



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Estudio caso-control en búsqueda de una asociación entre el consumo de yerba mate y la enfermedad de Parkinson (datos preliminares)

Carlos Melcón^{a,*}, Leonardo Bartoloni^b, Virginia Parisi^c, Claudio González^d,
Nélida Garreto^e, Tomoko Arakaki^e, Hernan Pavon^f, José Bueri^g,
Marcelo Mattiazi^h y Emilia Gatto^{c,i}

^a Fundación para la Investigación en Neuroepidemiología (FINEP), Junín, Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorio de Investigación de la Memoria, Servicio de Neurología, Hospital A. Zubizarreta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neurología, Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e División de Neurología, Hospital José M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^f Servicio de Neurología, Hospital Alemán (HA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^g Servicio de Neurología, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^h Servicio de Neurología, Hospital Militar Central (HMC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

ⁱ Área de Movimientos Anormales, Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2013

Aceptado el 24 de noviembre de 2013

On-line el 6 de febrero de 2014

Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson idiopática

Estudio caso-control

Yerba mate

R E S U M E N

Introducción: Diversos estudios reportan una asociación inversa entre el consumo de caféina y riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (EP). El mate es una bebida ampliamente consumida en varios países de Sudamérica, elaborada con yerba mate (YM), obtenida de la planta *Ilex paraguariensis*. Estudios experimentales sugieren que la YM podría tener un efecto sobre el desarrollo y la progresión de la EP, por efecto antagonista de receptores de adenosina A2A debido a su contenido de xantinas. Nuestro objetivo es establecer la asociación entre el consumo de YM y riesgo de desarrollar EP y cuantificar la magnitud de esta asociación.

Pacientes y métodos: Estudio caso-control, definiéndose casos como: individuos con EP, mayores de 40 años, duración de la enfermedad ≥ 1 año. La exposición se midió como consumo de YM, café, té, alcohol y tabaco. Se realizó análisis multivariado.

Resultados: Análisis preliminar de 143 casos y 300 controles. El análisis multivariado mostró una asociación inversa entre consumo de YM y riesgo de desarrollar EP: OR = 0,68 (IC 95%: 0,55-0,84; $p = 0,00029$). Para otras asociaciones: té (OR = 0,71; IC 95%: 0,47-1,05), café (OR = 0,69; IC 95%: 0,46-1,02) y para el conjunto de infusiones (OR = 0,71; IC 95%: 0,60-0,84; $p = 0,00005$). Observamos una tendencia lineal significativa entre niveles de exposición a YM y OR estimados: OR = 0,23; IC 95%: 0,11-0,50 para > 1 l/día de consumo de YM.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos-melcon@hotmail.com (C. Melcón).

1853-0028/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.11.005>

Conclusiones: Nuestros datos preliminares confirman una asociación inversa entre consumo de YM y riesgo de desarrollar EP con una relación dosis-respuesta, postulando la hipótesis que la YM podría tener un rol protector para el desarrollo de EP.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Case-control study in search of an association between consumption of yerba mate and Parkinson's disease (preliminary data)

A B S T R A C T

Keywords:

Case-control study
Idiopathic Parkinson's disease
Yerba mate

Background: Several studies report an inverse association between caffeine/coffee consumption and the risk of developing Parkinson's disease (PD). Mate is a beverage widely consumed in some South American countries made with Yerba Mate (YM) obtained from the plant *Ilex paraguariensis*. Experimental studies suggests that YM could have a role in development and progression of PD probably related to the adenosine A2A receptor antagonism related with its xanthine alkaloids content. Our objective was to establish the association between the risk of PD and YM consumption and quantify its magnitude.

Material and methods: Case-control study. Case was defined as PD individual, older than 40 years with ≥ 1 years of disease duration. Exposure was measure by YM consumption, coffee, tea, alcohol intake and smoking. Multivariate analysis was performed.

Results: This preliminary analysis included 143 cases and 300 controls. Multivariate analysis showed an inverse association between YM consumption and risk of PD: OR = 0.68; 95% CI: 0.55-0.84; $P = .00029$). The rest of associations were: Tea (OR = 0.71; 95% CI: 0.47-1.05), coffee (OR = 0.69; 95% CI: 0.46-1.02) and all infusions considered together (OR = 0.71; 95% CI: 0.60-0.84; $P = .00005$). A significant linear trend was observed between levels of exposure to YM and the odds estimates, corresponding to an OR of 0.23 (95% CI: 0.11-0.50) per > 1 L/day increase in YM intake.

