje y praxia. Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada (TC) Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (si la malabsorción es excluida) Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

Paso 3: Características que apoyan el diagnóstico de EP (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

Comienzo unilateral, temblor de reposo presente, enfermedad progresiva, asimetría persistente afectando el lado del comienzo, excelente respuesta (70–100%) a la levodopa (o agonistas dopaminérgicos) Corea severa inducida por levodopa. Respuesta a la levodopa por ≥ 5 años. Curso clínico de ≥ 10 años.

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 cuál subyace 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, por esto, 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. Siguiendo estas líneas de razonamiento y teniendo en cuenta el popular y extendido consumo de Café a nivel global, se realizaron numerosas investigaciones

que indagan su posible capacidad neuroprotectora sobre el desarrollo de la EP. En un meta-análisis realizado en 2014 por Hui Qi y Shixue Li, se tomaron 13 artículos que incluyeron 901.764 participantes para el estudio de la relación entre el consumo de café y el riesgo de EP y 7 artículos que implican 492 724 participantes para la cafeína, encontrando una relación no lineal entre el café y la disminución del riesgo de EP y una relación lineal respecto a la cafeína. Estas relaciones serían más fuertes en hombres que en mujeres, sugiriendo además que las usuarias de hormonas de toda la vida mostraban una relación más débil que las que nunca las usaron, entre mujeres postmenopáusicas. Como este trabajo hay muchos más que muestran dicha relación inversa. 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 (47), explicando así la capacidad que tendría la cafeína de “proteger” a las neuronas dopaminérgicas del estriado (19), además de las propiedades antioxidantes de la cafeína. El estudio del genoma e identificación de genes y loci que influyen en una mayor susceptibilidad en EP y las interacciones de éstos con el medio ambiente también ha sido investigado. (48) Se ha propuesto al gen GRIN2A como uno de los candidatos para probar la influencia del medio ambiente: exposición al consumo de café/cafeína (antagonista de receptores NMDA y A2A) y su asociación con la EP dado que codifica una subunidad del receptor NMDA fundamental para la neurotransmisión excitatoria; control de movimiento y comportamiento. A su vez, la literatura sugiere que desequilibrios en la neurotransmisión por los receptores NMDA contribuye a la aparición de enfermedades neurodegenerativas a través de la afluencia masiva de calcio provocando alteración en la función mitocondrial que lleva a la apoptosis ó interrupción de la autofagia vinculada con acumulación de proteínas como la α -sinucleína (48).

Posteriormente el gen GRIN2A fue el punto de partida para investigar qué variantes de éste gen explicaría el efecto protector en algunos individuos frente a la EP y su exposición a café/cafeína. Lográndose conocer que existen variantes de éste gen y que sí contribuyen a la relación inversa entre consumo de café y riesgo de EP. (50)

En nuestro país está muy arraigado el consumo de YM, producto que surge de la planta *Ilex paraguariensis* (IP). En el año 2006 se estimó, por parte del Ministerio de Salud Pública, que el 85,2% de las personas entre 25 y 64 años consumía mate.

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 (12). “Los componentes bioactivos de la YM pueden agruparse en las siguientes clases: compuestos fenólicos, xantinas, saponinas y minerales. La cantidad y perfil de estos componentes pueden variar debido a numerosos factores, como origen de la planta, procedimientos agronómicos,

tecnología de procesamiento de la materia prima y modo de preparación de la infusión de yerba mate” (49)

Dentro de los compuestos fenólicos, se han identificado una gran variedad tanto en la hoja como en la infusión, entre los que se destaca por su abundancia los ácidos clorogénicos (CGA) y los flavonoides (17). Los CGA están presentes en las hojas de *Ilex paraguariensis* en un 4-6% aproximadamente, son absorbidos a lo largo del tracto gastro-intestinal humano y metabolizados en el organismo. Son compuestos con potente actividad antioxidante. El principal compuesto flavonoide presente en yerba mate es la rutina, presente en 1-1,3% en la hoja, seguido por quercitina y kaempferol. Tienen propiedades vasoprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias (18)

Las xantinas son una clase de alcaloides purínicos encontrados en diferentes especies de plantas comestibles tales como café, té, cacao y mate. Entre estos compuestos, la cafeína (1-1.5%) y la teobromina (0.2-0.4%).

Las saponinas son un extenso grupo de glicósidos de esteroides o triterpenoides. Las especies de la planta contienen perfiles propios de estos compuestos lo cual permitiría utilizarlos como marcadores de especies e indicadores de adulteración. Cabe señalar que, en general, las saponinas son poco absorbidas en el tracto gastrointestinal humano.

La yerba mate contiene una gran diversidad de minerales, y su infusión es una fuente nutricional importante de magnesio, además de aportar cantidades significativas de los minerales esenciales cobre, zinc y hierro y es baja en sodio. Por otro lado, contiene cantidades elevadas de manganeso y podría contener cantidades detectables, pero en general bajas, de los metales tóxicos aluminio y plomo. La biodisponibilidad de los minerales del mate en el organismo humano no ha sido determinada (49). 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 antidepressivos frente a la toxicidad inducida por glutamato. Algunos autores plantean así la utilización del extracto de *Ilex paraguariensis* como tratamiento para trastornos del humor y enfermedades neurodegenerativas (31).

