

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO  
GENÉTICO EN LA APOLIPOPROTEÍNA E  
Y C-III SOBRE LA PREVALENCIA DE  
ARTERIOSCLEROSIS Y DEMENCIA EN LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON CON Y SIN  
LESIONES VASCULARES**

**ANDRÉS JIMÉNEZ MARÍN  
SEVILLA, 2002**



**INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO GENÉTICO EN  
LA APOLIPOPROTEÍNA E Y C-III SOBRE LA  
PREVALENCIA DE ARTERIOSCLEROSIS Y  
DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON  
CON Y SIN LESIONES VASCULARES**

Tesis presentada por Andrés Jiménez Marín, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor.

Fdo. Andrés Jiménez Marín  
Sevilla, a 1 de septiembre de 2002.

**DON ANTONIO ESPINO MONTORO, PROFESOR TITULAR DE SEMIOLOGÍA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA EN LA ESCUELA UNIVERSITARIA “FRANCISCO MALDONADO” DE OSUNA (DIPLOMATURA DE ENFERMERÍA), ADSCRITA A LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Y DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA.**

**DON JOSÉ VILLAR ORTIZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.**

HACEMOS CONSTAR:

Que el trabajo titulado “Influencia del polimorfismo genético en la apolipoproteína E y C-III sobre la prevalencia de arteriosclerosis y demencia en la enfermedad de Parkinson con y sin lesiones vasculares” ha sido realizado por Don Andrés Jiménez Marín bajo nuestra dirección, en la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla).

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Lo que firmamos en Sevilla a 1 de septiembre de dos mil dos.

Fdo: Profesor Dr. D. Antonio Espino Montoro.

Fdo: Profesor Dr. D. José Villar Ortiz

A mi esposa, Esther.

A mi hija, Esther.

A mis padres, Andrés y M<sup>a</sup> Dolores.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al profesor Dr. D. Antonio Espino Montoro, amigo y maestro, por su inestimable y excelente dirección en la realización de esta tesis, y por su continua muestra desinteresada de trabajo y búsqueda de la verdad. Agradecido le quedo por el ofrecimiento y seguimiento en la realización de este trabajo que marcará toda mi trayectoria personal y profesional.

Al profesor Dr. D. José Villar Ortiz, por su apoyo y orientación científica, sin la cual no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

Al Dr. D. José Manuel López Chozas, por el apoyo prestado como Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced para hacer posible la realización de este trabajo, así como mostrarle mi agradecimiento perpetuo por sus valiosas enseñanzas médicas y humanísticas.

Al personal técnico de la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced de Osuna, D. Rafael Díaz Gómez (licenciado en Biología), D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Ángeles Ojeda Morón (licenciada en Biología), y en especial a D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Carmen González Fernández (técnico de laboratorio), por su apoyo y ayuda en el manejo y procesamiento de las muestras para el estudio genético.

Al personal del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital de la Merced de Osuna, y en especial al Dr. D. Juan Porras Gracia, por el apoyo técnico prestado para las determinaciones analíticas.

Al Dr. D. Jesús Cordobés López, amigo entrañable y compañero admirable por su enorme capacidad para el esfuerzo y el trabajo y por la inmensa colaboración que he recibido tanto de apoyo logístico como técnico.

A D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> de la O Caraballo Camacho, Licenciada en Farmacia y Coordinadora de Farmacia del Área Sanitaria de Osuna, por la colaboración prestada en la aportación de los datos sobre el consumo de fármacos.

Al Dr. D. Aurelio Cayuela Domínguez, por su aportación en el procesamiento y análisis estadístico de los resultados.

Al Dr. D. Alfonso Martín San Juan, Jefe del Servicio de Radiología del Hospital de la Merced, por su colaboración en la realización del estudio radiológico.

A todo el personal de enfermería del Área Sanitaria de Osuna por su colaboración de forma desinteresada en las extracciones de las muestras de sangre en los pacientes.

Al Servicio de Documentación y Archivos del Hospital de la Merced de Osuna por su ofrecimiento y disposición exhibidos para la consulta de las Historias Clínicas.

A la Comisión de Investigación del Hospital de la Merced de Osuna por el apoyo mostrado para la realización de este trabajo.

A mi esposa, Esther, por su infinita paciencia, apoyo y ánimo constantes que motivaron la continuidad de este trabajo.

A mis padres, Andrés y M<sup>a</sup> Dolores, por enseñarme a trabajar con constancia, honradez y humildad.

# Índice

<b>I.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>A.- Enfermedad de Parkinson .....</b>	<b>2</b>
1.- Antecedentes históricos .....	2
2.- Epidemiología .....	3
3.- Síndrome Parkinsoniano .....	7
3.1.- Diagnóstico diferencial .....	9
3.2.- Etiología del Síndrome Parkinsoniano.....	11
3.2.1.- Enfermedad de Parkinson .....	11
3.2.2.- Parkinsonismo vascular o arteriosclerótico .....	12
3.2.3.- Parkinsonismo plus .....	15
3.2.4.- Parkinsonismo medicamentoso.....	15
4.- Anatomía patológica del Síndrome Parkinsoniano.....	15
5.- Incapacidad en la Enfermedad de Parkinson .....	16
6.- Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.....	19
<b>B.- Demencia en general y en la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>22</b>
1.- Introducción .....	22
2.- Etiología de la demencia.....	24
2.1.- Factores de riesgo.....	26
3.- Alteraciones neuroquímicas de la demencia en la Enfermedad de Parkinson.....	27
4.- Características clínicas de la demencia en la Enfermedad de Parkinson.....	28
<b>C.- Factores de riesgo cardiovascular .....</b>	<b>30</b>
1.- Edad .....	37
2.- Postmenopausia .....	37
3.- Género.....	38
4.- Apolipoproteína E.....	38
5.- Tabaco.....	39
5.1.- Epidemiología .....	39

5.2.- Tabaco y enfermedad cardiovascular.....	39
5.3.- Tabaco y sistema nervioso central .....	40
6.- Alcohol .....	41
7.- Hipertensión arterial .....	42
8.- Hiperlipemia .....	45
9.- Diabetes .....	46
10.- Obesidad .....	48
11.- Sedentarismo.....	49
12.- Predisposición familiar .....	50
13.- Patrón de conducta.....	50
14.- Hipertrofia ventricular izquierda .....	50
15.- Otros factores de riesgo no lipídicos.....	51
<b>D.- Lípidos plasmáticos, estructura lipoprotéica y apolipoproteínas .....</b>	<b>53</b>
1.- Lípidos plasmáticos .....	53
1.1.- Colesterol .....	53
1.2.- Triglicéridos .....	54
1.3.- Fosfolípidos.....	54
1.4.- Ácidos grasos libres .....	54
2.- Estructura lipoproteica.....	55
3.- Apolipoproteínas.....	57
3.1.- Apolipoproteína A-I, A-II y A-IV.....	57
3.2.- Apolipoproteína B.....	58
3.3.- Apolipoproteínas C-I, C-II y C-III.....	59
3.4- Apolipoproteína E.....	62
3.4.1.- Generalidades.....	62
3.4.2- Relación entre apo E y lípidos plasmáticos .....	64
3.4.3.- Asociación entre la apo E y las enfermedades cardiovasculares .....	65
3.4.4.- Apo E y enfermedades neurológicas.....	66
3.4.5.- Apo E y demencia.....	70
<b>II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>74</b>

<b>III.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
<b>A.- Sujetos.....</b>	<b>78</b>
<b>B.- Material.....</b>	<b>81</b>
<b>C.- Métodos.....</b>	<b>83</b>
<b>D.- Diseño.....</b>	<b>86</b>
1.- Tamaño muestral.....	86
2.- Extracciones analíticas.....	86
3.- Determinaciones bioquímicas.....	86
4.- Biología molecular.....	87
4.1.- Aislamiento de ADN.....	88
4.2.- Cuantificación de ADN.....	89
5.- Determinación del genotipo de la apolipoproteína E.....	89
6.- Determinación del genotipo de la apolipoproteína C-III.....	92
7.- Análisis estadístico .....	93
8.- Métodos de búsqueda bibliográfica .....	94
<b>IV.- RESULTADOS .....</b>	<b>95</b>
1.- Características generales de la muestra .....	96
1.1.- Distribución por género y edad.....	96
1.2.- Distribución por poblaciones .....	97
1.3.- Distribución por profesiones .....	99
1.4.- Nivel de estudios.....	99
1.4.- Nivel de estudios.....	100
2.- Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson .....	101
3.- Distribución de variables .....	101
3.1.- Variables con distribución normal .....	101
3.2.- Variables con distribución no normal .....	104
4.- Exploración física .....	104
4.1.- Valores antropométricos .....	104

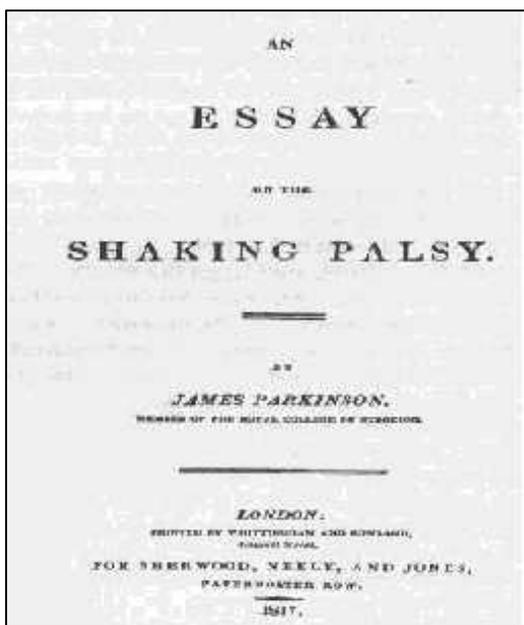
4.2.- Exploración cardiovascular .....	106
4.3.- Exploración neurológica .....	106
5.- Discapacidad funcional.....	110
5.1.- Discapacidad funcional y RNM-c.....	111
6.- Consumo de tabaco.....	112
6.1.- Influencia del tabaco sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c ..	112
7.- Resonancia nuclear magnética.....	113
7.1.- Resonancia nuclear magnética y exploración neurológica .....	114
8.- Polimorfismo genético de la apolipoproteína E.....	116
8.1.- Discapacidad funcional y su relación con el polimorfismo genético de la apolipoproteína E .....	117
8.2.- Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína E sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c.....	118
8.3.- Influencia del género sobre el polimorfismo genético de la apolipoproteína E.	119
8.4.- Apolipoproteína E y exploración neurológica .....	121
8.5.- Apolipoproteína E y su influencia sobre el perfil lipídico .....	122
9.- Polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III .....	123
9.1.- Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c.....	124
9.2.- Apo C-III y perfil lipídico.....	126
9.3.- Apo C-III y exploración cardiovascular.....	128
10.- Otras determinaciones analíticas .....	129
11.- Mini-Mental test .....	130
12.- Encuesta dietética .....	133
<b>V.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>134</b>
1.- Distribución por género .....	135
2.- Prevalencia.....	135
3.- Distribución por poblaciones .....	136
4.- Profesiones y nivel de estudios .....	137
5.- Antecedentes familiares.....	138

6.- Exploración física .....	138
7.- Discapacidad funcional.....	140
8.- Tabaco.....	140
9.- Otras determinaciones analíticas .....	141
10.- Resonancia nuclear magnética de cráneo .....	142
11.- Apolipoproteína A-I.....	144
12.- Apolipoproteína E.....	144
13.- Apolipoproteína C-III .....	146
14.- Demencia .....	147
15.- Encuesta dietética .....	149
16.- Resumen .....	150
<b>VI.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>152</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>154</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>155</b>
Consentimiento informado.....	155
<b>Anexo 2.....</b>	<b>156</b>
Historia Clínica .....	156
<b>Anexo 3.....</b>	<b>161</b>
Mini-Mental Test (versión 30 puntos) .....	161
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>163</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>166</b>

# **I.- Introducción**

## A.- Enfermedad de Parkinson

### 1.- Antecedentes históricos



*Figura 1.: Portada del Ensayo sobre la Parálisis Agitante, de James Parkinson (1817).*

Sir James Parkinson, en el año 1817, publicó su obra titulada Ensayo sobre la Parálisis Agitante<sup>1</sup> (Figura 1), en la que describió esta enfermedad como “Movilidad involuntaria temblorosa, con disminución de la fuerza muscular, en partes del cuerpo que están en reposo. Hay tendencia a inclinar el tronco hacia delante y a que el paseo se convierta de pronto en carrera. No se afectan los sentidos o la inteligencia”<sup>2</sup>. La evolución de forma asimétrica, el curso de la enfermedad, los síntomas temblorosos, la marcha festinante y el enlentecimiento motor fueron descritos de forma clara. Sin embargo las alteraciones del intelecto y el sentido no fueron descritas, pues se pensaba que no estaban presentes en esta enfermedad. También describió las

alteraciones del lenguaje, la tendencia a las caídas y los trastornos del sueño, estableciendo un diagnóstico diferencial con otros tipos de temblores. Todas estas características las definió basándose en el estudio observacional de sólo seis casos, en el que concluyó que la parálisis agitante era el resultado de una enfermedad de la médula espinal que se extendía hasta el bulbo raquídeo, razón por la que se veía afectado el lenguaje, la masticación, la deglución y la retención de saliva. El hecho de que no se afectara el juicio indicaba que el proceso no se había extendido al encéfalo.

La referencia clásica de más valor se debe a Galeno, médico de Marco Aurelio, quien describió el temblor como una condición lamentable, en la cual el movimiento es inestable y

no obedece al control voluntario. Galeno pudo haber observado un temblor esencial, pero las alteraciones de la marcha que lo acompañaban sugieren enfermedad de Parkinson<sup>3</sup>.

En 1861, Trousseau, neurólogo francés, incluye el concepto de rigidez muscular y de la bradicinesia, definida como un enlentecimiento de los movimientos repetidos. Fue el primero en describir el deterioro intelectual y la pérdida de memoria en estadios avanzados de la enfermedad.

Por otra parte, el neurólogo francés Charcot diferenció en 1880 el temblor parkinsoniano del temblor intencional, así como describió la postura típica, la tendencia a la propulsión y retropulsión, la pérdida del equilibrio, la rigidez y la micrografía, y rebautizó el trastorno como Enfermedad de Parkinson (EP).

En 1929, Wilson denominó acinesia a la falta de movilidad que presentaban estos enfermos, y conformó la “triada clásica” compuesta por rigidez, temblor y acinesia. Posteriormente observaron que casi todos presentaban pérdida de los reflejos posturales, por lo que añadieron este cuarto síntoma a la triada, que pasó a ser “tétrada”.

Ehringer y Hornykiewicz, en el año 1960, descubren que en el cerebro de los parkinsonianos faltaba o había poca cantidad de un neurotransmisor, llamado dopamina (DA), responsable del cuadro clínico<sup>2</sup>.

## 2.- Epidemiología

Las cifras estimadas de prevalencia de la EP varían en función de las diferentes áreas geográficas. Disponemos de tres tipos de estudios para conocer la prevalencia de la EP:

A) Comunitarios: se basan en la detección de casos en función de las consultas que se solicitan a los Servicios de Neurología o de Medicina Interna por pacientes con la sospecha clínica de la enfermedad. El problema estriba en que no se detectan los pacientes que no han consultado por sus síntomas parkinsonianos o en aquellas situaciones en las que la historia clínica es incompleta o no se halla.

B) De consumo de fármacos: en estos estudios se calcula la prevalencia de forma indirecta en función de las ventas de los fármacos que se consumen para dicha enfermedad, en este caso la levodopa. El problema es que existe un número de pacientes que o bien están mal diagnosticados o no lo están consumiendo.

C) Los estudios “puerta a puerta”: son los mejores o más exactos para determinar la prevalencia de una enfermedad, pero son los más caros. Constan de dos fases.

C.1.- Primera fase: se seleccionan los posibles candidatos a padecer la enfermedad mediante cuestionarios dirigidos a la población susceptible de padecerla.

C.2.- Segunda fase: los pacientes que han sido detectados como posibles enfermos son explorados para confirmar el diagnóstico.

También influye el hecho de que la metodología y los criterios diagnósticos para considerar la EP son poco homogéneos en los diferentes estudios. El problema pues para determinar la incidencia y prevalencia de esta enfermedad es la falta de unidad en los criterios diagnósticos. Así, en algunos estudios se considera el diagnóstico de EP por la presencia sólo de los criterios mayores (temblor de reposo, rigidez, alteraciones en la marcha, cambios posturales y bradicinesia), mientras que otros precisan además la coexistencia de criterios menores (hipomimia facial, trastornos del habla, disfagia, seborrea y sialorrea)<sup>4</sup>. Actualmente no existen criterios universalmente admitidos para el diagnóstico de la EP. Clásicamente se han empleado como criterios diagnósticos la presencia de al menos dos de los cuatro signos mayores: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y alteración en la marcha o cambios posturales, excluyendo aquellas causas que originen un parkinsonismo secundario<sup>4</sup>.

Básicamente existen tres tipos de criterios clínicos por los que se rige el diagnóstico de la EP:

1) Criterios de la Sociedad del Banco de Cerebros del Reino Unido<sup>5</sup>. Requiere la presencia de bradicinesia junto con otro de los signos cardinales (temblor de reposo, rigidez y alteraciones posturales). Además se añaden otros criterios que mejoran la fiabilidad del diagnóstico, como son la respuesta positiva al tratamiento con levodopa, el inicio de los síntomas de forma asimétrica y la progresión de la enfermedad.

2) Criterios de Calne et al<sup>6</sup>. Se basan en criterios de probabilidad diagnóstica. Se precisa la combinación de los tres signos cardinales (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia).

3) Criterios de Larsen et al<sup>7</sup>. Se basan, al igual que los anteriores, en probabilidades diagnósticas.

Para algunos autores, la prevalencia oscila entre 1 y 5 casos por cada 1.000 habitantes, con una incidencia anual de 20 casos por cada 100.000 habitantes<sup>8</sup>. Otros autores<sup>9</sup> sitúan la prevalencia entre 84 y 270 casos por cada 100.000 habitantes. Para De Rijk et al<sup>10</sup> esta enfermedad afecta a más del 1 % de la población mayor de 55 años y al 3,1 % de las personas con edades comprendidas entre los 75 y los 84 años. Tanner et al<sup>11</sup> situaron la incidencia entre 11 y 17 casos por 100.000 habitantes. En Europa, Sudamérica y EE.UU. la prevalencia es

relativamente uniforme, siendo menor en países de Asia (India 328 casos por 100.000 habitantes) y África (Nigeria 59 casos por 100.000 habitantes)<sup>4</sup>. En estos últimos probablemente los estudios estén sesgados por la baja esperanza media de vida de la población y la complejidad de realizar un censo sanitario real. En Europa afecta a un 1,6% de las personas con más de 65 años. Según los últimos datos facilitados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 4 millones de personas sufren en el mundo esta enfermedad.

En España los estudios al respecto son aún escasos. Según el estudio realizado por Acosta et al<sup>12</sup> en Véjer de la Frontera (Cádiz) la prevalencia calculada fue de 2.700 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo por Benito-León et al<sup>13</sup>, la prevalencia fue de 1.240 casos por 100.000 habitantes. En ambos casos las cifras de prevalencia son muy altas, debido en parte a que se incluyeron parkinsonismos secundarios y temblores esenciales. En otro estudio realizado en España, en concreto en Aragón<sup>14</sup>, la prevalencia bruta de la enfermedad fue de 221 casos por 100.000 habitantes, y en otro realizado en Castilla-La Mancha<sup>15</sup> la prevalencia fue de 270 casos por 100.000 habitantes.

Aunque según la mayoría de los estudios poblacionales no existen diferencias entre géneros<sup>16</sup>, otros revelan que existe un predominio en el varón (1,8:1)<sup>17, 18</sup>. Así lo demuestran los estudios realizados en Kinmen (China)<sup>19</sup> y Junín (Argentina)<sup>20</sup> en los que la prevalencia en varones fue mayor que en mujeres. Viñes et al<sup>18</sup>, en un estudio poblacional de incidencia realizado en Navarra, concluyeron que la EP idiopática fue más frecuente en varones, mientras que la EP secundaria lo hizo más veces en mujeres.

Suele aparecer entre los 40 y 70 años<sup>21</sup>, denominándose Parkinson precoz si se inicia antes de la cuarta década. Los estudios “puerta a puerta” realizados por Harada et al<sup>22</sup>, Hofman et al<sup>23</sup>, y Mutch et al<sup>24</sup> han sugerido que el envejecimiento normal puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de EP.

El papel que desempeña la raza no está claro. Según estudios de prevalencia realizados en los años 70 existía una menor frecuencia y tasa de mortalidad de la EP en negros que en blancos. Sin embargo, estudios posteriores como los de Bharucha et al<sup>25</sup> y Schoenberg et al<sup>26</sup> parecen descartar la raza como factor de riesgo.

Respecto a su relación en gemelos, así como con antígenos de histocompatibilidad, la relación aún no está clara. Según un estudio realizado por Tanner et al<sup>27</sup>, los factores genéticos

no son determinantes en la patogénesis de la EP cuando ésta comienza antes de los 50 años, pero sí influyen si aparece después de los 50 años.

En las dos últimas décadas se ha comenzado a estudiar la relación existente con determinados polimorfismos genéticos. El más estudiado como factor de riesgo es el CYP2D6, que codifica el isoenzima P450IID6, responsable de la 4-hidroilación de debrisoquina / esparteína, codificado en el brazo corto del cromosoma 22. Los resultados de su posible relación con la EP son confusos debidos al escaso número de pacientes y controles.

Existen dos estudios, Hotamisligil et al<sup>28</sup> y Kurth et al<sup>29</sup>, en los que se establece la asociación entre EP y varios haplotipos de los genes de las monoaminooxidasas (MAO) A y B, codificados en el cromosoma X. Sin embargo Ho et al<sup>30</sup>, no confirman dicha relación.

Otro polimorfismo genético estudiado en los últimos años ha sido el de la apolipoproteína E (apo E). Arai et al<sup>31</sup> han sugerido la posible relación del alelo E4 de la apo E con demencia en pacientes afectos de la EP. Sin embargo, la mayoría de los estudios a tal efecto contradicen las conclusiones anteriores. Los trabajos de Benjamin et al<sup>32</sup>, Koller et al<sup>33</sup> y Marder et al<sup>34</sup> no han hallado relación entre el alelo E4 de la apo E y la EP. Los dos últimos estudios mencionados tampoco han hallado relación con la demencia asociada a EP y la apo E.

En 1996, Polymeropoulos et al<sup>35</sup> determinaron un gen en el brazo largo del cromosoma 4, llamado *Park 1*, el cual estaba implicado en la transmisión de la EP de carácter autosómico dominante. Posteriormente se localizó en el brazo largo del cromosoma 6 el gen llamado *Park 2*, implicado en la EP de transmisión autosómica recesiva.

En cuanto al papel que desempeñan ciertos tóxicos o factores ambientales en la patogénesis de la enfermedad se han relacionado algunos que son capaces de provocar un parkinsonismo en humanos<sup>36</sup> como:

- a.- Residir en el medio rural.
- b.- Exposición a aguas residuales.
- c.- Exposición a pesticidas o tóxicos industriales como el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).

Otros factores como el tabaco, el café y el alcohol también han sido estudiados por su posible implicación. Existe una menor tendencia al consumo de tabaco en los pacientes parkinsonianos que en los controles<sup>16</sup>. La razón de esto sigue siendo desconocida, aunque se postula que podría ser debido a un aumento de la mortalidad de los enfermos fumadores con

EP, a un cierto efecto protector de alguno de los componentes del tabaco o a algún rasgo de la personalidad de dichos enfermos que le inclinen al rechazo del consumo tabáquico. Los estudios existentes respecto a la ingesta de bebidas alcohólicas no han conseguido demostrar una relación causal. Respecto al café, algunos autores como Ross et al<sup>37</sup>, en un estudio realizado en más de 8.000 pacientes y tras 30 años de seguimiento, sugieren que el consumo de café se asocia de forma independiente a una incidencia significativamente menor de EP, y que el mecanismo por el que esto ocurre sería probablemente por el efecto de la cafeína.

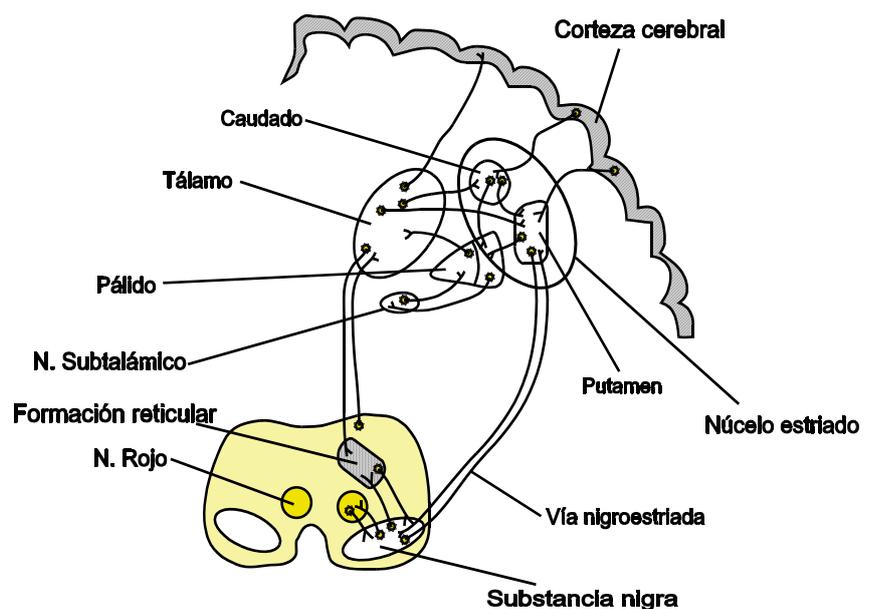
El papel que pudieran desencadenar ciertos alimentos en la patogenia de la enfermedad no ha quedado demostrado, teniendo en cuenta la complejidad y poca fiabilidad de los estudios dietéticos.

### 3.- Síndrome Parkinsoniano

La EP es una patología neurodegenerativa que está ocasionada por una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada, provocando un déficit de dopamina en los ganglios basales del sistema extrapiramidal, en concreto sobre el núcleo estriado, formado por el caudado y el putamen<sup>38</sup> (Figura 2).

Existen procesos o enfermedades diferentes a la EP pero que cursan con los mismos síntomas. A ello se le denomina síndrome parkinsoniano

(SP) o “parkinsonismo”, caracterizado por la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: rigidez, temblor, bradicinesia o acinesia y alteración de los reflejos posturales (Tabla 1).



*Figura 2: Sistema extrapiramidal. El caudado y el putamen forman el núcleo estriado. La vía nigroestriada es la que se afecta en la EP.*

*Tabla 1: Clasificación de los síndromes parkinsonianos.*

**1. Primario o idiopático: EP**

**2. Secundario:**

- Vascular: infartos lacunares en ganglios basales.
- Infecciones: parkinsonismo postencefálico.
- Fármacos: haloperidol, litio, amiodarona, metildopa, reserpina, fenotiacinas, flunaricina, cinaricina.
- Tóxicos: monóxido de carbono, manganeso, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), etanol, metanol, mercurio.
- Traumatismos, tumores.
- Hidrocefalia, electrocución, hipoparatiroidismo, calcificación de ganglios basales, E. de Fahr.

**3. Atrofias multisistémicas:**

- Atrofia olivopontocerebelosa, parálisis supranuclear progresiva (PSP), síndrome de Shy-Drager, degeneración estrioniárica.

**4. Enfermedades degenerativas:**

- E. de Wilson, E. de Huntington, E. de Hallevorden-Spatz, E. de Joseph, degeneración córtico-basal, síndrome hemiatrofia-hemiparkinsoniano, complejo parkinson-demenia de Guam, E. de Pick, E. de Alzheimer, E. de Creutzfeldt-Jakob.

El temblor es el más frecuente de los síntomas, aunque no imprescindible<sup>17</sup>. Aparece durante el reposo y desaparece durante el sueño y con el movimiento voluntario. Aumenta en estados de nerviosismo o cuando el enfermo se siente observado. Suele ser de predominio distal, afectando preferentemente a las manos, con movimientos del pulgar sobre el dedo índice (“hacer píldoras” o “contar monedas”), aunque también puede hacerlo en las piernas, labios, lengua, músculos del cuello y en los párpados cuando se cierran los ojos. La frecuencia

de pulso oscila entre 4-6 Hz por segundo, aunque en otros enfermos puede ser más rápido (7 a 8 Hz por segundo)<sup>39</sup>.

La rigidez afecta fundamentalmente a los músculos flexores, que se transforma en rueda dentada cuando se superpone al temblor. La resistencia a la movilización pasiva es uniforme e independiente de la rapidez con que se explore (rigidez plástica o en “tubo de plomo”)<sup>38</sup>.

La bradicinesia es la lentitud para iniciar y efectuar la realización de movimientos sucesivos. A ella se debe la mayoría de las manifestaciones clínicas: escasez de movimientos, pérdida de expresión facial (hipomimia), disminución de movimientos asociados (braceo durante la marcha, frecuencia del parpadeo), disminución de los movimientos deglutorios con sialorrea secundaria, dificultad para realizar movimientos alternativos rápidos, escritura lenta con letra pequeña (micrografía), monotonía y lentitud de la voz (hipofonía), marcha a pequeños pasos, y en fases avanzadas fenómenos de congelación o bloqueos del movimiento con “imantación” al suelo<sup>38</sup>.

La acinesia consiste en una pobreza de movimientos, voluntarios y automáticos, que puede desaparecer durante las cinesias paradójicas.

La alteración de los reflejos posturales provoca una disminución del equilibrio, con tendencia a caer hacia atrás (retropulsión) o hacia delante (anteropulsión) mientras está en pie<sup>21</sup>. Es responsable de la posición encorvada o cifosis, presentando dificultad para realizar movimientos compensatorios para mantener el equilibrio y la posición erguida y provocar aceleraciones en la marcha hacia delante (festinación).

### 3.1.- Diagnóstico diferencial

Muchas veces el paciente confunde la rigidez y la bradicinesia con la pérdida de fuerza y/o con la hemiparesia. Se diferencia porque en el SP hay una postura encorvada, rigidez y no existe paresia ni signos piramidales. La lentitud y la pobreza de movimientos también ocurren en la depresión, que a veces está solapada en la EP y que se confirma si los supuestos signos y síntomas parkinsonianos desaparecen al curar la depresión.

El temblor es el síntoma que más frecuentemente incita a la sospecha clínica de la enfermedad. Sin embargo, existen muchas causas de temblor que habrá que tener presente para realizar el diagnóstico diferencial (*Tabla 2*).

*Tabla 2: Tipos de temblor y sus causas.***1. De reposo:**

- A) Enfermedades primarias del SNC: EP, atrofia multisistémica, PSP , E. de Wilson.
- B) Otros procesos: intoxicaciones (monóxido de carbono, manganeso, etanol, metanol, mercurio), traumatismos (boxeo).

**2. De actitud o postural:**

- A) Esencial.
- B) Fisiológico exaltado: ansiedad, hipertiroidismo, hipoglucemia, cansancio, feocromocitoma.
- C) Enfermedades degenerativas del SNC: degeneración estrionígrica, E. de Joseph, distonía, mioclonus hereditario, EP.
- D) Enfermedades del SNP: polirradiculoneuritis agudas y crónicas, neuropatías.

**3. Intencional:**

- A) Enfermedades neurológicas: esclerosis múltiple, angiomas, traumatismos, intervenciones quirúrgicas.
- B) Tóxicos: metales pesados, sustancias quelantes, tetracloruro de carbono.

**4. Complejos:**

- A) De reposo y postural: EP, temblor tardío.
- B) Postural e intencional: traumatismos, E. de Wilson.
- C) Temblor rubral: lesiones de tronco, esclerosis múltiple, E. de Wilson.

**5. Limitados a partes del cuerpo:**

- A) De la cabeza: esencial, distónico, paroxístico.
- B) De la voz: esencial, cerebeloso.
- C) Ortostático: esencial, polineuropatías, hidrocefalias.

**6. Relacionado con determinadas actividades:**

- A) Escritura, instrumentos musicales, golf, etc.

**7. Distónicos****8. Psicógenos**

El más frecuente es el esencial, que aparece durante el mantenimiento de la actitud y que puede coincidir con la EP. El intencional es aquel que se produce al final del movimiento, cuando la mano se acerca al objeto. Si concurre con una distonía se habla de temblor distónico<sup>21</sup>.

Respecto a la marcha existen numerosos trastornos que pueden confundirse con la EP. Así, la marcha precavida o senil es un síndrome inespecífico, debido a déficits propios de la senectud y similar a la marcha del síndrome postcaída. La marcha de la depresión es característica y puede presentar una importante inestabilidad. La congelación primaria de la marcha suele aparecer en varones de edad avanzada, es de curso progresivo y no responde al tratamiento con levodopa. La alteración subcortical del equilibrio aparece en infartos lacunares múltiples o en parkinsonismos secundarios.

La alteración frontal de la marcha puede presentar trastornos del equilibrio y suele ser secundaria a procesos cerebrovasculares. La marcha a pequeños pasos, generalmente provocada por lesiones cerebrovasculares, presenta congelación pero no festinación. En la marcha parkinsoniana hay congelación y festinación, es dubitativa y el paso es corto<sup>21</sup>.

## 3.2.- Etiología del Síndrome Parkinsoniano

### 3.2.1.- Enfermedad de Parkinson

Ésta es la causa más frecuente del síndrome parkinsoniano (SP). Existe un trastorno neurodegenerativo de la sustancia negra cuya etiología continúa siendo desconocida, aunque se han implicado diversos factores etiológicos ambientales y genéticos. Afecta a ambos sexos y suele manifestarse entre los 40 y 70 años de vida. La sospecha clínica se inicia por la presencia de alguno de los signos del SP y el carácter progresivo de los mismos. Estos criterios clínicos tienen una alta sensibilidad, pues diagnostican prácticamente todos los casos, aunque la especificidad sea baja, ya que se estima que un cuarto de éstos no padecen realmente la EP<sup>21</sup>.

Otro dato que nos inclina a apoyar el diagnóstico inicial es la repuesta positiva al tratamiento con levodopa. El uso de otros estudios complementarios nos ayudarán a diferenciar otros parkinsonismos.

En el transcurso de la enfermedad aparecen otros signos que se relacionan con la afectación de otras vías como la dopaminérgica. La alteración del sueño suele ser uno de los

principales que aparecen. El trastorno del lenguaje puede manifestarse como disartria hipocinética y palilalia. Puede haber estreñimiento, disfagia, sialorrea, dificultad respiratoria, hipotensión, seborrea, trastornos de la sudación y de la temperatura e impotencia.

### *3.2.2.- Parkinsonismo vascular o arteriosclerótico*

La existencia de un SP provocado por lesiones isquémicas en los ganglios basales ha resultado a veces objeto de discusión, ya que nunca ha estado bien definido. Este concepto fue descrito por primera vez por Critchley en 1929. Para algunos autores esta entidad obedece a un síndrome progresivo, con mal pronóstico evolutivo, mientras que para otros se trata de un síndrome subagudo y reversible<sup>40</sup>.

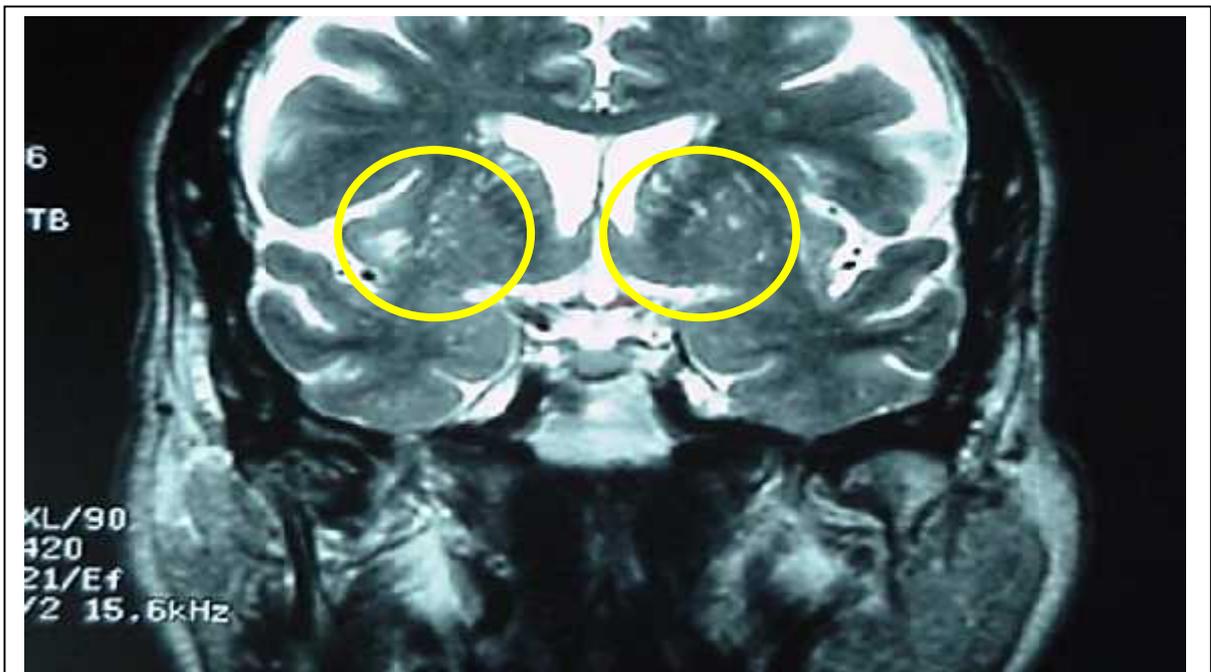
No hay una prevalencia claramente estimada en los diversos estudios publicados al respecto. En la serie de Hughes et al<sup>41</sup>, realizada sobre 100 pacientes, la prevalencia de enfermos con lesiones isquémicas en los ganglios de la base en ausencia de cuerpos de Lewy (CL) fue del 6 %, mientras que en otras series oscilaba entre el 2 y el 4 %. Según el anterior autor, las discrepancias en el diagnóstico pueden estar ocasionadas por un problema de selección y definición de la muestra, al quedar generalmente este cuadro excluido de los estudios.

Sin embargo la frecuencia del Parkinson vascular (PV) varía ostensiblemente si se relaciona la presencia de CL con lesiones isquémicas cerebrales. En el estudio de Jellinger<sup>42</sup> se estimó una frecuencia entre el 6 y el 10 % de lesiones vasculares asociadas, mientras que para Hughes et al<sup>41</sup> esta cifra se elevó hasta el 34 %. Esta asociación hace difícil valorar si la falta de respuesta al tratamiento con levodopa y la progresión de la enfermedad se deben a las lesiones degenerativas o a las vasculares. En el estudio de Scigliano et al<sup>43</sup> se demostró como los pacientes que presentaban una menor respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos eran aquellos que tenían lesiones vasculares cerebrales.

El diagnóstico suele hacerse ante un paciente que presenta trastornos de la marcha, con pasos cortos, alteración del equilibrio, postura del tronco en flexión, rigidez, ausencia de temblor de reposo, escasa acinesia de las manos, con escasa o nula respuesta al tratamiento con levodopa y la existencia en las pruebas de neuroimagen (TAC o RNM de cráneo) de lesiones isquémicas en los ganglios basales y señal hipointensa en la sustancia blanca subcortical. Así pues el diagnóstico se basa fundamentalmente en las pruebas de neuroimagen y la sospecha clínica ante la presencia de factores de riesgo cardiovasculares.

También puede tener signos piramidales y mentales, y estar asociado a lesiones de la sustancia blanca o tener una evolución más estacionaria y asociarse con lesiones en los lóbulos frontales. Los pacientes que con mayor frecuencia suelen recibir este diagnóstico son aquellos que tienen más datos de patología vascular, como hipertensos, personas que hayan sufrido ictus de repetición o demencia.

Existen autores que opinan que está ocasionado por infartos estriatales grandes, y otros piensan que son infartos lacunares. Las lesiones que se hallan en el cerebro de estos pacientes son variadas. Se observan infartos lacunares en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y en los ganglios basales, dilatación de los espacios perivasculares, desmielinización subcortical como en la enfermedad de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), palidez de la mielina y leucoaraiosis (*Figura 3*). Aunque generalmente todas ellas son secundarias al desarrollo de la arteriosclerosis cerebral, ocasionalmente pueden ser debidas también a vasculitis, angeitis congófila o malformación vascular.