Conclusions: Our preliminary data confirm an inverse association between mate intake and the risk of PD, with a dose-response relation. This leads us to have the hypothesis that YM could have a potential protecting role in developing PD.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es, en frecuencia, la segunda enfermedad neurodegenerativa, con un amplio rango de prevalencia de acuerdo con las poblaciones examinadas, estimándose en el 1% en individuos mayores de 60 años y pudiendo alcanzar una prevalencia del 4% en pacientes mayores de 80 años. Sin embargo, se debe considerar que esta enfermedad puede afectar a individuos de todas las edades¹.

Estudios epidemiológicos indican que más allá de un determinismo genético, existe una interacción entre factores genéticos y ambientales que contribuirían a la expresión de la enfermedad, sugiriendo una compleja interacción crónica de estos últimos, muchos de los cuales han sido considerados como posibles factores causales o de riesgo para la EP².

Dentro de los factores ambientales, numerosos estudios revelan la existencia de una relación inversa entre el consumo de tabaco y/o café y la EP, con un efecto dependiente de la dosis en la mayoría de los casos²⁻⁴.

El mate es una bebida ampliamente consumida en varios países de Sudamérica, particularmente en Argentina, Paraguay, Uruguay y los estados del sur de Brasil. En nuestro medio, el consumo de yerba mate (YM) está ampliamente difundido. Sus propiedades farmacológicas están dadas por

los componentes fenólicos de sus hojas: cafeína, teofilina, teobrominas y flavonoides⁵. Diversos estudios experimentales sugieren que la YM podría conferir efectos neuroprotectores en el inicio y la progresión de la EP⁶. Los mecanismos implicados podrían relacionarse con la inhibición del receptor de adenosina A2A o bien con un aumento de la expresión del receptor de adenosina A1 en el estriado^{7,8}.

El objetivo principal del presente trabajo fue investigar la existencia de una asociación entre el consumo de YM y la EP.

Sujetos y métodos

Se realizó un estudio de tipo analítico observacional (estudio de casos y controles), de base individual, para poner en evidencia y cuantificar la magnitud de la asociación entre el consumo de YM y la EP.

Fuente de información. Población base

Población asistencial de los siguientes centros: Servicio de Neurología (Departamento de Movimientos Involuntarios) del Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA), Sanatorio de la Trinidad Mitre, Hospital Alemán de Buenos Aires, Hospital Universitario Austral-Pilar, Hospital Militar Central (HMC),

Hospital Ramos Mejía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Casos

Definición de casos

Se reclutaron como casos individuos de más de 40 años de edad con diagnóstico de EP idiopática (según criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Londres) y con al menos un año de evolución de la enfermedad. Se definió como inicio el año en el que apareció uno de los signos cardinales del síndrome. La evaluación se realizó por neurólogos entrenados en la asistencia de pacientes con movimientos anormales. Se excluyó cualquier otra causa de parkinsonismo.

Selección de casos

Se utilizó como alternativa la selección de casos prevalentes, todos los casos existentes (nuevos y anteriores), de la población asistida en los centros participantes.

Fuente de casos

Los casos derivaron de una «fuente hospitalaria» y se incluyeron casos asistidos en los centros que participan del proyecto (base secundaria de estudio).

Controles

Definición de controles

Se utilizaron «controles hospitalarios», es decir, sujetos que acudieron al mismo sistema asistencial donde se realizó la selección de los casos, pero por un motivo de consulta diferente.

Fuente de controles

Se obtuvieron de las visitas para controles periódicos de salud del mismo sistema asistencial al que pertenecen los casos, entre las visitas producidas en el mismo periodo de tiempo. Se excluyeron aquellas personas con antecedentes personales de síndromes parkinsonianos, con antecedentes familiares de primer grado para EP y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Selección de controles

La selección de controles se realizó mediante un muestreo aleatorizado simple de la población base. El grupo control fue una muestra representativa de la población base de la que surgieron los casos.