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). Dichos receptores son canales permeables al Na⁺, K⁺ y en variados niveles al Ca⁺⁺.

Se ha visto que tratamientos de nicotina son capaces de incrementar la concentración del ARNm de la enzima Tirosina Hidroxilasa (Th) (enzima limitante en la síntesis de DA) y consecuentemente incrementar la actividad de esta enzima tanto in vivo como in vitro. Este efecto es calcio-dependiente y es mediado por la proteína Kinasa A. La nicotina es capaz de inducir la expresión de los genes que codifican para Th y esta inducción requiere de incrementos en la concentración de calcio, la activación de canales dependientes de los reservorios de calcio y de las vías ERK/MAPK. Por otro lado, existen evidencias en modelos de EP, que han mostrado que la nicotina estimula la síntesis de Th en las terminales dopaminérgicas generando aumento en los niveles de DA en el Cuerpo Estriado (22).

Los diferentes subtipos de nAChRs son permeables tanto al sodio como al calcio, lo que conduce a la despolarización de membrana celular y al aumento de niveles de calcio citoplasmático. Un aumento de calcio controlado es capaz de activar una gran variedad de cascadas enzimáticas calcio-dependientes y procesos celulares que pueden promover a la supervivencia celular y neuroprotección.

La neuroprotección mediada por nicotina parece involucrar modulación de vías de señalización apoptóticas en algunos tipos celulares. Por ejemplo, la nicotina disminuye la activación de caspasa 3, 8 y 9, disminuye la activación de efectores de muerte celular activados por JNK quinasa y disminuye la liberación de citocromo C, al mismo tiempo que aumenta la expresión de la proteína de supervivencia Bcl-2. Por lo tanto, 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.

Objetivo general

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.

Objetivos específicos

- ü Caracterizar las variables yerba mate, café, tabaco, sexo, edad, mujeres pre y posmenopáusicas, terapia hormonal en pacientes con EP.
- ü Evidenciar la existencia de una relación dosis-efecto en cada una de estas sustancias en relación al desarrollo de EP.
- ü Describir el nivel de asociación del consumo de sustancias de forma individualizada y combinada.
- ü Describir el uso de terapia hormonal en mujeres pre y post menopáusicas expuestas a dichas sustancias en la población analizada.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico-observacional de tipo caso-control. Para ello se pretende comparar, retrospectivamente, el consumo de sustancias entre un grupo con sujetos enfermos de Parkinson (casos) y otro sin ella (controles). Se pretende poner en evidencia la asociación y cuantificar la magnitud de esta, entre el consumo de yerba mate, café y tabaco y la EP.

Fuente de información. Población base

Población asistencial del Instituto de Neurología (piso 2), Sección Parkinson y Movimientos Anormales; y policlínica de Neurología general, del Hospital de Clínicas de la ciudad de Montevideo, Uruguay.

Casos

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) y a la Asociación Uruguaya de Parkinson (AUP) Se excluyeron aquellos con otras causas de parkinsonismos.

Controles

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 (preferentemente amigos, elegidos por los pacientes) que concurren en la misma oportunidad. Quedando excluidos aquellos individuos con parkinsonismos secundarios (ver paso 1, UKBB), familiares de EP, enfermedades neurodegenerativas asociadas, patología psiquiátrica grave, ACV. Por cada caso se reclutará dos sujetos control.

Estimación de exposición y variables de interés

Para recabar la información referida a exposición e intensidad de exposición de cada una de las sustancias (variables de interés) se hicieron las siguientes consideraciones (ver definiciones operativas)

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo aleatorio simple. 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.

Recolección de datos

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 será fue de 30 minutos.

Análisis de datos

Se realizó la comparación de datos descriptivos a través de χ^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 *Odds Ratio* (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 Statistic®.

Aprobación del Protocolo, registros y consentimientos.

Este estudio fue revisado y aprobado por los Comités de Ética de Facultad de Medicina y los correspondientes a las instituciones participantes.

Definiciones operativas

Tabaco: Se precisó “exposición al tabaco” si un sujeto fuma o fumó 100 cigarrillos o más alguna vez en su vida. (58)

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.

Café: 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)

Yerba mate: 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.

Post – menopausia: período transcurrido mayor a 12 meses de la fecha de última menstruación (FUM). En las mujeres uruguayas ocurre promedialmente a los 48 años (56). Por el contrario, en la pre-menopausia aún no ha sucedido la FUM.

Resultados

Entre los **datos sociodemográficos** de la población que se relevó, se encontró que los pacientes con EP el 50% corresponde 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 (χ^2 . $p = 0,09$) (Tabla 1). 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 (χ^2 . $p = 0,11$) (Tabla 2). El 100% de las mujeres con EP fueron posmenopáusicas, mientras que en los controles esta cifra se redujo a 91%. (χ^2 . $p = 0,01$) (Tabla 3). En cuanto a la procedencia, la mayoría de los EP y controles se distribuyeron en Montevideo y en ciudades, sin diferencias entre ambos grupos (χ^2 . $p = 0,71$ y χ^2 . $p = 0,93$) (Tabla 4). La media de duración de la enfermedad en el paciente con EP fue de 8 años ($DE \pm 6,4$) (tabla 5). En las gráficas 6, 7 y 8 se muestran las frecuencias relativas de los Antecedentes Familiares de EP, Alzheimer y Temblores para casos y controles. 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 fue el 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 (χ^2 . $p = 0,02$) (tabla 10). En la tabla 13 se observa la media de años de consumo para el café, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (χ^2 . $p = 0,08$), para EP y controles fue de 45 años ($DE \pm 20$) y 59 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 15). La media comparativa de años de consumo YM (tabla 17) entre casos y controles arrojó que no hubo diferencias significativas (χ^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 11). El consumo del café en la tabla 12 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 14). En la tabla 16 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 vió un OR de 0.26 (IC 95%, 0.12 a 0.58) con un $p=0.001$ (tabla 18).