*Figura 3: RNM cerebral de un paciente con EP vascular. Obsérvense las lesiones isquémicas en los ganglios basales.*

Se pueden diferenciar varios tipos de PV en función del área de la lesión y de las características clínicas:

a) Infarto lacunar en la sustancia negra:

Es el más común de todos. Está provocado por infartos lacunares que afectan sólo y exclusivamente a la sustancia negra, en su mitad caudal. El SP puede estar causado tanto por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra como por la lesión de los axones dopaminérgicos que proyectan al estriado. Clínicamente se manifiesta como un cuadro de hemiparkinsonismo en el lado contralateral al de la lesión, con temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. El resto de la exploración suele ser normal. Para que se manifiesten los síntomas parkinsonianos es necesaria una pérdida de al menos el 50 % de neuronas dopaminérgicas. Así pues aquellas lesiones vasculares que provoquen una pérdida de neuronas inferior al 50 % pueden pasar desapercibidas clínicamente, al menos hasta que se añada el deterioro neuronal propio del envejecimiento. Esto podría explicar que pacientes que han estado durante bastante tiempo con un SP de lenta evolución, súbitamente comiencen a desarrollar nuevos síntomas y más intensos, debido a que han superado esa barrera del 50 %<sup>44</sup>.

b) Infartos lacunares en putamen y globo pálido:

Se trata de un parkinsonismo postsináptico por lo que suele responder mal al tratamiento dopaminérgico, aunque excepcionalmente mejoran los síntomas espontáneamente<sup>44</sup>.

c) Infarto lacunar en tálamo:

Según la teoría del funcionamiento de los ganglios basales, una lesión a este nivel provocaría un hemiparkinsonismo contralateral<sup>44</sup>.

d) Encefalopatía arteriosclerótica subcortical de Binswanger:

Esta variedad suele manifestarse con afectación de miembros inferiores, con alteraciones en la marcha y del equilibrio. Pueden coexistir deterioro mental y signos pseudobulbares, piramidales o cerebelosos. El tratamiento con levodopa es poco efectivo. A veces se puede confundir con la parálisis supranuclear progresiva debido a la similitud de las manifestaciones clínicas. Las pruebas de neuroimagen (TAC y RNM de cráneo) muestran lesiones isquémicas periventriculares e infartos en ganglios basales y en el tronco del encéfalo<sup>44</sup>.

### 3.2.3.- *Parkinsonismo plus*

Existen otras enfermedades neurodegenerativas que se manifiestan por un cuadro de parkinsonismo, de inicio entre los 50 y 70 años, y con lesiones histológicas cerebrales en zonas que habitualmente no se afectan en la EP. A veces el diagnóstico diferencial es sumamente complejo. Dentro del concepto de parkinsonismo plus existen tres que suelen aparecer sobre los 50 años: Degeneración estrioniárica (DEN), Enfermedad de los Cuerpos de Lewy difusos (ECL) y la Degeneración córtico-basal (DCB). Queda una cuarta, la Parálisis supranuclear progresiva (PSP), pero suele iniciarse más tarde<sup>21</sup>.

Por último hay que mencionar que existe una asociación poco frecuente entre SP, demencia y/o esclerosis lateral amiotrófica (ELA), llamado Complejo Parkinson-demencia-ELA, que se observó en los habitantes de la isla de Guam, situada en el Océano Pacífico, y que parece que pudiera estar ocasionado por el consumo de una neurotoxina (beta-N-metilamino-alanina) presente en una planta de la que se obtenía harina para la alimentación.

### 3.2.4.- *Parkinsonismo medicamentoso*

Esta entidad es muy frecuente, sobre todo en personas jóvenes que consumen neurolépticos para el tratamiento de las psicosis y enfermedades psiquiátricas. Se estima que aproximadamente un 25 % de los pacientes que acuden a las consultas por un síndrome parkinsoniano es secundario a fármacos<sup>44</sup>. Son muchos los medicamentos que pueden provocarlo, como la metoclopramida, cleboprida, sulpirida, antagonistas del calcio<sup>21</sup>.

Otro medicamento que se observó que producía un parkinsonismo fue la reserpina, antihipertensivo que sufrió un consumo espectacular en la década de los 70, asociándose a síntomas depresivos. El antihipertensivo alfa-metil-dopa interfiere con la síntesis de dopamina por bloqueo de la enzima dopadecarboxilasa, provocando también un SP aunque con poca frecuencia. Actualmente, uno de los fármacos más usualmente causante del SP es la cinaricina<sup>45</sup>.

## 4.- Anatomía patológica del Síndrome Parkinsoniano

Transcurrió casi un siglo desde que Sir James Parkinson describiera la enfermedad hasta que se llegase a conocer la base anatomopatológica más característica, que consiste en una inclusión intracitoplasmática hialina y eosinófila que lleva el nombre de quien la describió en 1912: “Cuerpo de Lewy” (CL). En un principio sólo se detectó en el núcleo de

Meynert, núcleo dorsal del vago y el hipotálamo, hasta que en 1919, Tretiakoff, lo halló en la sustancia negra y pudo establecer la relación con la EP.

Hay que tener presente que para que aparezcan síntomas de la enfermedad al menos ha debido existir una destrucción neuronal de más del 50 % y una depleción de dopamina de más del 80 %. Es por eso que se estima que el proceso degenerativo puede comenzar unos 30 años antes del inicio de los síntomas. Un 10 % de pacientes que no habían presentado síntomas parkinsonianos en vida, presentaban cuerpos de Lewy en las autopsias.

También se ven afectadas células que contienen melanina del locus cerúleo y núcleo dorsal del vago. Se altera el control de los ganglios basales a través de la vía nigroestriada por déficit de dopamina, y hay una hiperactividad de los mecanismos colinérgicos en el estriado.

Microscópicamente se observa una pérdida de las neuronas pigmentadas de estas regiones, y se pueden observar cuerpos de Lewy en algunas de las neuronas que permanecen<sup>46</sup>. Los CL no son patognomónicos de la EP, pues se hallan también en otras enfermedades como la panencefalitis crónica, la ataxia-telangiectasia, la atrofia olivopontocerebelosa, la atrofia multisistémica y la enfermedad de Hallevorden-Spatz. Sin embargo, en estas ocasiones aparecen en pequeño número y acompañando a las lesiones propias de cada entidad. Cuando su presencia es abundante en las estructuras propias de la EP es uno de los marcadores histológicos más fiables que existen. De hecho, no es raro hallarlos en autopsias de cerebros de pacientes fallecidos que no manifestaron síntomas de la enfermedad, lo que indicaría que estaban en una situación presintomática pues no habrían sufrido aun la destrucción de al menos el 50 % de las neuronas.

## **5.- Incapacidad en la Enfermedad de Parkinson**

La EP es una de las patologías crónicas más invalidantes e incapacitantes para la vida privada y social del paciente. La inmensa mayoría de estos pacientes vive durante muchos años desde que se manifiestan los primeros síntomas. Presentan una esperanza media de vida prácticamente igual al resto de la población. Uno de los objetivos en el tratamiento de esta enfermedad es conseguir la mayor independencia y autonomía en sus tareas comunes diarias. Para valorar hasta qué punto existe incapacidad funcional se suelen emplear los estadios de Hohen y Yahr<sup>47</sup> (*Tabla 3*).

*Tabla 3. Estadios de Hohen y Yahr*

- Estadio 1: síntomas parkinsonianos que afectan sólo a un lado del cuerpo.
- Estadio 2: afectación de los dos lados del cuerpo sin trastorno del equilibrio.
- Estadio 3: implicación bilateral leve o moderada, con cierta inestabilidad postural. Independencia física del paciente.
- Estadio 4: incapacidad grave aunque es capaz de caminar o quedarse de pie sin ayuda.
- Estadio 5: necesidad de ayuda prácticamente para cualquier tarea. El enfermo queda encamado o sentado.

En el Estadio 1 la expresión facial suele ser normal y la postura erecta. El síntoma inicial suele ser el temblor de alguna extremidad, que habitualmente no dificulta su actividad diaria normal, aunque sí puede referir alguna dificultad para tareas que requieren cierta habilidad como escribir o abrocharse un botón. Además pueden aparecer bradicinesia, rigidez, disminución del braceo, y trastornos en la marcha que le obliguen a caminar arrastrando los pies. El Estadio 2 presenta una afectación bilateral, con postura en flexión del tronco y facies de máscara con disminución del parpadeo. La marcha se hace más lenta y puede manifestar un retraso en la ejecución de sus actividades diarias, precisando más tiempo para lavarse, peinarse, afeitarse, vestirse, etc. Casi en la mitad de los casos aparecen síntomas depresivos.

Cuando el paciente pasa a los Estadios 3 y 4 de la escala ya presenta una incapacidad moderada, pues comienza a experimentar dificultades para caminar y trastornos en el equilibrio. Suelen acortar el paso, con dificultades para realizar giros y caídas frecuentes. Otro síntoma presente en estas fases es la sensación de fatiga, manifestando la necesidad de mayor esfuerzo para realizar ciertas tareas. Pueden tener sensación de molestia en región cervical, lumbar o en los hombros, que a veces es en forma de dolor sordo. Los síntomas de disfunción autonómica pueden estar también presentes, como sensaciones de calor o frío, sudación no relacionada con la actividad física, a veces en forma de crisis, o enrojecimiento de la piel.

Muchos pacientes en el Estadio 4 sufren los efectos secundarios de la medicación dopaminérgica al ser usada de forma crónica. El más angustiante para los pacientes es el fenómeno "on-off". Este fenómeno es con cierta frecuencia incapacitante y provoca miedo e inseguridad. Durante la fase "on" los pacientes pueden disfrutar de una buena movilidad y

llevar a cabo actividades fuera de casa, como ir de compras o actividades sociales. Sin embargo, durante la fase "off" el paciente puede estar completamente incapacitado, con dificultad para caminar, levantarse de una silla o manipular objetos con las manos. La aparición de fases "off" limita las actividades sociales del paciente, impidiéndoles a menudo ir al cine o al restaurante, puesto que estos episodios pueden presentarse de forma imprevisible<sup>47</sup>.

Las discinesias son otro problema importante que aparecen en los Estadios 3 y 4. Normalmente se presentan con una forma coreiforme: movimientos reptantes de las extremidades, o masticatorios de la mandíbula inferior, protrusión de la lengua, oscilaciones mientras caminan y movimientos de vaivén con cabeza y cuello. Las discinesias son un síntoma de hiperactividad dopaminérgica que cuando son severos, pueden llegar a incapacitar de una manera importante<sup>47</sup>.

Los fármacos pueden inducir también problemas conductuales como insomnio, vocalizaciones nocturnas, alucinaciones visuales, ideas delirantes y estados confusionales de tipo paranoide. Los pacientes manifiestan que los sueños ahora son vividos de forma extraordinaria. Las vocalizaciones nocturnas son relatadas por el compañero/a de cama y consisten en fuertes gritos durante el sueño a menudo asociados a agitación de brazos y piernas. Estos eventos pueden interrumpir el sueño. Las alucinaciones visuales en general son poco amenazadoras en la EP. A menudo describen la visión de miembros de la familia, animales, o sombras que se convierten en objetos animados<sup>47</sup>.

En el Estadio 5 los pacientes están gravemente afectados. Suelen estar en una silla de ruedas o en la cama y precisan ayuda para mantenerse de pie o andar. Son totalmente dependientes para la realización de las actividades de la vida diaria. Las dificultades de lenguaje suelen ser marcadas, siendo difícil entenderles debido al bajo volumen y mala articulación de las palabras<sup>47</sup>.

Desde la aparición de terapias efectivas para el tratamiento de esta enfermedad, no todos los pacientes llegan a un estado de dependencia total. No obstante, van experimentando una reducción progresiva del tiempo "on" y un aumento del tiempo de dependencia. La causa principal de muerte en los enfermos con EP es debida fundamentalmente a las complicaciones más que a la enfermedad en si. La disfagia, que puede provocar broncoaspiración y neumonías de repetición, junto a las infecciones de las úlceras de decúbito o del tracto urinario son las posibles causas que condicionan el fallecimiento del paciente.

## 6.- Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Hasta la aplicación de la levodopa (LD) no hubo ningún tratamiento realmente eficaz para las manifestaciones más incapacitantes de la EP, mostrándose beneficioso para disminuir el temblor, la acinesia y la rigidez.

Posteriormente se comenzó a utilizar un inhibidor periférico de la Dopa-decarboxilasa (benserazida) en pacientes tratados con levodopa. El resultado fue que no solo no atenuaba el efecto de la levodopa sino que parecía incrementarlo. Luego se comenzó a trabajar con otro inhibidor, la carbidopa. La combinación de levodopa más un inhibidor de la dopa-decarboxilasa supuso un avance en el tratamiento, y permitió alcanzar dosis eficaces de levodopa (75-80% inferiores a las dosis sin inhibidor) con muchos menos efectos secundarios.

Actualmente, esta combinación supone la base fundamental del tratamiento médico de la EP, sin que hasta ahora haya sido superada en eficacia por ningún otro medicamento. Aún en la actualidad se discute el momento en que debe empezar a utilizarse, pues surgen complicaciones cuyo origen está por aclarar, lo cual motiva controversias acerca de la influencia del tratamiento en la expectativa de vida y en el desarrollo de las complicaciones.

Sin embargo, después de unos años de administración (que varían de unos enfermos a otros, estando el promedio en cinco años) aparecen los efectos secundarios: acortamiento del tiempo de beneficio, discinesias y fenómenos on-off.

Los agonistas dopaminérgicos forman otro grupo terapéutico muy útil. Son derivados ergóticos que actúan sobre los receptores D2 (bromocriptina, lisuride) y sobre los D1 y D2 (pergolide). Su eficacia como fármaco único es muy limitada. Sin embargo, asociados a la L-dopa permiten reducir la dosis de ésta y prolongar su período de beneficio. Por este motivo, se aconseja administrarlos juntos (levodopa + agonistas) desde el comienzo del tratamiento con el fin de retrasar la aparición de los efectos secundarios de la levodopaterapia. Recientemente han sido estudiados tres nuevos fármacos pertenecientes a este grupo: cabergolina, pramipexol y ropirinol<sup>48</sup>.

La apomorfina es un agonista no ergolínico de vida media corta, pero de una gran rapidez de acción, por lo que se emplea por vía subcutánea o sublingual en algunas situaciones concretas como en las distonías matutinas para revertir rápidamente los síntomas. Tiene muchos efectos secundarios como náuseas, hipotensión y bradicardia, por lo que debe hacerse previamente una prueba de sensibilidad en cada enfermo.

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa B (MAO-B) hicieron su aparición como terapia antiparkinsoniana en el año 1986, cuando se inició el estudio *DATATOP (Deprenil and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism)*, buscando una terapia de protección frente al Parkinson, que evitara la progresión de los síntomas. Ejemplos de este grupo son selegilina o deprenilo.

Los anticolinérgicos fueron el tratamiento de la enfermedad de Parkinson antes de la LD; aún hoy continúan teniendo un lugar, aunque van siendo desplazados por fármacos más modernos.

Amantadine es un antivirásico que aumenta la síntesis y liberación de la dopamina e inhibe su recaptación. Aunque al principio es útil frente a todos los síntomas de la EP, su eficacia disminuye pasados unos meses, por lo que rara vez se utiliza solo.

La catecol-o-metil-transferasa (COMT) es una de las principales enzimas responsables del metabolismo periférico de la LD y junto con la MAO son las principales vías del catabolismo de la dopamina (DA) en el SNC. Tolcapone y entacapone son inhibidores de la COMT de segunda generación. Entacapone es un inhibidor periférico selectivo y reversible de la COMT, mientras que tolcapone inhibe también la actividad COMT central. Es necesario administrarlo junto con la LD pues si se administra solo o con selegilina es ineficaz.

En resumen, aunque el tratamiento farmacológico de cada paciente debe individualizarse atendiendo a su edad, antecedentes personales y características clínicas de la enfermedad, se puede tomar como pauta orientativa lo expuesto en la *Tabla 4*.

*Tabla 4. Guía para el tratamiento farmacológico inicial de la EP.*

1. Consejos generales.
2. Selegilina (10 mg/ día) al inicio de la enfermedad, como neuroprotección.
3. Si existe incapacidad:
  - Menor de 50 años: selegilina + pergolida + levodopa retardada.
  - 50-65 años: selegilina + levodopa retardada + pergolida.
  - Mayor de 65 años: selegilina + levodopa retardada.
4. Valorar anticolinérgicos y amantadine según los síntomas.

El tratamiento quirúrgico se plantea como alternativa al farmacológico cuando éste no es capaz de controlar un determinado síntoma o el grado de malestar es altamente incapacitante. Las técnicas quirúrgicas están dirigidas a aliviar los síntomas (ej. la talamotomía o la estimulación eléctrica del núcleo ventral intermedio del tálamo<sup>49</sup>) o intentar restaurar el sistema nigroestriado, como por ejemplo los implantes cerebrales de médula adrenal o autoinjertos de células del seno carotídeo. En este sentido existen estudios en los que se ha experimentado con el autoinjerto de células del seno carotídeo con resultados esperanzadores, como son los realizados por el Dr. López-Barneo et al<sup>50</sup>. Espejo et al<sup>50</sup>, en un primer estudio realizado sobre ratas consiguieron una transformación del tejido intraestriatal del cerebro de ratas parkinsonianas tras el autoinjerto de células del glomus carotídeo, con el resultado de un aumento en la síntesis de dopamina. En otro estudio realizado por Luquin et al<sup>51</sup> sobre monos con un parkinsonismo inducido tras la administración de la toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), consiguieron la reducción del temblor y de la bradicinesia con restauración de los movimientos finos tras el autoinjerto de células del cuerpo carotídeo.

## **B.- Demencia en general y en la enfermedad de Parkinson**

### **1.- Introducción**

El envejecimiento de la población ha traído consigo el aumento de diferentes enfermedades crónicas, entre ellas la demencia. Ésta ocasiona una invalidez que genera atención familiar y social, así como gasto médico y farmacéutico que van en aumento conforme progresa la enfermedad, y que se convierte en muy elevado si precisa ingreso permanente en instituciones que se puedan encargar del cuidado del paciente. El estudio de la demencia tiene pues un interés no solo clínico sino también social, debido a su magnitud y progresión. Existen tres factores fundamentales que contribuyen a esta situación:

1) La elevada incidencia de estados demenciales a partir de los 65 años, llegando hasta el 30 % en mayores de 80 años<sup>52</sup>, junto con un incremento de la conciencia pública de esta enfermedad.

2) El aumento progresivo de la esperanza media de vida y por lo tanto de la población mayor de 65 años.

3) La inclusión de los estados demenciales leves en los criterios de demencia<sup>53</sup>.

La prevalencia de la demencia se dobla cada cinco años a partir de los 65 años. Presenta una incidencia excepcional por debajo de los 45 años, salvo en los casos de demencia asociada al SIDA.

En Estados Unidos se estima que el millón y medio de casos de demencia que existía en 1980 se ha duplicado al llegar el año 2000. Según Bermejo<sup>54</sup>, se puede calcular que el número de pacientes con demencia es de 2-9 por mes en una consulta estándar de 1500 cartillas, siendo una patología asociada a la tasa de envejecimiento. La prevalencia en los países desarrollados es muy variable. En España también ocurre este suceso, existiendo diferencias según se apliquen los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE-10) o del Manual diagnóstico de trastornos mentales de la *American Psychiatric Association* en su tercera versión (DSM-III)<sup>55</sup>. En la *Tabla 5* se reflejan los criterios diagnósticos de la demencia según la CIE-10 y el DSM-IV.

*Tabla 5. Criterios diagnósticos de demencia***Según la CIE-10:**

- \ Presencia de:
  - a) Pérdida de memoria.
  - b) Deterioro de las capacidades intelectuales.
- \ Conservación de la conciencia.
- \ Alteración de la conducta social y/o control emocional.
- \ Duración de los síntomas al menos 6 meses.

**Según el DSM-IV:**

- \ Defectos de memoria y al menos uno de los siguientes:
  - a) Afasia.
  - b) Apraxia.
  - c) Agnosia.
  - d) Trastorno de las funciones ejecutivas que originen alteraciones en funciones sociales o laborales y representen un deterioro del nivel previo.
- \ No puede suceder en el transcurso de un delirio.

Según el estudio Toledo<sup>56</sup>, realizado en sujetos mayores de 65 años, y para el cual se empleó como primer método de screening el Mini-Mental test, la prevalencia de demencia global fue del 7,6 %, la demencia tipo Alzheimer del 4,6 % y la demencia vascular fue del 1,8 %. Así mismo, en este estudio se analizó la posible influencia que ejercía la educación y la ocupación profesional sobre el grado de deterioro, no encontrando ninguna asociación clara. Otro estudio realizado en España en el año 1997, el estudio NEDICES, sobre una población de más de 5000 ancianos con una edad superior a 65 años reflejó una prevalencia de demencia entorno al 7 %<sup>54</sup>. Los datos de otros estudios realizados sobre población anciana muestran prevalencias que varían desde el 14 % en Gerona al 6 % en Zaragoza<sup>54</sup>, y según el estudio

Rotterdam<sup>57</sup> la frecuencia de demencia global fue del 6,3 %, del cual el 72 % correspondía a la Enfermedad de Alzheimer (EA), el 16 % a la demencia vascular y el 6 % a la EP. La incidencia de la demencia en general está próxima al 1 % para grupos de edad superior a los 65 años<sup>54</sup>.

La invalidez que ocasiona esta patología no sólo afecta a la familia y al individuo, sino que trae consigo unos gastos económicos de dimensiones espectaculares, y que dependen de la prevalencia de la misma<sup>53</sup>.

Todas las definiciones de la demencia incluyen la pérdida de memoria y de otras aptitudes o capacidades intelectuales (*Tabla 5*). El concepto de demencia se ha definido tradicionalmente por una alteración general y adquirida de las funciones intelectuales, de carácter progresivo y que no se acompaña de alteraciones de la conciencia, a diferencia de los delirios<sup>58</sup>. Se precisa el calificativo de adquirido para diferenciarla de las alteraciones intelectuales congénitas como el retraso mental. Existen diferentes grados de afectación (leve, moderada, grave o muy grave), siendo difícil de clasificar a veces, ya que los criterios por los que se miden no son cuantitativos sino sociológicos, y que por lo tanto están sometidos a patrones culturales.

## **2.- Etiología de la demencia**

Entre las causas que pueden originar una demencia se encuentran aquellas clasificadas como comunes, tratables y otras más raras o no tratables, según se muestra en la *Tabla 6*.

Las enfermedades degenerativas primarias que provocan demencia se dividen en corticales (afectan principalmente al córtex) y subcorticales (las lesiones se localizan principalmente en las estructuras subcorticales). En las demencias subcorticales, las alteraciones de las funciones superiores se deben a una pérdida de la regulación normal que las estructuras subcorticales ejercen sobre el córtex cerebral, sobre todo en el área prefrontal. Al grupo de las demencias corticales pertenecen la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Dentro de las demencias subcorticales se incluyen la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steele-Richardson-Olszewski), la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Wilson, la hidrocefalia normotensiva y la encefalopatía del SIDA.

*Tabla 6. Causas de demencia.*

**A) Comunes:** EA, E. multiinfarto, atrofia lobar focal (E. de Pick), EP, E. de los cuerpos difusos de Lewy, E. de Huntington.

**B) Tratables:** pseudodemencia, tumores benignos, hidrocefalia normotensiva, hematoma subdural, déficit de vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> o B<sub>12</sub>, hipotiroidismo, E. de Cushing, E. de Addison, complejo demencia-SIDA, sífilis, alcoholismo, E. de Wilson.

**C) Raras o no tratables:** trastornos degenerativos, PSP, degeneración estriatonigral, síndromes paraneoplásicos, E. de Creutzfeldt-Jakob.

La demencia multiinfarto se denominaba antiguamente demencia arteriosclerótica, y aparece como consecuencia de numerosos infartos originados por tromboembolismos de las arterias extracraneales o los pequeños vasos cerebrales. Suele existir el antecedente de algún accidente cerebro-vascular y la presencia de factores de riesgo vasculares, sobre todo hipertensión arterial. En algunos pacientes son manifiestas otras expresiones de enfermedad vascular ateromatosa, como angina de pecho, claudicación intermitente, soplos carotídeos, etc. Destacan las alteraciones de la atención y de las funciones frontales, debidas a las pequeñas lesiones vasculares (infartos lacunares) de los ganglios basales y las regiones del tálamo, pero también son frecuentes los signos de disfunción cortical. Es muy común la existencia de fluctuaciones y de confusión nocturna, así como de labilidad emocional y de signos de parálisis pseudobulbar. La evolución natural es de empeoramiento por brotes<sup>53</sup>.

Los dos tipos de demencias más frecuentes son la de la enfermedad de Alzheimer (75% del total) y la demencia vascular<sup>53</sup>.

El deterioro cognitivo se puede clasificar en cuatro estadios. El primero es muy leve o dudoso. El segundo estadio es el de demencia leve, en el que el deterioro cognitivo se hace manifiesto y el paciente tiene dificultades para realizar las actividades cotidianas, como son las actividades financieras, el manejo de aparatos electrodomésticos, el teléfono, manejo del dinero, etc. Este estadio se asocia frecuentemente a depresión debido a que el paciente es consciente de su propia incapacidad. El siguiente estadio es el de demencia moderada, en el que el paciente presenta incapacidad para la realización de las tareas personales como

vestirse, comer, asearse, etc. La última fase o estadio es la demencia grave, que se caracteriza porque el enfermo necesita cuidados y atención permanente, llegando incluso a necesitar internamiento en instituciones encargadas del cuidado de este tipo de pacientes debido al encamamiento permanente y el grado de vida vegetativa que alcanzan<sup>53</sup>.

Los pacientes con demencia presentan, debido a su edad, diversos problemas médicos como son diabetes, HTA, dislipemias, etc, que coexistiendo con el deterioro cognitivo pueden agravarlo. Todos estos problemas médicos y sociales aumentan las necesidades de servicios sociales y sanitarios.

Sir James Parkinson afirmaba que en esta enfermedad los sentidos y el intelecto no estaban alterados. Posteriormente autores como Charcot y Vulpian contradijeron dicha afirmación, postulando y constatando que sí se afectaba el intelecto y existía un deterioro intelectual. En 1923, Lewy fue el primer autor que realizó una evaluación del estado intelectual de sus pacientes con EP, observando que el 65 % presentaba deterioro cognitivo.

Actualmente, y debido a la mayor longevidad que presentan estos enfermos, la demencia se está convirtiendo en una de las manifestaciones clínicas acompañantes más frecuentes.

Multitud de estudios han valorado la prevalencia de la demencia en la EP, existiendo una gran variabilidad de cifras, pero como media se sitúan entorno al 20-25 %<sup>59</sup>. Existen algunas series, como la de Aarsland et al<sup>60</sup> en la que la prevalencia de demencia sin embargo superaba estas cifras, subiendo hasta más del 27 %, y otras como la de Mayeux et al<sup>61</sup>, en la que esta cifras llegaban hasta superar el 40 % y Errea et al<sup>62</sup> en la que llegaba al 36 %.

## 2.1.- Factores de riesgo

Se han involucrado una serie de factores de riesgo para el desarrollo de demencia en la EP, como son:

- 1) Edad de los pacientes: en la mayoría de los estudios se ha podido comprobar que al aumentar la edad de los pacientes aumenta el riesgo de padecer demencia.
- 2) Edad de comienzo de la EP: se ha demostrado que es más frecuente el desarrollo de demencia cuanto más tarde ha comenzado a manifestarse la EP<sup>60, 63</sup>.
- 3) Duración de la enfermedad: la afectación de las funciones cognitivas es mayor cuanto más larga es la evolución de la enfermedad.

4) Intensidad y características de la EP: algunos estudios hallaron relación entre el grado de bradicinesia y rigidez y el deterioro cognitivo. Sin embargo, en estudios posteriores esta relación ha quedado en entredicho al no poder demostrarse<sup>59</sup>.

5) Polimorfismos genéticos: en la enfermedad de Alzheimer se ha descrito que la posesión del alelo E4 de la apolipoproteína E conlleva un incremento del riesgo a padecer esta enfermedad<sup>54</sup>. Respecto a la EP esta relación está aún por demostrar.

### **3.- Alteraciones neuroquímicas de la demencia en la Enfermedad de Parkinson**

En la enfermedad de Parkinson existe una disfunción del sistema dopaminérgico que afecta a otros sistemas de neurotransmisión. Los sistemas que se ven afectados son:

- **Sistemas dopaminérgicos:** los sistemas dopaminérgicos son hipofuncionantes en la EP, sobre todo el sistema nigroestriatal. La asociación del deterioro cognitivo en los pacientes en los que predominan la bradicinesia y las alteraciones en la marcha sugiere que los trastornos neuroquímicos de este sistema determinan las alteraciones motoras y cognitivas<sup>59</sup>.

- **Sistemas colinérgicos:** los medicamentos anticolinérgicos modifican las funciones cognitivas en personas sanas y en pacientes con EP, y provocan cuadros confusionales en pacientes con EP y demencia. Existe una mayor afectación de la vía innominado-cortical en los pacientes con EP y deterioro cognitivo.

- **Sistemas noradrenérgicos:** la vía noradrenérgica, originada en el locus ceruleus, se ve afectada tanto en la EP como en la EA<sup>59</sup>.

La asociación de lesiones degenerativas similares a las que aparecen en la EA ha sido la teoría más ampliamente aceptada para explicar la presencia de demencia en la EP. Más de la cuarta parte de los pacientes con EA presentan cuerpos de Lewy y pérdida neuronal en la sustancia negra<sup>59</sup>. A su vez en casi la mitad de los casos de EP se comprueba la existencia de placas seniles y lesiones neurofibrilares tal y como se ve en la EA. Todo ello apoya la idea de que la demencia en la EP podría ser consecuencia de una degeneración cortical tipo EA concomitante. Sin embargo existen otros casos de demencia en pacientes con EP que no presentan placas seniles ni lesiones neurofibrilares. Por ello se ha relacionado también la demencia en la EP con la degeneración del núcleo basal de Meynert, del locus ceruleus o de la sustancia negra. También es posible que la afectación de los diferentes sistemas de

neurotransmisión (dopaminérgico, colinérgico, etc...) puedan provocar el deterioro cognitivo sin llegar a provocar lesiones tipo EA.

Se pueden distinguir cuatro tipos de EP con demencia:

1) EP con asociación de EA: en esta entidad coexisten lesiones tipo EP con lesiones tipo EA, provocando estas últimas la demencia.

2) Cuerpos de Lewy corticales con lesiones neurofibrilares: presentan características clínicas muy similares a la EA.

3) Demencia por cuerpos de Lewy corticales: los mecanismos por los que se iniciaría la demencia son aún desconocidos. Se asocia a la existencia de placas difusas pero sin lesiones neurofibrilares. Los síntomas parkinsonianos suelen aparecer con posterioridad a la demencia.

4) EP con demencia, con escasos cuerpos de Lewy y ausencia de lesiones tipo EA.

Los diferentes estudios de neuroimagen (TAC, RNM de cráneo) junto al electroencefalograma (EEG) no han mostrado ninguna alteración específica asociada a la demencia en la EP. Sin embargo se ha utilizado la tomografía de emisión de fotones simple (SPECT) con yodoanfetamina en pacientes con y sin demencia, objetivándose que en aquellos pacientes que presentaban demencia existía una hipoperfusión frontal que sugieren alteraciones corticales o de núcleos subcorticales que proyectan a la corteza frontal<sup>59</sup>.

#### **4.- Características clínicas de la demencia en la Enfermedad de Parkinson**

La demencia que surge en la EP presenta en la mayoría de las ocasiones las características de una demencia tipo subcortical, es decir, pérdida de memoria, pensamiento lento, alteraciones de la personalidad como depresión o irritabilidad y disminución de la capacidad para utilizar el conocimiento adquirido<sup>59</sup>. No existen pues las características típicas de la demencia cortical, como son la afasia, apraxia y agnosia. Tiene una evolución más lenta que la cortical, típica de la EA, en la que suele existir como síntoma característico el “vagabundeo” o deambulación perdida.

La demencia subcortical aparece en aquellas enfermedades en las que se ven afectadas las estructuras profundas (tálamo, estriado, globo pálido, etc...). El concepto y diagnóstico de demencia subcortical es básicamente clínico, aunque a veces se puede observar que el inicio de la demencia presenta características clínicas muy parecidas a la demencia cortical tipo EA.

La prevalencia de depresión que se asocia a veces a la EP varía entre el 31 % (Slaughter et al<sup>64</sup>) y el 56 % (Errea et al<sup>65</sup>), siendo más frecuente en las mujeres (61 % del total) y en los pacientes más jóvenes. Según otros autores<sup>66</sup> estas cifras se sitúan entre el 40 y el 50 %.

## C.- Factores de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la patología que representa la mayor morbi-mortalidad en los países desarrollados en personas con edades superiores a 45 años (casi un 50 % del total de muertes), siendo la cardiopatía isquémica (CI) la primera causa de mortalidad (44%) en hombres mayores de 45 años y en mujeres mayores de 65 años<sup>67</sup>. El 70% de los exitus en mayores de 75 años es debido a la ECV. Existen diferencias en la incidencia de CI en diferentes zonas geográficas. Se ha postulado que ello es debido a la adquisición de los hábitos de vida de las culturas occidentales, siendo más frecuente la ECV en las clases socioeconómicas más altas que en las más bajas. Prueba de ello es que los emigrantes que se han desplazado a los Estados Unidos presentan un riesgo superior de CI que los controles de la misma edad que no han emigrado, y así lo demuestra el estudio NiHoSan<sup>68</sup>. En él se estudiaron diferentes factores de riesgo cardiovasculares en sujetos de raza japonesa que vivían en Japón, Honolulu y San Francisco, y se demostró que la migración y la adquisición de nuevos hábitos condicionó las diferencias en las tasas de mortalidad por eventos cardiovasculares. Estos resultados demostraron que la tasa de mortalidad de la población emigrante se iguala a la observada en la población del lugar donde se realiza el estudio. Este estudio explica las diferencias de mortalidad por las distintas dietas y el aumento de los factores de riesgo cardiovascular.

Respecto a otras ECV, la segunda con más alta morbi-mortalidad es el accidente cerebrovascular (ACV), seguido por el accidente isquémico transitorio (AIT) y la insuficiencia cardíaca (IC). La tercera patología en frecuencia es la arteriopatía periférica (AP).

Las investigaciones epidemiológicas realizadas en las tres últimas décadas sobre la arteriosclerosis han demostrado que los pacientes con ECV presentan, con mayor frecuencia que en la población general, una serie de signos biológicos, circunstancias y hábitos adquiridos. Éstos se denominan factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y su presencia en un individuo determinado aumenta la probabilidad de que éste padezca la enfermedad. La

mayoría de las personas de menos de 65 años que padecen arteriosclerosis tienen uno o más de estos FRCV. Los más importantes para el desarrollo de arteriosclerosis son la hiperlipemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes.

Se han realizado diversos estudios sobre patología cardiovascular, pero sin duda el más conocido es el de Framingham, que se inició en Estados Unidos en 1948. En él se siguieron y estudiaron a 5.209 personas de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 30 y 74 años, a los que cada 2 años se les medía una serie de variables y factores de riesgo cardiovasculares.

Según diversos estudios, se ha podido demostrar cómo la intervención sobre los diferentes factores de riesgo cardiovasculares produce en los enfermos con cardiopatía isquémica una mejora en la calidad de vida, un aumento de la supervivencia, una disminución en la incidencia de eventos cardíacos y una reducción de las necesidades de intervención tanto diagnósticas como terapéuticas.

Las distintas sociedades científicas en su afán de prevenir la arteriosclerosis, causa fundamental de la enfermedad cardiovascular, y dado su origen multifactorial, recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en los distintos grupos de riesgo, en base a poder priorizar las intervenciones con fármacos sobre los factores de riesgo. La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ha clasificado los FRCV en 2 grandes grupos (*Tabla 7*):

- a) modificables.
- b) no modificables.

*Tabla 7. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).*

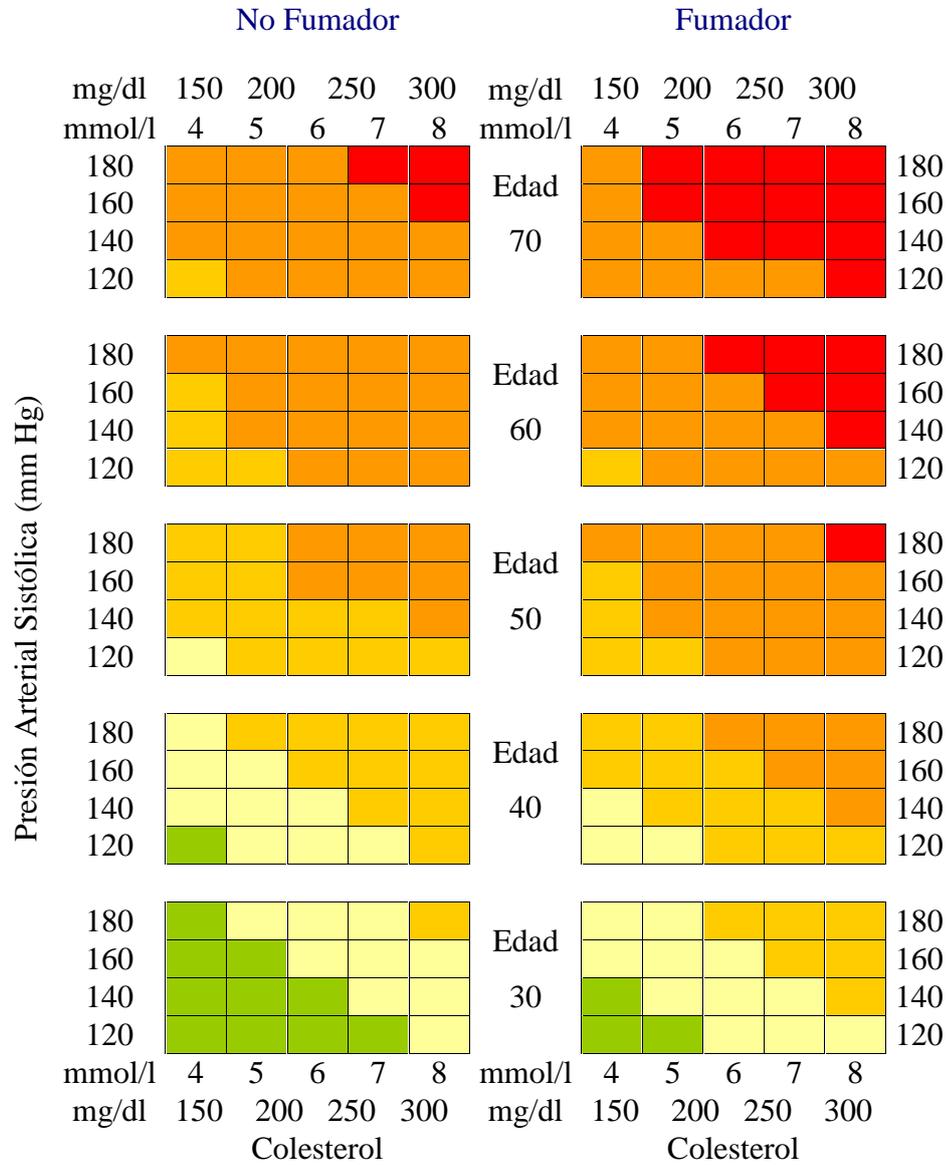
<u>No modificables</u>	<u>Modificables</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad.</li> <li>• Género.               <ul style="list-style-type: none"> <li>Masculino &gt; 45 años.</li> <li>Femenino &gt; 55 años.</li> </ul> </li> <li>• Apolipoproteína E.</li> <li>• Mujer postmenopáusica.</li> <li>• Herencia familiar de 1<sup>er</sup> grado con CI o muerte súbita &lt; 55 años en hombres ó &lt; 65 años en mujeres.</li> <li>• Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.</li> <li>• Diabetes Mellitus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco.</li> <li>• HTA.</li> <li>• Aumento del LDL-c.</li> <li>• Descenso del HDL-c.</li> <li>• Obesidad.</li> <li>• Alcohol.</li> <li>• Sedentarismo.</li> <li>• Resistencia a la insulina.</li> <li>• Hipertrofia ventricular izquierda.</li> <li>• Aumento del fibrinógeno.</li> <li>• Aumento de la lipoproteína(a).</li> <li>• Microalbuminuria.</li> </ul>

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 ó 10 años. Se asume un riesgo cardiovascular elevado en aquel paciente que tenga más de un 2% anual (20 % en 10 años). El riesgo cardiovascular puede calcularse mediante dos métodos:

- a) Cualitativos: se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican el riesgo en leve, moderado y alto;
- b) Cuantitativos: nos dan un número, que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo.