Para el presente análisis, la selección se realizó mediante un muestreo aleatorizado simple.

Estimación de la exposición y definición de variables de riesgo

La información sobre el consumo de YM incluía: la forma de consumo (mate en bombilla o mate cocido), frecuencia de consumo (cantidad de litros/ml por día), tiempo (en años) y cantidad (días por mes); además, se consideró la misma información para los exconsumidores teniendo en cuenta el tiempo de no consumo y el tiempo durante el que consumió YM (en años). Para el antecedente de consumo de té y café se obtuvo

la misma información. Para la historia de consumo de alcohol se consideró tipo de bebida, cantidad, tiempo y frecuencia de consumo. La información sobre el hábito de fumar incluía el número de cigarrillo por día y tiempo (años) de fumador.

Confiabilidad de la información de la exposición

Para completar el cuestionario de recolección de datos, todos los participantes fueron entrevistados personalmente por los investigadores del estudio.

Capacitación de los investigadores y plan de entrenamiento del personal que trabajó sobre el terreno

Con el objetivo de conseguir uniformidad de criterios y evitar posibles sesgos en la evaluación y la inclusión de casos y controles, se organizó una sesión de entrenamiento para cumplimentar la entrevista, manejo de la encuesta y estimación del consumo de las diferentes infusiones. El programa completo consistió en un encuentro en el que se brindó información teórica sobre la problemática en estudio, instrucciones sobre el método y el uso de formularios para el ingreso de datos. Se programaron ensayos con voluntarios sanos y enfermos.

Recolección de datos

Se utilizó un formulario estructurado (ver [anexo 1](#) como material adicional online). Todos los participantes respondieron a un cuestionario escrito, único, para la recolección de los datos individuales. Se utilizaron preguntas cerradas con alternativas de respuestas externas. Las preguntas fueron redactadas de manera sencilla, a fin de que se las recuerde mientras se piensa en la respuesta. La duración media en resolver la encuesta era aproximadamente de 15 min. Los resultados son inequívocos y comparables. Se consideró consumo de YM, café, té, tabaco y alcohol, datos sociodemográficos y clínicos. La información fue almacenada en una base de datos confeccionada en Microsoft Excel versión 2007.

Análisis estadístico. Tamaño muestral

Para este análisis preliminar se consideró solo una proporción del tamaño muestral total. Usando EPIDAT 3.1, se estimó que alrededor del 80% de los controles son consumidores de YM, y se considera como diferencia importante entre ambos grupos un odds ratio (OR) de 0,60, con un nivel de confianza del 95% (riesgo de cometer un error α , $\leq 5\%$) y un poder estadístico del 80% (riesgo de cometer un error β , $\leq 20\%$). Las diferencias entre casos y controles respecto de datos cuantitativos se exploró a través del empleo de ANOVA de una vía. Las diferencias en lo que respecta a variables cualitativas se estudiaron a través del test de χ^2 (2 colas, con corrección de Yates). La relación dosis/respuesta entre consumo de mate (en bombilla y mate cocido) en litros y el evento de interés se exploró a través de la técnica de χ^2 para tendencia lineal. Se utilizó el modelo de análisis bivariado y multivariado de regresión logística múltiple, ajustando por sexo y edad. Se consideró como significativo todo valor de $p < 0,05$ (2 colas). Software: MedCalc 12.3.0.0, 2012.

Tabla 1 – Características sociodemográficas de la población en estudio

Características basales de la población en estudio				
	Casos (n = 143)	Controles (n = 300)	Total, n	p
Edad, mediana/valor límite	67,8	65,8	69 (61-75)	0,05
Sexo, n				0,004
Masculino	62	174	236	
Femenino	81	126	207	
Estado civil, n				0,999
Soltero	11	30	41	
Casado	102	205	307	
Divorciado	9	22	31	
Otro	21	43	64	
Raza, n				0,080
Caucásica	135	293	428	
Otras	3	5	8	
No sabe/No contesta	5	2	7	
Nacionalidad, n				0,340
Argentina	122	267	389	
Otras	21	33	54	
Nivel educacional, n				0,573
No posee	0	1	1	
Menor a 7 años	27	59	86	
7-12 años	52	116	168	
Más de 12 años	63	124	187	
No contesta	1	0	1	
Tipo de residencia, n				0,714
Rural	2	2	4	
Urbana	140	295	435	
No sabe/No contesta	1	3	4	

Aprobación del protocolo, registros y consentimiento de los pacientes

Este estudio fue revisado y aprobado por los respectivos comités de ética de los centros participantes y cumple con todas las recomendaciones de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas, según decretos y reglamentaciones vigentes.