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) 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. Las demás variables muestran OR no significativos (tabla 20).

No hay diferencias significativas al comparar frecuencia en cuanto al uso de **Terapia de reemplazo hormonal** entre casos y controles, destacándose que, tanto la mayoría de los casos y los controles no emplearon dicha terapia (Sin TH EP: 60%, Controles: 62%) (tabla 21). En aquellos que sí tuvieron TH no se vieron diferencias significativas en cuanto al tiempo de duración, la media en EP 12,5 años (DE±10) y la media en controles de 8,7 años (DE±8), sin diferencias significativas (χ^2 . p = 0,11) (tabla 22).

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, prerequisite 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% (1), 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 (1).

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 (57)(59). 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. Ver tabla 4.

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 periodo de tiempo. Esto trajo como consecuencia una dificultad a la hora de analizar los datos en que muchos son consumidores habituales de las tres sustancias, pudiendo establecerse factor de confusión entre las diferentes variables entre si, 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. En la tabla 23

se muestra la reducción 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 (53) 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 (9).

La evidencia que surge en este estudio, referido al consumo de tabaco es coincidente con muchos de los trabajos citados a nivel internacional (15)(52); no obstante, es importante recalcar que desde una buena práctica médica, **no** surge la recomendación específica de prodigar el consumo de tabaco en los pacientes con EP 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 correctamente 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 constituye una variable de confusión (51)(60). Por otra parte, la respuesta a la cafeína depende directamente de variables vinculadas a la genética molecular (55), que no fueron analizadas en el presente trabajo.

Otro de los objetivos consistió en evaluar el uso de terapia hormonal (TH) durante la etapa reproductiva y la menopausia, como fundamento de la menor incidencia de EP en mujeres. Entre los casos de EP estudiados la incidencia fue igual en ambos sexos y la mayoría de las mujeres con EP no estuvieron expuestas a TH. Estas eran de edades avanzadas y referían a que no era de uso común el empleo de hormonas durante su edad reproductiva. Las que sí utilizaron hormonas, fueron pocas y a edades más tempranas utilizando fundamentalmente anticonceptivos orales.

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 y por lo tanto no son extrapolables a toda la población de Montevideo, quedando por fuera, pacientes que se asisten en el medio mutual. Es de destacar que, los trabajos que tienen este diseño (casos-controles) son susceptibles de cometer este tipo de sesgos.

Otro sesgo cometido fue el de información, sobre todo al considerar que la población encuestada perteneció a la tercera edad, por lo que, en no pocas ocasiones, los datos recabados no fueron “recordados” debidamente. Especialmente en los casos, dado que muchas veces asocian amnesias.

no recordaban con precisión el tiempo y la intensidad de exposición. 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

La población estudiada de enfermos parkinsonianos en el presente trabajo fue de 128 pacientes (casos). La edad media de dicho grupo fue de 67 años, con una media de evolución de su enfermedad de 8 años. No se encontraron diferencias significativas por sexo. El 100 % de las pacientes estudiadas eran post-menopáusicas. El 57 % de los pacientes provenía de Montevideo, siendo en total un 11 % provenientes del medio rural. Un 18 % refería antecedentes familiares positivos de E. P., cifra concordante con los datos internacionales, que apoyan un importante componente genético en el desarrollo de la enfermedad. Se compararon los hábitos de consumo de café, mate y tabaco de esta población contra un grupo control (sanos), sin diferencias epidemiológicas significativas en cuanto a edad, sexo y procedencia (256 controles). El análisis comparativo de cada variable en forma aislada, muestra que hay diferencias significativas en 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 análisis multivariado de regresión logística permite conclusiones limitadas en cuanto se consideran muchas variables para un n relativamente pequeño. 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.”*(54) 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.

ANEXOS

Agradecimientos

Dra. Ruth Aljanati. Coordinadora del Programa de Educación y Rehabilitación en la Enfermedad de Parkinson para pacientes, familiares y cuidadores (PRENPAR). Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas.

Sra. Ana María Martínez. Presidenta de la Asociación Uruguaya de Parkinson (AUP).

Al Dr. Heber J. Hackembruch por su colaboración en el procesamiento de datos y apreciaciones.

Al Dr. Ignacio F. Mata. Prof. asociado de Neurología. Neurogenetista. Jefe del Consorcio LARGE-PD. Universidad de Washington, por sus sugerencias en el procesamiento e interpretación de datos estadísticos.

A la Lic. Camila Mouhape. Depto. De Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, por su colaboración, particularmente importante en la confección del Protocolo de investigación.

Al Dr. Andrés Boero por su amable colaboración y disponibilidad.