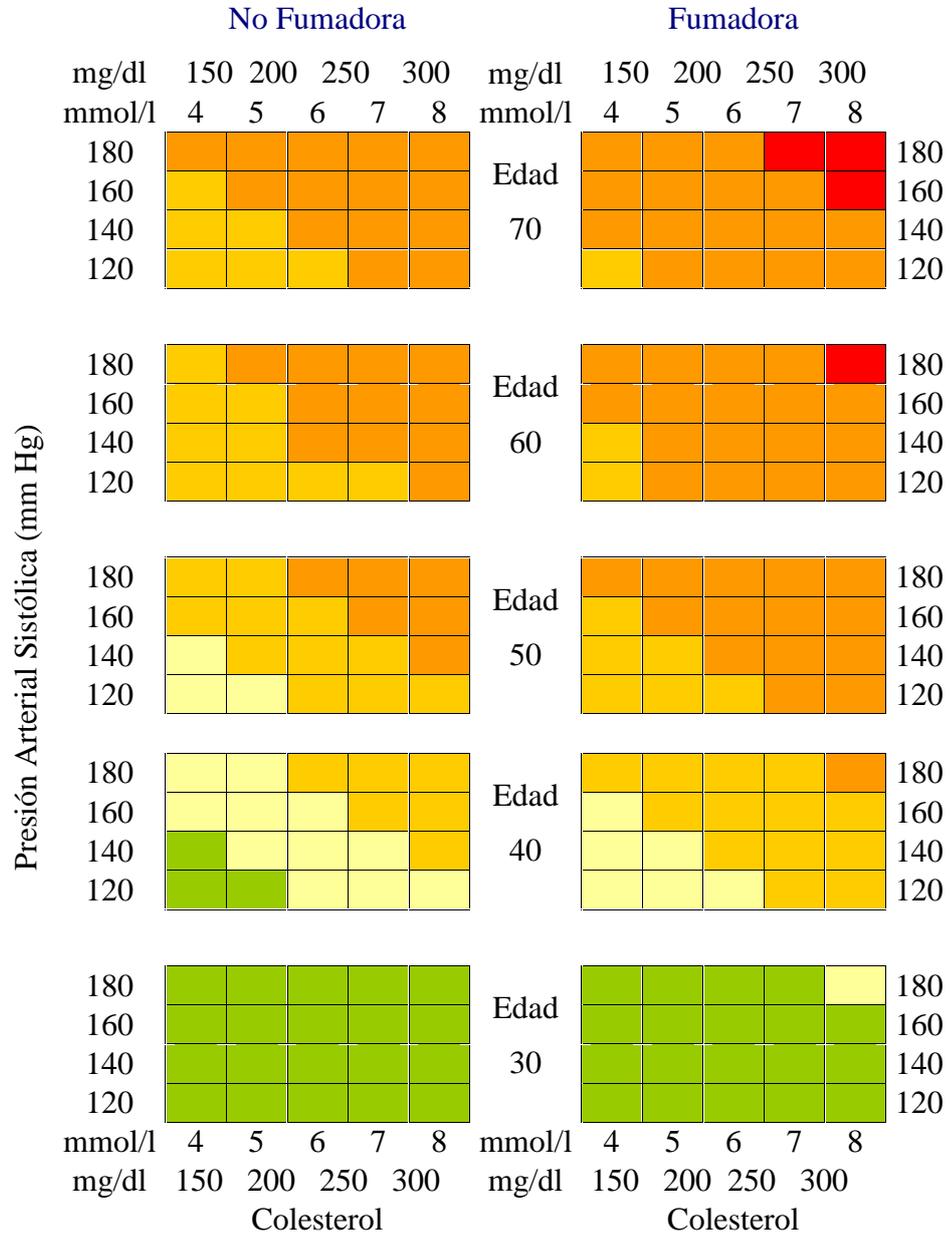
La forma de este cálculo es a través de las *Tablas de Riesgo Cardiovascular*<sup>69</sup>, y las más utilizadas están basadas en la ecuación de riesgo del Estudio de Framingham. Las Tablas de Riesgo Cardiovascular que recomiendan las Sociedades Europeas y Nacionales de Cardiología, Hipertensión Arterial y Arteriosclerosis para el cálculo del riesgo coronario utilizan las variables de edad, sexo, consumo de tabaco, colesterol total y presión arterial sistólica, en función de si el individuo es o no diabético (*Tablas 8, 9, 10 y 11*).

Tabla 8: Riesgo de Enfermedad Coronaria en HOMBRES con DIABETES



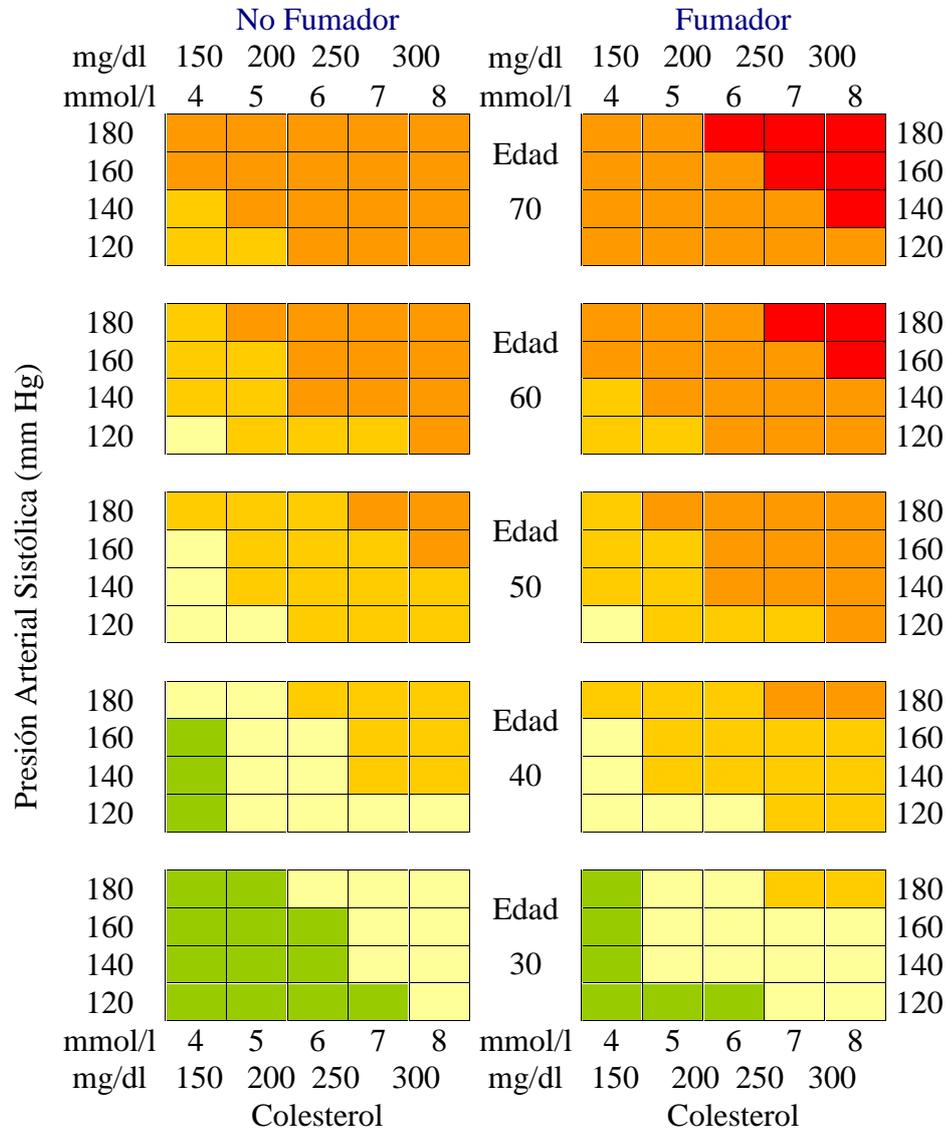
Nivel de riesgo a 10 años		
Muy alto		Más del 40 %
Alto		20 % a 40 %
Moderado		10 % a 20 %
Leve		5 % a 10 %
Bajo		Menos del 5 %

Tabla 9: Riesgo de Enfermedad Coronaria en MUJERES con DIABETES



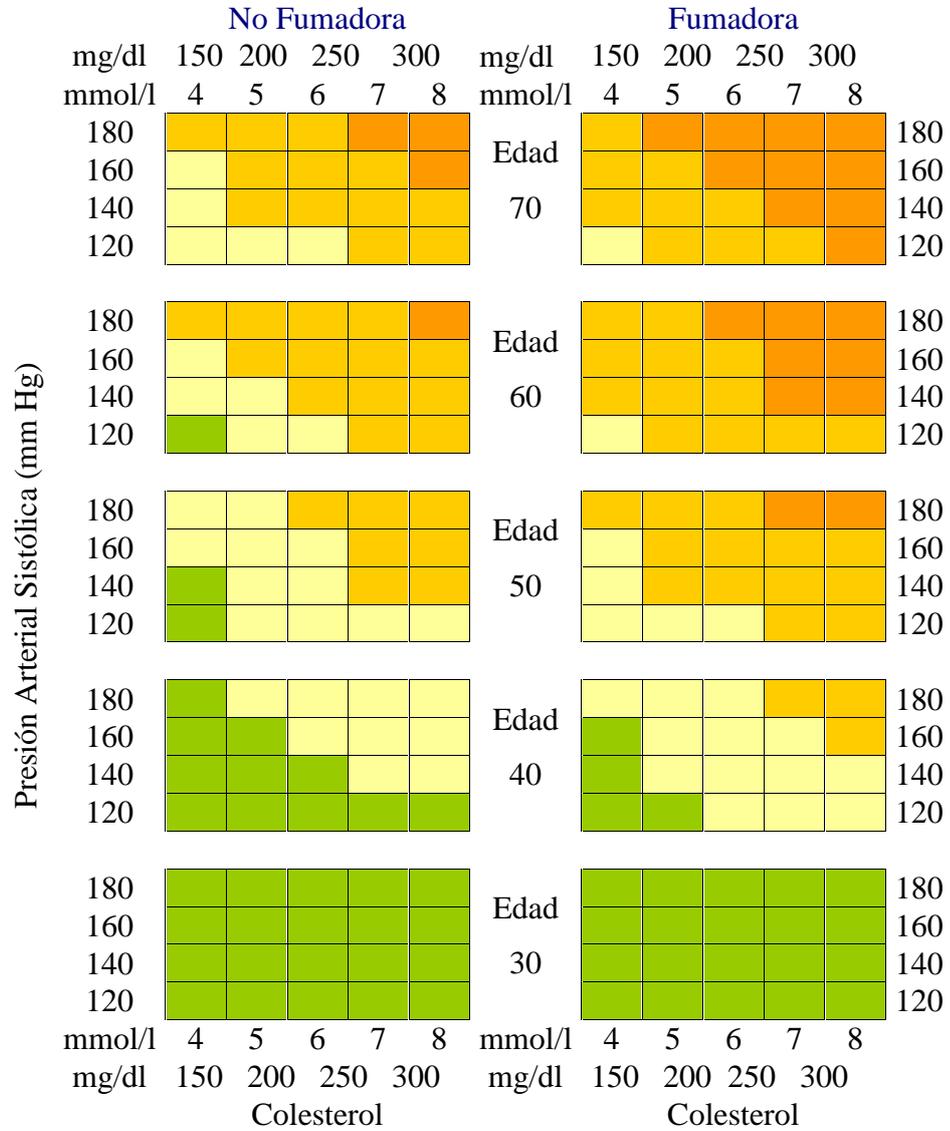
Nivel de riesgo a 10 años		
Muy alto		Más del 40 %
Alto		20 % a 40 %
Moderado		10 % a 20 %
Leve		5 % a 10 %
Bajo		Menos del 5 %

Tabla 10: Riesgo de Enfermedad Coronaria en HOMBRES



Nivel de riesgo a 10 años		
Muy alto		Más del 40 %
Alto		20 % a 40 %
Moderado		10 % a 20 %
Leve		5 % a 10 %
Bajo		Menos del 5 %

Tabla 11: Riesgo de Enfermedad Coronaria en MUJERES



Nivel de riesgo a 10 años		
Muy alto	<span style="color: red;">■</span>	Más del 40 %
Alto	<span style="color: orange;">■</span>	20 % a 40 %
Moderado	<span style="color: yellow;">■</span>	10 % a 20 %
Leve	<span style="color: lightyellow;">■</span>	5 % a 10 %
Bajo	<span style="color: green;">■</span>	Menos del 5 %

## 1.- Edad

Dentro de los factores de riesgo no modificables, la edad supone el factor más importante, hasta el punto que más del 80 % de las muertes por cardiopatía isquémica ocurren en sujetos de más de 65 años<sup>70</sup>. Además existen datos comprobados de que las lipoproteínas presentan un cambio en su metabolismo a partir de la maduración sexual, de tal forma que en las mujeres existe una disminución de colesterol total y triglicéridos, y un aumento del HDL-colesterol, mientras que los varones ocurre el mismo proceso pero a la inversa<sup>71</sup>. En la menopausia se pierde dicho efecto beneficioso, lo que podría explicar el aumento de la mortalidad en las mujeres a partir de este periodo.

## 2.- Postmenopausia

Aunque la arteriopatía coronaria aparece una década más tarde en las mujeres que en los hombres, la enfermedad cardiovascular es también la 1ª causa de muerte en las mujeres. La observación de que la protección de que disfrutaban las mujeres parece perderse tras la menopausia natural y de que el riesgo de cardiopatía coronaria aumenta claramente después de la menopausia quirúrgica, respaldan la idea de que los estrógenos endógenos protegen a las mujeres frente a las lesiones vasculares.

Los datos que van a favor de los efectos beneficiosos de la reposición de estrógenos en la postmenopausia proceden en su casi totalidad de estudios observacionales. Los estudios de casos y controles y los estudios de cohorte sugieren que la reposición de estrógenos proporciona una reducción del 50 % del riesgo de aparición de una cardiopatía coronaria y una reducción aun mayor del riesgo de posteriores episodios coronarios en las mujeres que presentan ya una arteriopatía coronaria establecida. Los estrógenos exógenos influyen favorablemente en el colesterol vehiculizado por las HDL y LDL, aunque elevan de manera modesta las concentraciones séricas de triglicéridos.

A pesar de todo, la demostración del efecto protector del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) está a la espera de los resultados de otros ensayos clínicos prospectivos puestos en marcha, ya que el último estudio publicado (HERS<sup>72</sup>) sobre THS no ha obtenido resultados favorables ya que el THS aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular dentro del primer año en las mujeres bajo THS.

### 3.- Género

Se ha podido observar que existe una gran diferencia de mortalidad por cardiopatía isquémica entre hombres y mujeres<sup>73</sup>. Los varones presentan un riesgo de muerte por cardiopatía isquémica más elevado que las mujeres, al menos hasta los 60 años. A partir de esa edad los riesgos tienden a igualarse. Esto puede ser debido en parte a que los varones tienen niveles más elevados de LDL-colesterol y concentraciones más bajas de HDL-colesterol que las mujeres hasta esa edad. La relación más baja de mujeres respecto a varones en mortalidad por enfermedad coronaria se observó en Islandia (una mujer por cada ocho varones), y la más alta en China (tres mujeres por cada cinco hombres). En España esta relación es de una mujer por cada cinco varones<sup>70</sup>, y el factor asociado más significativo en esta relación parece ser el consumo de tabaco.

### 4.- Apolipoproteína E

El estudio de la apolipoproteína E ha suscitado un gran interés desde su descubrimiento, sobre todo en lo que se refiere a su relación con los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos<sup>74, 75</sup>, su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>76</sup> y con determinadas enfermedades neuropsiquiátricas<sup>77</sup>.

Los estudios llevados a cabo por el momento demuestran que el perfil lipoproteico es diferente en función del polimorfismo genético de la apolipoproteína E, de tal modo que aquellos sujetos portadores del alelo E2 presentan niveles más descendidos de LDL-colesterol que los portadores del alelo E3, y estos últimos a su vez más bajos que los sujetos portadores del alelo E4. Sin embargo los portadores homocigotos del alelo E2 tienen un mayor riesgo de presentar disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III<sup>70</sup>. En el estudio de Framingham ha quedado demostrada la asociación del alelo E4 con un incremento del riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres. Parte de ello se debe a su asociación con los niveles más elevados de colesterol, pero aun ajustando el riesgo por los diferentes factores de riesgo cardiovasculares no lipídicos el riesgo continúa, lo que sugiere que supone un factor de riesgo independiente<sup>70</sup>.

## 5.- Tabaco

### 5.1.- Epidemiología

El consumo de tabaco se comenzó a relacionar con diferentes enfermedades a mediados del siglo XX, en el que el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, tras la valoración de numerosos estudios publicados, emitió el informe Surgeon General, en el que se concluyó que el tabaco era causa de cáncer de pulmón y de laringe en hombres, una posible causa de cáncer pulmonar en mujeres y la causa más importante de bronquitis crónica.

Actualmente el tabaquismo representa uno de los problemas de salud más graves en todo el mundo. Se le considera el responsable de unas 390.000 muertes prematuras cada año en Estados Unidos<sup>78</sup>, fundamentalmente debido a la cardiopatía isquémica y al cáncer de pulmón. En España el tabaco es el responsable del 15 % de todas las muertes y provocó más de 600.000 defunciones entre los años 1978-1992<sup>79</sup>. Múltiples estudios han demostrado cómo el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de muerte súbita, la mortalidad global en un 70 %, la cardiopatía isquémica (CI) en tres o cuatro veces y la incapacidad por enfermedades crónicas respecto a los no fumadores. Dicho riesgo guarda relación con el número de cigarrillos, la precocidad del hábito, el número de años de consumo, la intensidad de la inhalación y el tipo de tabaco, siendo inferior en los fumadores de pipa o cigarros, quizás porque inhalan menos humo.

### 5.2.- Tabaco y enfermedad cardiovascular

Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece la aterogénesis son la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno, la reducción de la fibrinólisis, el aumento de la concentración plasmática de lípidos y el incremento de la agregación plaquetaria, provocada probablemente por un aumento de los niveles de catecolaminas circulantes, actuando de forma tanto independiente como sinérgica con los otros factores de riesgo cardiovasculares<sup>78</sup>.

Existe un aumento muy importante del riesgo cardiovascular y de mortalidad en mujeres de más de 35 años fumadoras que además toman anticonceptivos orales. Aquellas personas que presentan varios factores de riesgo de enfermedad coronaria, fallecen como media unos 10-15 años antes si además son fumadores, y un fumador medio lo hace unos 3 años antes que un no fumador.

El abandono del hábito tabáquico descende el riesgo de ECV y de mortalidad en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2-10 años<sup>80</sup>. El tabaquismo representa una de las principales causas de CI y se le atribuye el 20 % de las 500.000 muertes anuales en Estados Unidos por CI<sup>78</sup>.

Además, el tabaco origina accidentes cerebrovasculares (ACV) y provoca el 18 % de las 150.000 muertes por ACV que ocurren cada año en Estados Unidos<sup>78</sup>. Diferentes estudios, como el de Framingham, han relacionado el consumo de tabaco con un mayor riesgo de infarto cerebral, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea con una relación dosis-respuesta. También se constató en dicho estudio que la incidencia de ACV fue un 40 % mayor en hombres fumadores y un 60 % mayor en mujeres fumadoras en comparación con los no fumadores. El abandono del consumo de tabaco igualó el riesgo de ACV al de los no fumadores tras cinco años de seguimiento. En las mujeres fumadoras es más frecuente la hemorragia subaracnoidea que en las no fumadoras.

Por último, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis, al igual que la hiperlipemia. Se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la arteriopatía periférica, como la tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). También, y aunque el tabaco no es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, los hipertensos que fuman tienen una mayor probabilidad de hipertensión maligna. Además induce el desarrollo de dislipemia al provocar una disminución de HDL-colesterol<sup>81</sup>. Se ha demostrado una correlación positiva entre el consumo de tabaco y la severidad de lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias y cerebrales<sup>82</sup>.

### 5.3.- Tabaco y sistema nervioso central

En cuanto a la afectación o repercusión sobre el sistema nervioso central, existen numerosos estudios que han intentado demostrar el papel que desempeña el tabaco, y más en concreto la nicotina como principal componente del humo del tabaco. Así, Kelly et al<sup>83</sup>, en un estudio realizado sobre 168 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, concluyen que el nivel de adicción a la nicotina está más acentuado en esquizofrénicos que en el resto de la población, y que el tabaco puede ser un factor de desarrollo de enfermedad neurológica y de riesgo para el debut de esquizofrenia en pacientes vulnerables.

Otros autores, como Ferger et al<sup>84</sup> han intentado poner de manifiesto el papel de la nicotina y sus propiedades neuroprotectoras. Sin embargo los resultados en este estudio

fueron contradictorios, ya que *in vitro* la nicotina podría tener propiedades neuroprotectoras, pero *in vivo* no mejoró la depleción de dopamina inducida tras la administración de MPTP.

Existen otros autores que si han conseguido demostrar el papel neuroprotector de la nicotina. Maggio et al<sup>85</sup> afirman en su estudio que la nicotina previene el parkinsonismo experimental en ratas e induce un incremento de factores neurotróficos en el estriado. Smargiassi et al<sup>86</sup>, Maggio R et al<sup>87</sup> y Birtwistle et al<sup>88</sup> también confirman el papel protector de la nicotina frente al desarrollo de la enfermedad de Parkinson gracias al aumento de factores neurotróficos y a la sinergia con los receptores de acetil-colina.

En este sentido, Court et al<sup>89</sup> también apoyan el papel protector del tabaco frente al desarrollo de síntomas parkinsonianos al comprobar en su estudio que los niveles de dopamina en el núcleo caudado eran mayores en los pacientes fumadores que en los no fumadores. En el mismo estudio se objetivó que el número de receptores dopaminérgicos (D1,D2 y D3) en el estriado o en el hipocampo eran iguales en fumadores comparados con los no fumadores o exfumadores. Las diferencias de afinidad por los receptores dopaminérgicos entre los fumadores, no fumadores y exfumadores no pudo explicarse por los diferentes polimorfismos genéticos de la apolipoproteína E.

Tanner et al<sup>90</sup> han conseguido demostrar el efecto protector del tabaco frente al desarrollo de la EP en parejas de gemelos. El estudio se realizó sobre 113 parejas de gemelos varones en las que al menos uno de los dos presentaba EP. Los autores concluyen que en las parejas en las que sólo un gemelo padecía la EP y los dos fumaban era debido a que el hermano que padecía la enfermedad había fumado menos que el hermano sano.

## **6.- Alcohol**

El consumo de alcohol de forma moderada tiene un efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular. Se entiende por consumo moderado de 10 a 30 gramos diarios en varones y hasta 20 gramos en la mujer. Estas cantidades vienen a corresponder aproximadamente con dos o tres bebidas alcohólicas en forma de vino, cerveza o una copa de licor.

El efecto beneficioso del alcohol se debe fundamentalmente a un incremento del colesterol vehiculizado por las HDL-colesterol. La subfracción HDL3-colesterol aumenta con el consumo de hasta 30 gramos diarios, mientras que la subfracción de HDL2-colesterol aumenta con consumos más elevados. También disminuye la lipoproteína(a), que es

aterogénica, ejerce un efecto fibrinolítico y antitrombótico, disminuye el LDL-colesterol y finalmente normaliza la producción de óxido nítrico por parte del endotelio<sup>71</sup>.

Sin embargo, y a pesar del consumo moderado, el alcohol eleva la tensión arterial junto a un incremento de arritmias. Un consumo elevado va a provocar hipertensión arterial y daños sobre la pared del miocardio y la pared vascular, asociándose a un aumento del riesgo de arteriopatía coronaria que probablemente sea una clasificación errónea de una miocardiopatía alcohólica como cardiopatía isquémica. A pesar de todo ello no se recomienda la ingesta de alcohol en sujetos abstemios.

## **7.- Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular que presenta una prevalencia elevada, y cuyas repercusiones a largo plazo ocasionan un elevado coste socio-sanitario. Existen dificultades para determinar con precisión la prevalencia de HTA, debido fundamentalmente a los criterios que se emplean para el diagnóstico, a las diferencias geográficas o a los distintos estilos de vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el umbral de tensión arterial normal es 160/95, mientras que para el Joint National Committee, en su sexto informe que elaboró en 1997, estas cifras deben bajarse hasta 140/90<sup>91</sup>. Como media general en los países desarrollados la prevalencia se sitúa entre el 15 y el 20 % de la población adulta. La prevalencia de HTA aumenta en todos los grupos de población conforme lo hace la edad, aunque en la raza negra suelen existir formas más severas de HTA que en la blanca<sup>71</sup>. Aproximadamente afecta al 45 % de las personas de 50 años, al 60 % de las personas de 60 años y al 70 % de aquellas que tienen 70 años<sup>92</sup>.

En la *Tabla 12* se refleja la clasificación de la presión arterial en adultos mayores de 18 años, siguiendo los criterios del VI Informe del Joint National Committee.

Tabla 12. Clasificación de la presión arterial según el VI Informe del Joint National Committee.

	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica
Óptima	< 120 y	< 80 mmHg
Normal	< 130 y	< 85 mmHg
Norma-alta	130-139 o	85-89 mmHg
Hipertensión		
Estadio 1	140-159 o	90-99 mmHg
Estadio 2	160-179 o	100-109 mmHg
Estadio 3	≥ 180 o	≥ 110 mmHg

Aunque durante muchos años se ha postulado con la teoría de los factores genéticos en la génesis de la HTA, la mayoría de los estudios confirman que la herencia es multifactorial. También se han involucrado diferentes factores ambientales y dietéticos, como son el consumo de sal y alcohol, la obesidad y las actividades que conllevan cierto grado de estrés, propio de las civilizaciones más desarrolladas, en contraposición con aquellas más desfavorecidas o subdesarrolladas en las que estos factores parecen no influir.

Constituye un factor muy importante para el desarrollo de la arteriosclerosis, fundamentalmente de ACV y CI, existiendo una relación continua entre la presión arterial sistólica y diastólica y el riesgo cardiovascular. En España el ACV representa la causa de muerte más frecuente entre las mujeres y la segunda entre los hombres<sup>93</sup>, y se estima que el 25 % de las muertes por ACV son atribuibles a la HTA. Según el estudio realizado por Arboix et al<sup>94</sup> sobre un grupo de 1.473 pacientes con ACV isquémico y 229 pacientes con hemorragia intracerebral, tras un periodo de estudio de 10 años, la HTA como factor de riesgo estaba presente en el 52 % de los pacientes con ACV isquémico, y en el 60,7 % de los pacientes con hemorragia intracerebral. Por otro lado, existen estudios prospectivos observacionales en los que los sujetos con una presión arterial diastólica de 105 mmHg o superior tenían un riesgo relativo de 10 de sufrir un accidente cerebrovascular y un riesgo relativo de 5 de sufrir un evento coronario si se comparaban con sujetos con presión arterial diastólica de 76 mmHg<sup>95</sup>.

Generalmente se trata de una enfermedad que cursa de forma asintomática, al menos en los primeros estadios, fácil de detectar, habitualmente fácil de tratar y que puede tener consecuencias fatales si no se controla adecuadamente. La etiología continúa siendo

desconocida en la mayor parte de los casos, a pesar de los avances que se han realizado en los últimos años en el conocimiento de su fisiopatología, denominándose a esta entidad hipertensión esencial, primaria o idiopática.

Según el Framingham Study, la incidencia de CI en pacientes con presiones superiores a 160/95 era cinco veces superior a la de aquellos que eran normotensos (presión arterial  $\leq$  140/90), la insuficiencia cardiaca congestiva cuatro veces superior y los accidentes cerebrovasculares siete veces superior.

Aunque la presión arterial aumenta con la edad, quizás esté en relación con factores dietéticos (ingesta de sodio, calorías totales) y con el grado de actividad física. La HTA actúa a través de una lesión de la pared arterial (disfunción endotelial), favoreciendo su permeabilidad a los lípidos, con la consiguiente promoción del desarrollo de la arteriosclerosis. Así, algunos estudios han podido demostrar una reducción en la incidencia de patología cardiovascular con el tratamiento antihipertensivo, fundamentalmente al reducir la incidencia de accidentes cerebrovasculares<sup>95</sup>.

La coexistencia con otros factores de riesgo es un hecho nada infrecuente. De tal manera que la hipercolesterolemia se objetiva en más del 30 % de pacientes con HTA, así como la obesidad en más del 30 % y la diabetes mellitus aproximadamente en el 14 %. La asociación de estos factores va a condicionar un mayor riesgo individual de cada paciente de padecer una enfermedad cardiovascular<sup>91</sup>, por lo que siempre tendremos que tener presente que la evaluación de los factores de riesgo en los pacientes debe ser de forma global.

La HTA supone el principal factor de riesgo para la aparición de los accidentes cerebrovasculares, ya sean isquémicos o hemorrágicos, aumentando esta asociación conforme lo hace la edad, el mal control y la larga evolución de la hipertensión tanto sistólica como diastólica. Los efectos neurológicos a largo plazo puede afectar tanto a la retina como al sistema nervioso central. La presencia de cefaleas occipitales, mareos, inestabilidad, vértigo, tinnitus o síncope son síntomas habituales de la HTA. Pero sin lugar a dudas las manifestaciones más graves se deben a la oclusión vascular cerebral, bien sean hemorrágicas o isquémicas. El infarto cerebral generalmente es secundario a la arteriosclerosis que suelen desarrollar los hipertensos, mientras que la hemorragia cerebral es secundaria a la elevación de la presión arterial y a la aparición de microaneurismas vasculares<sup>96</sup>.

## 8.- Hiperlipemia

La correlación entre hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y la incidencia de ECV es evidente a partir de los estudios epidemiológicos<sup>97, 98</sup> experimentales y clínicos (ejemplo el estudio de Framingham). El valor predictivo del colesterol total va disminuyendo con la edad; actualmente se recomienda la cifra de 200 mg/dl como límite superior de la normalidad, ya que existe una correlación positiva entre las concentraciones de colesterol total en varones jóvenes y la incidencia de CI prematura<sup>67</sup>. En el estudio de Framingham, en los varones de 40 años, los niveles de colesterol se asociaban con el desarrollo de CI. Según aumenta el nivel de colesterol total (CT) y de colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) también incrementa, de forma exponencial, el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que esta relación es a la inversa con el colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). Actualmente se sabe que el LDL-colesterol y el HDL-colesterol son factores de riesgo cardiovasculares independientes. Diferentes autores aconsejan la utilización de los índices aterogénicos (CT/HDL-colesterol y LDL-colesterol/HDL-colesterol) como mejor predictor del riesgo coronario<sup>99</sup>. El aumento del colesterol se asocia fundamentalmente a una elevación de las LDL y el de triglicéridos a un incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y descenso del HDL-colesterol.

Algunas enfermedades que cursan con una alteración de los lípidos se acompañan de una incidencia elevada de aterosclerosis, como sucede en la hipercolesterolemia familiar. En diferentes estudios epidemiológicos se ha observado una correlación positiva entre la ingesta de colesterol en la dieta, los niveles de colesterol sérico y la prevalencia de ECV. Así, en un metaanálisis realizado sobre 45 estudios prospectivos en 450.000 pacientes no se halló ninguna relación entre los niveles de colesterol y la incidencia de ACV<sup>100</sup>. Sin embargo otros estudios, como el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)<sup>101</sup>, demostraron una reducción de la mortalidad total en un 30 % de aquellos pacientes que presentaban cifras elevadas de colesterol junto con un primer episodio de infarto agudo de miocardio y que fueron tratados con simvastatina (fármaco hipolipemiante). El estudio CARE<sup>102</sup> (Cholesterol and Recurrent Event Trial) demostró también una reducción de la mortalidad por ACV, en un 31 %, en aquellos pacientes que presentaron niveles elevados de colesterol y que fueron tratados con pravastatina. El estudio LIPID<sup>103</sup> (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), realizado sobre una población de más de 9.000 pacientes con niveles

elevados de colesterol demostró, tras tratamiento con pravastatina, una reducción de la mortalidad global de un 22 %, un 24 % de reducción de eventos coronarios y una disminución del 19 % de ACV.

El *National Cholesterol Education Program (NCEP)* clasifica el riesgo cardiovascular como límite alto con valores de CT comprendidos entre 200 y 239 mg/dL, y elevado si superan los 240 mg/dL, como límite alto si el LDL-colesterol está entre 130 y 159 mg/dL y elevado si es > de 160 mg/dL<sup>104</sup>.

Se ha establecido una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de diversas apolipoproteínas y el riesgo cardiovascular. Así, la presencia de niveles elevados de la apolipoproteína B, principal componente proteico de la partícula de LDL, se relaciona con un incremento de la cardiopatía isquémica, mientras que la apolipoproteína A-I, proteína cuya mayor concentración se localiza en las HDL, tendría efectos protectores<sup>105</sup>.

## 9.- Diabetes

La diabetes es una enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglucemia, motivada por la falta de secreción de insulina, falta de acción de insulina o una combinación de ambos mecanismos. Los criterios para el diagnóstico de la diabetes, según el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>106, 107</sup> quedan reflejados en la *Tabla 13*.

Existen dos tipos fundamentales de diabetes:

- Tipo 1: se caracteriza por una necesidad absoluta de insulina para su tratamiento. Suele tener un origen autoinmune.
- Tipo 2: no implica necesariamente el tratamiento con insulina, aunque con el paso del tiempo muchos de estos diabéticos pueden necesitar la insulina en su tratamiento debido a la deficiencia de ésta. Suele aparecer en personas mayores de 40 años.

La prevalencia de la diabetes en España se encuentra entre el 4 y el 5 % de la población total<sup>71</sup>. En Europa occidental la diabetes tipo 1 representa entre el 10 y el 20 % del total de los diabéticos<sup>92</sup>.

*Tabla 13. Criterios bioquímicos de diagnóstico de diabetes (ADA).*

<u>Normalidad</u>	Glucemia basal inferior a 110 mg/dL, y < de 140 mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa.
<u>Intolerancia a la glucosa</u>	Glucemia basal entre 110-125 mg/dL o entre 140-199 mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa.
<u>Diabetes mellitus</u>	Glucemia basal igual o superior a 126 mg/dL o igual o superior a 200 mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa.

La incidencia de ECV se halla elevada en los diabéticos entre 3 y 4 veces. La hiperglucemia contribuye de forma independiente al riesgo y sus efectos se suman a los de los otros FRCV, por lo que a pesar de un buen control glucémico, la diabetes es, por si misma, un FRCV no modificable. La aterosclerosis explica el 80 % de la mortalidad global en los pacientes con diabetes. Así, las mujeres con diabetes triplican la incidencia de CI e igualan el riesgo al de los varones no diabéticos. Además, las personas con diabetes están más predispuestas a tener HTA e hiperlipemia. Entre las complicaciones más frecuentes de la diabetes están las microangiopatías y las macroangiopatías, sobre todo entre el grupo de los diabéticos tipo 2, atribuyéndoles el 66 % de las muertes en estos pacientes. La microangiopatía se debe a la acción directa de una hiperglucemia crónica, estando en relación con niveles de hemoglobina glicada > de 8 %. Las lesiones microangiopáticas típicas son la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía. Entre las macroangiopatías se encuentran la afectación de las arterias coronarias, periféricas (sobre todo en miembros inferiores) y cerebrales, dando como principales manifestaciones clínicas la cardiopatía isquémica, la arteriosclerosis obliterante y los ACV. Las lesiones macroangiopáticas son similares a las que se producen en las personas no diabéticas, pero a diferencia de ellos evolucionan de forma más rápida, agresiva, extensa y precoz.

Estudios postmortem realizados sobre pacientes diabéticos demostraron que los infartos isquémicos cerebrales eran el resultado de infartos lacunares por oclusión de las pequeñas arterias perforantes, y que el principal origen de los infartos tromboembólicos era la afectación de la arteria carótida interna<sup>92</sup>.

Otros estudios de cohortes<sup>108</sup> han demostrado que el riesgo relativo para la aparición de un accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos es de 1,5 a 3. En el estudio de Framingham la incidencia de infarto aterotrombótico fue superior entre los pacientes diabéticos, tanto hombres como mujeres, comparado con el resto de pacientes. El estudio UK Prospective Diabetes Study (UK PDS) demostró que el control estricto de la glucemia y la tensión arterial en pacientes diabéticos podía disminuir las complicaciones microvasculares, incluso el ACV y la muerte<sup>109</sup>.

## 10.- Obesidad

La obesidad es cada vez más frecuente en los países desarrollados<sup>110</sup>, sobre todo a medida que lo hace la edad. La prevalencia se sitúa entre el 10 y el 50 % según los criterios que se empleen<sup>111</sup>. Aunque las necesidades de energía se reducen con la edad, la mayor parte de las personas son sedentarias y tienden a incrementar la ingesta calórica. La obesidad se define mediante el índice de masa corporal (IMC) [peso (kilogramos)/ talla (metros)<sup>2</sup>] en vez del peso por sí solo, ya que el IMC define mejor la masa adiposa corporal total<sup>112</sup>. Se considera sobrepeso si el IMC está en valores comprendidos entre  $\geq 27$  y  $< 30$ , y obesidad si es mayor o igual de 30<sup>113</sup>. En España, si se toma como criterio de obesidad el IMC, la prevalencia se sitúa entorno al 33 % de la población comprendida entre los 25 y 60 años, y si incluimos el grupo de sobrepeso estas cifras se elevan hasta el 53 %<sup>71</sup>.

Según el Bogalusa Heart Study<sup>114</sup> estamos asistiendo a un aumento en la tendencia a presentar obesidad que se inicia ya en la infancia. En general, el peso está inversamente relacionado con los ingresos familiares y con el nivel de estudios.

Está demostrada la asociación entre obesidad y ECV, especialmente antes de los 50 años de edad, aunque se duda que el exceso de peso constituya un factor de riesgo independiente. Probablemente, este aumento del riesgo se explique a través de otros factores asociados, como la HTA, diabetes e hipercolesterolemia. La obesidad puede tener una influencia importante en la elevación de los niveles de colesterol (aumenta el LDL-colesterol y disminuye el HDL-colesterol) y triglicéridos asociados a la edad, ya que el incremento de

peso, colesterol y triglicéridos ocurren simultáneamente. También se ha demostrado que aumentan los niveles de apolipoproteína B<sup>115</sup>. La obesidad abdominal, también llamada central, visceral o androide, que se asocia a resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, favorece el incremento en la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol por parte del hígado, lo que conlleva a hiperlipemia, HTA e hiperglucemia, constituyendo el llamado síndrome X o síndrome plurimetabólico<sup>67</sup>. El estado de resistencia a la insulina se produce a nivel hepático debido a la disminución en la sensibilidad de este órgano a la insulina, en parte debido al incremento en el flujo portal de ácidos grasos libres, y a la menor captación de insulina. También se sabe que la dislipemia de la obesidad obedece a un incremento en las concentraciones de cortisol circulante.

Hay que tener presente también el patrón de distribución de la grasa corporal, de tal manera que una relación cintura-cadera superior a 0,8 en mujeres y superior a 0,9 en varones se asocia a un aumento del riesgo coronario<sup>116, 117</sup>. Un buen control de peso corporal mejora por lo tanto el perfil de riesgo cardiovascular.

## **11.- Sedentarismo**

Se considera que una vida sedentaria es un FRCV independiente. El porcentaje de población que tiene un estilo de vida sedentaria aumenta espectacularmente, sobre todo en los países desarrollados<sup>70</sup>. Los estudios son contradictorios, ya que el sedentarismo se asocia a obesidad, dislipemia y tabaquismo, lo que impide conocer la contribución de cada uno de ellos al riesgo cardiovascular. El Estudio de Framingham demostró que las personas con una vida más activa eran menos propensas a sufrir una muerte súbita. No se conoce exactamente el mecanismo por el que el ejercicio moderado y continuado reduce la incidencia de cardiopatía isquémica. Sí se sabe que aumenta el gasto calórico, mejorando la hiperlipidemia, y tiene un efecto protector al aumentar el HDL-colesterol<sup>67</sup>. El entrenamiento físico mejora la tolerancia al ejercicio de los pacientes con cardiopatía isquémica. Existen otros estudios<sup>118, 119</sup>, en los que se demostró que la práctica de ejercicio físico regular, de forma recreativa, de al menos 2 horas a la semana reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con los sujetos que llevaban una vida sedentaria.

## **12.- Predisposición familiar**

La ECV, y sobre todo la arteriosclerosis prematura, se presenta con mayor frecuencia en ciertas familias. La historia familiar previa de eventos cardiovasculares constituye uno de los mejores indicadores de enfermedad cardiovascular en la siguiente generación. A veces hay familias que presentan una elevada incidencia de enfermedad vascular prematura sin que se identifiquen los factores de riesgo. Los factores genéticos y familiares pueden actuar a través de otros factores de riesgo como hiperlipemia familiar, diabetes, incidencia familiar de HTA, etc. No obstante, es posible que exista una predisposición hereditaria independiente de estos factores<sup>67</sup>. En el estudio de Framingham se demostró que el riesgo relativo de padecer un infarto de miocardio era mayor si existían antecedentes de enfermedad cardíaca en uno de los padres<sup>120</sup>.