Resultados

En este análisis preliminar se incluyeron 143 casos y 300 controles, con una edad media de la población de 67,8 y 65,8 años, respectivamente. El tiempo medio de evolución de enfermedad fue de 6,9 años (DE: 5,1; mediana: 5,6 años; rango intercuartílico: 3-10 años). Las características sociodemográficas de la población se muestran en la [tabla 1](#).

Para modelar la probabilidad se realizó un análisis multivariado ajustado por sexo y edad para el consumo de infusiones, donde el OR indica la magnitud de asociación entre exposición y resultado ([tabla 2](#)). El análisis bivariado por regresión logística divariada mostro para el té un OR=0,69 (IC 95%: 0,46-1,01; p=0,0059); para el café, un OR=0,68 (IC 95%: 0,47-1,00; p=0,054); para mate cocido, un OR=1,12 (IC 95%: 0,77-1,64; p=0,555); para mate en bombilla, un OR=0,67 (IC 95%: 0,55-0,81; p=0,001) y para el total de infusiones, un OR=0,70 (IC 95%: 0,59-0,82; p=0,001).

Encontramos una tendencia lineal significativa entre los niveles de exposición a YM y las estimaciones de las probabilidades, que corresponden a un OR de 0,23 (IC 95%: 0,11-0,50) por > 1 l/día. El valor de p para la prueba de χ^2 para tendencia lineal (χ^2 for linear trend) es 0,0001 ([tabla 3](#)).

Tabla 2 – Asociación entre consumo de infusiones y enfermedad de Parkinson. Ajustado por edad y sexo. Regresión logística múltiple

Consumo de infusiones	Odds ratio	-95%CL	+95%CL	p
Total de infusiones	0,71239	0,60408	0,84012	0,00005
Mate cocido	1,123386	0,764170	1,651460	0,552878
Café	0,69226	0,46729	1,02553	0,06587
Té	0,71061	0,47974	1,05259	0,08746
Mate en bombilla	0,68392	0,55673	0,84017	0,00029

Tabla 3 – Riesgo de enfermedad de Parkinson y yerba mate según consumo promedio en litros por día

Nivel de exposición (litros/día)	Odds ratio	± IC 95%
0	1	–
Hasta 0,5	1,04	0,64-1,68
Entre 0,5 y 1	0,56	0,32-0,98
Más de 1	0,23	0,11-0,50

El valor de p para la prueba de χ^2 para tendencia lineal (χ^2 for linear trend) es 0,0001.

Discusión

La YM es una bebida tradicional y ampliamente consumida en países sudamericanos como Brasil, Uruguay, Paraguay y Argentina. En años recientes su consumo se ha extendido a otras poblaciones, como Estados Unidos de América, África y Medio Oriente, lugares donde se le atribuyen propiedades saludables sobre el sistema nervioso central y cardiovascular⁹.

Numerosos trabajos clínicos y experimentales sugieren una reducción del riesgo de EP en consumidores habituales de cafeína (café o té)^{6,10-12}. A partir de estas investigaciones surge la idea de investigar la asociación entre el consumo de YM y EP. En nuestra investigación, y como resultado preliminar, hallamos una asociación inversa entre el consumo de YM y el riesgo de desarrollar EP. Este supuesto efecto protector se relacionaría en forma directa tanto con la dosis como con el total de infusiones consumidas (consumo habitual de YM, café y té).

Los mecanismos propuestos para explicar la asociación entre el consumo de YM y EP se vincularían con una acción antagonista sobre los receptores de adenosina A2, igualmente sugerido para el café, no pudiendo descartarse además mecanismos adicionales relacionados con un efecto antioxidante. Estudios experimentales demostraron que la YM fue capaz de prevenir la nitración de proteínas, como así también de reducir la citotoxicidad inducida por el peroxinitrito^{9,13}.