Al Sr. Nelson Bracesco. Prof. Agdo. Depto. Biofísica. Facultad de Medicina, por compartir gentilmente sus conocimientos acerca de la Yerba Mate y por su buen mate.

A los Dres. Ricardo Buzó y Andrés Lescano.

Al Departamento de Geriatría y Gerontología del Hospital de Clínicas.
Y especialmente a los pacientes con Enfermedad de Parkinson por permitir que esta investigación saliera adelante.

Bibliografía revisada

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson ' s disease. Rev Neurol (Paris) [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;172(1):14–26.
2. Michel J, Pupo R, Viviana Y, Rojas D, Rojas Y. Actualización en enfermedad de Parkinson idiopática Update on Idiopathic Parkinson ' s disease. 2013; 17(2):163–77
3. Martino R, Candundo H, Lieshout P Van, Shin S, Crispo JAG, Barakat-haddad C. NeuroToxicology Full length article Onset and progression factors in Parkinson ' s disease : A systematic review. Elsevier B.V.; 2016;(2015).
4. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Mandel S. Association between Parkinson ' s Disease and Cigarette Smoking , Rural Living , Well-Water Consumption , Farming and Pesticide Use : Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;1–43.
5. Kandinov B, Giladi N, Korczyn AD. The effect of cigarette smoking , tea , and coffee consumption on the progression of Parkinson ' s disease. 2007;13:243–5.
6. 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. 2014;9(4):1–9.
7. Manuscript A. Parkinson disease. 2008;68(10):764–8.
8. Tecnol P. ¿ Q U E T O M A N L O S U R U G U A Y O S E N E L M A T E ? 2011;1–6.
9. Torterolo P, Falconi A, Benedetto L, Rodriguez-haralambides A, Rufo C, Bracesco N. Yerba mate : efectos sobre la vigilia y el sueño. 2014;1(598):28–39.
10. 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.
11. Santos ECS, Bicca MA, Costa APR, Santos AA, Schenkel EP, Farina M, et al. ANXIOLYTIC-LIKE , STIMULANT AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF ILEX PARAGUARIENSIS EXTRACTS IN MICE. Neuroscience [Internet]. IBRO; 2015;292:13–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.004>

12. Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Author ' s personal copy
Recent
advances on *Ilex paraguariensis* research : Minireview.
13. Mullin S, Schapira A. α -Synuclein and Mitochondrial Dysfunction in Parkinson ' s Disease. 2013;587–97.
14. Jenner P, Mori A, Hauser R, Morelli M, Fredholm BB, Chen JF. Parkinsonism and Related Disorders Adenosine , adenosine A_{2A} antagonists , and Parkinson ' s disease. *Park Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;15(6):406–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.006>
15. Mouhape LC. Estudio de la neuroprotección y plasticidad inducida por agonismo nicotínico en un modelo experimental de Enfermedad de Parkinson. 2015;
16. Palacios N, Sc D, Gao X, Ph D, Mccullough ML, Sc D, et al. and women. 2013;27(10):1276–82.
17. Ferreira T, Dillenburg A, Cristina T, Souza L De, Teixeira J, Teixeira H. Phenolic compounds from yerba mate based beverages – A multivariate optimisation. *FOOD Chem* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;190:1159–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.06.031>
18. Menini T, Heck C, Schulze J, Lipoprotein H. Protective Action of *Ilex paraguariensis* Extract against Free Radical Inactivation of Paraoxonase-1 in. 2007;
19. Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen J, Morelli M. Targeting adenosine A_{2A} receptors in Parkinson ' s disease. 2006;29(11).
20. 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 Admonistration in the Substantia Nigra. *Neurotoxicity Research*. 4:133-139, 2002.
21. 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.
22. 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.
23. Tofaris, G. K. & Spillantini, M. G.. Physiological and pathological properties of alpha-

- synuclein. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 2194-201.
24. Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. 2003a. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
25. 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*. 1992 Mar;55(3):181-4.
26. Estudios epidemiológicos cafeína vs EP: N. Palacios, X. Gao, M.L. McCullough, et al., Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women, *Mov. Disord.* 2012;27: 1276–1282.
27. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. 2000; 283: 2674–2679
28. Estudios experimentales de cafeína y modelos experimentales de EP: Prediger RD. Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 (1):S205-20. d
29. Schwarzschild Ma, Xu K, Oztas E, Petzer JP, Castagnoli K, Castagnoli N Jr, Chen JF. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(6):55-61.
30. Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *Journal of Neurochemistry* 2007;103:17–37.
31. Fabiana K. Ludka, b, Lori de Fátima Tandlera, Gislaine Kuminek, 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
32. Tsang A and Chung K. Oxidative and nitrosidative stresses in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009, 643-650.
33. Levy O, Malagelada C, and Greene L. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis*. 2009 April ; 14(4): 478–500.
34. Levy O, Malagelada C, and Greene L. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis*. 2009 April ; 14(4): 478–500.
35. Xinkun Wang and Elias K. Michaelis. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2010; 2: 12.