## **13.- Patrón de conducta**

Durante los últimos 10 años se ha especulado sobre la posibilidad de que los enfermos coronarios presenten ciertos rasgos de conducta particulares. Según algunos estudios, el estrés físico y emocional y la ansiedad se asocian a un aumento de la incidencia de cardiopatía. Friedman y Roseman denominaron patrón tipo A al de los individuos con mayores grados de hostilidad, agresividad, competitividad y sentido de urgencia del tiempo, y le atribuyeron la naturaleza de factor de riesgo coronario a esta forma de conducta. Sin embargo el estrés es muy difícil de valorar o medir, por lo que los resultados de los distintos estudios al respecto son contradictorios y no han podido demostrar la asociación entre personalidad, estrés y eventos cardiovasculares<sup>70</sup>.

## **14.- Hipertrofia ventricular izquierda**

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la respuesta del corazón a la sobrecarga crónica de presión, de volumen o de ambos tipos. Su prevalencia e incidencia aumentan a medida que aumentan las cifras de presión arterial. Desde hace más de un cuarto de siglo, los estudios epidemiológicos han involucrado a la HVI como factor de riesgo para la aparición de la enfermedad cardiovascular, como el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte súbita. Los primeros estudios en los que se determinaron los riesgos asociados a la HVI se basan en la detección de ésta en el electrocardiograma (ECG). En la actualidad, la ecocardiografía proporciona un método no invasivo y validado mediante

estudios de autopsia para cuantificar la masa ventricular izquierda. El empleo de la ecocardiografía en estudios epidemiológicos ha facilitado una mejor apreciación del papel que desempeña la HVI como precursor de la arteriopatía coronaria. Su asociación con un mayor riesgo se ha descrito en estudios basados en hospitales y en consultas así como en estudios de población.

La regresión de la HVI tras tratamiento farmacológico puede reducir el riesgo de la enfermedad cardiovascular que se asocia a este trastorno. Un informe del estudio Framingham Heart Study señaló que los individuos que presentaban signos de regresión de la HVI en el ECG tenían un riesgo inferior de episodios cardiovasculares en comparación con los individuos que no presentaban tales signos.

### **15.- Otros factores de riesgo no lipídicos**

Además de los FRCV clásicos ya mencionados, se han descrito otros cuya asociación con la ECV no se ha confirmado o es todavía motivo de discusión. Estos factores de riesgo son el incremento en los niveles plasmáticos de leucocitos, la elevación de la lipoproteína(a) [Lp(a)], la hiperuricemia, la microalbuminuria y/o proteinuria, alteraciones en la fibrinogénesis y trombolisis, la elevación de la homocisteína, el consumo de azúcar refinado, alcohol y café.

El aumento en los niveles plasmáticos de leucocitos se ha asociado de igual manera con el daño vascular y la isquemia, probablemente a través de un mecanismo de inflamación crónica<sup>121</sup>, o bien porque se asocia con un incremento en la producción de enzimas proteolíticas, radicales libres y citoquinas, capaces de alterar la función de las células del endotelio vascular y hacerlas más rígidas<sup>122</sup>.

La Lp(a), cuya estructura es similar a la LDL, se asoció por primera vez con un aumento de enfermedad coronaria en un estudio realizado por Berg et al<sup>123</sup>. Aunque el mecanismo por el cual ejerce su efecto aterogénico continúa siendo desconocido, numerosos estudios han demostrado que la concentración plasmática de la Lp(a) puede considerarse como un factor de riesgo independiente. El estudio de Framingham ha demostrado que el incremento en la concentración de Lp(a) constituye un factor de riesgo de presentar ECV de forma prematura (< 55 años) en varones, con una magnitud equiparable a la atribuida a los varones que presentan unos niveles de CT superior a 240 mg/dl o a las concentraciones de

HDL-colesterol inferior a 35 mg/dl<sup>124</sup>. En el caso de las mujeres se ha comprobado un efecto similar, y además una asociación independiente con la enfermedad cerebrovascular<sup>125</sup>.

Existen ciertas infecciones, como la producida por *Chlamydia pneumoniae*, *herpesvirus*, *citomegalovirus* y *Helicobacter pylori* que se han asociado con infarto de miocardio<sup>71</sup>. También se ha relacionado la proteína C reactiva con el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.

## **D.- Lípidos plasmáticos, estructura lipoprotéica y apolipoproteínas**

### **1.- Lípidos plasmáticos**

Los componentes lipídicos del plasma son el colesterol (30% en forma libre y 70% esterificado), los triglicéridos, los fosfolípidos y los ácidos grasos libres. A excepción de estos últimos, que circulan unidos a la albúmina, el transporte por la sangre de los otros tres componentes, insolubles en agua, se lleva a cabo a través de las lipoproteínas, agregados macromoleculares de lípidos y proteínas específicas.

#### **1.1.- Colesterol**

El colesterol es un importante componente de las lipoproteínas y las membranas plasmáticas, regulando su fluidez y estabilidad. Asimismo, es precursor de los ácidos biliares, la vitamina D y las hormonas esteroideas.

En cuanto a su estructura, el colesterol posee un núcleo esteroideo formado por un anillo (ciclopenteno-perhidro-fenantreno) y un grupo hidroxilo. La mayor parte del colesterol sintetizado "de novo" se origina en el hígado y en la porción distal del intestino delgado, aunque todos los tejidos poseen la capacidad de sintetizar colesterol pero en menor cantidad.

La síntesis de colesterol está regulada por la enzima hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMGCoA reductasa), sujeta a un mecanismo de biofeedback negativo por parte del mismo colesterol.

La mayor parte del colesterol plasmático se encuentra en forma esterificada, siendo los ésteres que predominan el linoleato y el oleato de colesterol. Ambos se forman en el plasma por acción de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) y en menor proporción por la acción de la enzima acil-colesterol aciltransferasa (ACAT) en el intestino delgado y en el hígado.

## 1.2.- Triglicéridos

Los triglicéridos constituyen una fuente importante de energía de la dieta. Representan el 95% de los lípidos del tejido adiposo y son la fuente de energía durante los periodos de ayuno. Estructuralmente son ésteres de ácidos grasos con glicerol y generalmente contienen una mezcla de tres ácidos grasos diferentes.

Los triglicéridos procedentes de la dieta se absorben básicamente en forma de quilomicrones, que atraviesan los linfáticos intestinales y penetran en el sistema circulatorio a través del conducto torácico. Normalmente se absorbe el 90% de los triglicéridos, lo que equivale a decir que penetran en la circulación entre 70 y 150 gramos de triglicéridos exógenos al día. En el intestino delgado también se producen triglicéridos a partir de ácidos grasos de origen endógeno, pero la fuente principal de los mismos es el hígado, eliminándose en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Los triglicéridos tienen una vida media corta en el plasma, siendo captados por varios órganos, sobre todo el tejido adiposo. Tras la ingestión de una comida grasa, los niveles de triglicéridos de los quilomicrones se aclaran en un plazo de doce horas, por lo que la determinación de los niveles plasmáticos en ayuno refleja la cantidad de triglicéridos endógenos presentes en la circulación.

## 1.3.- Fosfolípidos

Los fosfolípidos están formados por un glicerol al que se encuentran unidos dos ácidos grasos y una molécula de fosfato. Los dos fosfolípidos principales que se detectan en el plasma son la fosfatidilcolina (lecitina) y la esfingomielina. La síntesis de éstos tiene lugar fundamentalmente en el hígado. Son parte integral de todas las membranas celulares y constituyentes de las lipoproteínas, desempeñando en éstas un papel clave para el mantenimiento de los lípidos no polares, como los triglicéridos y los ésteres de colesterol, en una fase insoluble. Esta propiedad refleja la naturaleza anfipática de las moléculas de fosfolípidos, siendo capaz su cadena no polar de interactuar con un entorno lipídico, mientras que su cabeza, con grupos polares, puede interactuar con un ambiente acuoso.

## 1.4.- Ácidos grasos libres

Los ácidos grasos se transportan desde la zona de almacenamiento en el tejido adiposo a otras zonas de utilización en el hígado y en el músculo en forma de ácidos grasos libres. La

enzima limitante de la movilización es una lipasa hormonosensible, siendo promovida su actividad por hormonas como la noradrenalina y los glucocorticoides.

Los ácidos grasos se clasifican de acuerdo con el tamaño de sus cadenas, la cantidad de dobles enlaces que presente y la posición de éstos.

Los ácidos grasos naturales, por lo general, contienen un número par de átomos de carbono. Los de cadena corta tienen de 2 a 4 átomos de carbono, mientras que los de cadena larga tienen doce o más. Los restantes se denominan ácidos grasos de cadena intermedia.

Los ácidos grasos sin dobles enlaces se denominan saturados, entre los que destacan el palmítico, esteárico, mirístico y laúrico. Los que poseen un doble enlace se denominan monoinsaturados (ej: oleico y palmitoleico), y los que poseen dos o más dobles enlaces se denominan poliinsaturados (ej: linoleico, linolénico y araquidónico).

Así mismo, los insaturados se pueden clasificar en función de la posición del doble enlace en relación con el grupo metilo terminal, denominado carbono omega. Los omega-3, que generalmente se encuentran en el aceite de pescado, tienen tres átomos de carbono entre el extremo omega y el primer doble enlace.

La configuración *cis* de un doble enlace implica que los átomos de hidrógeno de los dos carbonos unidos por ese doble enlace están del mismo lado, siendo esta la configuración de la mayoría de los ácidos grasos naturales. En la configuración *trans*, los átomos de hidrógeno están en lados opuestos.

## **2.- Estructura lipoproteica**

Las lipoproteínas son un conjunto de partículas cuyo tamaño varía de 80 a 1500 ángstrom (Å), y cuya función es transportar el colesterol, triglicéridos y otros componentes lipídicos que por razones de solubilidad no pueden ir disueltos en el plasma.

Su estructura consiste en un núcleo central de lípidos no polares compuesto por ésteres del colesterol y triglicéridos, rodeado de fosfolípidos. En la cubierta presenta una serie de cadenas polipeptídicas llamadas apolipoproteínas o apoproteínas (*Figura 4*). La distinta proporción de lípidos y proteínas confiere a la lipoproteína unas propiedades de densidad características; a medida que aumenta el contenido en proteínas respecto al contenido en lípidos se observa un aumento de densidad de las partículas, característica ésta que constituye el principal criterio de clasificación de las lipoproteínas en diferentes familias.

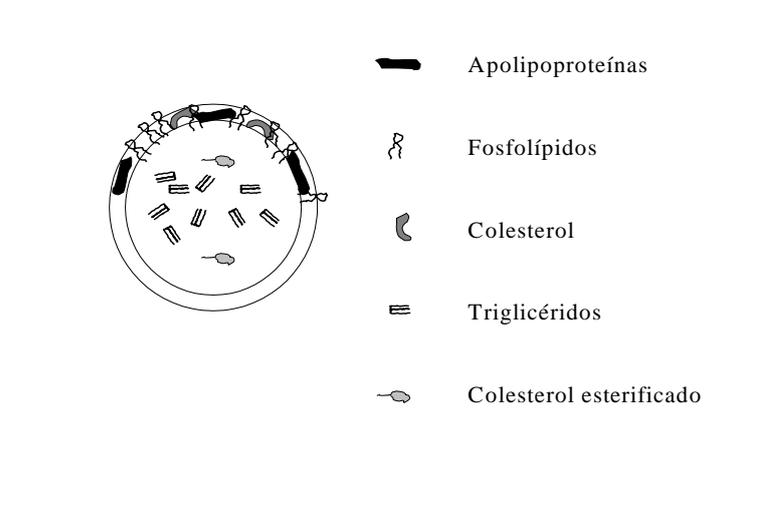


Figura 4. Modelo estructural de las lipoproteínas

Las principales lipoproteínas son:

- ⇒ Quilomicrones: densidad < 0.95 g/mL.
- ⇒ Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): densidad = 0.95-1.006 g/mL.
- ⇒ Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): densidad = 1.006-1.019 g/mL.
- ⇒ Lipoproteínas de baja densidad (LDL): densidad = 1.019-1.063 g/mL.
- ⇒ Lipoproteínas de alta densidad (HDL): densidad = 1.063-1.210 g/mL.
- ⇒ Lp(a):  $d = 1.050-1.090$  g/mL.

Esta última lipoproteína es una glucoproteína [apoproteína (a)] con uniones covalentes por un puente disulfuro con la apoproteína B-100 de las LDL. Tiene una estructura similar al plasminógeno, por lo que podría tener un efecto inhibitorio sobre la fibrinólisis endotelial, dando lugar a una situación procoagulante. Los altos niveles sanguíneos de Lp(a) se han asociado a un mayor riesgo de enfermedad coronaria<sup>126</sup>.

A menudo las lipoproteínas son secretadas de una forma, para después ser transformadas en otras de un subtipo o de una clase diferente. Este proceso dinámico se desarrolla a medida que las lipoproteínas interactúan con enzimas circulantes o unidas al endotelio y con otras lipoproteínas. Por ello, casi todas las apoproteínas pueden cambiar sus asociaciones lipoproteicas durante su estancia en el torrente circulatorio.

### 3.- Apolipoproteínas

Son los componentes protéicos de las lipoproteínas. Están dotadas de importantes propiedades estructurales y funcionales, con zonas polares y no polares, que les confieren actividad anfipática y permiten que los lípidos sean hidrosolubles.

Las apolipoproteínas (o apoproteínas) también actúan como ligandos, lo que les permite unirse a determinados receptores de la superficie celular. Las alteraciones de las propiedades de unión de las apoproteínas o de sus receptores originan las dislipemias.

Se han aislado 12 tipos que se denominan por las letras A, B, C, etc. Las funciones que desempeñan son las siguientes:

- 1) Fijación de lípidos y mantenimiento de la estructura lipoproteica capaz de transportar ésteres de colesterol y triglicéridos (TG).
- 2) Activación e inhibición de enzimas que regulan el metabolismo lipoproteico.
- 3) Mediación de la interacción de ciertas lipoproteínas con receptores específicos de la superficie celular<sup>127</sup>.

Se sintetizan como propéptidos, generando así posibles sitios de mutaciones puntuales. Estas mutaciones pueden alterar el metabolismo de las lipoproteínas, dando origen a una predisposición a las dislipemias y a la enfermedad vascular.

A continuación se comentan las principales características de las distintas apolipoproteínas:

#### 3.1.- Apolipoproteína A-I, A-II y A-IV

La apolipoproteína A-I se sintetiza en el hígado y en el intestino, siendo el principal componente estructural de las HDL. Su peso molecular es de 28.300 daltons (Da), estando compuesta por 243 aminoácidos.

Entre sus funciones se encuentra la activación de la LCAT, ser ligando de reconocimiento de la HDL por parte del receptor específico de membrana, formar parte del complejo de transferencia de los ésteres del colesterol, y participar activamente en el transporte reverso del colesterol. Existe una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de apoproteína A-I y el riesgo de arteriosclerosis, debido fundamentalmente a su intervención en el transporte reverso de colesterol. La vida media plasmática es de 4 a 5 días y su concentración plasmática normal oscila entre 100 y 150 mg/dL<sup>128</sup>.

Dentro de la apolipoproteína A se han descrito la apolipoproteína A-II y A-IV. La apolipoproteína A-I se trata de una molécula de 17.000 Da, que en los seres humanos está formada por dos cadenas polipeptídicas idénticas unidas por un puente disulfuro. Es la segunda proteína más abundante en las HDL, constituyendo el 20% de las mismas. Su síntesis es fundamentalmente hepática.

Entre sus funciones, además del papel estructural en las HDL, se encuentra la inhibición de la actividad de la enzima LCAT, al parecer por desplazamiento de la apo A-I de las HDL, y la activación de la lipasa hepática. Puede formar homodímeros A-II/A-II y heterodímeros A-II/E. Su concentración plasmática aproximada es de 40 mg/dL, y su vida media discretamente superior a la de la apo A-I.

La apolipoproteína A-IV es sintetizada fundamentalmente en el intestino. Se halla en su mayor parte libre en el plasma. Su peso molecular es de 45.000 Da. Parece que desempeña un papel importante en la absorción de la grasa de la dieta y también se ha involucrado en la activación de la LCAT y la LPL, la modulación de la transferencia de ésteres de colesterol entre HDL y LDL y en el control de la saciedad. Su concentración plasmática es de 14-37 mg/dL.

### 3.2.- Apolipoproteína B

La apo B es la única proteína de las LDL y una de las proteínas más abundantes en quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Es la principal proteína implicada en el transporte de colesterol. Existen 2 formas en el plasma que son la apo B-48 y apo B-100. La primera tiene un origen intestinal y representa el 48% del extremo aminoterminal de la apo B-100 que tiene un origen hepático. Niveles elevados de apo B y de LDL-colesterol se han asociado con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Los niveles normales de concentración plasmática oscilan entre 60 y 120 mg/dL. La apo B-100 es el sustrato para el receptor de la LDL y en su forma madura está compuesta por 4535 aminoácidos. Un solo gen, localizado en el cromosoma 2, da origen a ambas formas de la proteína. La mayor parte de las mutaciones descubiertas en este gen se podrían clasificar como silenciosas (sin efecto bioquímico o clínico aparente) o protectoras (aumento en la longevidad y riesgo reducido de enfermedad coronaria). Solo una de ellas parece estar asociada de manera inequívoca con un aumento del riesgo coronario. Para este tipo de dislipemias se ha propuesto el nombre de apo B-100 defectuosa familiar, y hasta el momento

sólo se han detectado 2 mutaciones; la más frecuente se denomina apo B-3500 consistente en una sustitución de glutamina CGG por arginina CAG en el aminoácido 3500. Todos los portadores de esta mutación tienen una LDL que se une con menor afinidad al receptor y está asociada con aumento del colesterol total y LDL-colesterol pero sin defecto del receptor LDL como ocurre en la hipercolesterolemia familiar. La frecuencia de esta mutación parece ser aproximadamente de 1 de cada 700 individuos en ciertas poblaciones de Estados Unidos y Europa, encontrándose en raras ocasiones en países como en España.

### 3.3.- Apolipoproteínas C-I, C-II y C-III

Se trata de una familia de péptidos de síntesis hepática que forman parte fundamentalmente de las VLDL y de los quilomicrones, y en menor cantidad de las HDL.

La apoproteína C-I presenta un peso molecular de 6.630 Da. Su función principal es la de cofactor para la activación de la LCAT. Puede ser la responsable del mantenimiento de la actividad de esta enzima en pacientes con déficit genético de apo A-I. La síntesis de la apo C-I ocurre principalmente en el hígado, y en menor medida en el intestino. Su concentración plasmática es de 7-8 mg/dL.

La apoproteína C-II es ligeramente de mayor tamaño que la apo C-I (8.840 Da). Actúa como cofactor indispensable de la LPL. Comprende el 10% y el 1% del contenido proteico de las VLDL y HDL respectivamente. Su síntesis es hepática e intestinal. Es una apoproteína altamente transferible. Sus valores plasmáticos oscilan alrededor de 4-5 mg/dl.

La apoproteína C-III es una glicoproteína de 79 aminoácidos y 8.760 Da de peso molecular, que es sintetizada fundamentalmente en el hígado y en menor grado en el intestino. Constituye aproximadamente el 50% de las proteínas de las VLDL y el 2% de las HDL. Su concentración plasmática es de 12-14 mg/dL. El gen que la codifica está situado en el cromosoma 11, en íntima relación con los genes que codifican la apo A-I y la apo A-IV<sup>129</sup>.

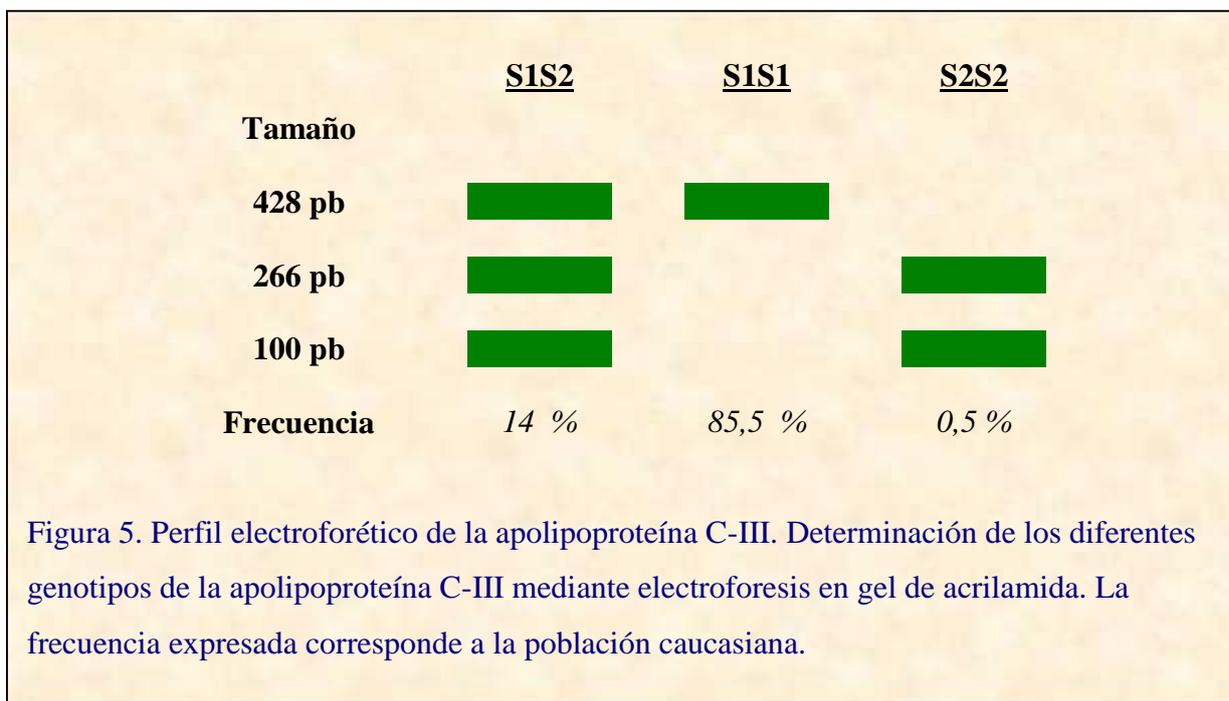
La apo C-III es sintetizada primariamente como un propéptido de 99 aminoácidos, perdiendo finalmente un péptido señal de 20 aminoácidos para dar lugar a la apo C-III madura. El sitio de unión del residuo glucídico es el aminoácido 74 (treonina). Este residuo está compuesto por una molécula de galactosa, una molécula de N-acetil galactosamina y 0, 1 ó 2 moléculas de ácido siálico. El número de moléculas de ácido siálico da nombre a las tres isoformas existentes de apo C-III: apo C-III<sub>0</sub>, apo C-III<sub>1</sub> y apo C-III<sub>2</sub>.

La apo C-III<sub>1</sub> es la isoforma más abundante en el ser humano (59%), estando la molécula de ácido siálico unida a la posición C-3 de la galactosa. La apo C-III<sub>2</sub> (27%) añade a la estructura de la apo C-III<sub>1</sub> una nueva molécula de ácido siálico en la posición C-6 de la N-acetil galactosamina. La apo C-III<sub>0</sub>, que sólo constituye un 14% del total de las formas de apo C-III, mediante estudios realizados con espectrofotometría de masa, parece que, además de carecer de la molécula de ácido siálico, tampoco posee las moléculas de galactosa ni de N-acetil galactosamina.

La apo C-III juega un papel fundamental en el metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos. Por un lado, inhibe la actividad de la LPL y la lipasa hepática, y por otro inhibe la captación mediada por apo E de los quilomicrones y VLDL por los hepatocitos<sup>130</sup>. Por ambos motivos, se tiende a prolongar el tiempo de estancia y la concentración de las VLDL en plasma. Por el contrario, la ausencia de apo C-III se asocia a concentraciones muy reducidas de VLDL circulantes<sup>130</sup>.

Un polimorfismo en la zona 3' del gen de la apo C-III da origen a 2 alelos, S1 y S2, que se reconocen por medio del enzima de restricción SstI o SacI<sup>131, 132</sup>. La posesión del alelo S2 del gen de la apo C-III se asocia a dislipemia (sobre todo hipertrigliceridemia y descenso en los niveles de HDL-colesterol) y al desarrollo de cardiopatía isquémica, sobre todo en diabéticos<sup>133</sup>.

La determinación del fenotipo de la apo C-III se basa en la diferente carga eléctrica de las isoformas. Actualmente el método de elección es determinar el genotipo mediante la amplificación de un fragmento del gen de la apo C-III, cortarlo gracias a un enzima de restricción específico y separarlo por medio de electroforesis en un gel de poliacrilamida o agarosa. El perfil electroforético queda como se representa en la *Figura 5*.



Kinnunem et al<sup>134</sup> demostraron como la apo C-III es capaz de inhibir de forma lineal "in vitro" la lipasa hepática. La producción de apo C-III está modulada por diversos factores, como son la dieta, los fibratos, las hormonas tiroideas, la vitamina A y la insulina. La dieta parece ejercer un papel clave en esta modulación. Ahn et al<sup>135</sup>, en un estudio realizado en hamsters, observaron un aumento en las concentraciones de ARN mensajero (ARNm) de apo C-III tras el consumo de una dieta rica en grasa saturada (SAFA) en comparación con otra rica en grasa poliinsaturada (PUFA). Esta última dieta se asoció a una disminución en las cifras de HDL-C, triglicéridos, ácidos grasos libres, ARNm hepático de apo A-II y apo C-III, y a un aumento del ARNm intestinal de apo C-II en comparación con la dieta rica en SAFA. Estos autores proponen que el aumento de ácidos grasos libres que ocurre tras la dieta rica en grasa saturada podría ejercer un efecto directo sobre la regulación transcripcional de la apo C-II y apo C-III.

La vitamina A regula positivamente la expresión del gen de la apo C-III a nivel intestinal pero no en el hígado, por lo que se especula con la existencia de un posible elemento de respuesta al ácido retinóico que aún no ha sido identificado, y que actuaría sólo a nivel intestinal.

Las distintas hormonas también juegan un papel importante en la regulación de la producción de apo C-III. En animales con diabetes tipo 1, se ha comprobado como la expresión del gen de apo C-III está incrementada en estos animales con déficit de insulina, mientras que con tratamiento insulínico, disminuye su expresión<sup>136</sup>. Fisiológicamente, la insulina produce una regulación a la baja en la expresión de la apo C-III al actuar sobre una zona de la región promotora de dicho gen.

Las hormonas tiroideas parecen intervenir también en la transcripción de la apo C-III. En hepatocitos de rata, las hormonas tiroideas actúan sobre la expresión de C-III a tres niveles: en la transcripción, en la maduración de la ARNm y en la estabilidad de dicho ARNm<sup>137</sup>. En el hipertiroidismo agudo, existe un aumento inicial de la transcripción de la apo C-III que desaparece a las 24 horas. En el hipertiroidismo crónico, se produce una disminución de la transcripción de dicha apoproteína. En cambio, en el hipotiroidismo crónico aumenta la transcripción en un 178 %, aunque no se traduce en un aumento significativo del total nuclear de ARNm. Esto se explicaría por alteraciones en la maduración del ARNm.

Diversos estudios han analizado el papel de la apo C-III en el desarrollo de cardiopatía isquémica. En un estudio realizado en pacientes con enfermedad coronaria<sup>138</sup>, la apo C-III se mostró en un análisis multivariable como el factor de riesgo predominante que lleva a las lesiones menores del 50% de estenosis a la progresión, una vez que el LDL-colesterol se redujo de forma importante con la toma de medicación.

### 3.4- Apolipoproteína E

#### 3.4.1.- Generalidades

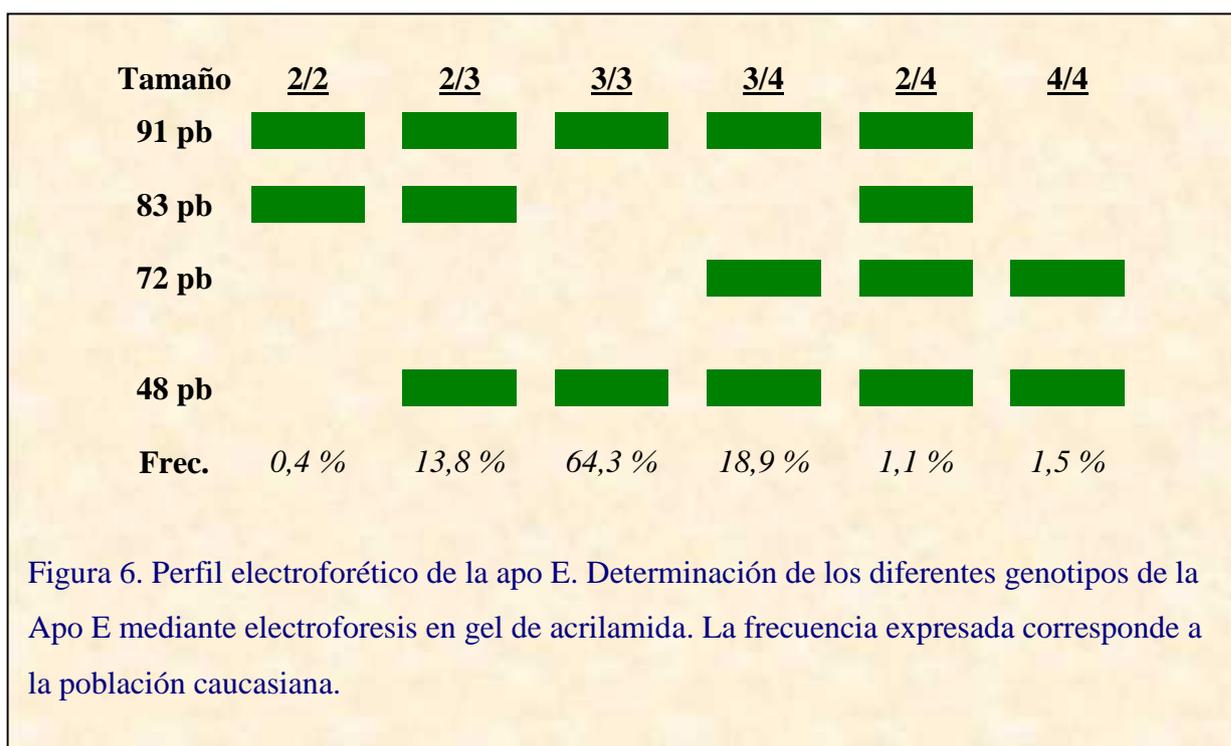
La apolipoproteína E (apo E) fue descrita por primera vez en 1973<sup>139</sup>. Es una proteína de 299 aminoácidos sintetizada fundamentalmente en el hígado, aunque alrededor del 1% es de origen intestinal<sup>140</sup>. Se trata de una apoproteína de 34.100 Da de peso molecular. En el plasma se encuentra asociada a los quilomicrones, VLDL y HDL, y sirve como ligando para el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el receptor de los remanentes (LRP)<sup>141, 142</sup>. Todos los estudios realizados hasta la fecha apoyan el concepto de que la apo E desempeña un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) para su aclaramiento en el hígado.

El locus del gen de la apo E se halla en el brazo largo del cromosoma 19. Las variaciones genéticas originan tres alelos codominantes en la población, que se denominan E2, E3 y E4. De la combinación de ellos se generan seis posibles genotipos: E2/E2, E2/E3, E3/E3, E2/E4, E3/E4 y E4/E4. Las isoformas difieren en los aminoácidos de los residuos 112 y 158. La E2 posee cisteína en ambos, la E4 arginina en ambos y la E3 cisteína en el 158 y arginina en el 112<sup>143</sup>. Muestran diferencias en su carga neta y también en cuanto a la afinidad por los receptores celulares. La apo E participa en la redistribución de colesterol dentro de los órganos o entre diferentes tejidos. Su concentración plasmática normal es de 5-6 mg/dl.

La determinación del polimorfismo de la apo E ha pasado en pocos años de tener una utilidad limitada al diagnóstico de las hiperlipoproteinemias tipo III a ser el principal factor de riesgo genético conocido para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>144, 145, 146, 147</sup>. Se ha podido comprobar también que existe una asociación entre los diferentes genotipos de la apo E y las concentraciones de lípidos plasmáticos, así como con el riesgo de cardiopatía isquémica<sup>148</sup>.

La determinación del fenotipo de la apo E está basada en la diferente carga eléctrica de las isoformas (la E4 es la más positiva y la E2 la más negativa). En la actualidad el método de elección es determinar directamente el genotipo mediante la amplificación de un fragmento del gen de la apo E, cortarlo gracias a un enzima de restricción específico y separarlo por medio de electroforesis en un gel de poliacrilamida o agarosa<sup>149</sup>. El perfil electroforético queda como se representa en la *Figura 6*<sup>150</sup>.

La prevalencia de los distintos alelos presenta variaciones según el área geográfica. Así, es conocido que la frecuencia del alelo E4 es mayor en EE.UU. y norte de Europa, y menor en Japón y en los países del sur de Europa. En España, la frecuencia de los alelos E2, E3 y E4 se sitúan aproximadamente en un 5 %, 85 % y 10 % respectivamente<sup>151, 152, 153, 154, 155</sup>.



### 3.4.2- Relación entre apo E y lípidos plasmáticos

Los diversos estudios de población que existen han demostrado como los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y apo B son mayores en los sujetos portadores del alelo E4, intermedios en aquellos portadores del alelo E3, e inferiores en los que poseen el alelo E2. Respecto a los niveles plasmáticos de triglicéridos, se ha descrito que dichos niveles son significativamente más altos en los portadores de la isoforma E2 o E4 que en los sujetos E3/E3<sup>156</sup>. También se encontró en dicho metaanálisis que los sujetos con el fenotipo E4/E3 tenían unos niveles de HDL-colesterol menores que los E3/E3<sup>156</sup>.

Esto es debido a que la isoforma E2 tiene una escasa afinidad por el receptor de las LDL, disminuyendo la captación hepática de quilomicrones y VLDL, provocando una disminución del colesterol intracelular. El hepatocito responde expresando un mayor número de receptores de las LDL, aumentando de esta manera su aclaramiento del plasma. Además, parece que la isoforma E2 disminuye la conversión de VLDL en LDL, lo cual justifica el aumento de TG y la disminución de CT. Por el contrario, la isoforma E4 se une a los receptores, pero con una mayor afinidad por las VLDL y quilomicrones, dando lugar a una mayor captación hepática de dichas lipoproteínas. Como resultado aumenta el colesterol

intracelular, disminuye la expresión de los receptores de las LDL, y se reduce el aclaramiento plasmático de las mismas.

Estudios recientes sugieren que las variaciones genéticas de la apo E son responsables del 1%<sup>75</sup> al 14%<sup>143</sup> de la variabilidad en los niveles plasmáticos de LDL-colesterol en la población general. Esta relación entre los niveles plasmáticos de LDL y el polimorfismo de la apo E está condicionada por varios factores. Así, la asociación de la isoforma E4 con niveles elevados de colesterol es mayor en mujeres que en hombres, mayor en aquellas personas menores de 55 años, mayor en poblaciones que consumen dietas ricas en grasa saturada y colesterol<sup>157</sup>, y no existe tal asociación en poblaciones como los turcos. Estos datos sugieren que los mayores niveles plasmáticos de LDL-colesterol observados en los sujetos portadores de la isoforma E4 se manifiestan principalmente en presencia de una dieta aterógena, y que la respuesta a la grasa saturada y al colesterol de la dieta puede ser diferente entre los sujetos con distinto fenotipo de apo E<sup>158, 159, 160, 161, 162</sup>. Así, el estudio realizado por Srinivasan et al<sup>163</sup> demostró que los sujetos que eran portadores del alelo E2 presentaban niveles más bajos de LDL-colesterol y mayores de HDL-colesterol que los portadores del alelo E4.

La disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III, caracterizada por la acumulación de remanentes de lipoproteínas ricas en TG, xantomas palmares y aterosclerosis prematura, se da en pacientes portadores del genotipo E2/E2. Pero sólo el 5 % de los homocigotos para el alelo E2 desarrollan la enfermedad, por lo que deben influir otra serie de factores genéticos o ambientales para que se manifieste la enfermedad.

### *3.4.3.- Asociación entre la apo E y las enfermedades cardiovasculares*

Debido a la influencia del polimorfismo genético de la apo E sobre los niveles plasmáticos de los lípidos, se pensó que tal vez pudiera jugar un importante papel determinando la susceptibilidad a la aterosclerosis<sup>164</sup>.

En estudios necrópsicos en jóvenes menores de 35 años muertos en accidentes se ha observado que aquellos con el genotipo E3/E4 tenían lesiones arterioscleróticas en aorta torácica, abdominal y coronarias más avanzadas y extensas que los E3/E3, y éstos a su vez más que los E2/E3<sup>165</sup>. Estos resultados no cambiaban cuando se ajustaba según los niveles plasmáticos de colesterol total en los sujetos. Por lo tanto, el efecto del genotipo de la apo E sobre la pared arterial no estaba mediado exclusivamente por los cambios en los niveles de colesterol.

Existen datos epidemiológicos que apoyan dicha afirmación. Así, la frecuencia del alelo E4 es elevada en los países donde existe una alta prevalencia de cardiopatía isquémica (CI)<sup>148</sup> como son EE.UU. y norte de Europa. En el *Framingham Offspring Study*, se observó que aproximadamente un 15% de la prevalencia de CI era atribuible al alelo E4<sup>76</sup>.

Además, existen numerosos estudios, la mayoría de ellos siguiendo un diseño experimental de caso-control, en los que los pacientes con CI muestran una mayor frecuencia del alelo E4 que los controles<sup>166, 167, 168, 169</sup>, al igual que en pacientes con accidentes cerebrovasculares (ACV) de origen isquémico.

También se ha estudiado la relación existente entre el genotipo de la apo E y el riesgo de ACV. Prueba de ello es el estudio realizado por Heather et al<sup>170</sup> en 71 pacientes con hemorragia intracerebral, en los que se observó que aquellos que eran portadores del alelo E2 o E4 presentaron un 28 % de recurrencia de hemorragia cerebral comparado con un 10 % de recurrencia que presentaron los pacientes portadores del alelo E3, y que la recurrencia precoz apareció en los portadores del genotipo E2/E4. Según diversos estudios existe una relación entre el alelo E4 de la apo E y los ictus de origen isquémico y la demencia multiinfarto<sup>77, 171, 172, 173</sup>. Respecto a la arteriopatía periférica parece menos clara su relación con el polimorfismo de la apo E<sup>174</sup>.

Así pues existen suficientes datos para pensar que existe una relación entre los diferentes genotipos de la apo E y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y que no sólo está mediada por las variaciones producidas en el perfil lipoproteico, por lo que debe haber otras influencias sobre factores metabólicos, hemostáticos u otros FRCV que medien dicho efecto.

#### 3.4.4.- Apo E y enfermedades neurológicas

La relación entre la apo E y la enfermedad de Alzheimer (EA) se venía postulando desde hacía ya algunos años, ya que se sabía que los pacientes con EA tenían apo E unida a las placas seniles, a los ovillos neurofibrilares y en los depósitos de amiloides. Además se sabía que la síntesis de ARN mensajero de la apo E estaba aumentada en el cerebro de los pacientes con EA. Algunos investigadores habían mostrado la posible asociación de la EA con un locus del brazo largo del cromosoma 19 (lugar donde se localiza el gen de la apo E).

Varios estudios han demostrado la asociación entre el alelo E4 y la EA, tanto en las formas familiares de inicio tardío (>65 años)<sup>144, 145, 146</sup> como en las formas esporádicas<sup>146, 147</sup>.

Saunders et al<sup>146</sup> determinaron que la frecuencia estimada del alelo E4 en la población general está alrededor del 14%, mientras que en la EA familiar de inicio tardío es del 42% y en las formas esporádicas es del 36%. La presencia de un alelo E4 se asocia con un incremento moderado del riesgo de padecer EA (*odds ratio* entre 2'2 y 4'4), mientras que el riesgo en los homocigotos es más elevado (*odds ratio* entre 5'1 y 17'9)<sup>175</sup>. Además, la edad de inicio de la EA y su supervivencia se ven influenciadas por la presencia de dicho alelo. Los sujetos homocigotos para el alelo E4 desarrollan la EA hasta quince años antes que los pacientes sin dicho alelo<sup>146</sup>. En España el 28,9% de los pacientes con EA son portadores del alelo E4 frente al 6,1 % en controles de la misma edad<sup>176</sup>.