Problemas operacionales

Una de las limitaciones del estudio se encuentra en el grupo control. Cuando utilizamos «controles hospitalarios» es difícil estar seguros que la exposición no esté relacionada con la enfermedad o motivo de consulta al centro asistencial. Para ello decidimos la participación de personas que concurrieran a los centros asistenciales por controles periódicos de salud. El objetivo principal fue minimizar el sesgo de selección ocasionado al incluir un grupo diagnóstico específico que pudiera estar relacionado con la exposición bajo estudio.

El uso de «controles hospitalarios» tiene la ventaja de que existen muchos factores de selección que llevan a las personas a los centros asistenciales (p. ej., nivel socioeconómico, zona de residencia, otros), y al elegir controles del mismo conjunto del que proceden los casos se reduce el potencial efecto de estos factores.

La selección de «casos prevalentes» para la enfermedad bajo estudio no presenta dificultades en la medida que la exposición bajo estudio no cambiase el curso clínico (sobrevida) de la enfermedad.

Fortalezas del estudio

Destacamos la «definición de caso» utilizando información objetiva que asegura que los «casos» realmente padecen la enfermedad. Se logró un grupo homogéneo desde el punto de vista diagnóstico (no se incluyeron casos «no confirmados»). El asegurar que los casos representen un grupo relativamente homogéneo aumenta la probabilidad de descubrir relaciones etiológicas trascendentes. De este modo, el análisis de

poblaciones con características homogéneas permite reducir el sesgo en la estimación de riesgo.

La medición de las variables de riesgo fue comparable entre casos y controles. Todos los procedimientos para medir la exposición o factores de confusión potenciales fueron aplicados, reportados y registrados de la misma manera en casos y en controles. Se utilizaron 2 controles por cada caso de la misma base poblacional, lo que incrementa el poder del estudio. Los estudios de casos y controles, al igual que otros estudios observacionales, están sujetos a la acción de sesgos diferentes, por lo que no tienen como principal objetivo generalizar sus hallazgos sino apoyar relaciones causa-efecto, que deben ser verificadas mediante estudios analíticos con mayor poder en la escala de causalidad.

Conclusiones

Nuestros datos preliminares muestran una asociación inversa entre el consumo de YM y EP, con una relación dosis-respuesta. Los resultados nos permiten plantear la hipótesis del consumo de YM como un factor potencial protector de la EP, sugiriendo que un factor biológico podría influir en la expresión, el desarrollo y/o la progresión de la enfermedad.

Financiación

Los gastos derivados del proyecto fueron aportados por beca de la Fundación INEBA.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.neuarg.2013.11.005](https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.11.005).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson disease: Research update and clinical management. *South Med J*. 2012;105:650-6.
2. Kieburtz K, Wunderl KB. Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*. 2013;28:8-13.
3. Hernan MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52:276-84.
4. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriquez C, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The modifying effects of estrogen. *AM J Epidemiol*. 2004;160:977-84.
5. Vieira MA, Maraschin M, Pagliosa CM, Podestá R, de Simas KN, Rockenbach II, et al. Phenolic acids and methylxanthines composition and antioxidant properties of mate (*Ilex paraguariensis*) residue. *J Food Sci*. 2010;75:280-5.
6. Milioli EM, Cologni P, Santos CC, Marcos TD, Yunes VM, Fernandes MS, et al. Effect of acute administration of hydroalcohol extract of *Ilex paraguariensis* St Hilaire (*Aquifoliaceae*) in animal models of Parkinson's disease. *Phytother Res*. 2007;21:771-6.

7. Cieślak M, Komoszyński M, Wojtczak A. Adenosine A2A receptors in Parkinson's disease treatment. *Purinergic Signal*. 2008;4:305-12.
8. Heck CI, Demejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguaiensis*): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007;72:R138.
9. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S221-38.
10. Pereira D, Garrett C. Factores de risco da doença de Parkinson. Um estudo epidemiológico. *Acta Med Port*. 2010;23:015-24.
11. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2242-8.
12. Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, et al. combined effects of smoking: Coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Mov Disord*. 2008;23:88-95.
13. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:S3-15.