36. C. Carlesi, E. Caldarazzo Ienco, S. Piazza, A. Lo Gerfo, R. Alessi and L Pasquali. G. Siciliano. Oxidative stress modulation in neurodegenerative diseases. *Mediterr J Nutr Metab D*. 2011; 4: 219.
37. Dajas F, Andrés AC, Florencia A, Carolina E, Felicia RM. Neuroprotective actions of flavones and flavonols: mechanisms and relationship to flavonoid structural features. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2013 Mar;13(1):30-5.
38. D. Procházková, I. Boušová, N. Wilhelmová. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia* 82. 2011; 513–523.
39. Rivera F 1 , Costa G, Abin A, Urbanavicius J, Arruti C, Casanova G, Dajas F.. Reduction of ischemic brain damage and increase of glutathione by a liposomal preparation of quercetin in permanent focal ischemia in rats. *Neurotox Res*. 2008 Apr;13(2):105-14.
40. Kumer, S.C. and Vrana, K.E. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem*.1996; 67: 443–462.
41. Gueorguiev, V.D. et al. (1999) Differing temporal roles of Ca²⁺ and cAMP in nicotine-elicited elevation of tyrosine hydroxylase mRNA. *Am. J. Physiol*. 276, C54–C65.
42. Quik, M, Polonskaya, Y, Gillespie, P, Lloyd, GK and Langston, JW. Differential alterations in nicotinic receptor $\alpha 6$ and $\beta 3$ subunit messenger RNAs in monkey substantia nigra after nigrostriatal degeneration *neuroscience* vol. 100, no. 1, pp. 63–72, 2000.
43. D.L. Donnelly-Roberts, I.C. Xue, S.P. Arneric, and J.P. Sullivan: In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418. *Brain Res* 1996;719(1-2): 36-44
44. Gueorguiev, V.D. Involvement of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in activation of tyrosine hydroxylase and dopamine b-hydroxylase gene expression in PC12 cells. *J. Neurochem*. 2000;75: 1997–2005
45. Blum, M., Wu, G., Mudo, G., Belluardo, N., Andersson, K., Agnati, L.F. & Fuxe, K. Chronic continuous infusion of (7) nicotine reduces basic fibroblast growth factor messenger RNA levels in the ventral midbrain of the intact but not of the 6- hydroxydopamine-lesioned rat. *Neurosci*.1996; 70: 169-177.
46. R. Garrido, M.P. Mattson, B. Hennig, and M. Toborek: Nicotine protects against arachidonic-

acidinduced caspase activation, cytochrome c release and apoptosis of cultured spinal cord neurons.

Journal of Neurochemistry 2001;76(5): 1395-1403

47 Mursaleen, R. Stamford, J. Drugs of abuse and Parkinson's disease. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 64.2016; 209–217

48 Hamza, T. H., Zabetian, C. P., Tenesa, A., Laederach, A., Montimurro, J., Yearout, D. Payami, H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. Nat Genet. 2010; 42(9): 781–785.

49 infoyerbamate.com. Grupo de investigadores de yerba mate. Disponible en:

[http://www.infoyerbamate.com/index.php?](http://www.infoyerbamate.com/index.php?option=com_content&view=article&id=74:componentes-bioactivos&catid=79:sin-categoria&Itemid=233)

[option=com_content&view=article&id=74:componentes-bioactivos&catid=79:sin-categoria&Itemid=233](http://www.infoyerbamate.com/index.php?option=com_content&view=article&id=74:componentes-bioactivos&catid=79:sin-categoria&Itemid=233)

50 Yamada-Fowler, N., Fredrikson, M. Derkvist, P. Caffeine interaction with glutamate receptor gene GRIN2A: Parkinson's disease in Swedish population. PLoS ONE. 2014; 9(6).

51- Campdelacreu, J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. *Neurología*. 2014;29(9), 541–549.

52- 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

53- 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.

54- 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.

55- 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

56- Ministerio de salud Pública Uruguay. Programa nacional de Salud de la Mujer y Género.2005. p.24-26.

57- 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. 2011;16(1):33–9.

58- Ministerio de Salud Pública. Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo en el Primer Nivel de Atención. 2010;p12-31.

59 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

60-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

61-Gobernantes P. Actualización Recomendaciones actualizadas de la Sociedad Internacional de Menopausia acerca de la terapia hormonal y las estrategias preventivas para mujeres de edad madura. 2013;316–37.

Tablas y gráficas

	EP	Controles
Femenino	64 (50%)	105 (41%)
Masculino	64 (50%)	151 (59%)

Sin diferencias significativas por χ^2 . $p = 0,09$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 1. Frecuencia según sexo.

	EP	Controles
Edad	67 años (DE $\pm 9,7$)	65 años (DE $\pm 10,7$)

Sin diferencias significativas por prueba T. $p = 0,11$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 2. Media de Edad.

	EP	Controles
Menopausia	64 (100%)	101 (91%)
No Menopausia	0 (0%)	10 (5,7%)

Diferencias significativas por prueba χ^2 . $p = 0,014$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 3. Menopausia. Frecuencia.