En el estudio de Framingham, único estudio poblacional prospectivo del que se disponen datos sobre casos de demencia y el genotipo de la apo E, la probabilidad de padecer la EA en los portadores de un alelo E4 fue 3,7 veces mayor que en los no portadores, elevándose este riesgo relativo hasta 30 veces en los homocigotos. En dicho estudio, el 8,3% de los heterocigotos para el alelo E4 y el 31,2% de los homocigotos desarrollaron la EA. El 3,1 % de los heterocigotos y un 12,5 % de los homocigotos desarrollaron algún tipo de demencia, confirmando la posible asociación del alelo E4 con la demencia multiinfarto y con los accidentes cerebrovasculares<sup>171, 177</sup>. Por otra parte, algunos autores han encontrado que el alelo E2 protege del desarrollo de la EA<sup>178</sup>.

Aunque la determinación del polimorfismo genético de la apo E tiene una alta especificidad (0,81), su sensibilidad es baja (0,49), por lo que la presencia del alelo E4 no es suficiente por sí solo para el diagnóstico de EA, pero sí puede ser útil en el diagnóstico diferencial en los pacientes con deterioros cognitivos o demencias<sup>179, 180</sup>. Su determinación en pacientes asintomáticos para predecir quién puede desarrollar la EA se desaconseja por varios motivos:

- 1) Sólo uno de cada diez portadores asintomáticos del alelo E4 padecerá la EA<sup>180</sup>.
- 2) No existe tratamiento preventivo de la enfermedad, por lo que el valor predictivo de la prueba es de dudosa utilidad<sup>180, 175</sup>.
- 3) Los problemas psíquicos, familiares, sociales (laborales, seguro médico) etc. que pudiera acarrear al paciente al conocerse portador de dicho alelo<sup>175</sup>.

No obstante, y aunque todavía se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el que los portadores del alelo E4 tienen un mayor riesgo de padecer EA, se ha sugerido que la apo E

podría modular la formación de fibrillas semejantes a la  $\beta$  amiloide, y que la apo E4 en concreto podría promover su formación<sup>181</sup>.

Respecto a la relación existente entre la apo E y la EP hay estudios que demuestran que los enfermos de Parkinson portadores del alelo E4 presentan un incremento del número de cuerpos de Lewy y placas  $\beta$  amiloide<sup>182</sup>. Mattila et al<sup>183</sup> en su estudio realizado sobre pacientes finlandeses con EP con y sin coexistencia de EA, comprobaron que la frecuencia del alelo E4 estaba aumentada sólo cuando la EP coexistía con la EA, de tal manera que la frecuencia del alelo E4 fue del 29,4 % cuando la EP coexistía con la EA, y sólo del 13,6 % si no coexistía con la EA, cifras estas últimas similares a las del grupo control, que fueron del 14,4 %.

Las distintas frecuencias de los polimorfismos genéticos de la apo E fueron determinados en un estudio realizado por Arai et al<sup>184</sup> sobre enfermos con distintos desórdenes o trastornos del movimiento. La frecuencia del alelo E4 en aquellos pacientes que padecían la EA fue del 33,5 %, en los que padecían la enfermedad por depósitos de cuerpos de Lewy difusos fue del 40,6 %, y en aquellos que sufrían la EP junto con demencia del 29,4 %, cifras significativamente superiores a las del grupo control, donde la frecuencia fue del 11,7 %. Helisalmi et al<sup>185</sup> también determinaron la frecuencia de los diferentes alelos de la apo E en distintas entidades neurodegenerativas, de tal manera que la frecuencia del alelo E4 en el grupo de pacientes con EA fue del 44 %, en el grupo de EP del 10 %, en el grupo de EP con demencia del 38 %, en el grupo con demencia vascular del 35 % y en el grupo control del 17 %.

Según otros autores, el polimorfismo de la apo E no influye en el desarrollo de la EP. Whitehead et al<sup>186</sup> realizaron un estudio de caso-control en el que estudiaron a 215 pacientes con EP y 212 pacientes controles. Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto que la frecuencia del genotipo 3/4 del polimorfismo genético de la apo E fue prácticamente similar en el grupo control (13,3 %) que en el grupo de pacientes con EP (14,6 %), y que por lo tanto excluyen cualquier papel de la apo E en el desarrollo de la EP.

Oliveri et al<sup>187</sup> determinaron los diferentes polimorfismos de la apo E en una población de pacientes con EP y otra que sirvió de grupo control, observando que no había diferencias significativas entre ambas poblaciones, y que las frecuencias alélicas eran prácticamente iguales (8,3 % de E4 en EP y 6,7 % en el grupo control). Ibarreta et al<sup>188</sup>, en un estudio realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid, llegaron también a la misma conclusión al

comprobar que la frecuencia alélica del alelo E4 era similar en la EP y en la población general. En la población de Chamorro (Isla de Guam) se han llevado a cabo estudios para valorar la influencia de distintos polimorfismos genéticos sobre pacientes con EA y EP. Chen et al<sup>189</sup> afirman en su estudio que la apo E no ejerce ninguna influencia en el desarrollo de la EA ni en la EP, con o sin demencia, sobre pacientes de esta población. También Egensperger et al<sup>190</sup> y Koller et al<sup>33</sup> avalan esta teoría al afirmar que el alelo E4 de la apo E no es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones tipo Alzheimer en la EP. Sin embargo en otro estudio<sup>191</sup>, realizado sobre pacientes con EA y EP con y sin demencia, las conclusiones a las que llegaron fueron distintas, pues observaron que había un aumento del riesgo de EA en hermanos de pacientes con EP demenciados, en comparación con hermanos de sujetos normales, lo que apoya la teoría de la posible conexión familiar de la EA y la EP con demencia. También Inzelberg et al<sup>192</sup> apoyan esta teoría y afirman en su estudio que el alelo E4 de la apo E se asocia con demencia en la EP.

En otro estudio realizado por Bao et al<sup>193</sup>, llegan a la conclusión de que el polimorfismo genético de la apo E no es un factor crucial para el desarrollo de EP ni de enfermedad de los cuerpos difusos de Lewy ni de la parálisis supranuclear progresiva. El grupo francés de estudios genéticos sobre la enfermedad de Parkinson, en un estudio llevado a cabo sobre 46 casos de EP esporádico y 57 casos familiares, pudo comprobar que el alelo E2 fue más frecuente en los casos de EP esporádico que en los controles, y que la frecuencia del alelo E4 fue similar en los casos de EP respecto a los 387 controles, confirmando la ausencia de relación entre el alelo E4 y la EP<sup>194</sup>.

También se han llevado a cabo estudios para valorar la influencia del polimorfismo genético en la apo E sobre la edad de inicio de la EP. En este sentido el estudio realizado por Zarepari et al<sup>195</sup> demostró que la edad de inicio de la EP se veía modulada por la apo E, ya que fue antes en los portadores del genotipo E3/E4 (la edad media de inicio de la enfermedad fue de 52,7 años) que en aquellos que eran portadores del genotipo E3/E3 (56,1 años) y E2/E3 (59,1 años). Este último resultado contrasta con los datos obtenidos por Maraganore et al<sup>196</sup>, quienes en su estudio observaron que la edad de inicio de la EP fue más precoz en los portadores del genotipo E2/E3 (media de inicio 59,6 años) que en los portadores del genotipo E3/E3 (62,3 años). Kruger et al<sup>197</sup> también confirman estos resultados, pues en la serie de su estudio el alelo E4 fue más frecuente en aquellos casos de EP de inicio precoz (menos de 50 años).

Otros estudios, los realizados por Inzelberg et al<sup>198</sup> y de la Fuente-Fernández et al<sup>199</sup>, contradicen los resultados anteriores al afirmar que el polimorfismo de la apo E no influye en la edad de inicio de la EP, y según Houlden et al<sup>200</sup> tampoco en la EA.

La posible influencia de la apolipoproteína E en el tratamiento de la EP ha sido valorada en un estudio realizado por De la Fuente-Fernández et al<sup>201</sup>, en el que se constató que aquellos pacientes portadores del alelo E4 presentaban un 76 % de alucinaciones inducidas por el tratamiento farmacológico antiparkinsoniano (agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos y levodopa), mientras que los que no eran portadores del alelo E4 solo presentaron un 23 % de alucinaciones. Sin embargo, Inzelberg et al<sup>202</sup> contradicen a los autores del estudio anterior, afirmando que en la serie de su estudio no hallaron diferencias significativas entre los portadores del alelo E4 (40 % de alucinaciones) y los no portadores del alelo E4 (37 % de alucinaciones).

A la vista de todo lo expuesto parece que la relación existente entre el polimorfismo genético de la apolipoproteína E y la EP no está del todo clara, que los estudios llevados a cabo son en la mayoría contradictorios y que los diferentes resultados pueden estar influenciados por las características de la muestra y condiciones estudiadas.

#### 3.4.5.- Apo E y demencia

Diversos estudios han intentado aclarar el papel que desempeña el polimorfismo genético en la apolipoproteína E sobre el desarrollo de demencia tanto en la EP como en la EA y otros tipos de demencia como la de origen vascular.

Juva et al<sup>203</sup> en un estudio realizado sobre población finlandesa de más de 85 años, comprobaron que las diferentes variaciones alélicas de la apo E no influían en el deterioro cognitivo de las personas no demenciadas. Según este estudio, aplicando el mini mental test y los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la *American Psychiatric Association* (DSM), en su versión III-R, la prevalencia de demencia fue del 38,6 %, siendo más frecuente en mujeres que en hombres.

El alelo E4 de la apo E tampoco influye en la edad de inicio ni duración de la enfermedad en caso de demencia fronto-temporal según el trabajo realizado por Pickering-Brown et al<sup>204</sup>. En él se estudiaron a enfermos con distintas entidades o formas relacionadas con la demencia fronto-temporal, tal como la afasia progresiva, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración córtico-basal o la demencia por enfermedad de la neurona motora.

En ninguno de los diferentes grupos hallaron aumento de frecuencias ni relación significativa del alelo E4 respecto a la edad de inicio o duración de la enfermedad. Estos datos son concordantes con el estudio realizado por Geschwind et al<sup>205</sup>, en el que estudiaron a un grupo de pacientes con demencia fronto-temporal y a otro con EA tanto de inicio precoz como tardío. Se pudo comprobar que la frecuencia del alelo E4 en el grupo control fue muy similar (13 %) al del grupo con demencia fronto-temporal (21 %), en contraste con aquellos pertenecientes al grupo de EA (38 % para los de inicio precoz y 40 % para los de inicio tardío). Así pues, a la vista de los resultados, los autores del estudio concluyeron que el alelo E4 no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la demencia fronto-temporal.

Existe un estudio<sup>206</sup> que corrobora las conclusiones anteriores al afirmar que el alelo E4 no influye en la demencia fronto-temporal, pero que sí lo hace en la edad de inicio de la enfermedad y puede ser un factor que acelere el proceso degenerativo de la demencia. La frecuencia del alelo E4 en los casos de demencia fronto-temporal fue del 14 %, similar al grupo control (13,5 %). Respecto a la edad de inicio de la demencia fue más baja en los portadores del alelo E4 (media 48,7 años) que en los no portadores del alelo E4 (58,9 años).

Tampoco hallaron relación entre el polimorfismo genético en la apo E y la demencia los autores de otro estudio realizado en Suecia, Forsell et al<sup>207</sup>, en el que se determinó igualmente su posible influencia con la depresión. La población objeto del estudio eran personas mayores de 75 años, en los que la prevalencia de la demencia fue del 22,8 % y la de la depresión dentro del grupo que sufría demencia fue del 11,4 %. Los resultados del estudio revelaron que no existía asociación alguna entre la apo E, la demencia y la depresión.

En contraposición a las conclusiones de todos los estudios anteriormente citados existen otros muchos que sí han hallado relación entre el alelo E4 de la apo E y la demencia<sup>208</sup> en la EP, EA y la de origen vascular.

Tal es el caso del trabajo realizado por Zhang et al<sup>209</sup>, en el que sostienen que la presencia del alelo E4 es un factor de riesgo para la demencia vascular y la EA de inicio tardío. Nakayama et al<sup>210</sup> concluyen que el alelo E4 es un factor de riesgo genético para el desarrollo de la EA y está relacionado con la demencia que se origina en dicha enfermedad tanto de forma precoz como tardía, pero no se veía implicado en la génesis de la demencia vascular. Un estudio llevado a cabo por la Universidad de Helsinki<sup>211</sup> sobre una cohorte de 550 ancianos de edades comprendidas entre 75 y 85 años, reveló que el alelo E4 se asociaba con el deterioro cognitivo, con la demencia y con la EA. Según el estudio Rotterdam<sup>212</sup> el 20

% de las demencias es atribuible o está influenciado por el alelo E4, y según el trabajo realizado por Katzman et al<sup>213</sup> el alelo E4 estaba presente en el 25,4 % de los pacientes con EA y en el 22,2 % de los pacientes con demencia vascular.

Por otro lado, en el caso de la demencia vascular se han realizado investigaciones para valorar la relación existente con la apo E y infarto cerebral. Zhu et al<sup>214</sup> opinan que un infarto cerebral reciente supone un riesgo para el desarrollo de demencia, pero que el alelo E4 no incrementa el riesgo de padecer dicho infarto. Asimismo determinan que este alelo sí eleva el riesgo de demencia sin infarto previo pero no de demencia con infarto. Sin embargo las investigaciones llevadas a cabo por Slooter et al<sup>215</sup> indican que el alelo E4 sí es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia con infarto, incluidos la demencia vascular y la EA con enfermedad cerebrovascular concomitante.

Según Ingelson et al<sup>216</sup> y Stevens et al<sup>217</sup>, en los casos de demencia fronto-temporal han observado que el polimorfismo de la apo E es un factor de riesgo genético demostrado, en concreto el alelo E4. Lehmann et al<sup>218</sup> llegan a la misma conclusión que los anteriores pero respecto al alelo E2. Rodríguez et al<sup>219</sup> realizaron un estudio de frecuencias alélicas de la apo E en pacientes con EA y demencia vascular, en el que confirmaron que el alelo E4 fue más frecuente en el grupo de la EA (35 %) y de la demencia vascular (17 %). Ji et al<sup>220</sup> coinciden con los resultados anteriores, cuyas frecuencias del alelo E4 en su estudio fue del 21 % en el grupo de demencia vascular, 26 % en el grupo de EA y 15 % en el grupo de enfermedad cerebrovascular, en comparación con grupo control que del 8 %.

Las lesiones que se producen en el tejido cerebral de los pacientes con demencia han sido objeto de estudio por parte de algunos autores. Alafuzoff et al<sup>221</sup> realizaron su estudio sobre 126 casos de demencia y 303 casos de pacientes no demenciados que sirvieron de grupo control, llegando a la conclusión de que la presencia del alelo E4 no influía en la extensión de las lesiones vasculares en el caso de la demencia vascular, pero sí aumentaban la extensión de las lesiones típicas de la EA (conglomerados neurofibrilares, placas seniles y proteína  $\beta$  amiloide).

Otros autores han realizado sus estudios para valorar la influencia que ejercen los niveles plasmáticos de colesterol sobre la demencia en función del polimorfismo genético en la apo E. Para Wieringa et al<sup>222</sup> no existe ninguna relación entre el alelo E4 y los niveles elevados de colesterol que pueda influir en la aparición de la demencia multiinfarto. Bonarek et al<sup>223</sup> estudiaron una muestra de población francesa de 334 pacientes ancianos (estudio

PAQUID), 37 con demencia y 297 sin demencia que sirvieron de control, y observaron que los niveles elevados de HDL-colesterol se relacionaban significativamente con un descenso del riesgo de padecer demencia, tanto tipo EA como tipo vascular, independientemente del polimorfismo genético de la apo E que presentaran. En este sentido, el trabajo realizado por Wehr et al<sup>224</sup> contradice las conclusiones del estudio PAQUID, ya que estos autores obtuvieron unos resultados en los que exponen la posibilidad de que el alelo E4 agrave el curso de la demencia por medio de la influencia que ejerce sobre los niveles de lipoproteínas aterogénicas.

En definitiva resulta evidente, a tenor de la bibliografía consultada, que los resultados respecto al papel que ejerce el polimorfismo genético en la apo E sobre el deterioro cognitivo son contradictorios.

## **II.- Hipótesis de trabajo**

Se ha podido comprobar cómo las variaciones genéticas de la apo E, en concreto los sujetos portadores del alelo E4, presentan un mayor riesgo cardiovascular, concretamente ACV o infarto agudo de miocardio (IAM) <sup>165, 225, 226, 227, 228</sup>. Un número importante de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan, tras estudio por resonancia nuclear magnética cerebral (RNM-c), lesiones isquémicas en ganglios basales, denominándose a esta entidad Parkinson vascular o aterosclerótico (PV). Según los estudios realizados en este sentido<sup>41, 42</sup>, la frecuencia de PV oscila entre el 2 % y el 34 %.

Por otra parte, varios estudios epidemiológicos han podido demostrar que existe una asociación significativa entre el polimorfismo genético de la apo E (alelo E4) y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencia <sup>144, 145, 146, 147, 229, 230, 235</sup>. Entre el 25 % y el 40 % de los pacientes que padecen la EP sufren demencia <sup>39, 59</sup> de características similares a la producida en la EA. A la vista de estos hallazgos, es de esperar que haya una mayor frecuencia del alelo E4 en los pacientes con EP vascular y sobre todo si presentan demencia, comparados con aquellos pacientes con EP sin lesiones isquémicas en ganglios basales y sin demencia. Por tanto, es posible que el polimorfismo de la apo E pueda ser un factor de riesgo no sólo para la EP sino también para el desarrollo de demencia.

Diversos estudios han analizado el papel que juega la apo C-III en el desarrollo de cardiopatía isquémica. La posesión del alelo S2 del gen de la apo C-III se ha asociado con hipertrigliceridemia y descenso de los niveles de HDL-colesterol<sup>133</sup>, por lo que los sujetos portadores de este alelo presentan un perfil lipídico más aterogénico que aquellos que poseen el alelo S1. Por ello sería lógico pensar que los sujetos que posean el genotipo S1S2 presentaran mayor número de lesiones vasculares capaces de provocar un PV.

En nuestro estudio los pacientes con EP han sido divididos en dos grandes grupos, en función de los resultados de la RNM cerebral o de cráneo:

- 1) Pacientes con EP que tras la RNM-c presentaban lesiones isquémicas vasculares (PV).
- 2) Pacientes con EP que tras la RNM-c no presentaban lesiones isquémicas vasculares (EP idiopática).

Con todo ello lo que nos hemos planteado es ver si la frecuencia alélica del polimorfismo genético de la apo E y de la apo C-III es diferente en cada grupo, y si dichos polimorfismos genéticos se relacionan con el grado de desarrollo de demencia en ambos grupos. El fin último sería intentar buscar un marcador genético que pueda predecir si un paciente con EP tiene más posibilidades de presentar una EP vascular y demencia por la trascendencia sanitaria, económica y social que puede representar esta enfermedad neurodegenerativa. Además, el identificar esta variabilidad genética podría influir de forma significativa a la hora de intervenciones terapéuticas individuales. En este sentido se procederá a determinar también el polimorfismo genético de la apo C-III para valorar su posible implicación con la EP vascular dado que se ha demostrado en numerosos estudios que los portadores del alelo S2 de la apo C-III presentan un perfil más aterogénico.

Así pues y según lo expuesto, los objetivos de este estudio son:

a) Principales:

1.- Conocer, tras un corte transversal, la frecuencia de los diferentes polimorfismos de la apo E en pacientes diagnosticados de EP con respecto a una población control de la misma zona geográfica y comprobar si la prevalencia del polimorfismo de la apo E es diferente en los pacientes diagnosticados de EP con y sin lesiones vasculares.

2.- Hallar, tras un corte transversal, la frecuencia de los diferentes polimorfismos de la apo C-III en pacientes diagnosticados de EP con respecto a una población control de la misma zona geográfica y comprobar si la prevalencia del polimorfismo de la apo E es diferente en los pacientes diagnosticados de EP con y sin lesiones vasculares.

b) Secundarios:

1.- Determinar la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular clásicos sobre el desarrollo de lesiones isquémicas en ganglios basales que condicionen la aparición de la EP vascular.

2.- Comparar el grado de discapacidad funcional de la EP de origen vascular con la de origen no vascular.

3.- Demostrar el grado de asociación entre los diferentes tipos de parkinson, los factores de riesgo cardiovascular y los polimorfismos genéticos con el desarrollo de deterioro cognitivo.

## **III.- Sujetos, material y métodos**

## A.- Sujetos

El ámbito del estudio abarcó a toda el Área Sanitaria de Osuna (Sevilla), cuya población estimada según el último censo es de aproximadamente 140.000 habitantes. La comarca de Osuna está situada en la Sierra Sur de Sevilla, y depende de una economía basada fundamentalmente en la agricultura y la industria agroalimentaria.

El presente estudio se inició con un tamaño muestral de 209 pacientes extraídos de la base de datos del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla), diagnosticados previamente de EP y/o temblor en sus consultas externas. De ellos, 57 (27,3 %) no quisieron participar en el estudio cuando se contactó telefónicamente con ellos y 21 (10 %) habían fallecido, quedando un total de 131 enfermos que sí aceptaron participar en el trabajo. Se revisó previamente la historia clínica de cada paciente y se excluyeron a 43 pacientes (20,6 %) por otras causas y/o error de clasificación: infecciosas, tóxicas, fármacos que pudieron inducir temblor, tumores, postraumáticos, asociados a otras enfermedades neurodegenerativas (Parálisis Supranuclear Progresiva, Degeneración estrionígrica, Enfermedad de los Cuerpos de Lewy difusos, Degeneración córtico-basal) y/o metabólicas, quedando el tamaño final de la muestra en 88 pacientes [(42,1 %), *Figura 7*].

Tamaño inicial: 209 pacientes diagnosticados de EP y/o temblor:

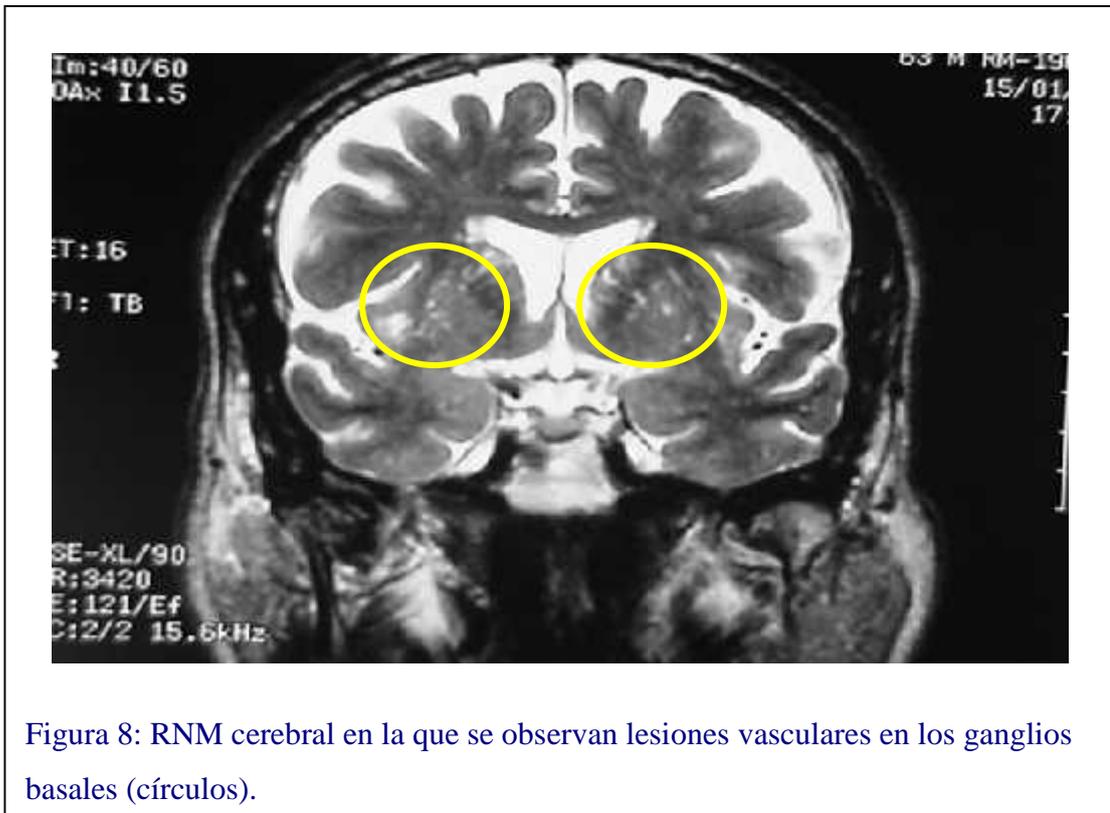
- A. 21 pacientes habían fallecido (10%).
- B. 57 pacientes no quisieron participar en el estudio (27,3 %).
- C. 131 pacientes diagnosticados de EP y/o temblor aceptaron participar en el estudio (62,7 %):
  - 43 pacientes fueron excluidos por error de clasificación (20,6 %).
  - 88 pacientes diagnosticados de EP participaron definitivamente en el estudio (42,1 %).

**Figura 7: Diagrama de participación.**

Mediante llamada telefónica fueron avisados todos los pacientes, que fueron citados en una consulta del Hospital de la Merced o del Centro de Especialidades Virgen del Valle de Écija para la aplicación del protocolo, que se comenta en el capítulo de métodos.

A cada uno de los pacientes se les practicó una RNM-c para dividirlos en dos grupos:

1) Vasculares: aquellos que presentaban lesiones isquémicas en ganglios basales tras RNM-c (*Figura 8*).



2) No vasculares o idiopáticos: aquellos pacientes en los que la RNM-c fue normal, siendo considerado entonces como EP idiopática.

A su vez ambos grupos fueron subdivididos en dos subgrupos, con demencia y sin demencia, en función del test mental de Folstein que se les practicó, tal y como se explica en el apartado de métodos. Así pues, el diseño final de clasificación de los pacientes quedó según se muestra en la *Figura 9*.

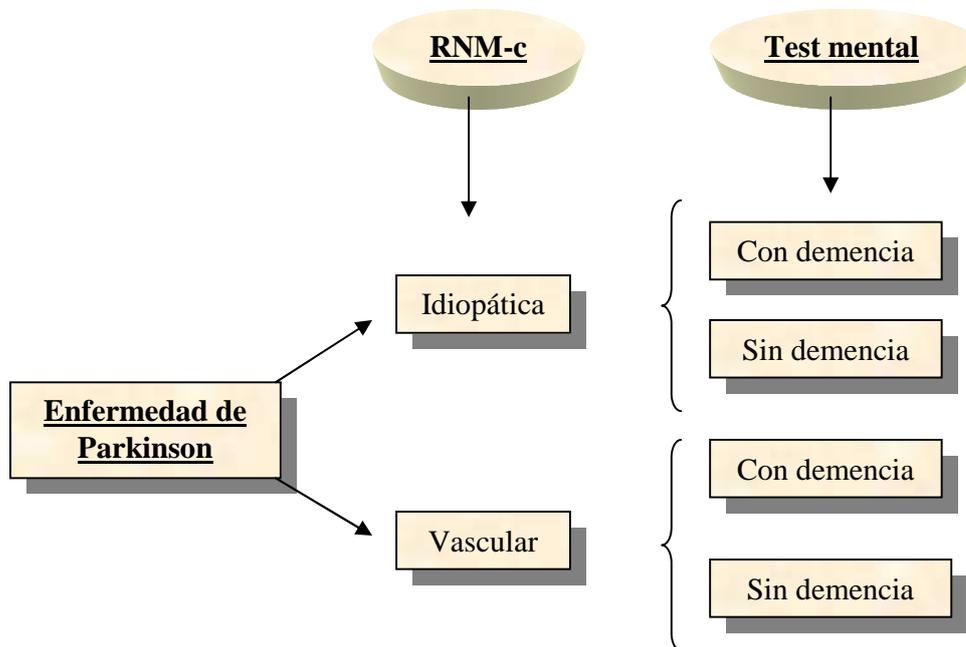


Figura 9: Diseño del estudio.

Todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento por escrito (consentimiento informado), que se adjunta en el anexo 1.

La realización del presente estudio fue aprobada previamente por la Comisión de Investigación, Docencia y Formación Continuada del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla), tras reunión celebrada el 19 de junio de 1998.

## **B.- Material**

El material técnico que se empleó para la realización del estudio fue el siguiente:

- Agitador de tubos marca Selecta, modelo Movil-tub, nº de serie 311789.
- Agitador de tubos Vortex marca Heidolph, modelo REAX 2000, nº de serie 101-8965491.
- Agujas Microlance<sup>®</sup> para la extracción de sangre.
- Autoanalizador BM, marca Hitachi, modelo 717.
- Autoclave marca Selecta, modelo Mediclave, nº de serie 0360805.
- Balanza de precisión marca Gilbertim, modelo Europe 1000, nº de serie 79660.
- Balanza de precisión marca Gilbertim, modelo Europe 60, nº de serie 79661.
- Balanza de precisión (para el peso de los enfermos).
- Baño Wasserman marca Selecta, modelo Multiplaces, nº de serie 311789.
- Cámara digital para diapositivas marca Polaroid, modelo Digital Palette CI 5000S.
- Centrífuga marca Eppendorf, modelo 5415 C, nº de serie 72288.
- Centrífuga marca Eppendorf, modelo 5416, nº de serie 01330.
- Centrífuga refrigerada, marca Heraeus instruments, modelo Megafuge 1.0R, nº de serie 37520.
- Congelador a -40°C marca Rabider, nº de serie 2911-151704543.
- Congelador a -80°C marca Heraeus, nº de serie 77710800.
- Cubeta de electroforesis marca Biorad, modelo Wide Minisub Cell GT.
- Cubeta de electroforesis vertical marca Biorad, modelo Protean/X/Cell.
- Destilador de agua marca Pobel, nº de serie 2470.
- Escáner marca Hewlett Packard, modelo Scanjet 5100C.
- Esfigmomanómetro automático marca Omron, modelo HEM 705 CP, nº de serie 80200494.
- Espectrofotómetro marca Beckman, modelo DU-640.
- Frigorífico marca Superser.
- Fotocopiadora marca Canon, modelo FC 230.

- Impresora marca Hewlett Packard, modelo Deskjet 840C.
- Juego de pipetas automáticas marca Biohit, modelos 50, 200 y 1000  $\mu$ l.
- Juego de pipetas automáticas marca Eppendorf, modelos 2, 5, 10, 20, 100, 200 y 1000  $\mu$ l para el estudio de biología molecular.
- Juego de pipetas automáticas marca Labsystem, modelos 10, 100 y 1000  $\mu$ l.
- Lámpara ultravioleta marca Spectra, n° de serie 964740.
- Lipocalibrador marca Holtain.
- Máquina de hielo marca Sagi.
- Microondas marca Ignis, modelo AKL-530.
- Ordenador Pentium III, con 64 MB de memoria RAM y 4 GB de disco duro.
- Oscilómetro marca Riester, modelo oscillomat, n° de serie 0607/88065.
- Paquete estadístico SPSS, versión 9.0.
- PCR marca Techne, modelo Genius, n° de serie 77787-9.
- Peso marca Año Sayol, modelo Atlántida S-11.
- Ph-metro marca Crison, modelo Micro PH 2001, n° de serie 6111.
- Picador de hielo marca Difri.
- Rotor ultracentrífuga marca Beckman, modelo SW60.
- Tallímetro marca Año Sayol, modelo Atlántida S-11.
- Ultracentrífuga marca Beckman, modelo LE 80K, serie COL 99B04..

## C.- Métodos

Se trata de un estudio descriptivo transversal, con un periodo de duración de 13 meses, desde enero de 1999 hasta febrero de 2000.

De cada paciente se obtuvieron, por medio de la historia clínica, los datos de filiación, nivel de estudios, antecedentes familiares (tanto de demencia como de EP), hábitos tóxicos e ingesta de fármacos que pudieran inducir temblor o enfermedad de Parkinson, antecedentes personales (enfermedades hematológicas, hepáticas, renales, digestivas, tiroideas, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, hiperuricemia, traumatismos craneoencefálico), actividad física, tensión arterial, medidas antropométricas, índice de masa corporal (IMC) y signos parkinsonianos, que se dividieron en 4 categorías fundamentales: bradicinesia, temblor, rigidez y alteraciones de la marcha. Todo ello se recogió en el protocolo que se realizó a tal efecto (anexo 2). Se incluyeron como EP si presentaban al menos dos de las cuatro categorías diagnósticas<sup>21, 38</sup>. Se hizo hincapié en la recogida de datos sobre los factores de riesgo cardiovascular, incluida una encuesta dietética de 24 horas y semanal. A todos los pacientes se les realizó una Resonancia Nuclear Magnética cerebral (RNM-c) para valorar la presencia o no de lesiones vasculares y ECG de 12 derivaciones para descartar alteraciones isquémicas y/o hipertrofia ventricular izquierda. Cada RNM-c fue solicitada de forma aleatoria a los centros radiológicos privados que están concertados por parte del Hospital para su realización, siendo informadas por diferentes radiólogos sin conocimiento previo del estudio. Aquellas RNM-c que fueron informadas inicialmente como vasculares fueron confirmadas por un radiólogo del Servicio de Radiología del Hospital de la Merced, el cual desconocía el objetivo del estudio.

Se practicó un test mental MMSE (mini-mental state examination) o test de Folstein, validado por Lobo<sup>231, 232</sup>, para documentar el grado de demencia. En caso de que algunas respuestas resultasen confusas y emitiese varias, se consideró la mejor de ellas. Se empleó la versión del MMSE de 30 puntos [(anexo 3), (la versión más conocida es la de 35 puntos)]

puesto que es el elemento más útil para comparaciones internacionales, aceptándose como punto de corte 23/24, según lo recomendado en la bibliografía internacional<sup>233</sup>.

La evaluación clínica de los pacientes incluyó la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) y el examen neurológico. La discapacidad del paciente se clasificó según la escala de Hohen y Yahr<sup>39,47</sup>.

En cada caso, a partir de la historia clínica, se revisaron la fecha de inicio de los síntomas y la progresión de la EP y la demencia.

Se consideró exposición a un determinado factor de riesgo cardiovascular si constaba su registro en la historia clínica, considerando como dislipemia la presencia de valores repetidos de colesterol total igual o superiores a 240 mg/dl (dudoso si el valor era entre 201 y 239) o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl (aquellos pacientes que estuviesen tomando hipolipemiantes se les retiró la medicación durante un mes para realizar la analítica del perfil lipídico en condiciones basales) en un mínimo de 2 ocasiones separadas por no más de 8 semanas; hipertensión arterial cuando la presión arterial sistólica o diastólica fue igual o superior a 140/90 mm Hg, y/o 130/85 si el paciente era diabético, en más de dos ocasiones; diabetes mellitus cuando las cifras de glucemia en ayunas fueran superiores a 126 mg/dl en ayunas al menos en dos determinaciones; se consideró fumador si fumaba un cigarrillo o más diariamente, aunque se realizaron distinciones en el consumo de tabaco; sobrepeso si el índice de masa corporal o índice de Quetelet (IMC, en  $\text{kg/m}^2$ ) estaba en valores comprendidos entre  $\geq 27$  y  $< 30$ , y obesidad si era mayor o igual de 30. En el caso de pacientes con algún factor de riesgo diagnosticado previamente, éste se aceptó ante la existencia de informe médico o, en su ausencia, si seguía un tratamiento farmacológico específico.

La exploración física se hizo buscando la presencia de arco corneal, xantelasma, xantomas, soplos, pulsos periféricos, oscilometría, presión arterial sistólica y diastólica, medidas antropométricas [peso, talla, IMC, pliegue cutáneo tricipital, perímetros (braquial, cintura, cadera)] e índices [(pliegue cutáneo tricipital/circunferencia braquial, cintura/cadera, tobillo/braquial)].

El peso y talla de los pacientes se tomaron en una balanza de precisión y un tallímetro, quitándose los zapatos, prendas de abrigo y los objetos metálicos que llevasen en los bolsillos.

La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro automático con un manguito de  $48 \times 14,5$  cms para no obesos (perímetro braquial entre 22 y 32 cms) y de  $60 \times 17$  cms para

obesos (perímetro braquial entre 32 y 42 cms), tras 5-10 minutos de reposo, sentado, en el brazo dominante, en habitación tranquila, no habiendo realizado actividad física, comer, fumar o tomar cafeína al menos una hora antes de realizar la exploración, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la guía para el manejo de la hipertensión de 1999<sup>234</sup> y el VI Informe del Joint National Committee de 1997<sup>91</sup>. La tensión arterial (TA) se midió realizando tres tomas a intervalos de 1 minuto, desechando la primera y considerando como definitiva la media entre las dos restantes. Se anotaron tanto la tensión sistólica como la diastólica, que siempre fueron tomadas por la misma persona y el mismo aparato. Asimismo, se practicó también una oscilometría con manguito convencional en miembros inferiores y el índice tobillo/braquial (índice de Yao: TA sistólica en tobillo / TA sistólica en brazo) a cada paciente para valorar la presencia de arteriopatía periférica. La presión arterial sistólica en el tobillo se determinó en ambas arterias tibiales posteriores con el paciente en decúbito supino. Se consideró como criterio de presencia de arteriopatía periférica un índice con valor inferior a 0,9<sup>235</sup>.

Se procedió a determinar el perímetro (en centímetros) de la cadera y de la cintura por medio de una cinta métrica estándar. La altura de referencia para la toma de la cintura fue el punto medio entre el ombligo y la línea imaginaria que va desde ambas crestas ilíacas superiores. La cadera fue medida a la altura de ambas crestas ilíacas superiores.

La circunferencia braquial se midió por medio de una cinta métrica flexible en el tercio medio del brazo no dominante. El pliegue cutáneo tricipital fue tomado en el tercio medio del brazo no dominante mediante pinzamiento de la masa grasa, sin coger el paquete muscular, y calculado por medio de un lipocalibrador. Se tomó en tres ocasiones, se desechó la primera y se consideró el valor definitivo la media de las dos últimas.

## D.- Diseño

### 1.- Tamaño muestral

Se trata de un estudio descriptivo transversal, cuyo tamaño muestral quedó formado por toda la población del Área Sanitaria de Osuna que estaba censada por el Servicio de Medicina Interna como enfermedad de Parkinson o temblor, y por tanto constituyó el universo del estudio.

### 2.- Extracciones analíticas

A cada paciente se le extrajo sangre de la vena antecubital, tras 12 horas de ayuno, en tubos Vacutainer<sup>®</sup> de 7 mL, conteniendo etilendiaminotetraacético (EDTA, 1 mg/mL) para el estudio analítico [hemograma, glucosa, urea, sodio, potasio, creatinina, ácido úrico, fosfatasa alcalina, proteínas totales, bilirrubina total y directa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), láctico deshidrogenasa (LDH), fibrinógeno y hormonas tiroideas] para descartar causas de parkinsonismo secundario, alteraciones mentales o hiperlipemia secundaria.

### 3.- Determinaciones bioquímicas

Se determinaron los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), HDL-colesterol (HDL-c), apo A-I, apo B, y lipoproteína (a). El LDL-colesterol (LDL-c) se calculó por medio de la fórmula de Friedewald<sup>236</sup> cuando los niveles de TG eran inferiores a 400 mg/dL, tal y como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - [\text{HDL-c} + (\text{TG}/5)]$$

Se calcularon los cocientes aterogénicos: CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c y apo A-I/apo B. Todas las muestras fueron guardadas en un congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$ , y las determinaciones se realizaron al final del estudio para evitar las variaciones interensayo. Las determinaciones de colesterol y triglicéridos se realizaron por medio de métodos enzimáticos estándares<sup>237, 238</sup> en un autoanalizador BM Hitachi, modelo 717, utilizando reactivos de la casa comercial

Boehringer Mannheim. Los controles de calidad utilizados han sido Precinorm L, Precinorm U y Precipath U, todos de la misma casa comercial.

La determinación de las lipoproteínas AI y B se realizó mediante turbidimetría inmunológica en el mismo autoanalizador con los kits de la casa Boehringer Mannheim<sup>239</sup>. Los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) [Lp (a)] se determinaron por medio de inmunoturbidimetría<sup>240</sup>.

Las determinaciones de glucosa, ácido úrico y creatinina se realizaron en el autoanalizador BM Hitachi por técnicas estándares, colorimétricas y enzimáticas. El análisis de los niveles plasmáticos de T4 libre y TSH se efectuó por enzoinmunoanálisis<sup>241</sup>. Las determinaciones de GOT, GPT LDH, FA y CPK se realizaron mediante test colorimétricos-enzimáticos.

#### **4.- Biología molecular**

Para el estudio de las variables de laboratorio y estudio genético se extrajeron 7 mL de sangre por medio de venopunción en la vena antecubital tras 12 horas de ayuno. Para ello se utilizaron agujas de un solo uso Microlance<sup>®</sup> y tubos Vacutainer<sup>®</sup> conteniendo EDTA (1 mg/mL) como anticoagulante. El transporte de las muestras se efectuó en un baño con hielo para mantenerlas a 4°C. A continuación se procedió a la separación del plasma mediante centrifugación (2.500 r.p.m., a 4°C durante 10 minutos).