	EP	Controles
Montevideo	74 (57,8%)	123 (48%)
Interior	54 (41,7%)	133 (52%)

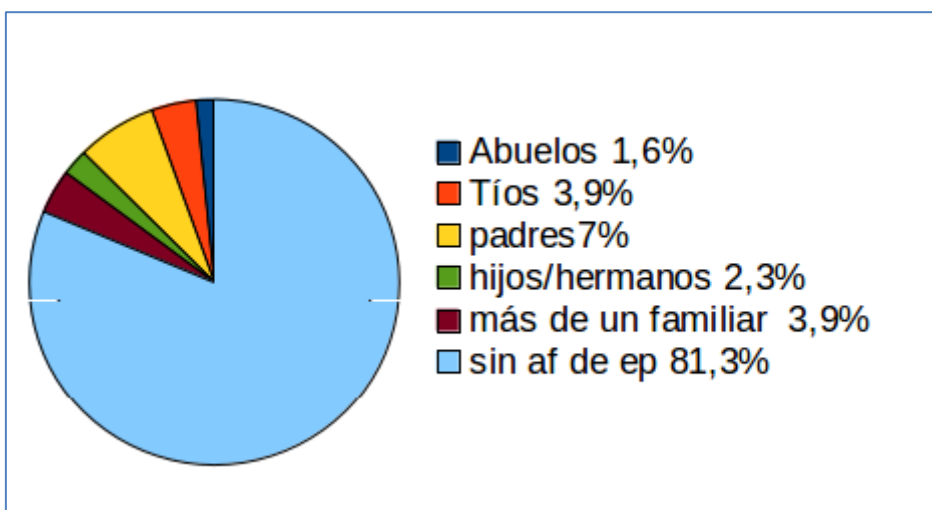
	EP	Controles
Cuidad	112 (88,9%)	225 (87,9%)
Rural	15 (11,8%)	31 (12,1%)

Sin diferencias significativas por prueba χ^2 . $p = 0,71$ y $p = 0,93$. $\alpha = 0,05$.

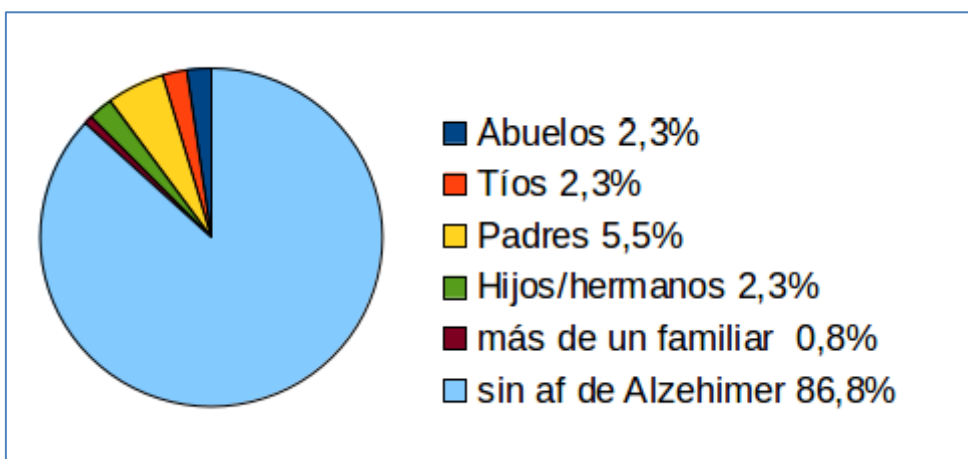
Tabla 4. Procedencia. Frecuencia.

	EP
Duración	8 años (DE ± 6,4)

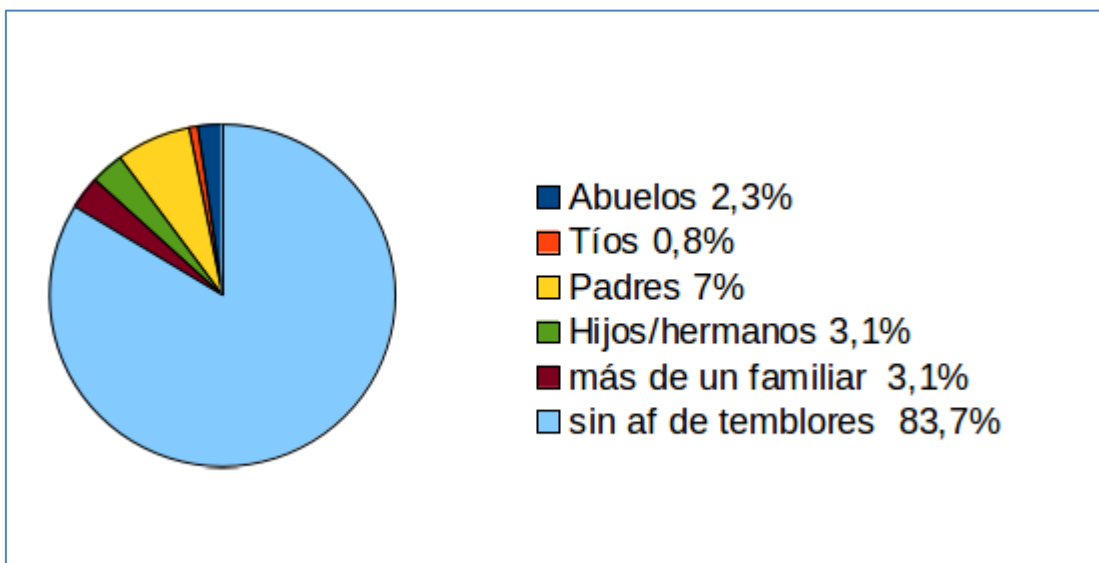
Tabla 5. Duración EP. Media



Gráfica 6. Antecedentes familiares de EP.