Las soluciones empleadas se prepararon de acuerdo con las siguientes composiciones:

\* Solución tamponada Montreal-Baltimore (para 500 mL), cuya función principal consiste en la hemólisis de los restos de hematíes que se quedan al centrifugar las muestras:

- 54,77 g de sacarosa (Panreac, Barcelona, España).
- 6,057 g de Tris HCl 1 M (Sigma, St. Louis, Mo, USA).
- 2,54 g de MgCl<sub>2</sub> 1 M (Merck, Darmstadt, Alemania).
- 5 mL de Triton X-100 (Sigma, St. Louis, Mo, USA).
- Agua destilada csp 500 mL, ajustada previamente a pH 7,5.

\* Solución tamponada Nuclei-Lysis (para 500 mL), cuya función principal consiste en la lisis de los núcleos de los leucocitos, que es de donde se obtiene el ADN:

- 250 mL 20 mM de Tris HCl (Sigma, St. Louis, Mo, USA).

- 2 mL de EDTA 0,5 M (Panreac, Barcelona, España).
- 40 mL de NaCl 5 M (Panreac)
- Agua destilada csp 500 mL, ajustada previamente a pH 8,2.

\* Proteinasa K (para 10 muestras):

- 10 mg de proteinasa K (Sigma, St. Louis, Mo, USA).
- 100 µl de EDTA 0,5 M (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 1000 µl.

\* ClNa 6M (para 200 mL):

- 70,2 g de ClNa (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 20 mL.

\* Solución tamponada Tris-EDTA [(TE) (para 500 mL)]:

- 0,606 g de Tris HCl (Sigma, St. Louis, Mo, USA).
- 1 mL de EDTA 0,5 M (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 500 mL ajustada previamente a pH 8.

#### 4.1.- Aislamiento de ADN

Para aislar el ADN se utilizó el método del salting-out, tal y como se explica a continuación. Los 7 mL de sangre de cada muestra contenidos en los tubos Vacutainer® con EDTA (1 mg/mL) fueron sometidos a centrifugación (a 2.500 r.p.m.) durante 10 minutos a 4°C, utilizando la centrífuga Haereus modelo Megafuge para conseguir separar plasma, hematíes y leucocitos. Tras ello se vertieron 900 µL de una solución tamponada Montreal-Baltimore, previamente comprobado su pH, y 300 µL de leucocitos y hematíes en un tubo eppendorf de 1,5 mL. A continuación se incubaron las muestras durante 5 minutos a temperatura ambiente agitando de vez en cuando. Tras ello se centrifugaron en la microfuga eppendorf a 14.000 r.p.m. durante 1 minuto. Una vez quitado el sobrenadante, se le añadieron 400 µL de solución Montreal-Baltimore y se volvieron a incubar durante 5 minutos agitando de vez en cuando, centrifugando después durante 1 minuto en la microfuga eppendorf a 14.000 r.p.m. Se les separó el sobrenadante, aplicándoles un vortex durante unos 15 segundos

hasta que quedó suspendido el pellet. Seguidamente se les añadió 300  $\mu\text{L}$  de la solución Nuclei Lysis, pipeteando unas 10 o 15 veces hasta conseguir la lisis de la membrana celular. Se les agregaron después 20  $\mu\text{L}$  de Proteinasa K y 40  $\mu\text{L}$  de SDS (sodio-dodecil-sulfato) al 10 %. Durante al menos una hora se dejaron incubar las muestras a 42 °C. Una vez superado este paso se les añadió a cada muestra 160  $\mu\text{L}$  de ClNa 6 M y se les aplicó vortex durante unos 15 segundos, centrifugando después durante 3 minutos a 14.000 r.p.m. Se pipeteó el sobrenadante y se vertieron en un tubo eppendorf de 1,5 mL que contenía 500  $\mu\text{L}$  de etanol al 100 %. Tras centrifugar durante 3 minutos a 14.000 r.p.m. en la microfuga apareció el ADN en forma de pellet blanco, se extrajo el sobrenadante por decantación y se le añadió 300  $\mu\text{L}$  de etanol al 70 %. Se volvió a centrifugar durante 1 minuto a 14.000 r.p.m. y extraer el etanol por decantación y pipeteo. Finalmente se les añadió 100  $\mu\text{L}$  de tampón TE estéril y se dejaron en el agitador durante toda una noche a temperatura ambiente, siendo guardado el ADN aislado al día siguiente a 4 °C.

Todo el proceso fue realizado en condiciones de esterilidad para evitar contaminación del material genético.

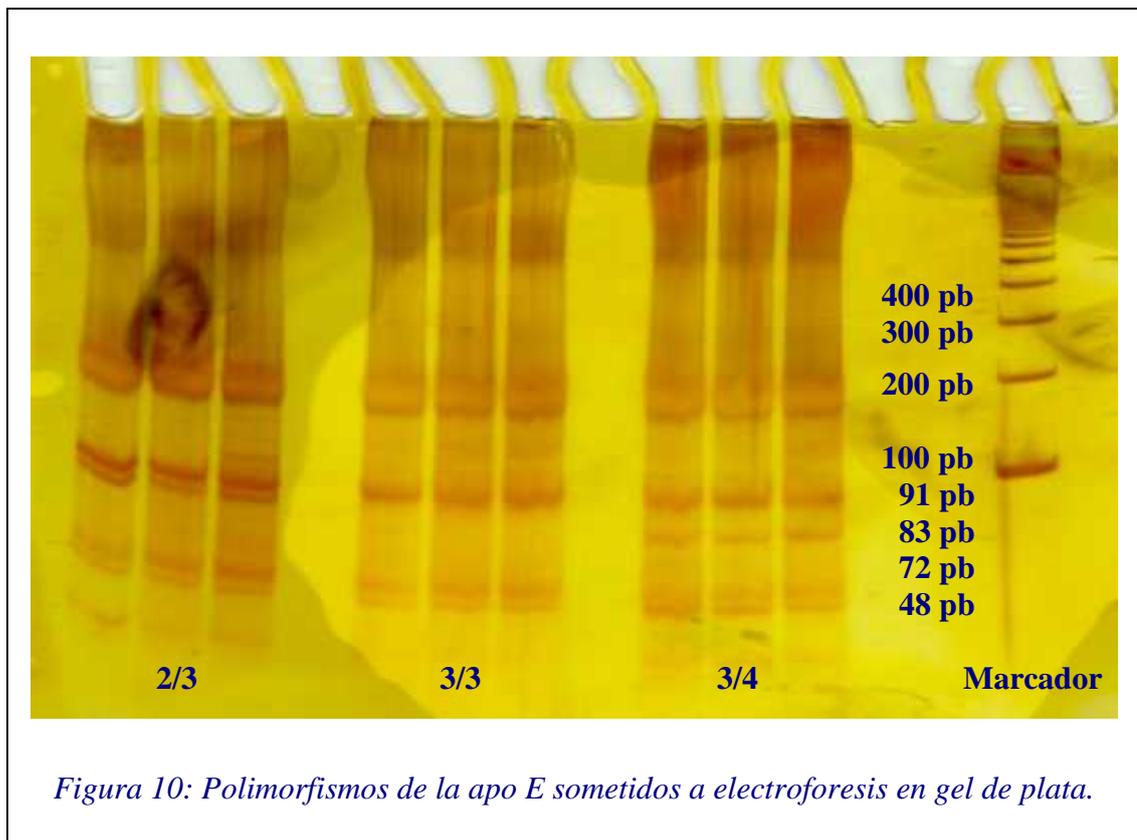
#### 4.2.- Cuantificación de ADN

Para la cuantificación del ADN se empleó un espectrofotómetro marca Beckman DU-640 de lectura digital, usando una longitud de onda de 260  $\lambda$  con luz ultravioleta y cubetas de cuarzo de 10 mm (Hellma tipo 104-QS). El rendimiento obtenido suele ser aproximadamente de 5  $\mu\text{g}$  de ADN. Se empleó para ello un método ya descrito, basado en la observación empírica de que a 260 nm una unidad de absorbancia corresponde aproximadamente a 50  $\mu\text{g}$  de ADN. Se determinó la cantidad aproximada e integridad del ADN por visualización en gel de agarosa. Para estimar la pureza se empleó como criterio la relación de absorbancias 260/280; se considera que en las preparaciones puras de ADN esta relación es de 1,8.

#### 5.- Determinación del genotipo de la apolipoproteína E

Para la determinación del polimorfismo genético se amplió previamente el ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una región de 266 pares de bases (pb) del cuarto exón del gen de la apo E<sup>242</sup>. Se utilizaron 250 ng de ADN genómico, 1,5 mmol/L de Cl<sub>2</sub>Mg, 0,2  $\mu\text{mol}$  de cada uno de los dos oligonucleótidos

[F4 (5'-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3') y F6 (5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3')] y dimetilsulfóxido (DMSO) al 10 % en 50  $\mu$ L. El ADN se desnaturalizó a 95 °C durante 1 minuto, annealing a 63°C durante 1,5 minutos y extensión a 72°C durante 2 minutos. Para comprobar que la ampliación de la muestra se hizo correctamente, se visualizó previamente en un gel de agarosa al 1 %. Se extrajeron 20  $\mu$ l de los productos de amplificación por PCR, que fueron sometidos a digestión con 10 unidades del enzima de restricción HhaI en un volumen total de 35  $\mu$ L. Los productos de digestión del ADN fueron sometidos a electroforesis no desnaturalizante en geles de poliacrilamida al 8 % a 150 V durante dos horas para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma determinar las diferentes variaciones alélicas mediante tinción con sales de plata, tal como se muestra en la *Figura 10*.



En cada pocillo del gel se vertieron 7  $\mu$ L de ADN digerido, 20  $\mu$ L de solución tampón 1 x TE y 7  $\mu$ L de Gel Loading Buffer (GLB). La estimación del tamaño de los fragmentos obtenidos se hizo por comparación con el marcador X174DNA/Hae-III (Promega, Madison, USA).

Las muestras de los alelos que resultaron menos frecuentes (apo E2 y E3) se repitieron para estar seguros del resultado.

La preparación de los productos utilizados se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula:

\* Geles de acrilamida:

- Acrilamida al 30 %: 13,3 mL. Para 100 mL se emplearon 29 g de acrilamida (Merck, Darmstadt, Alemania) y 1 g de bisacrilamida, añadiendo agua destilada csp 100 mL.

\* 10 x Tris-borato-EDTA (TBE) buffer: 5 mL. Para 1 litro se emplearon 108 g de Tris base (Merck, Darmstadt, Alemania), 40 mL de EDTA 0,5 (Panreac) y 55 g de ácido bórico (Merck), añadiendo agua destilada hasta completar 1 litro.

- Amonium persulfato al 10 %: 0,4 mL (Merck, Darmstadt, Alemania).

- Temed: 35  $\mu$ L (Merck).

- Agua destilada hasta completar 50 mL.

\* Solución tampón 1 x TE:

- EDTA 0,5 m: 1 mL (Panreac, Barcelona, España).

- Tris HCl: 0,606 g (Sigma, St Louis, Mo, USA).

- Agua destilada csp 500 mL, ajustando a pH 8.

\* Colorante GLB:

- Bromophenol blue: 25 mg (Sigma, St Louis, Mo, USA).

- Xileno cyanole FF: 25 mg (Sigma, St Louis, Mo, USA).

- Glicerol: 3 mL (Panreac, Barcelona, España).

- Agua destilada csp 10 mL.

Las bandas obtenidas se visualizaron mediante tinción en sales de plata. Para ello el gel de acrilamida se sumergió por 2 veces en una cubeta con solución de etanol-acético durante 3 minutos. A continuación se introdujo dicho gel en nitrato de plata al 0,1 % durante

10 minutos y se procedió a 3 lavados con agua destilada. Posteriormente se sumergió durante 20 minutos en solución de desarrollo de la tinción y después en la solución de carbonato sódico durante 15 minutos.

Los reactivos usados se prepararon según las siguientes fórmulas:

\* Solución de etanol-acético:

- Etanol al 10 %: 200 mL.
- Acético al 5 %: 100 mL (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 2000 mL.

\* Solución de nitrato de plata:

- Nitrato de plata: 0,3 g (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 300 mL.

\* Solución de desarrollo de la tinción:

- NaOH: 4,5 g (Panreac).
- NaBH<sub>4</sub>: 30 mg (Panreac).
- Formaldehido: 1,2 mL (Panreac).
- Agua destilada csp 300 mL.

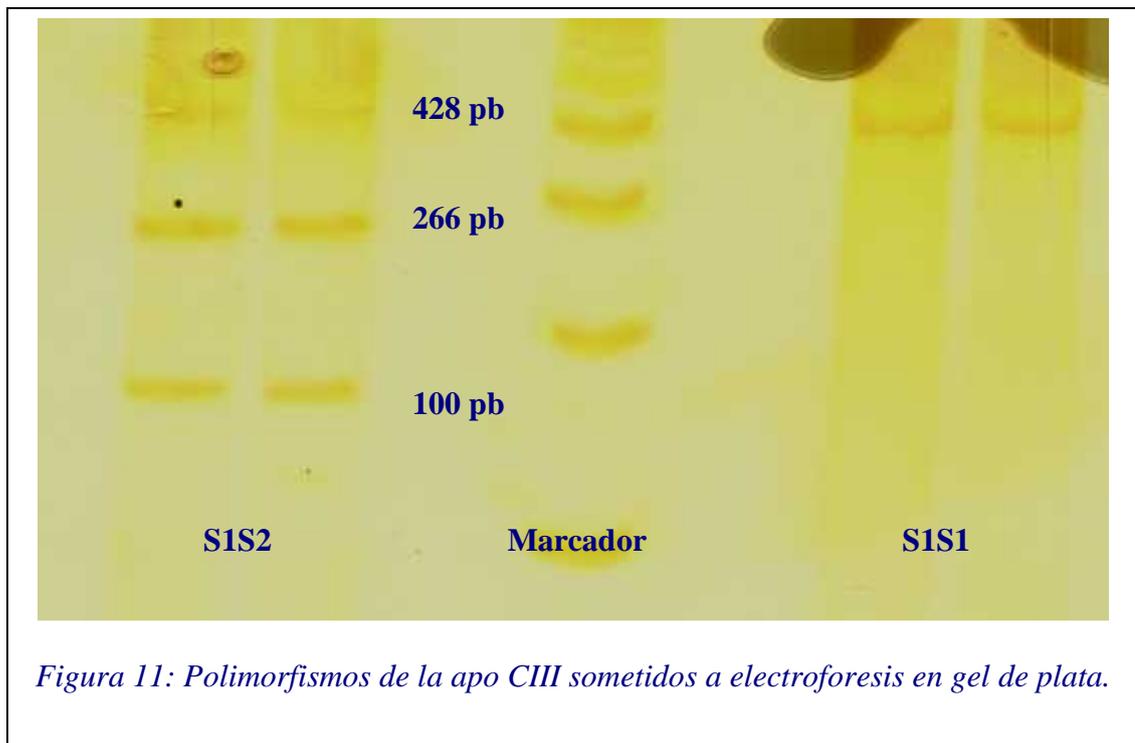
\* Solución de carbonato sódico:

- NaCO<sub>3</sub>: 2,25 g (Panreac, Barcelona, España).
- Agua destilada csp 400 mL.

## **6.- Determinación del genotipo de la apolipoproteína C-III**

La determinación del polimorfismo genético de la apo C-III se realizó mediante ampliación por PCR de un fragmento de 428 pares de bases usando 250 ng de ADN genómico, 0,2 μmol de nucleótidos, 2,5 unidades de Taq polimerasa (Promega) y 1 μmol/L de cada oligonucleótido cebador (C-III-1: 5'-GGTGACCGATGGCTTCAGTT-3'; C-III-2: 5'-CAGAAGGTGGATAGAGCGCT-3') en un volumen final de 50 μL. El ADN fue desnaturalizado a 95° C durante 5 minutos, seguidos de 30 ciclos de desnaturalización a 95° C un minuto, annealing a 55° C durante 2 minutos y extensión a 72° C durante 1,5 minutos. 20

$\mu\text{L}$  de los productos de amplificación por PCR fueron sometidos a digestión con 10 unidades del enzima de restricción Sst-I (GIBCO BRL) en un volumen total de 35  $\mu\text{L}$ . Los productos de digestión del ADN obtenidos fueron también sometidos a electroforesis no desnaturizante en geles de poliacrilamida al 8 % a 150 voltios durante 2 horas y posterior tinción en sales de plata como previamente se ha comentado, para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma determinar las diferentes variaciones alélicas, tal como se muestra en la *Figura 11*.



*Figura 11: Polimorfismos de la apo CIII sometidos a electroforesis en gel de plata.*

## 7.- Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables continuas se expresaron en forma de media  $\pm$  desviación típica. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las muestras y dividir las en aquellas que presentaban una distribución normal de aquellas que no lo hacían. Las que presentaron una distribución normal se describieron como la media  $\pm$  desviación típica, y las que mostraron una distribución no normal se describieron como la mediana con los percentiles 25, 50 y 75.

Para el cálculo de la significación estadística se empleó la prueba de la Chi cuadrado de Pearson en la comparación de porcentajes o variables categóricas y de la *t* de Student en la comparación de las medias. Se utilizó la prueba exacta de Fischer o de la *U* de Mann-Whitney respectivamente en las variables que no siguieron una distribución normal. Para estudiar la dependencia entre variables de tipo cuantitativo se utilizaron los coeficientes de correlación. Se utilizó la correlación de Pearson para variables con distribución normal y la Rho de Spearman para variables con distribución no normal.

En todas las pruebas de contraste de hipótesis se rechazó la hipótesis nula para valores de *p* inferiores a 0,05. Para el análisis estratificado se empleó el método de Mantel-Haenszel.

Para el estudio estadístico de los datos genéticos y para determinar el efecto de las diferentes variaciones alélicas de la apolipoproteína E y C-III se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para compararlas con las variables cuantitativas con distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis para compararlas con las variables cuantitativas con distribución no normal. Se consideraron significativos cuando los valores de *p* fueron < 0,05. Cuando se observaron diferencias significativas tras aplicar el ANOVA se utilizó el test de Tukey en comparación post-hoc para identificar las diferencias existentes entre cada grupo.

Todos los análisis y cálculos estadísticos fueron realizados con el programa estadístico SPSS, versión 10.0.

## **8.- Métodos de búsqueda bibliográfica**

La búsqueda y revisión del material bibliográfico fue realizada a través del sistema de información MEDLINE del Servicio de Biblioteca del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla) y del sistema PUBMED a través de Internet, usando en ambos casos palabras o encabezados MESH (Medical Subjects Headings) del THESAURUS. La revisión bibliográfica quedó actualizada hasta mayo de 2002.

## **IV.- Resultados**

## 1.- Características generales de la muestra

### 1.1.- Distribución por género y edad

Se incluyeron en el estudio a un grupo de 131 pacientes diagnosticados de EP y/o temblor, cuya distribución por género se muestra en la *Tabla 14*. De los 131 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 43 enfermos, una vez explorados y revisada atentamente su historia clínica, no presentaban una EP, quedando pues excluidos. El tamaño muestral final de nuestro estudio fue de 88 pacientes. La frecuencia en cuanto al género y la edad media de las diferentes muestras analizadas (pacientes con EP, pacientes excluidos, aquellos que no quisieron participar en el estudio por diferentes motivos y los fallecidos) siguieron una distribución similar, sin observar diferencias significativas ( $p = 0,39$ ).

Tabla 14: Distribución por género y edad del censo inicial de pacientes diagnosticados de EP y/o temblor

	Analizados		No participaron	Fallecidos	p
	EP	No EP			
Hombre (113, 54,1%)	53 (60%)	20 (46,5 %)	28 (49 %)	12 (57 %)	ns
Mujer (96, 45,9 %)	35 (40 %)	23 (53,5 %)	29 (51 %)	9 (43 %)	
Subtotal analizados	88	43			ns
Total	131		57	21	
Edad media (años)	70,8 ± 7'5		71,9 ± 7'4	?	ns

ns = diferencias no significativas

Aunque las cifras de las edades son las que presentaron los enfermos en el momento de participar en el estudio, se les preguntó por la edad de inicio de los síntomas, no hallándose ningún caso de EP de inicio precoz, es decir, antes de los 40 años. La comparación de las muestras queda reflejada en la *Tabla 14*.

## 1.2.- Distribución por poblaciones

En la *Tabla 15* se refleja la distribución de los pacientes con EP por poblaciones, correspondiente al Área Sanitaria de Osuna que siguió la muestra. Como puede comprobarse el mayor porcentaje de población correspondió a Écija y las localidades de los alrededores, como Fuentes de Andalucía y La Luisiana, sumando entre las tres más del 70 % de la muestra. Esto es debido fundamentalmente a que la mayoría de los registros de los sujetos candidatos al estudio se obtuvieron de las consultas externas de Medicina Interna del Centro de Especialidades Virgen del Valle de Écija, del cual dependen las localidades de Écija, Fuentes de Andalucía y La Luisiana. El resto de registros se obtuvieron de las consultas externas de Medicina Interna del Hospital de la Merced de Osuna, a la cual se derivan los enfermos procedentes de las otras Zonas Básicas de Salud, como son Osuna, Puebla de Cazalla y Estepa.

Llama la atención la escasa prevalencia detectada en algunas localidades, por ejemplo el caso de Estepa, de donde sólo se registró un caso en una población de más de 10.000 habitantes. En La Puebla de Cazalla, localidad ésta también con más de 10.000 habitantes, sólo se derivaron a la consulta de especialidades 4 casos, y en Osuna sólo se detectaron 2 casos en una población de más de 16.000 habitantes.

Siguiendo como referencia el último censo del que disponemos, la población total del Área Sanitaria de Osuna era de 138.329 habitantes, lo que supone que la prevalencia total de EP fue de 63 por 100.000 habitantes. Como puede comprobarse en la *Tabla 15*, el número total de habitantes por poblaciones fue de 114.030. Esta diferencia de población con respecto al censo de 1991 se debe a que no se incluyen en la tabla a las poblaciones en las que no existía constancia de casos de EP, como son Aguadulce, Los Corrales, Herrera, Lora de Estepa, Pedrera, La Roda de Andalucía y El Saucejo. Si excluimos a estas poblaciones, la prevalencia real en nuestro estudio de la EP fue de 77,2 casos por 100.000 habitantes.

Tabla 15: Distribución de los pacientes con EP por las localidades del Área Sanitaria de Osuna

<u>Zona Básica de Salud (ZBS)</u>	<u>Localidad</u>	<u>N</u>	<u>% de la muestra</u>	<u>Habitantes (censo 1991)</u>	<u>Prevalencia × 10<sup>5</sup></u>
Osuna	Osuna	2	2,3	16.125	
	El Rubio	3	3,4	3.588	
	La Lantejuela	2	2,3	3.192	
	Total ZBS	7	8	22.905	30
Écija	Écija	36	40,9	35.514	101
La Luisiana	Fuentes de Andalucía	16	18,2	7.013	
	La Luisiana	10	11,4	4.978	
	Cañada Rosal	3	3,4	2.830	
	Total ZBS	29	33	14.821	196
Estepa	Estepa	1	1,1	10.995	
	Casariche	3	3,4	4.818	
	Gilena	2	2,3	3.627	
	Badolatosa	2	2,3	2.872	
	Marinaleda	1	1,1	2.439	
	Total ZBS	9	10,2	24.751	36
El Saucejo	Villanueva de S. Juan	1	1,1	1.632	
	Martín de la Jara	1	1,1	2.623	
	Algámitas	1	1,1	1.419	
	Total ZBS	3	3,3	5.674	53
Puebla de Cazalla	Puebla de Cazalla	4	4,6	10.365	39
Total		88	100	114.030	77,2

### 1.3.- Distribución por profesiones

En la *Figura 12* se muestran las distintas profesiones que referían haber desarrollado los pacientes a lo largo de su vida laboral. Como puede observarse la mayoría de los enfermos se habían dedicado a la agricultura o a sus labores (s/l), sumando entre ambas el 78 % del total. El 22 % restante correspondió al sector servicios, que incluyó a administrativos, construcción, hostelería, panaderos, pintores, cocineros, mecánicos, limpiadoras, comercio, electricidad y frutería.

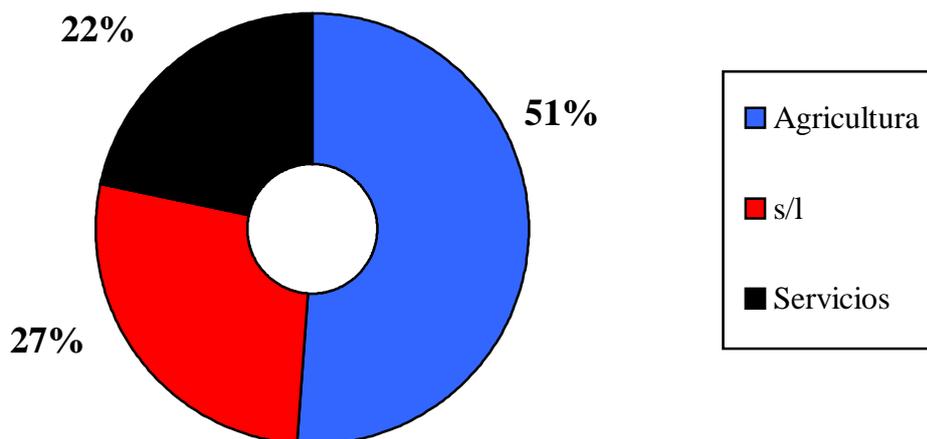


Figura 12: Distribución por profesiones de pacientes diagnosticados de EP

#### 1.4.- Nivel de estudios

En la *Figura 13* se detalla la distribución según el nivel de estudios de los pacientes con EP estudiados. Puede observarse que el nivel de analfabetismo es elevado (casi el 20 %), considerando como analfabeto a aquella persona que no sabía leer ni escribir. Si analizamos estos datos por género (*Figura 14*), los resultados son más clarificadores pues nos ponen de manifiesto que el grado de analfabetismo se atribuye en su mayoría a las mujeres ( $p < 0,05$ ). En línea con estos datos la frecuencia de estudios primarios fue más frecuente en los hombres que en las mujeres.

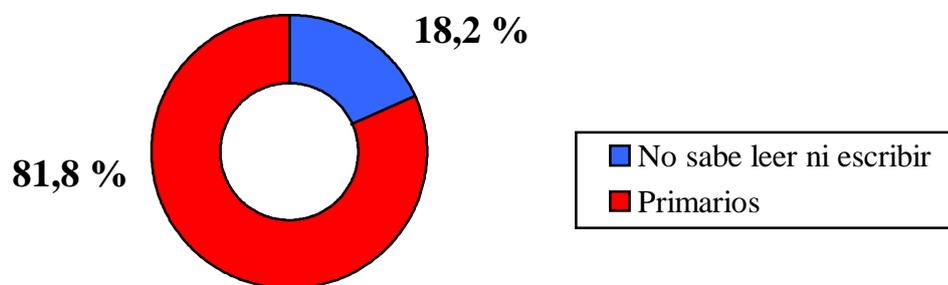


Figura 13: Distribución según el nivel de estudios de los pacientes con EP

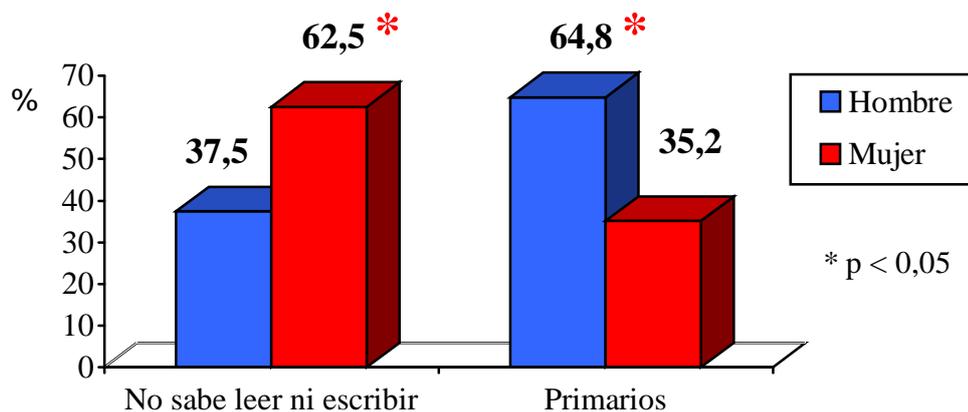


Figura 14: Nivel de estudios en función del género de los pacientes con EP

## 2.- Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson

La frecuencia de antecedentes familiares de EP se refleja en la *Figura 15*. Puede evidenciarse que casi una tercera parte de los casos contaban con algún antecedente familiar de EP, ya fuera el parentesco de primer o segundo grado.

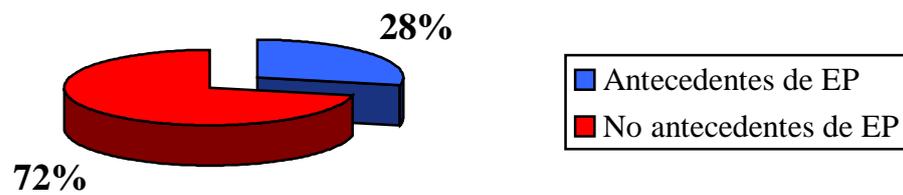


Figura 15: Antecedentes familiares de EP

## 3.- Distribución de variables

Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las muestras y separarlas en aquellas que presentaban una distribución normal (*Tabla 16*) de aquellas que no lo hacían (*Tabla 17*).

### 3.1.- Variables con distribución normal

Tabla 16 (I): Variables que siguieron una distribución normal

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad (años)	70,78	7,49	51	85
Peso (Kg)	72,5	12,9	39	111
Talla (m)	1,58	0,8	1,36	1,80
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29,14	4,58	18,75	40,82
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	78,39	12,31	48	123
Tensión arterial sistólica (TAS), (mmHg)	153,31	21,8	100	200
Tensión arterial diastólica (TAD), (mmHg)	86,86	15,36	60	139
TAS brazo derecho, (mmHg)	152,9	21,67	100	200
TAS brazo izquierdo, (mmHg)	152,35	21,36	100	200
TAS tobillo derecho, (mmHg)	140,74	23,95	80	190
TAS tobillo izquierdo, (mmHg)	140,51	23,87	80	190
Cintura, (cm)	101,27	10,9	53	124
Cadera, (cm)	102,58	10,92	56	131
Cociente cintura/cadera	0,99	0,06	0,85	1,19
Pliegue cutáneo tricipital (PCT), (cm)	20,02	8,93	5	40
Circunferencia braquial (CB), (cm)	29,06	4,58	17	48
Cociente PCT/CB	0,67	0,25	0,21	1,18
Hematíes, (millones/mm <sup>3</sup> )	4,65	0,5	3,1	5,77
Hematocrito, (%)	42,3	4,24	28,5	51,5
Hemoglobina, (g/dL)	14,17	1,36	9,5	17,1
Volumen corpuscular medio, (fL)	91,5	5,52	73	103,1
Concentración de hemoglobina corpuscular media, (g/dL)	33,38	0,65	31,9	34,8

Tabla 16 (II): Variables que siguieron una distribución normal

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Concentración de volumen corpuscular medio, (g/dL)	30,61	2,1	24,2	35,1
Leucocitos, (miles/mm <sup>3</sup> )	7,1	2,2	3,2	13,6
Plaquetas, (miles/mm <sup>3</sup> )	207,21	50,03	92	328
Urea, (mg/dL)	40,72	13,31	20	109
Sodio, (mEq/L)	139,91	2,31	135	145
Potasio, (mEq/L)	4,58	0,40	3,4	5,20
Ácido Úrico, (mg/dL)	5,16	1,43	2,5	8,6
Proteínas totales, (g/dL)	6,89	0,52	5,5	8,4
Bilirrubina total, (mg/dL)	0,66	0,25	0,24	1,46
Colesterol total (CT), (mg/dL)	213,78	47,65	97	371
HDL-c, (mg/dL)	51,74	13,09	26	94
LDL-c, (mg/dL)	142,02	39,79	44	262
Cociente CT/HDL-c	1,33	1,21	2,1	8,39
Cociente LDL-c/HDL-c	2,88	0,99	0,98	5,86
Apo A-I, (mg/dL)	127,52	19,56	65	196
Apo B, (mg/dL)	78,04	19,17	23	121
Cociente Apo A-I/Apo B	1,74	0,54	0,84	4,74
Fibrinógeno, (mg/dL)	475,37	117,1	192	739
Test mental	22,21	4,77	4	29

### 3.2.- Variables con distribución no normal

Tabla 17: Variables que siguieron una distribución no normal

	Percentiles					
	Mediana	25	50	75	Mínimo	Máximo
Cociente tobillo/brazo derecho	0,94	0,91	0,94	1	0,52	1,06
Cociente tobillo/brazo izquierdo	0,94	0,90	0,94	1	0,52	1,06
Glucosa, (mg/dL)	101	91,75	101	116,25	69	327
Creatinina, (mg/dL)	0,92	0,75	0,92	1,10	0,50	1,64
Fosfatasa alcalina, (U/L)	171,5	149,75	171,5	209,5	94	460
Bilirrubina directa, (mg/dL)	0,16	0,12	0,16	0,20	0,07	0,37
AST, (U/L)	19	16	19	22,25	11	54
ALT, (U/L)	17	11	17	22,25	3	87
GGT, (U/L)	17	13	17	26	1	240
LDH, (U/L)	307	276	307	339	155	307
Triglicéridos, (mg/dL)	86	64,75	86	123,25	31	351
Lp(a), (mg/dL)	28,9	16,1	28,9	49,95	3,20	87,70
TSH, (uUI/mL)	1,77	1,35	1,77	2,44	0,79	4,89
T4, (ng/dL)	0,94	0,87	0,94	1,12	0,79	2,04

## 4.- Exploración física

### 4.1.- Valores antropométricos

En la *Tabla 18* quedan reflejados los resultados de los distintos parámetros antropométricos. Puede observarse que el índice de masa corporal estaba próximo al límite para considerarlo obesidad ( $29,14 \pm 4,6$ ). Sin embargo si analizamos estos resultados en función del género podemos comprobar que las mujeres si presentaban obesidad ( $IMC 30,53 \pm 5,3$ ), y que era significativamente mayor al de los hombres ( $p < 0,05$ ), debido fundamentalmente a que las mujeres tenían una talla inferior ( $1,52 \pm 0,06$  vs  $1,62 \pm 0,07$  cm,  $p < 0,01$ ). Además hubo diferencias significativas en cuanto a la circunferencia braquial y el pliegue cutáneo tricípital, que fue casi el doble en éstas respecto a los hombres ( $27,71 \pm 7,34$  vs  $14,94 \pm 5,67$  cm,  $p < 0,01$ ). No hubo grandes diferencias en cuanto al perímetro abdominal

a nivel de la cintura, y sin embargo el perímetro de la cadera era casi 10 cm superior en las mujeres respecto a los hombres ( $107,66 \pm 10,86$  vs  $99,24 \pm 9,69$  cm,  $p < 0,01$ ).

Por consiguiente, el cociente PCT/CB era significativamente superior ( $p < 0,01$ ) en las mujeres frente a los hombres, mientras que el cociente cintura/cadera era significativamente inferior ( $p < 0,01$ ) en las mujeres con respecto a los hombres. Todos estos valores traducen la diferente configuración constitucional entre hombres y mujeres.

Tabla 18: Valores antropométricos globales y en función del género

	Género	Media	Desviación típica
Peso, (Kg)	Global	72,51	12,9
	Mujer	70,36	12,95
	Hombre	73,92	12,79
Talla, (m)	Global	1,58	0,08
	Mujer	1,52 **	0,06
	Hombre	1,62	0,07
Índice de masa corporal (IMC), ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	Global	29,14	4,6
	Mujer	30,53 *	5,30
	Hombre	28,22	3,85
Circunferencia braquial (CB), (cm)	Global	29,07	4,58
	Mujer	30,61 **	5,58
	Hombre	28,05	3,48
Pliegue cutáneo tricipital (PCT), (cm)	Global	20,02	8,93
	Mujer	27,71 **	7,34
	Hombre	14,94	5,67
Cociente PCT/CB	Global	0,68	0,26
	Mujer	0,90 **	0,18
	Hombre	0,53	0,18
Cintura, (cm)	Global	101,27	10,91
	Mujer	103,73	9,33
	Hombre	99,65	11,63
Cadera, (cm)	Global	102,59	10,93
	Mujer	107,66 **	10,86
	Hombre	99,24	9,69
Cociente cintura/cadera	Global	0,99	0,07
	Mujer	0,97 **	0,06
	Hombre	1	0,07

\*  $p < 0,05$     \*\*  $p < 0,01$

#### 4.2.- Exploración cardiovascular

Se procedió a la exploración de las constantes cardiovasculares como son la tensión arterial (TA), tanto sistólica (TAS) como diastólica (TAD) y la frecuencia cardiaca (FC). La distribución de estas variables queda reflejada en la *Tabla 16*.

Para valorar la posible existencia de arteriopatía periférica se procedió a la toma de la tensión arterial sistólica en ambos brazos y tobillos por medio de un oscilómetro, calculando así el índice de Yao (TAS en tobillo / TAS en brazo), siendo sugestivo de arteriopatía si era inferior a 0,9<sup>235</sup>.

Los resultados globales determinaron que un 25 % de la muestra presentaba arteriopatía periférica. Cuando se analizaron estos datos entre hemicuerpo izquierdo y derecho se observó que no hubo diferencias significativas en relación a los resultados de RNM-c.

#### 4.3.- Exploración neurológica

Los pacientes fueron explorados en busca de los signos y síntomas neurológicos que pudieran estar alterados. La presencia de temblor fue un signo presente prácticamente en la totalidad de los pacientes excepto en un caso (*Figura 16*). De los 87 casos que presentaron temblor, 53 (61 %) correspondieron a varones y 34 (39 %) a mujeres, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,4$ ).

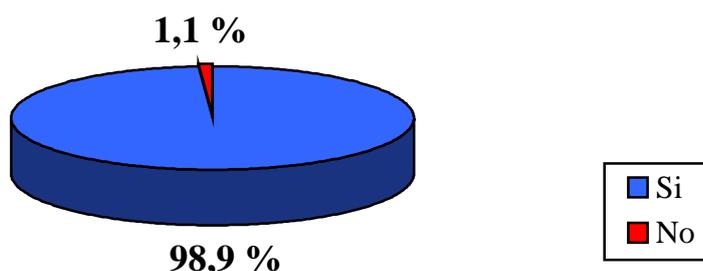


Figura 16: Frecuencia de presentación de temblor

Respecto a la rigidez (*Tabla 19*) se presentó en todos los casos excepto uno. De ellos la mayoría fue presente en ambos brazos (54,5 %). Respecto a su distribución por género no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,4$ ).

Tabla 19: Frecuencia de presentación de rigidez

	n	%
No	1	1,1
Brazo derecho	9	10,2
Brazo izquierdo	2	2,3
Ambos brazos	48	54,5
Ambas piernas	1	1,1
Piernas y brazos	27	30,7

La acinesia como signo parkinsoniano se presentó en la mayoría de los casos (*Figura 17*), con un predominio de casos entre los varones (61,9 % frente a 38,1 %).

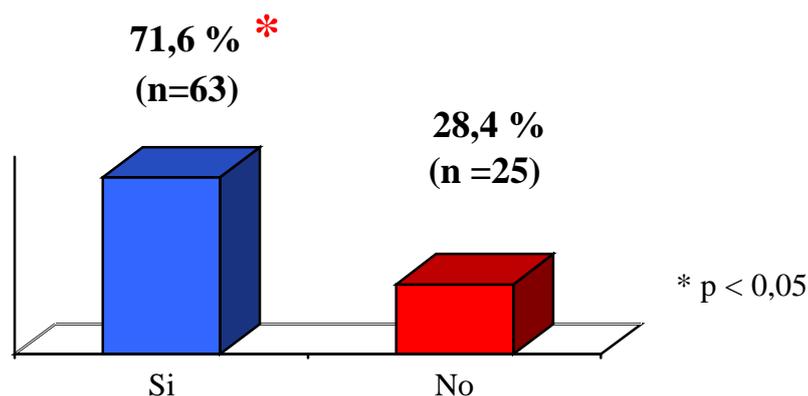


Figura 17: Frecuencia de presentación de acinesia

Respecto a las alteraciones de la marcha estuvieron presentes en una mayoría de los pacientes (64,8 %), tal y como se muestra en la *Figura 18*. La distribución por género fue claramente predominante entre el grupo de los varones, ya que éstos presentaban alteraciones de la marcha en el 71,7 % de los casos, mientras que en el grupo de las mujeres estuvo presente en el 54,3 % ( $p < 0,05$ ).

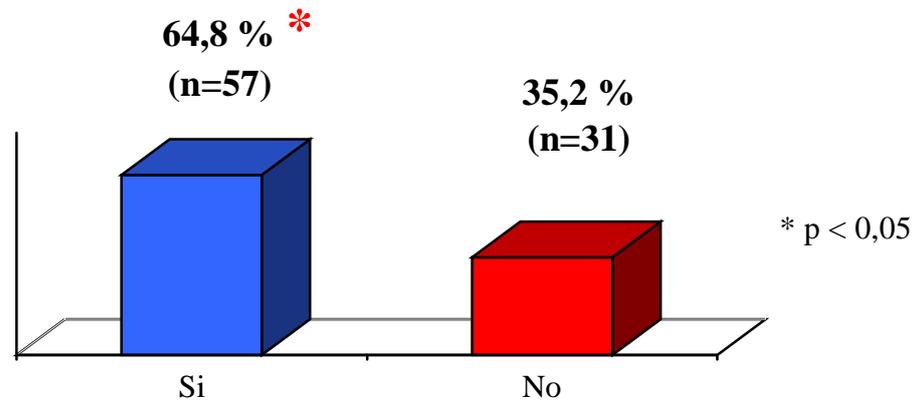


Figura 18: Frecuencia de presentación de alteraciones de la marcha

Los reflejos osteotendinosos (ROT) fueron normales en la mayoría de los casos (Figura 19). En cuanto a su distribución en función del género (Figura 20) resultó que el grupo de las mujeres tenían los reflejos disminuidos sólo en un pequeño porcentaje (5,7 %), mientras que el grupo de los hombres llegaba hasta el 20,8 % ( $p < 0,05$ ).

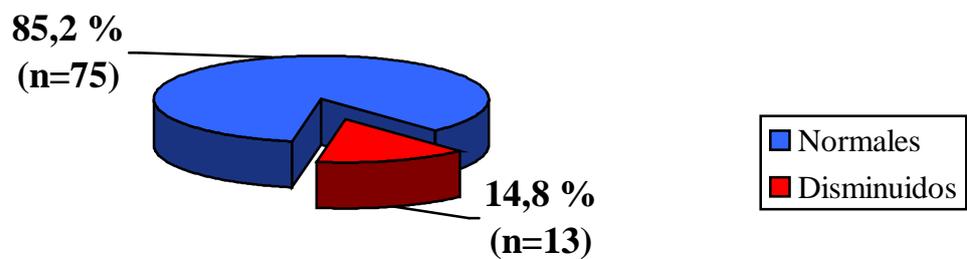


Figura 19: Frecuencia de presentación de los reflejos osteotendinosos

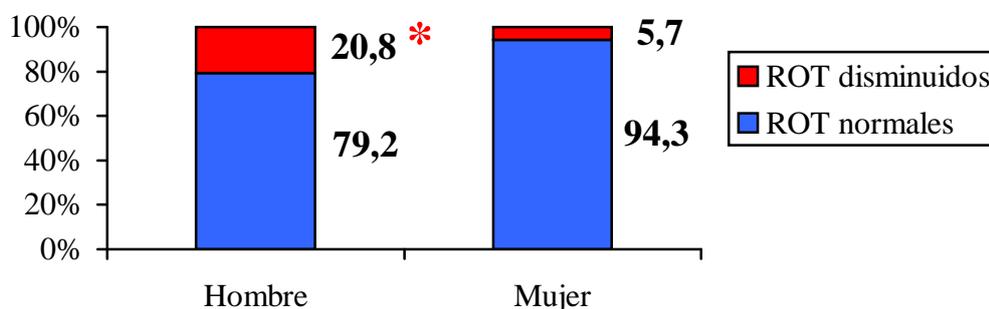


Figura 20: Distribución de los ROT en función del género \*  $p < 0,05$

Entre los síntomas vegetativos se indagó por la presencia de estreñimiento, hiperhidrosis, sofocaciones, nicturia o incontinencia urinaria. Preguntado por la presencia de alguno de los anteriores, resultó que fue positivo en el 41 % de los casos y negativo en el 59 % restante. No existieron diferencias estadísticamente significativas en su distribución en función del género, del resultado de la RNM-c ni del polimorfismo de la apo E ni C-III.

Sobre la presencia de depresión se preguntó por la existencia de tristeza, anhedonia durante un mínimo de dos semanas, astenia, fatiga, trastornos del sueño, trastornos del apetito, alteraciones psicomotoras, sentimientos de culpa o baja estima, alteraciones de la concentración o ideas de desesperanza, tal y como se postula en los criterios de la DSM-IV, precisando para el diagnóstico de depresión mayor 5 de estos 9 síntomas. En este sentido el resultado fue que el 35 % de los pacientes sufría o había sufrido una depresión, mientras que el 65 % restante no la padeció. No hubo diferencias en su distribución en función del género.

## 5.- Discapacidad funcional

A todos los sujetos que participaron en el estudio se les determinó el grado de discapacidad funcional utilizando la escala de Hohen y Yahr, cuyos resultados se muestran en la *Figura 21*.

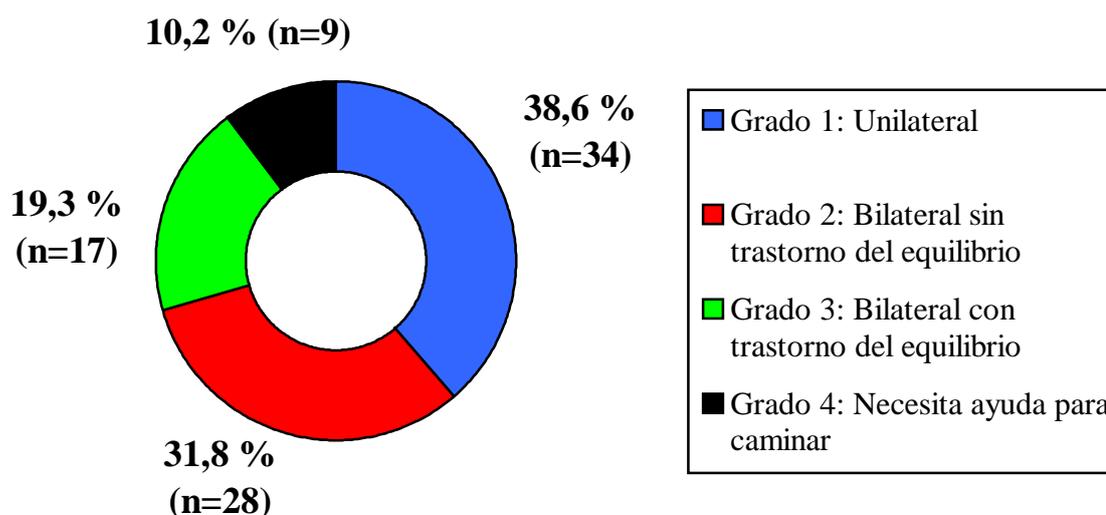


Figura 21: Grado de discapacidad según la escala de Hohen y Yahr

Como puede comprobarse, aunque la escala incluye hasta 5 grados, no hubo ningún caso de este último, pues en él se incluyen a aquellos pacientes que se encuentran encamados o sentados permanentemente, y no fueron por lo tanto explorados ni incluidos en el estudio cuando se contactó telefónicamente con ellos, dadas las dificultades de acceso que suponían. En cuanto a su distribución en función del género hubo una clara tendencia de los grados 3 y 4 de discapacidad funcional en hombres respecto a las mujeres tal y como se refleja en la *Tabla 20* ( $p < 0,1$ ).

Tabla 20: Grado de discapacidad según la escala de Hohen y Yahr en función del género

Grados	Hombre % (n)	Mujer % (n)	p
1 y 2	54,9 (34)	45,1 (28)	< 0,1
3 y 4	73,1 (19)	26,9 (7)	< 0,1
Total	60,2 (53)	39,8 (35)	

### 5.1.- Discapacidad funcional y RNM-c

En la *Figura 22* se muestra la relación existente entre el grado de discapacidad y la RNM-c. El 87 % de los casos que correspondían al grupo de los vasculares estaban dentro de los grados 3 y 4 de discapacidad, mientras que la mayoría (93 %) del grupo que presentaron una RNM-c normal estaban dentro de los estadios 1 y 2 de discapacidad ( $p < 0,001$ , Chi cuadrado 53,25).

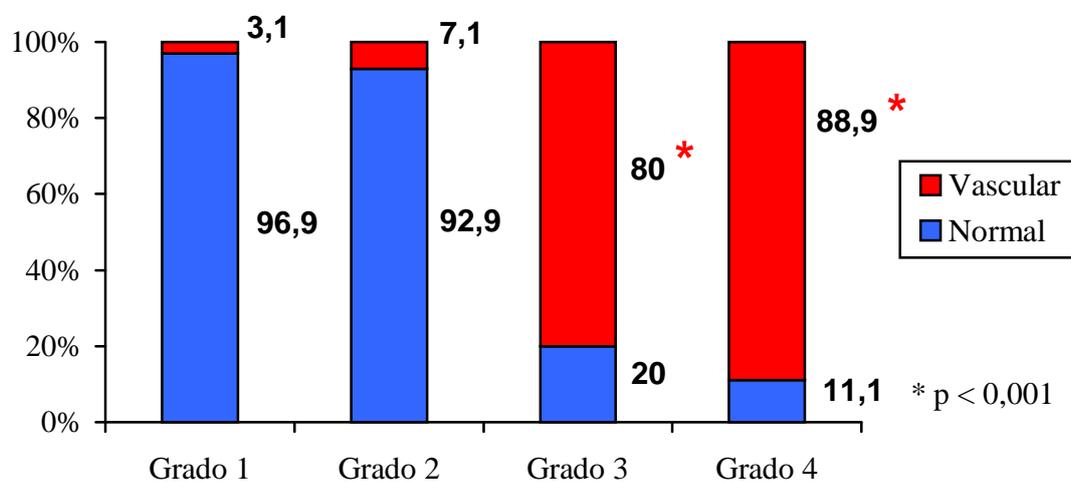


Figura 22: Distribución de la discapacidad según la escala de Hohen y Yahr en función de la RNM-c

## 6.- Consumo de tabaco

Se realizó una encuesta sobre consumo de tabaco a todos los participantes del estudio, cuyo resultado fue que el 57 % de los casos no fumaban y el 43 % de los casos si fumaban, independientemente del grado de consumo de tabaco, y que éstos fueron hombres en todos los casos, no hallándose ningún caso de consumo de tabaco entre las mujeres.

### 6.1.- Influencia del tabaco sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c

En cuanto a la relación que se halló entre el consumo de tabaco y la presencia de lesiones vasculares (*Tabla 21*) se observó que existió una mayor frecuencia de dichas lesiones entre los fumadores respecto a los no fumadores (37 % frente al 22 %), aunque no resultara estadísticamente significativo ( $p = 0,12$ , test exacto de Fisher = 0,09) con este tamaño muestral. Sin embargo si duplicáramos la muestra la relación si resultaría estadísticamente significativa ( $p = 0,027$ ).

Tabla 21: Distribución de fumadores y no fumadores entre los pacientes diagnosticados de EP y PV

	<u>Global</u>	PV (n)	EP (n)	p
Fumador	43 % (38)	37 % (14)	63 % (24)	ns
No fumador	57 % (50)	22 % (11)	78 % (39)	ns

ns = diferencias no significativas

Se determinó la posible influencia del tabaco en esta serie sobre el índice de Yao, comprobándose que no hubo ninguna relación significativa con el consumo de tabaco ( $p = 0,7$ ). Sin embargo si resultó significativo ( $p = 0,038$ ) que entre el grupo de los fumadores la media de la apolipoproteína A-I (apo A-I) fuera inferior a la de los no fumadores, según se recoge en la *Figura 23*, lo cual iría en concordancia con un aumento del riesgo cardiovascular entre los fumadores.

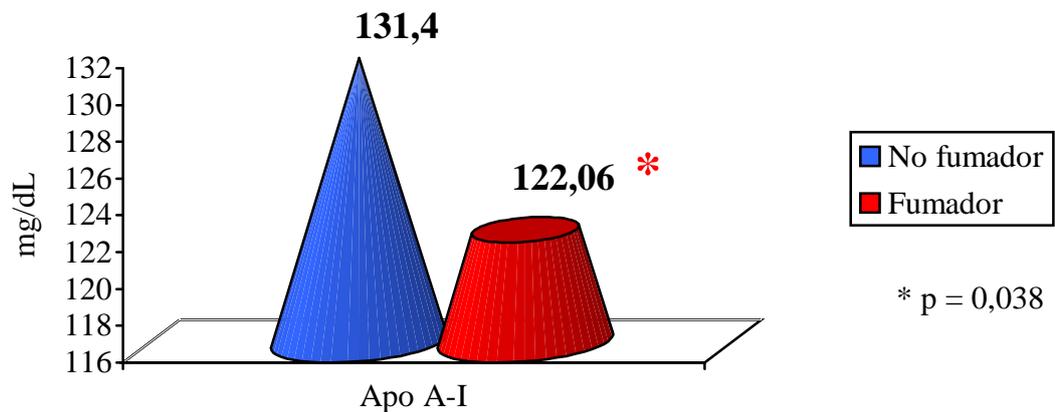


Figura 23: Distribución de la Apo A-I en función del consumo de tabaco

## 7.- Resonancia nuclear magnética

A todos los participantes en el estudio se les practicó una RNM-c para valorar la presencia o ausencia de lesiones vasculares en los ganglios basales y diferenciar así los casos en 2 grupos: con lesiones vasculares (EP vascular) y sin lesiones vasculares (EP no vascular). En la *Figura 24* se reflejan los resultados de ambos grupos. Aunque el tamaño muestral fue de 88 casos hubo 4 pacientes en los que no se pudo realizar la RNM-c, 3 de ellos por falta de colaboración del paciente y 1 porque la paciente era portadora de una prótesis metálica de cadera, lo que contraindicaba el uso de esta prueba complementaria.

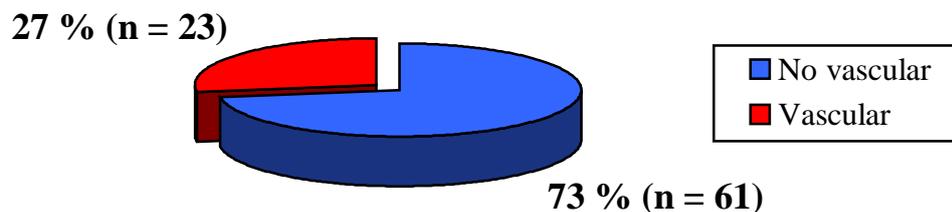


Figura 24: Distribución de la muestra en función de la resonancia cerebral

Se valoró también su distribución por género y aunque no hubo diferencias significativas, las lesiones vasculares fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (30 % frente a 23,5 %). Tampoco hubo diferencias significativas en los valores antropométricos ni en la exploración cardiovascular en función del resultado de la RNM-c.

### 7.1.- Resonancia nuclear magnética y exploración neurológica

No hubo diferencias en la presentación de temblor ni rigidez en función de la RNM-c.

La presentación de acinesia en función de los resultados de la RNM-c (*Figura 25*) mostraba una diferencia estadísticamente significativa (test de Fisher 0,01,  $p = 0,01$ , Chi cuadrado 6,1), ya que la mayoría del grupo vascular presentaba acinesia (91,3 %), mientras que en el grupo con RNM-c normal mostraron acinesia en el 64 % de los casos.

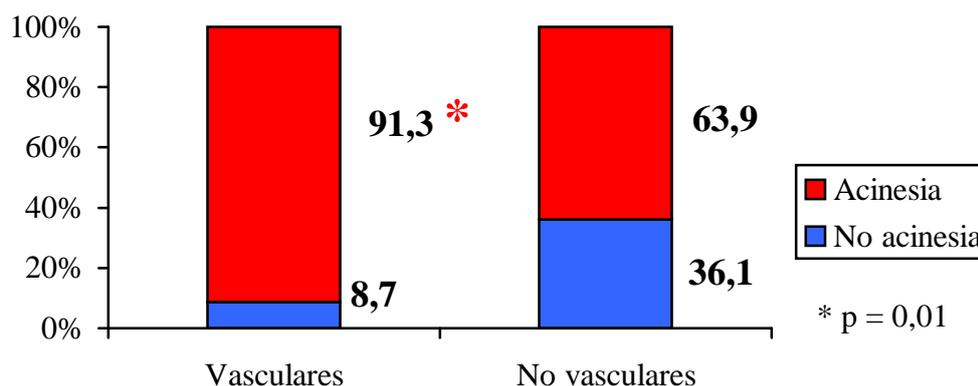


Figura 25: Distribución de la acinesia en función de la RNM-c

También se valoró la relación existente entre la RNM-c y la presencia de alteraciones de la marcha, cuyos resultados se muestran en la *Figura 26*. Pudimos demostrar cómo el 87 % del grupo de los vasculares presentaban alteraciones en la marcha, mientras que en el grupo de los no vasculares la distribución fue más uniforme (55,7 % frente al 44,3 %), y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Fisher = 0,006,  $p = 0,008$ , Chi cuadrado 7,1).

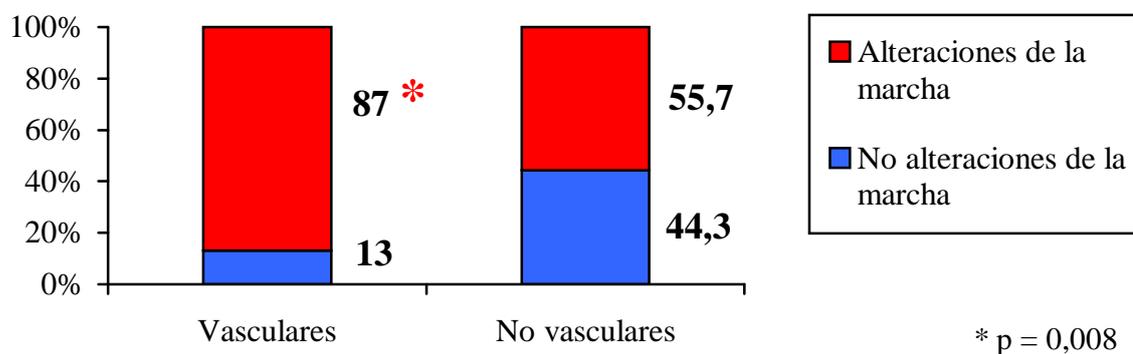


Figura 26: Distribución de las alteraciones de la marcha en función de la RNM

La distribución de los reflejos osteotendinosos en función de la RNM-c queda reflejada en la *Figura 27*. Puede observarse cómo en el grupo de los vasculares prácticamente todos tenían los reflejos normales. Por el contrario, en el grupo sin lesiones vasculares hubo casi una quinta parte de pacientes con reflejos disminuidos (test de Fisher 0,05,  $p < 0,05$ ).

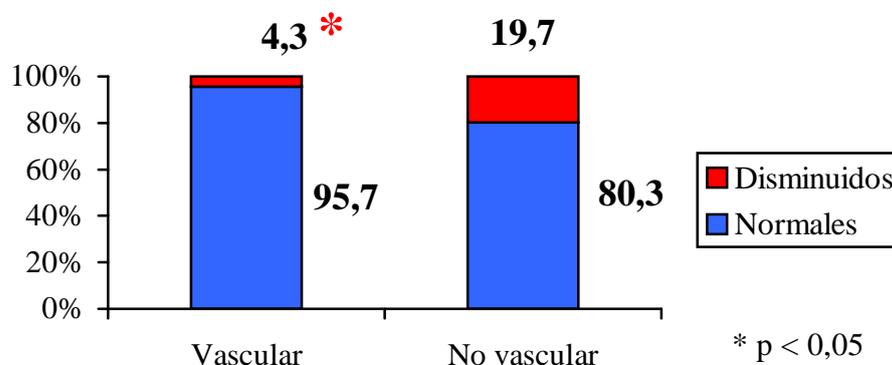


Figura 27: Distribución de los ROT en función de la RNM

Se investigó la posible relación existente entre depresión y la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c, no hallándose ninguna significación estadística.

Para valorar el grado de significación que siguieron las variables con distribución normal en función del resultado de la RNM-c se aplicó el test de la “t” de Student para

muestras independientes. Las variables con distribución normal no mostraron diferencias significativas en función del resultado de la RNM-c.

Para las variables con distribución no normal se procedió a valorar dicha influencia por medio de la prueba de Mann-Whitney. En este caso sólo el nivel de hormona tiroidea T4 fue significativo ( $p = 0,035$ ), de tal manera que los pacientes con EP vascular presentaron una distribución con niveles plasmáticos más bajos respecto a los no vasculares, tal y como se muestra en la *Tabla 22*.

Tabla 22: Distribución de los niveles de T4 en función de la RNM-c. Valores expresados en ng/dL.

		T4		
		Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
RNM-c	Normal	0,8	0,9	1,13
	Vascular	0,75 *	0,82 *	0,95 *

\*  $p = 0,035$

## 8.- Polimorfismo genético de la apolipoproteína E

Se determinaron las frecuencias alélicas del polimorfismo genético de la apo E en la muestra de sujetos diagnosticados de EP. Estas frecuencias se compararon con un grupo control de 104 sujetos sin enfermedad de Parkinson, procedente del Área Sanitaria de Osuna, compuesto por 61 hombres (58,7 %) y 43 mujeres (41,3 %), con una edad media de  $43 \pm 12$  años, y que se obtuvieron de las consultas externas de Medicina Interna del Hospital de la Merced y del Centro Policlínico de Especialidades Virgen del Valle de Écija. La distribución de los diferentes genotipos y alelos entre ambas poblaciones fue similar, sin observar diferencias significativas (*Tabla 23*).

Tabla 23: Distribución del polimorfismo genético y alélico de la Apo E en la muestra con EP y en la muestra control

Genotipo	EP (n)	Control (n)	p
E 2/3	6,8 % (6)	6,7 % (7)	ns
E 3/3	83 % (73)	79,8 % (83)	ns
E 3/4	10,2 % (9)	13,5 % (14)	ns
<b>Alelos</b>			
E2	3,4 % (6)	3,4 % (7)	ns
E3	91,5 % (161)	89,9 % (187)	ns
E4	5,1 % (9)	6,7 % (14)	ns

ns = diferencias no significativas

Nota: La frecuencia alélica podría estar sesgada debido a que no se halló ningún genotipo 4/4, 2/4 ni 2/2.

### 8.1.- Discapacidad funcional y su relación con el polimorfismo genético de la apolipoproteína E

Se procedió también a analizar la relación existente entre el grado de discapacidad y el polimorfismo de la apo E. Los resultados (*Figura 28*) mostraron un predominio de los grados 3 y 4 de discapacidad en los portadores del genotipo 3/4. Aquellos que presentaron el genotipo 3/3 sin embargo tuvieron menor discapacidad funcional pues la mayoría estaban dentro de los estadios 1 y 2. Por último, los sujetos con el genotipo 2/3 obtuvieron una distribución más homogénea ( $p < 0,005$ , Chi cuadrado 18,4).

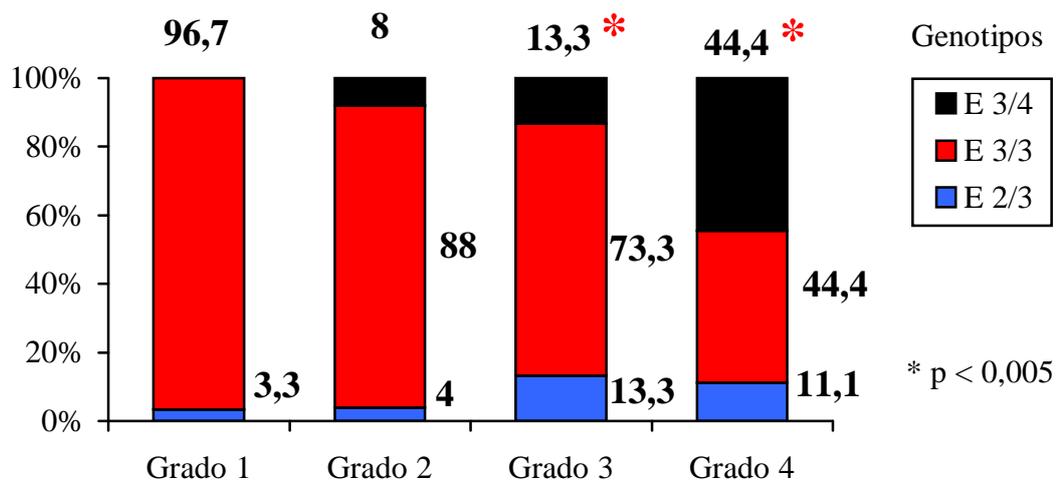


Figura 28: Distribución de la escala de Hohen y Yahr en función del polimorfismo genético de la apolipoproteína E

## 8.2.- Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína E sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c

Cuando estratificamos a nuestros pacientes en función de los resultados de la RNM-c (Figura 29) observamos cómo la frecuencia del genotipo E3/4 fue muy superior en el grupo de pacientes con EP vascular frente al idiopático, de tal forma que era 7 veces superior (26,1 % versus 3,6 %,  $p = 0,009$ ). Además el 75 % de los pacientes portadores del genotipo E3/4 tenían lesiones vasculares mientras que el 75 % de los pacientes que presentaban el genotipo E2/3 y/o E3/3 tenían RNM-c normal.

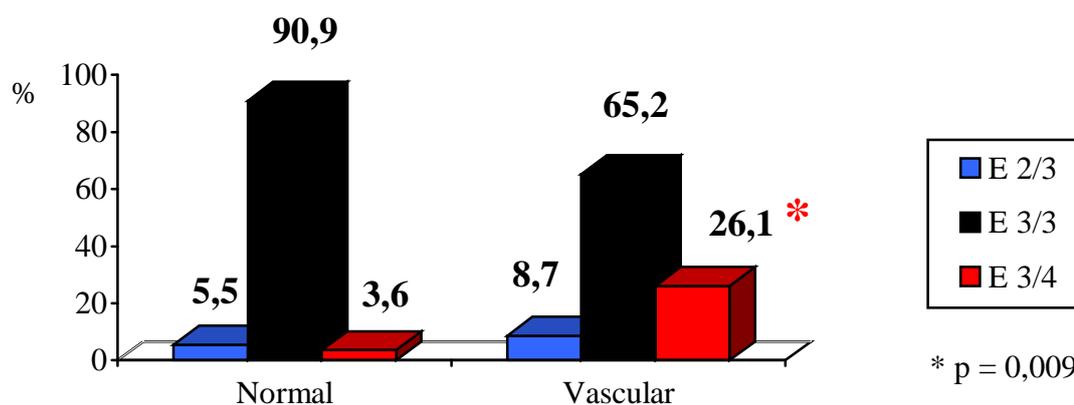


Figura 29: Distribución del polimorfismo de la Apo E en función de la RNM-c

### 8.3.- Influencia del género sobre el polimorfismo genético de la apolipoproteína E

La distribución de los diferentes polimorfismos en función del género fue como se muestra a continuación (Figura 30). Si analizamos esta distribución podemos observar que en el caso de las mujeres la frecuencia para los genotipos E2/3, E3/3 y E3/4 fue del 11,8 %, 79,4 % y 8,8 % respectivamente ( $p = 0,2$ ). En el caso de los hombres esta frecuencia fue del 2,2 % para el genotipo E2/3, 86,7 % para el genotipo E3/3 y 11,1 % para el genotipo E3/4. La distribución que siguió esta muestra resultaría estadísticamente significativa si duplicáramos el tamaño de la muestra por 2, de tal forma que si el número total de 2/3 fueran 10 casos, de 3/3 fueran 132 casos y de 3/4 fueran 16 casos la significación estadística sería de  $p < 0,05$ , lo que significa que en esta serie el polimorfismo de la apo E se comportaría de manera diferente en función del género.

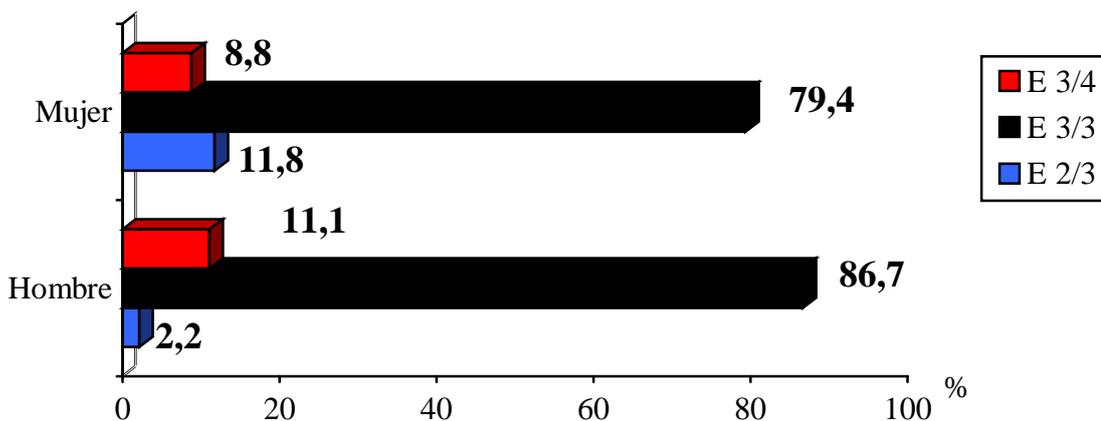


Figura 30: Distribución del polimorfismo de la Apo E en función del género

Dado que hubo más hombres con el genotipo E3/4 respecto a las mujeres, y que este genotipo fue más frecuente entre los que presentaban lesiones vasculares en la RNM-c, se valoró si hubo más hombres portadores del genotipo E3/4 entre los pacientes con una EP vascular respecto a las mujeres. Para ello dividimos la muestra en función de la RNM-c y analizamos la distribución del polimorfismo genético de la apolipoproteína E en función del género (Figura 31).

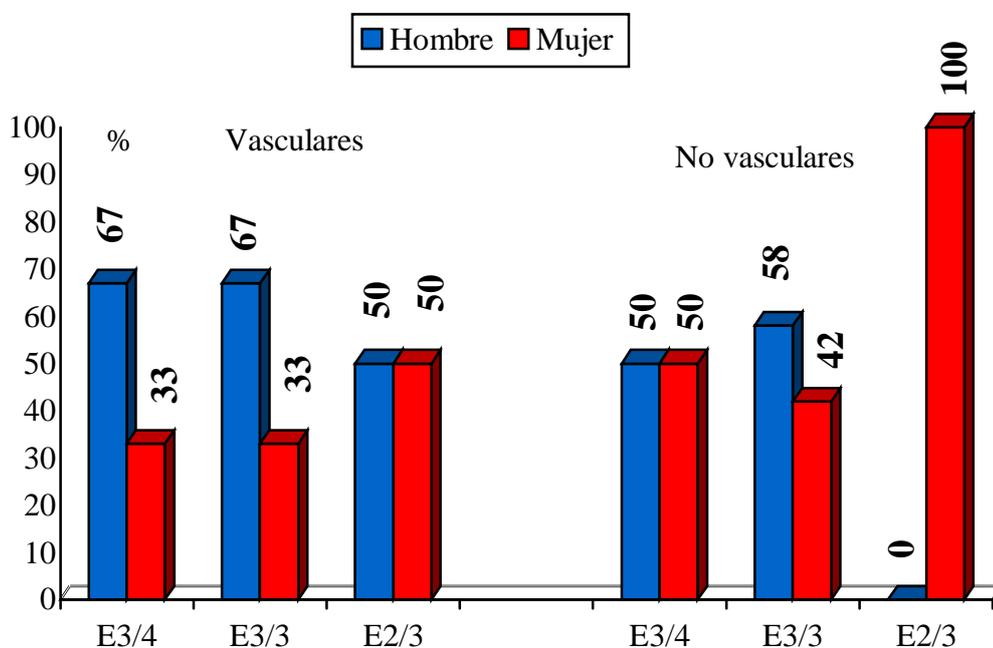


Figura 31: Distribución del polimorfismo genético de la apolipoproteína E en función del género y de la RNM-c

Como puede comprobarse en la *Figura 31*, efectivamente hubo un predominio de los genotipos E3/4 y E3/3 en el género masculino en el grupo vascular respecto al grupo con EP idiopática, lo que confirma que la distribución del polimorfismo genético de la apolipoproteína E se comportó de manera diferente en nuestra serie en función del género.

#### 8.4.- Apolipoproteína E y exploración neurológica

No hubo diferencias significativas en la presentación de temblor, acinesia, alteraciones de la marcha ni reflejos osteotendinosos en función del polimorfismo de la apo E. Sin embargo entre aquellos sujetos portadores del genotipo E2/3 existió una mayor frecuencia de depresión (*Figura 32*) en relación a los otros dos genotipos ( $p < 0,05$ ).

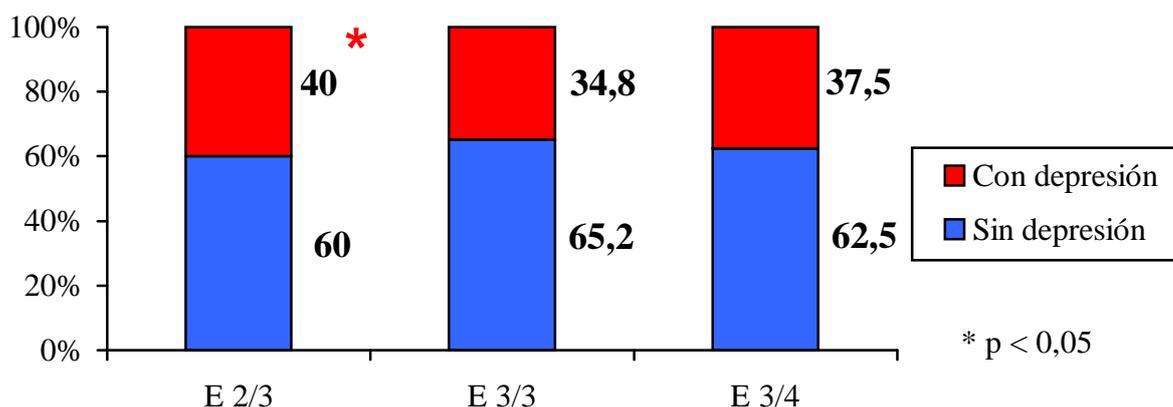


Figura 32: Distribución de la depresión en función de la Apo E

Para aquellas variables cuantitativas con distribución no normal se empleó la prueba de Kruskal-Wallis para realizar la estadística de contraste respecto al polimorfismo de la apo E. No se hallaron diferencias significativas en los valores antropométricos ni en la exploración cardiovascular en función del polimorfismo de la apo E.

Finalmente se comprobó que la mitad de los portadores del genotipo E3/4 eran fumadores, en comparación con los portadores de los genotipos E2/3 y E3/3, en los que las cifras de fumadores fue del 20 % y 42 % respectivamente. También se pudo comprobar que el 75 % de los pacientes portadores del genotipo E3/4 que eran fumadores presentaban lesiones

vasculares, y el 75 % de los pacientes portadores del genotipo E3/4 que no eran fumadores también presentaban lesiones vasculares, por lo que en este caso el consumo de tabaco no se asoció con la aparición de lesiones vasculares en los pacientes con EP con el genotipo E3/4 (Figura 33).

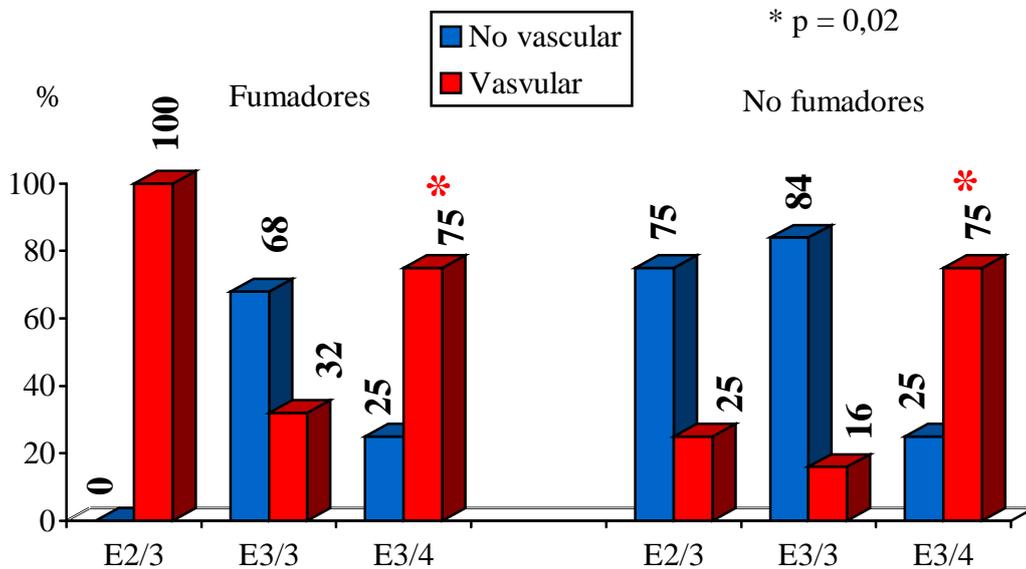


Figura 33: Distribución de la Apo E en función de la RNM-c y del consumo de tabaco

### 8.5.- Apolipoproteína E y su influencia sobre el perfil lipídico

Se valoró la influencia que pudo ejercer el polimorfismo genético de la apolipoproteína E sobre el perfil lipídico. Los resultados mostraron que no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en el perfil lipídico en función del polimorfismo genético de la apolipoproteína E (Tabla 24).

Tabla 24: Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína E sobre el perfil lipídico. Valores expresados en mg/dL como la media  $\pm$  desviación típica (excepto los cocientes).

	E2/3	E3/3	E3/4	p
CT	223 $\pm$ 22	218 $\pm$ 50	204 $\pm$ 32	ns
HDL-c	47 $\pm$ 7	53 $\pm$ 13	51 $\pm$ 11	ns
LDL-c	145 $\pm$ 18	145 $\pm$ 43	133 $\pm$ 33	ns
TG	155 $\pm$ 114	103 $\pm$ 59	98 $\pm$ 53	ns
Lp(a)	38 $\pm$ 22	33 $\pm$ 21	37 $\pm$ 29	ns
Apo A-I	123 $\pm$ 13	128 $\pm$ 20	127 $\pm$ 21	ns
Apo B	73 $\pm$ 10	79 $\pm$ 20	72 $\pm$ 11	ns

#### Cocientes aterogénicos

	E2/3	E3/3	E3/4	p
CT / HDL-c	4,7 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 0,9	ns
LDL-c / HDL-c	3,1 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 1	2,7 $\pm$ 0,9	ns
Apo A-I / Apo B	1,7 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,5	ns

ns = diferencias no significativas

### 9.- Polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III

La frecuencia de presentación de las diferentes variaciones genéticas en la apolipoproteína C-III se determinó a todos los sujetos afectados de EP, y se comparó con una muestra control (*Figura 34*). Al comparar las dos muestras no hubo diferencias significativas, lo cual pone de manifiesto que la distribución de los genotipos de la apo C-III en la muestra diagnosticada de EP no difiere de la que se exhibe en la muestra control. No se halló ningún paciente con el genotipo S2S2 tanto en el grupo control como en la muestra.

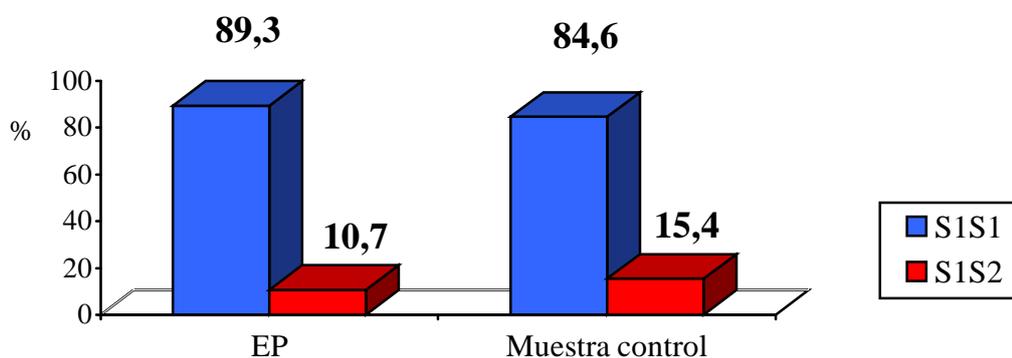


Figura 34: Distribución del polimorfismo de la Apo C-III en la muestra con EP y en la muestra control

La distribución de los diferentes genotipos de la apo C-III en los pacientes con EP vascular e idiopático fue similar en función del género, por lo que agrupamos a todos los pacientes dentro del mismo grupo.

### 9.1.- Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III sobre la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c

Se valoró la posible influencia que podría ejercer el polimorfismo genético de la apo C-III sobre la aparición de lesiones vasculares en la RNM-c. Los resultados se muestran en la *Figura 35*. En el grupo portador del genotipo S1S2 la frecuencia de lesiones vasculares fue del 50 %, casi el doble en comparación con el grupo portador del genotipo S1S1, en el que la presencia de lesiones vasculares fue del 27,3 %. Esta relación resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), por lo que se pudo comprobar que la presencia del genotipo S1S2 se asoció con la aparición de lesiones vasculares en la RNM-c.