Gráfica 7. Antecedentes familiares de Alzheimer.



Gráfica 8. Antecedentes familiares de temblores

	EP	Control	
Exp	63 (49,2%)	141 (55,1%)	204
No exp	65 (50,8%)	115 (44,9%)	180
	128	256	384

$63 \times 115 / 65 \times 141 = 7245 / 9165 = 0,79$ (IC 95% 0,51 a 1,21) $p = 0,278$

Tabla 9. Consumo de Tabaco. Frecuencias.

	EP	Controles
I.P.A	23 p/año (DE \pm 31)	35 p/año (DE \pm 34)

Diferencia significativa por prueba T. $p = 0,02$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 10. IPA. Media.

	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) $p=0,013$

Tabla 11. Intensidad de exposición al Tabaco (IPA). Frecuencias.

	EP	Control	
Exp	105 (82%)	177 (69,1%)	282
No exp	23 (18%)	79 (30,9%)	102
	128	255	384

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

Tabla 12. Consumo de café. Frecuencias.

	EP	Controles
Cosumo Café	45 años (DE \pm 20)	49 años (DE \pm 16)

Sin diferencias significativas por prueba T. $p = 0,08$. $\alpha = 0,05$

Tabla 13. Consumo de café. Media.

	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) $31 \times 30 / 44 / 19 = 930 / 836 = 1,11$ (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) $p=0,254$

Tabla 14. Intensidad de exposición al Café. Frecuencias relativas.

	SI	No
Consumo YM	314 (81,8%)	70 (18,2%)

Tabla 15. Consumo de YM. Frecuencia en total.

	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) $p=0,032$

Tabla 16. Exposición a la YM. Frecuencias relativas.

	EP	Controles
Cosumo YM	45 años (DE ± 18)	45 años (DE ± 15)

Sin diferencias significativas por prueba T. $p = 0,90$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 17. Tiempo de consumo de YM. Media.

	EP	Control	
Exp >5	64 (65,3%)	184 (83,6%)	248
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

Tabla 18. Intensidad de exposición a la YM.

		EP	Controles
N de ensilladas en el día de YM	0	2 (2,0%)	3 (1,4%)
	+1	57 (58,2%)	115 (52,3%)
	+2	32 (32,7%)	81 (36,8%)
	+3	5 (5,1%)	16 (7,3%)
	+4	2 (2,0%)	4 (1,8%)
	+5	0 (0,0%)	1 (0,5%)
	Total	97 (100%)	220 (100%)

Tabla 19. Número de cebaduras (YM) al día.

Regresión Logística					
	B	sig.	Exp (B)	IC inferior	IC superior
Edad	0,10	0,374	1,010	0,988	1,033*
Sexo	0,129	0,599	1,138	0,703	1,84*
I.P.A 0		0,101			
I.P.A <20	0,207	0,471	1,229	0,701	2,157*
I.P.A >20	-0,489	0,114	0,613	0,334	1,125*
Café	0,548	0,049	1,73	1,003	2,982
Yerba Mate	1,664	0,283	5,278	0,254	109,7*
YM no		0,009			
YM <2v semana	-0,826	0,507	0,438	0,038	5,019
YM 2 a 5v semana	-1,480	0,277	0,228	0,016	3,273*
YM >5 v semana	-2,234	0,096	0,107	0,008	1,485*
Cebad al día No		0,663			
Cebad al día <1	-0,281	0,833	0,755	0,055	10,324*
Cebad al día >1	-0,026	0,985	0,974	0,068	14,009*
Constante	-1,364	0,122	0,256		

* los intervalos de confianza incluyen el 1. Valor p no significativo.

Tabla 20. Análisis multivariado. Legresión logística.

	EP	Controles
Con TH	25 (39,7%)	40 (37,7%)
Sin TH	38 (60,3%)	66 (62,3%)

Sin diferencias significativas por prueba χ^2 . $p = 0,81$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 21. Empleo de Terapia Hormonal (TH). Frecuencias.

	EP	Controles
Duración	12,5 años (DE \pm 10)	8,7 años (DE \pm 8)

Sin diferencias significativas por prueba T. $p = 0,111$. $\alpha = 0,05$.

Tabla 22. Tiempo de empleo de TH. Media.

	EP
Nicotina	12 (23,5%)
Yerba Mate	18 (35,3%)
Café	13 (25,5%)
En todo	2 (3,9%)
Cualquier comb	6 (11,8%)

Tabla 23. Reducción del consumo de sustancias post diagnóstico.

Cuestionario

*"Evaluación de la yerba mate, café y tabaco como posibles hábitos neuroprotectores de la
Enfermedad de Parkinson en Montevideo, 2016"*

NOMBRE Y APELLIDO:

C.I:

Nº DE REGÍSTRO (CASOS):

Fecha:
Encuestador:

DIAGNÓSTICO

¿Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (EP)? SI NO

Edad del diagnóstico:años

¿Hace cuánto le diagnosticaron la EP? años

¿Cuántos años tenía cuando le diagnosticaron EP? años

¿Recibió O recibe tratamiento con RASAGILINA (MENUIX®)? SI NO

DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS

EDAD:..... años

Sexo: F M

Si es mujer:

Menopausia: SI NO

¿Uso de terapia hormonal? NO

SI ¿Por cuánto tiempo? años

Observaciones: _____

Procedencia:

Montevideo Interior Ciudad Rural

¿Antecedentes familiares de EP? SI Qué familiar:
NO N/S

¿Antecedentes familiares de Alzheimer? SI Qué familiar:
NO N/S

¿Antecedentes familiares de Temblores? SI Qué familiar:
NO N/S

HÁBITOS DE CONSUMO

TABACO

¿Fuma o fumó tabaco alguna vez? SI NO

¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar?años

Años de consumo

Nº de cigarrillos al día

Tabaco Cigarrillos comunes

SOLO CASOS:

Antes que le diagnosticaran EP, ¿Con qué frecuencia fumaba?

Observaciones: _____

CAFÉ

¿Bebe o bebió café alguna vez? SI NO

¿Desde qué edad lo hace?años

¿Qué taza usa? Grande (250ml) Chica (100ml)

Nº de taza a la semana Nº de taza al día

SOLO CASOS:

Antes que le diagnosticaran EP, ¿Con qué frecuencia bebía café?

YERBA MATE

¿Toma o tomó mate alguna vez? SI NO

¿Desde qué edad lo hace?años

¿Con qué frecuencia toma mate a la semana?

≤ 2 veces a la semana

3 a 4 veces a la semana

≥ 5 veces a la semana

¿Con qué frecuencia prepara o preparaba (cambia la yerba o ensilla) el mate al día?
.....veces

SOLO CASOS:

Antes que le diagnosticaran EP, ¿Con qué frecuencia tomaba mate?

¿Considera usted que DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE EP redujo el consumo de este u otros hábitos?

SI NO

¿Cuál/ es? Mate Café Tabaco

¿A qué frecuencia lo redujo?

Observaciones: _____



Consentimiento informado

El presente estudio titulado “*Evaluación de la yerba mate, café y tabaco como posibles hábitos neuroprotectores de la enfermedad de Parkinson en Montevideo, 2016*” está a cargo del Prof. Adj. Dr. Ignacio Amorín perteneciente a la Sección de Parkinson y Movimientos Anormales del Instituto de Neurología - Hospital de Clínicas; junto a los estudiantes Amestoy L, Celada M, Olivera G, Pérez C y Viera J; de 6to año de Facultad de Medicina, Universidad de la República de Montevideo, Uruguay.

La enfermedad de Parkinson es la segunda causa de enfermedad neurodegenerativa. Sus síntomas son el temblor, rigidez, lentitud, alteraciones en el equilibrio y coordinación que afectan la calidad de vida. Su causa no está del todo clara pero se sabe que influyen factores ambientales y, en menor grado, factores genéticos. Por lo tanto, es de suma importancia dilucidar cuáles son estos factores ambientales que pueden llevar al desarrollo o a la protección de la enfermedad. Se han reportado varios estudios científicos a nivel mundial y regional acerca de varias sustancias que se postulan como neuroprotectoras, entre las cuales se mencionan el tabaco, café y la yerba mate. Este último es muy particular para nuestra región debido su elevado consumo.

El objetivo principal de este trabajo es relevar datos mediante la aplicación, por parte de los estudiantes, de un cuestionario sobre el consumo de tabaco, café y yerba mate en pacientes con enfermedad de Parkinson e individuos que no presentan dicha enfermedad. La información recabada posteriormente será procesada y analizada en busca de una posible asociación. Dicho cuestionario se aplicará a los pacientes que asisten a la sección de Parkinson y movimientos anormales y; los que concurren a policlínica de neurología general, ambas pertenecientes al Hospital de Clínicas. Su duración promedio será de 30 minutos.

Sus datos personales y la información del resultado de la investigación se mantendrán bajo estricta confidencialidad, siguiendo los criterios de una buena práctica clínica y la Declaración de Helsinki. Los resultados podrán ser publicados en revistas científicas garantizando en todo momento el anonimato.

Dispondrá de un tiempo prudencial (hasta un mes) para comprender y consultar con sus familiares, su médico de referencia o con quien usted considere más apropiado la información brindada. Ello no repercutirá en la relación con su médico ni su asistencia en el servicio.



La participación en este estudio es voluntaria, en cualquier momento podrá retirar su consentimiento y cancelar toda la información brindada, incluso sin tener que dar explicación alguna. Cabe aclarar que no recibirá ninguna remuneración o apoyo económico por participar en el estudio. Así como tampoco le generará daños ni molestias.

Esta investigación no le dará un beneficio directo, sin embargo aportará información relevante para la enfermedad y que, posiblemente en un futuro pueda beneficiar a otros pacientes.

Se responderá cualquier duda; antes, durante o después del estudio. El responsable de proporcionarle la información es el Prof. Adj. Dr. Ignacio Amorín, en la sección de Parkinson y movimientos anormales, ubicada en el piso 2 del Hospital de Clínicas, teléfono de contacto 094-839-494, dirección de correo electrónico nachoamorin@gmail.com.

Por consiguiente, tras haber leído detenidamente este documento y, habiendo recibido y comprendido la información referida a dicha investigación sobre el estudio y realizando las preguntas pertinentes, doy mi consentimiento para participar en este proyecto.

Montevideo, ____ del mes ____ del año ____

Firma de la persona que otorga el consentimiento _____

Aclaración _____

Firma del médico responsable _____

Aclaración Amorín.