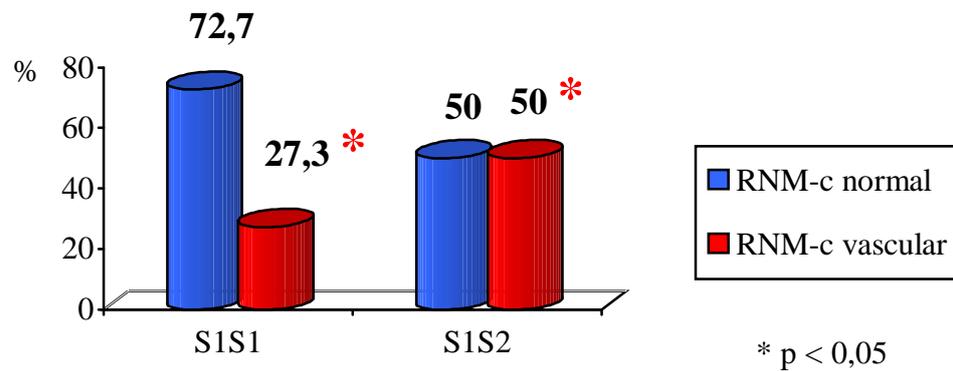


Figura 35: Distribución de lesiones vasculares en función del polimorfismo de la Apo C-III

Respecto a los valores de bioquímica general y hemograma sólo se halló una relación significativa ( $p = 0,009$ ) respecto a los niveles plasmáticos de los leucocitos (Figura 36), de tal manera que los portadores del alelo S2 presentaron niveles más elevados.

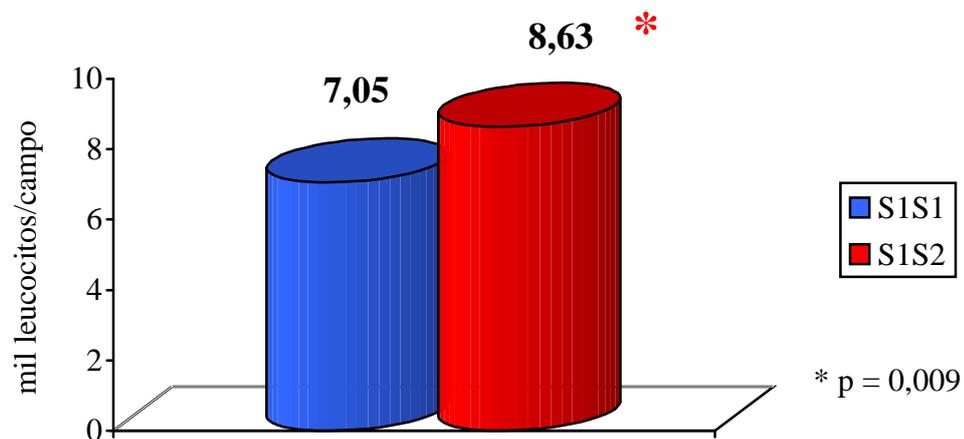


Figura 36: Influencia del polimorfismo de la Apo C-III sobre los niveles plasmáticos de leucocitos

## 9.2.- Apo C-III y perfil lipídico

Igualmente se procedió a analizar la influencia que ejerció el polimorfismo genético de la apo C-III sobre el metabolismo lipídico. Los resultados (*Tabla 25*) demostraron que los portadores del genotipo S1S2 presentaron un perfil más aterogénico que los portadores del genotipo S1S1, en concreto en los que respecta a los niveles de HDL-c y triglicéridos, de tal forma que los individuos con el genotipo S1S2 tenían niveles más bajos de HDL-c ( $p < 0,05$ ) y más elevados de triglicéridos ( $p < 0,05$ ) que aquellos pacientes con el genotipo S1S1.

**Tabla 25: Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III sobre el perfil lipídico. Valores expresados en mg/dL como la media  $\pm$  desviación típica (excepto los cocientes).**

	S1S1	S1S2	p
CT	219 $\pm$ 46	210 $\pm$ 65	ns
HDL-c	<b>53 <math>\bar{E}</math> 13</b>	<b>44 <math>\bar{E}</math> 14</b>	<b>&lt; 0,05</b>
LDL-c	145 $\pm$ 40	136 $\pm$ 50	ns
TG	<b>102 <math>\bar{E}</math> 64</b>	<b>147 <math>\bar{E}</math> 65</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Lp(a)	42 $\pm$ 41	56 $\pm$ 31	ns
Apo A-I	<b>130 <math>\bar{E}</math> 18</b>	<b>114 <math>\bar{E}</math> 27</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Apo B	79 $\pm$ 18	72 $\pm$ 27	ns

### Cocientes aterogénicos

	S1S1	S1S2	p
CT / HDL-c	4,3 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,5	ns
LDL-c / HDL-c	2,9 $\pm$ 1	3,2 $\pm$ 1,2	ns
Apo A-I / Apo B	1,7 $\pm$ 0,6	1,7 $\pm$ 0,5	ns

ns = diferencias no significativas

Al igual que los niveles de HDL-c, los pacientes con EP portadores del genotipo S1S2 tenían niveles significativamente más descendidos de Apo A-I que aquellos que eran portadores del genotipo S1S1 ( $p < 0,05$ ).

Del mismo modo se procedió a determinar la influencia del género sobre el perfil lipídico. Los resultados mostraron que entre los hombres portadores del genotipo S1S1 hubo un incremento en los niveles de colesterol total y LDL-c respecto a los portadores del genotipo S1S2, mientras que en éstos fueron inferiores los niveles de HDL-c (*Tabla 26*).

**Tabla 26: Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III sobre el perfil lipídico en hombres. Valores expresados en mg/dL como la media  $\pm$  desviación típica (excepto los cocientes).**

	S1S1	S1S2	p
CT	<b>218 <math>\bar{\pm}</math> 40</b>	<b>172 <math>\bar{\pm}</math> 45</b>	<b>&lt; 0,05</b>
HDL-c	<b>52 <math>\bar{\pm}</math> 12</b>	<b>41 <math>\bar{\pm}</math> 14</b>	<b>&lt; 0,05</b>
LDL-c	<b>146 <math>\bar{\pm}</math> 37</b>	<b>104 <math>\bar{\pm}</math> 27</b>	<b>&lt; 0,05</b>
TG	101 $\pm$ 62	137 $\pm$ 57	ns
Lp(a)	38 $\pm$ 39	39 $\pm$ 35	ns
Apo A-I	<b>128 <math>\bar{\pm}</math> 16</b>	<b>102 <math>\bar{\pm}</math> 29</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Apo B	<b>81 <math>\bar{\pm}</math> 17</b>	<b>60 <math>\bar{\pm}</math> 26</b>	<b>&lt; 0,05</b>

**Cocientes aterogénicos**

	S1S1	S1S2	p
CT / HDL-c	4,4 $\pm$ 1,3	4,3 $\pm$ 0,3	ns
LDL-c / HDL-c	3 $\pm$ 1	2,7 $\pm$ 0,3	ns
Apo A-I / Apo B	1,6 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,5	ns

ns = diferencias no significativas

En el grupo de las mujeres estas diferencias fueron aún más evidentes (*Tabla 27*), ya que las pacientes pertenecientes al grupo del genotipo S1S2 mostraron niveles más elevados de colesterol total, LDL-c, Lp(a) y triglicéridos, así como niveles inferiores de HDL-c en relación a las del grupo del genotipo S1S1. Así, la influencia verdaderamente aterogénica del genotipo S1S2 de la apo C-III se manifiesta sobre todo en las mujeres con respecto a los varones.

Tabla 27: Influencia del polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III sobre el perfil lipídico en mujeres. Valores expresados en mg/dL como la media  $\pm$  desviación típica (excepto los cocientes).

	S1S1	S1S2	p
CT	<b>220 <math>\bar{E}</math> 54</b>	<b>248 <math>\bar{E}</math> 64</b>	<b>&lt; 0,05</b>
HDL-c	<b>55 <math>\bar{E}</math> 14</b>	<b>48 <math>\bar{E}</math> 14</b>	<b>&lt; 0,05</b>
LDL-c	<b>145 <math>\bar{E}</math> 45</b>	<b>168 <math>\bar{E}</math> 48</b>	<b>&lt; 0,05</b>
TG	<b>102 <math>\bar{E}</math> 67</b>	<b>157 <math>\bar{E}</math> 79</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Lp(a)	<b>49 <math>\bar{E}</math> 44</b>	<b>73 <math>\bar{E}</math> 12</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Apo A-I	132 $\pm$ 21	126 $\pm$ 22	ns
Apo B	77 $\pm$ 21	85 $\pm$ 24	ns

#### Cocientes aterogénicos

	S1S1	S1S2	p
CT / HDL-c	<b>4,1 <math>\bar{E}</math> 1,2</b>	<b>5,5 <math>\bar{E}</math> 2</b>	<b>&lt; 0,05</b>
LDL-c / HDL-c	<b>2,7 <math>\bar{E}</math> 1</b>	<b>3,8 <math>\bar{E}</math> 1,6</b>	<b>&lt; 0,05</b>
Apo A-I / Apo B	1,8 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,5	ns

ns = diferencias no significativas

### 9.3.- Apo C-III y exploración cardiovascular

Se valoró la influencia que ejerció la apo C-III sobre las cifras de tensión arterial (*Figura 37*), de tal manera que la tensión arterial sistólica (TAS) fue superior en el grupo de pacientes con el genotipo S1S2 respecto a aquellos con el genotipo S1S1 ( $p < 0,01$ ). De igual manera la tensión arterial diastólica (TAD) fue más elevada en el grupo de pacientes con el genotipo S1S2 ( $p < 0,05$ ).

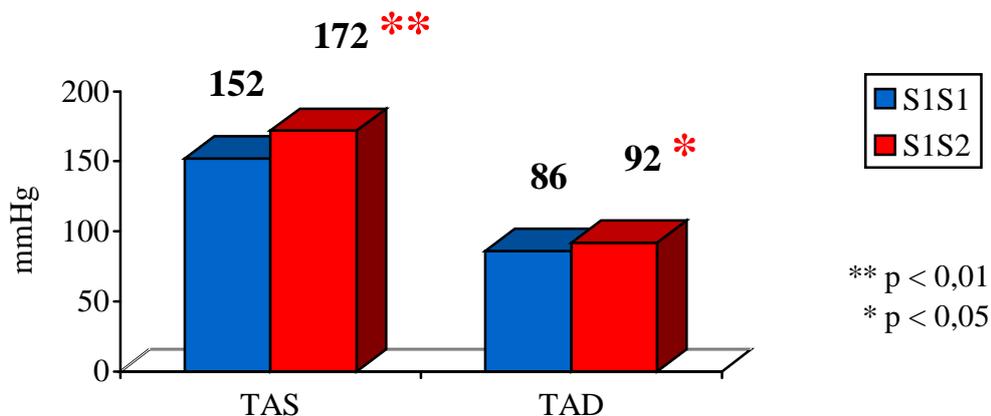


Figura 37: Influencia de la apolipoproteína C-III sobre la tensión arterial

## 10.- Otras determinaciones analíticas

A cada paciente se le extrajo sangre para el estudio analítico de hemograma completo, incluido fibrinógeno, y bioquímica general. En los resultados del hemograma no hubo ningún valor que resultase significativo en relación a los polimorfismos genéticos de la apolipoproteína E ni C-III. Respecto a los valores de bioquímica, los niveles plasmáticos de sodio presentaron una correlación negativa ( $p = 0,045$ , correlación de Pearson =  $-0,217$ ) respecto al test mental, es decir, cuanto mayores fueron los niveles plasmáticos de sodio menor era la puntuación en el test mental. También resultaron significativos los niveles de proteína totales ( $p = 0,02$ , correlación de Pearson =  $0,253$ ) y glucosa ( $p = 0,048$ , correlación Rho de Spearman =  $0,214$ ) respecto al test mental, ambas dos con una correlación positiva, es decir, a mayor puntuación en el test mental mayores niveles de proteínas totales y glucosa. En cuanto a los niveles de hormonas tiroideas, aquellos pacientes que presentaban lesiones vasculares en la RNM-c mostraron niveles inferiores de T4 ( $p = 0,035$ ).

La concentración plasmática media de la apo B fue de  $78 \pm 19$  mg/dL, no habiendo diferencias significativas en función del género. En cuanto a su relación con el perfil lipídico queda reflejado en la *Tabla 28*. Puede comprobarse que existió una correlación positiva entre

los niveles de apo B y colesterol total, LDL y triglicéridos, lo cual viene a corroborar lo que ya era conocido, y es que aquellos sujetos que presentan niveles más altos de apo B tienen un perfil lipídico más aterogénico debido a la apo B es la expresión proteica del LDL-c y CT.

Tabla 28: Correlaciones entre Apo B y el perfil lipídico

	Apo B	Correlación de Pearson
Colesterol total	0,86 **	
LDL-c	0,86 **	
HDL-c	0,10	
Triglicéridos	0,38 **	
Lp(a)	0,14	

\*\*  $p < 0,001$

## 11.- Mini-Mental test

La valoración del deterioro cognitivo se realizó por medio del Mini-mental test en su versión de 30 puntos (anexo 3). Cuando alguna de las respuestas fue dubitativa o confusa ésta se volvió a repetir y se consideró finalmente la mejor respuesta dada. Como ya se explicó en el apartado de métodos, el punto corte se situó en 23/24 según los criterios internacionales para la población general geriátrica<sup>233</sup>, es decir, aquellos casos con puntuaciones iguales o inferiores a 23 se consideraron que presentaban deterioro cognitivo y aquellos en los que la puntuación fue igual o superior a 24 se consideraron normales. Según estos criterios el resultado del test mental fue el que se refleja en la *Figura 38*.

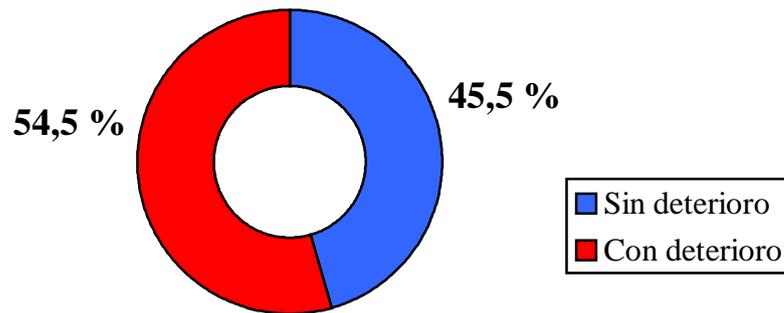


Figura 38: Distribución del test mental

Cuando analizamos estos datos en función de la RNM-c se comprobó que no hubo diferencias significativas. Así, tanto el grupo que mostraba deterioro cognitivo como el que no presentaba deterioro cognitivo presentaban en su mayoría una RNM-c normal (76 % frente al 68,4 % respectivamente). En cuanto a la distribución de la puntuación del test mental en el grupo vascular fue homogénea, no presentando diferencias significativas entre el grupo con deterioro y el que no tenía deterioro cognitivo.

Por otro lado también se analizó la influencia del consumo de tabaco sobre el deterioro cognitivo (Figura 39). Los resultados revelaron que en el grupo de los fumadores hubo un mayor deterioro cognitivo que en el de los no fumadores (64 % frente a 47 %,  $p < 0,1$ ).

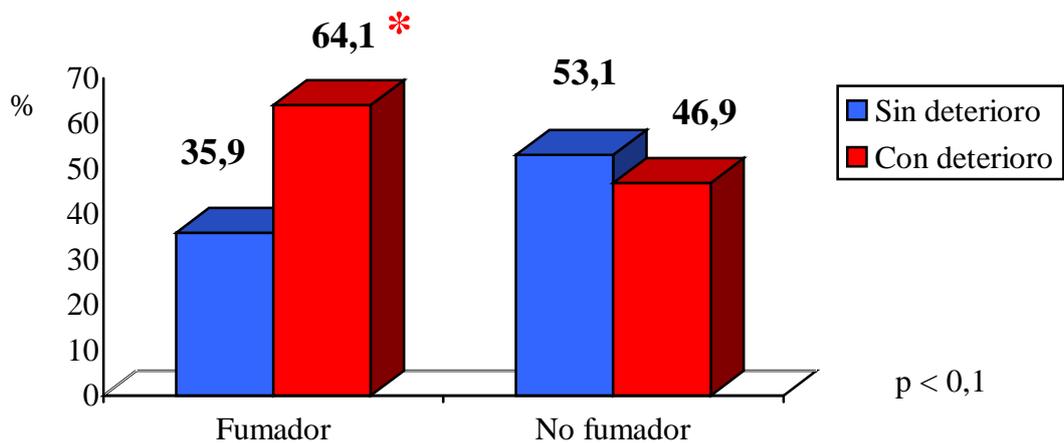


Figura 39: Distribución del deterioro cognitivo en función del consumo de tabaco

Para valorar la influencia del test mental sobre aquellas variables con distribución normal se empleó la correlación de Pearson. Los resultados más llamativos se muestran en la *Tabla 29*.

**Tabla 29: Correlación de Pearson para variables normales en relación al test mental**

	Test mental	p
Edad	- 0,321	0,002
Peso	0,288	0,006
BMI	0,234	0,028

Esta misma correlación se halló para las variables con distribución no normal por medio de la Rho de Spearman, cuyos resultados más notorios se muestran en la *Tabla 30*.

**Tabla 30: Correlación Rho de Spearman para variables no normales en comparación con el test mental**

	Test mental	p
Glucosa	0,214	0,04

Como puede observarse existió una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de glucosa con el test mental. Para el resto de variables, no existió una correlación significativa respecto al mini-mental test. En cuanto al género ambos grupos mostraron una puntuación media de 22 puntos, no existiendo diferencias significativas entre ambos. Finalmente se valoró la influencia del polimorfismo de la apo C-III sobre el grado de deterioro cognitivo, no hallándose ninguna relación significativa. En el caso del polimorfismo genético de la apo E se objetivó que entre los portadores del genotipo E2/3 hubo un menor grado de deterioro cognitivo en comparación a los genotipos E3/3 y E3/4 [(p < 0,05),(Figura 40)].

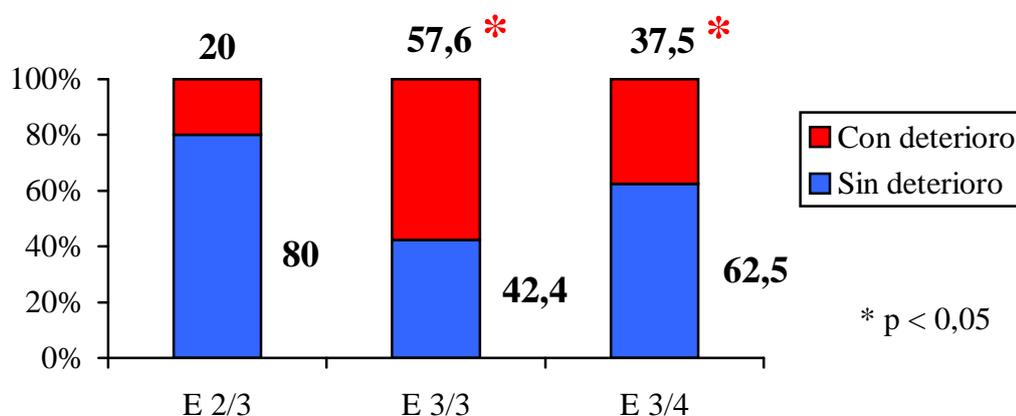


Figura 40: Distribución del test mental en función del polimorfismo genético de la Apo E

## 12.- Encuesta dietética

Se realizó una encuesta sobre hábitos alimentarios y consumo de alcohol. Las preguntas iban dirigidas a averiguar el consumo medio semanal. Entre los alimentos sobre los que se indagó se incluyeron leche, queso, embutidos, huevos, aceite, pescado, carne, ensaladas, verdura, fruta y dulces. El 28,4 % de los pacientes consumía alcohol, de los cuales todos eran hombres. La distribución por tipos de bebidas fue el 60 % vino, el 32 % cerveza y el 8 % restante licores. Del total de personas que consumían alcohol, el 91,7 % lo hacía en una cantidad inferior a 30 gr/día. El aceite que se usaba para cocinar fue en su totalidad de oliva. El 60 % de los casos consumían carne de 2 a 3 veces por semana, y el 65 % pescado de 1 a 2 veces por semana. El consumo medio de huevos fue de 1 a 2 veces por semana. En cuanto a la ensalada el 43 % la tomaba a diario, y el 47 % comía fruta de 4 a 7 veces por semana. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alimentos en función del género, a excepción del consumo de alcohol, que en el 100 % de los casos lo ingerían los hombres.

## **V.- Discusión**

La enfermedad de Parkinson se presenta actualmente como uno de los grandes problemas de salud pública debido fundamentalmente al creciente envejecimiento de la población, y al impacto social, sanitario y económico que suponen la enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer. Debido a todo ello, en los últimos años se han desarrollado nuevas líneas de investigación que tratan de discernir el origen de estas enfermedades. En este sentido tanto la EP como la EA han sido estudiadas desde el punto de vista genético.

La falta de un marcador biológico que asegure el diagnóstico en vida de la EP hace que éste se base solo en criterios clínicos y que la confirmación definitiva sea sólo por medio de los estudios necrópsicos.

La población que participó en el presente estudio estuvo compuesta por pacientes que o bien en algún momento habían acudido a las consultas de Medicina Interna para estudio de temblor o habían estado ingresados en el Hospital de la Merced por cualquier otro motivo y en cuyo informe de alta constaba en algunos de los diagnósticos el de temblor y/o enfermedad de Parkinson.

### **1.- Distribución por género**

La distribución por género que presentó fue en su mayoría compuesta por hombres (60 % frente a 40 % de mujeres, 1,5:1). Estos datos son acordes con lo descrito en los estudios poblacionales de casos, como el realizado por Viñes et al en Navarra <sup>18</sup> y otros efectuados en diversos lugares del mundo <sup>19, 20</sup>, en los que se concluye que la EP es más frecuente entre los hombres. Esta distribución fue prácticamente similar entre vasculares y no vasculares en función del género, ya que la distribución de casos vasculares fue del 65 % para hombres y el 35 % para mujeres (1,8:1) y de casos no vasculares fue del 57 % para hombres y del 43 % para mujeres (1,4:1).

### **2.- Prevalencia**

La prevalencia de casos obtenida en este estudio fue de  $63 \times 100.000$ . Es difícil realizar una estimación más o menos exacta de la prevalencia real de casos, debido fundamentalmente a la dificultad y el costo de los estudios a realizar, los cuales deberían ser

del tipo “puerta a puerta”. Los datos obtenidos están dentro de lo estimado según los estudios publicados al respecto en el ámbito internacional <sup>10, 11</sup>. En el caso de España estos estudios son aún escasos. No obstante los resultados del presente estudio muestran una prevalencia inferior a lo descrito en nuestro país ( $2.700 \times 100.000$  en el estudio de Acosta et al <sup>12</sup>,  $1.240 \times 100.000$  en el estudio de Benito-León et al <sup>13</sup>,  $221 \times 100.000$  en el estudio de Errea et al <sup>14</sup> y  $270 \times 100.000$  en el estudio de Criado-Álvarez et al <sup>15</sup>), debido principalmente a que los objetivos de estos estudios eran hallar datos de incidencia y prevalencia, y en nuestro caso no se hizo una búsqueda activa de casos, sino que se contó con aquellos que ya estaban censados por los archivos del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced.

Al no detectarse ningún caso de EP de inicio precoz no se puede valorar el papel que desempeña la edad como factor de riesgo tal y como sugieren algunos autores <sup>22, 23, 24</sup>.

### **3.- Distribución por poblaciones**

La distribución por poblaciones que siguió la muestra parece estar influida por la presencia de la consulta de Medicina Interna en el Centro Policlínico de Especialidades Virgen del Valle de Écija, pues es en esa localidad donde más casos se incluyeron en el estudio (41 %). Si además sumamos los casos de las poblaciones de la Zona Básica de Salud que pertenecen a Écija, es decir, Fuentes de Andalucía, La Luisiana y Cañada Rosal, esta cifra se eleva hasta el 74 %. Llama la atención que sólo hubiera un 2,3 % de casos en Osuna, estando situado allí el Hospital de la Merced. Igualmente ocurre con los casos descritos en la Zona Básica de Salud de Estepa, es decir, que sólo suponen un 10,2 % de los casos. Todo ello hace pensar si realmente en estas últimas Zonas Básicas de Salud existen menos casos de temblor o es que se derivan menos enfermos a Medicina Interna para estudio de dicha patología. Los datos sobre prevalencia de casos de EP sugieren que están marcadamente influidos por la detección de casos en Atención Primaria y la participación de los médicos de familia a la hora de remitir a los pacientes hacia el Servicio de Medicina Interna para el estudio de temblor y/o EP. Esta hipótesis se corrobora cuando comparamos estas cifras con los datos aportados por el Servicio de Farmacia sobre el consumo de fármacos antiparkinsonianos en el Área Sanitaria de Osuna en el año 2000 (*Tabla 31*).

Tabla 31: Consumo de fármacos antiparkinsonianos en el Área Sanitaria de Osuna en el año 2000

	Total	Écija	Estepa	La Luisiana	Osuna	Puebla	El Saucedo
DHD	2,88	3,26	2,42	4,42	2,32	3,08	2,56
Prevalencia X 10 <sup>5</sup> por consumo de fármacos	288	326	242	442	232	308	256
Prevalencia X 10 <sup>5</sup> por casos de EP censados	63	101	36	196	30	39	53

Los datos de la *Tabla 31* vienen expresados en dosis diaria definida por 1000 habitantes y día (DHD), es decir, de cada 1000 habitantes cuántos están siendo sometidos diariamente a un tratamiento estándar, y su traducción en prevalencia X 100.000 habitantes. Estos datos están basados en el consumo de fármacos catalogados como antiparkinsonianos, que incluyen a levodopa + benserazida, levodopa + carbidopa, prociclidina, pergolida, selegilina, lisurida, ropinirol, entacapona, pramipexol, trihexifenidilo, bromocriptina y biperideno. Si comparamos estos datos con las prevalencias obtenidas en las distintas Zonas Básicas de Salud podemos comprobar que estas diferencias se explican porque efectivamente no se derivan a estos enfermos para el estudio de dicha patología a la consulta de Medicina Interna.

#### 4.- Profesiones y nivel de estudios

La distribución de las distintas profesiones que se obtuvo es la normal para un área rural, que en su mayoría se dedicaban a la agricultura (51 %) y en el caso de las mujeres a sus labores en el hogar (27 %). No resulta extraño que más de la mitad se dedicara a la agricultura, ya que nos encontramos con una población de un medio rural.

En consonancia con los datos anteriores está el nivel de estudios que reflejó la muestra. Casi un 20 % reconoció su analfabetismo, y un 80 % decía que tenían estudios primarios, limitándose ello casi siempre a saber leer y escribir.

### **5.- Antecedentes familiares**

Entre los antecedentes personales se les interrogó por la presencia de temblor y/o EP en algún familiar de primer o segundo grado. Los resultados mostraron que casi una tercera parte (28,4 %) de la muestra contaba con estos antecedentes, lo que sugiere el carácter de “herencia” que puede existir en esta enfermedad, aunque en este estudio no se observó ninguna relación con el polimorfismo genético de la apo E ni C-III ni con la presencia de lesiones vasculares cerebrales. No existen estudios que hayan podido demostrar la herencia de la EP, salvo en los casos de inicio tardío en gemelos<sup>27</sup>, pero en nuestra serie no existió ningún caso.

### **6.- Exploración física**

La exploración física reveló que la población sujeta a estudio estaba en los límites próximos para considerarla obesa (IMC 29,1), siendo más evidente en el caso de las mujeres (30,5 frente 28,2 en los hombres). El pliegue cutáneo tricipital, como forma indirecta de medida de obesidad, fue casi el doble en las mujeres (27,7 frente a 14,9 en hombres), lo cual puede poner de manifiesto que las mujeres presentaron mayores factores de riesgo cardiovasculares en la exploración física, aunque cuando se analizaron estos resultados no hubo diferencias entre el grupo vascular y el no vascular.

La exploración cardiovascular se hizo de forma concienzuda buscando datos que hicieran sospechar la presencia de arteriopatías que permitieran posteriormente confirmar la presencia de dichas afecciones a nivel cerebral (RNM-c), de tal forma que se pudiera establecer un vínculo de conexión con los casos de EP vascular. A pesar de ello no hubo diferencias en lo que respecta a la frecuencia cardíaca y tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, comparadas entre el grupo vascular y no vascular. Cuando se calculó el índice de Yao<sup>235</sup>, resultó que un 25 % de la muestra sí tenía arteriopatía periférica. No obstante estos resultados no se correlacionaron con la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c, lo que pone de manifiesto que existen casos de EP vascular confirmados por medio de RNM-c que

tenían un índice de Yao normal. Hofman et al<sup>235</sup> emplearon este índice como indicador de arteriosclerosis generalizada en el estudio Rotterdam sobre prevalencia de arteriosclerosis y demencia en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, a la vista de los resultados en esta serie de EP, no podemos emplear dicho índice como indicador de lesiones arterioscleróticas que hagan sospechar que se trata de una EP de origen vascular, y que por lo tanto habría que seguir con la realización de la RNM-c para confirmar los casos.

En las series de Hughes et al<sup>41</sup> y Jellinger<sup>42</sup> se describieron las características clínicas de los PV, que habitualmente son los que presentan peor situación clínica en cuanto a síntomas parkinsonianos, así como la evolución más tórpida y una respuesta más pobre a la terapia dopaminérgica. No se han definido claramente los signos y síntomas que se observan en los casos de PV. En nuestra serie la presencia de temblor fue prácticamente una constante al presentarse en todos los casos excepto en uno, al igual que ocurrió con la rigidez, por lo que no hubo diferencias significativas en función de la RNM-c. Sin embargo en lo que respecta al resto de signos sí hubo diferencias. Así, la acinesia y las alteraciones en la marcha fueron predominantemente superiores en el grupo con lesiones vasculares, siendo sus distribuciones más homogéneas en el grupo con EP idiopática. Por el contrario, en el caso de los reflejos osteotendinosos sucedió que estaban más disminuidos entre los que no tenían lesiones vasculares. Todo ello nos lleva a pensar que cuando se produce un PV se altera fundamentalmente la coordinación y velocidad de movimientos de los miembros, medidos por la acinesia y alteraciones en la marcha.

La prevalencia de depresión se situó en el 35 % de los casos siguiendo los criterios diagnósticos de la DSM-IV. Esta frecuencia está dentro de los valores descritos entre el 31 %<sup>64</sup> y el 56 %<sup>65</sup>. En nuestra serie sí existió una relación entre el polimorfismo de la apo E y la presencia de depresión, de tal manera que el alelo E2 fue el más frecuente entre aquellos que sufrieron este trastorno. Sin embargo en los numerosos estudios realizados al respecto no existe una relación claramente establecida, ya que para algunos autores<sup>243, 244</sup> el ser portador del alelo E4 sí implica un mayor riesgo de padecer depresión, mientras que otros apoyan la teoría contraria<sup>245, 246, 247</sup>. En nuestra serie no sólo queda demostrado que no existe ninguna relación entre el alelo E4 y la presencia de depresión, sino que es el alelo E2 el que con más frecuencia puede estar implicado.

## 7.- Discapacidad funcional

La valoración de la discapacidad fue uno de los objetivos de este estudio, valorándose por medio de la escala de Hohen y Yahr. Destacó un predominio de los grados 3 y 4 entre los hombres respecto a las mujeres, siendo la distribución en los grados 1 y 2 más homogénea en función del género. Cuando analizamos los distintos grados de la escala en función de los resultados de la RNM-c, se pudo comprobar que los que presentaron lesiones vasculares tenían mayor discapacidad que aquellos con RNM-c normal, ya que el 87 % de los vasculares estaban enmarcados en los estadios 3 y 4, mientras que 93 % de los que tenían RNM-c normal se situaron en los estadios 1 y 2. Asimismo se pudo demostrar la influencia que ejerció el polimorfismo de la apo E sobre la discapacidad, de tal manera que el 75 % de los sujetos portadores del alelo E4 presentaban una discapacidad en grado 3 ó 4. En contrapartida a esto el 77 % de los portadores del alelo E3 presentaban una menor discapacidad (grados 1 ó 2), y finalmente esta distribución fue más homogénea entre aquellos sujetos portadores del alelo E2.

En los estudios realizados sobre las características clínicas del PV se destaca su peor pronóstico y evolución<sup>40, 44</sup>, pero no se había valorado la discapacidad según la escala de Hohen y Yahr en comparación con los casos de EP sin lesiones vasculares. Tampoco se ha hallado ninguna cita bibliográfica que haga referencia a la influencia de la apo E sobre la discapacidad. Si enlazamos todas las variables que han demostrado estar implicadas en la discapacidad en nuestra serie, obtenemos que ésta fue mayor entre los hombres, con lesiones vasculares y portadores del genotipo E3/4. Éste último fue precisamente más frecuente entre los hombres. Todo ello lleva a pensar que el genotipo E3/4 es el que puede condicionar la aparición de lesiones vasculares capaces de provocar un PV.

## 8.- Tabaco

Otro de los objetivos del presente estudio fue valorar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular, y en concreto el consumo de tabaco, sobre la presencia de lesiones vasculares cerebrales que originen un PV. En el estudio de Framingham quedó claramente demostrado el aumento de riesgo de infarto cerebral y hemorragia cerebral asociados al consumo de tabaco. En el estudio realizado por López García-Aranda et al<sup>82</sup> se demostró la correlación positiva entre el consumo de tabaco y la severidad de lesiones ateroscleróticas

coronarias y cerebrales. Por otra parte, varios estudios<sup>84, 85, 86, 87, 88, 89</sup> han demostrado el carácter protector de la nicotina frente al desarrollo de la enfermedad de Parkinson, gracias principalmente al aumento de factores neurotróficos y a la sinergia con los receptores de acetil-colina. En nuestra serie resultó que el 44 % del total de los casos, y el 38 % con EP idiopática eran fumadores, porcentajes superiores a la media general de la población española fumadora, lo cual va en contra del carácter protector al que hacían referencia los estudios anteriormente citados. Al valorar la influencia del consumo de tabaco sobre la presencia de lesiones vasculares se observó que éstas fueron más frecuentes entre los fumadores (37 % frente al 22 %). Estos datos concuerdan con el estudio realizado por Humphries et al<sup>248</sup>, en el que se llega a la conclusión de que el consumo de tabaco incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, y especialmente en aquellos sujetos portadores del genotipo 3/4 de la apo E.

Nuestros resultados hacen pensar que en nuestra serie el consumo de tabaco no ofreció ningún carácter protector en la EP idiopática, y sin embargo sí pudo contribuir en la génesis de lesiones vasculares capaces de provocar un PV. Del mismo modo se observó que entre los fumadores hubo un mayor grado de deterioro cognitivo (64 %) respecto a los no fumadores (47 %), hecho éste que nos induce a pensar que el consumo de tabaco puede ejercer un papel primordial en el desarrollo de lesiones arterioscleróticas suficientemente relevantes como para originar un deterioro cognitivo tipo demencia vascular.

## **9.- Otras determinaciones analíticas**

Se realizaron otras determinaciones analíticas, que incluyeron hemograma y bioquímica general. Los niveles plasmáticos de sodio se correlacionaron negativamente con la puntuación del test mental, de tal forma que cuanto mayores eran los niveles plasmáticos de sodio menor fue la puntuación en el test mental. Estos resultados están en consonancia con varios estudios publicados al respecto, como el realizado por Rondanelli et al<sup>249</sup>, en el que se valoró la influencia que ejerció el estado nutricional sobre el deterioro cognitivo por medio del Mini-Mental test. Las conclusiones de este estudio fueron que sí existió una correlación entre los niveles plasmáticos de sodio y el estado mental, de tal forma que los niveles plasmáticos elevados de sodio podrían condicionar una deshidratación hiperosmolar, deteriorándose así la actividad funcional cerebral. En otro estudio realizado<sup>250</sup> sobre una

cohorte de 105 pacientes para valorar los factores de riesgo del síndrome confusional agudo, se corroboró el papel que juegan los niveles plasmáticos de sodio sobre la función cognitiva.

Los niveles plasmáticos de proteínas y glucosa presentaron una correlación positiva con el test mental, de tal manera que cuanto mayores eran las concentraciones de glucosa y proteínas totales mejores fueron las puntuaciones en el test mental. Estos datos están en contra con lo descrito por Vanhanen et al<sup>251</sup> en un estudio en el que se concluye que la persistencia de la alteraciones de la glucemia en ayunas están relacionadas directamente con el deterioro cognitivo. Sin embargo en nuestro estudio aquellos sujetos que presentaron niveles más altos de glucosa, dentro del rango de normalidad, obtuvieron mejores resultados en el test mental, y pudiera ser ésta la explicación a las discrepancias entre ambos estudios, ya que los resultados del estudio de Vanhanen et al<sup>251</sup> hacen referencia a población con alteraciones de la glucemia en ayunas.

## **10.- Resonancia nuclear magnética de cráneo**

Tras realizar la resonancia nuclear magnética cerebral se observó que 23 pacientes (27,4 %) presentaron lesiones vasculares en los ganglios basales, según el informe de los distintos radiólogos que practicaron la RNM-c de forma aleatoria en distintos centros radiológicos privados concertados por parte del Hospital y sin conocimiento previo del estudio. Cuando analizamos esta distribución en función del género, se pudo comprobar cómo la prevalencia de lesiones vasculares fue mayor en hombres (30 % frente a 23,5 % en mujeres).

Según el estudio realizado por Viñes et al<sup>18</sup> sobre incidencia de EP idiopática y secundaria en Navarra, los casos de EP idiopática fueron definidos por la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes: rigidez, temblor de reposo o alteración de los reflejos posturales. El resto de casos fueron clasificados como parkinsonismos secundarios, asociados a otras enfermedades o de dudosa clasificación. Según esta clasificación, la incidencia de EP idiopática fue de  $10 \times 100.000$  personas / año en el caso de los hombres y de  $6 \times 100.000$  personas / año para el caso de las mujeres. En el caso de los parkinsonismos secundarios estas incidencias fueron de  $3 \times 100.000$  personas / año para los hombres y  $5 \times 100.000$  personas / año para las mujeres. Sin embargo en este estudio, al igual que en otros

sobre incidencia o prevalencia de EP secundaria, no se analizaron los casos en función de la presencia de lesiones vasculares en la RNM-c para definirlos como EP vascular.

Si bien en multitud de estudios de prevalencia de EP no se han diferenciado los casos de EP idiopática de los de EP vascular, las cifras obtenidas de casos vasculares en este estudio han resultado superiores a lo descrito en la literatura. En el estudio realizado por Hughes et al<sup>41</sup> sí se estimó una prevalencia del 6 % de lesiones vasculares, y en el realizado por Jellinger<sup>42</sup> esta prevalencia se situó entre el 6 y el 10 %. A la vista de ello parece lógico pensar que podrían haber existido errores o sesgos de selección en los estudios de prevalencia sobre EP vascular, ya que muchos de éstos hacían la clasificación de los casos vasculares en base a datos clínicos y progresión de la enfermedad sin realizar una resonancia magnética cerebral.

Hirono et al<sup>252</sup> realizaron un estudio para valorar el efecto del alelo E4 de la apo E sobre las hiperintensidades observadas en la sustancia blanca por medio de técnicas de neuroimagen. Este estudio fue llevado a cabo en 131 sujetos con demencia vascular o que sufrían la EA. Tras analizar los resultados llegaron a la conclusión de que las hiperintensidades observadas en la sustancia blanca cerebral de sujetos demenciados no estaban relacionadas con el alelo E4 de la apo E, sino más bien con la HTA y los infartos lacunares, lo que sugiere el origen isquémico de las mismas. Sin embargo, en el presente estudio se comprobó que el porcentaje de pacientes portadores del genotipo E3/4 fue significativamente superior en el grupo con lesiones vasculares (26,1 frente al 3,6 % en el grupo sin lesiones vasculares), lo que sugiere que la presencia de dicho genotipo sí puede condicionar la aparición de lesiones vasculares. Estas diferencias de resultados pueden ser explicadas porque ambas muestras no eran homogéneas, ya que el estudio de Hirono et al<sup>252</sup> se realizó sobre pacientes ya demenciados o con EA, y en nuestra serie no todos estaban demenciados ni eran pacientes que sufrieran la EA.

Un hallazgo obtenido en nuestro estudio fue que aquellos sujetos con lesiones vasculares presentaban niveles plasmáticos inferiores de hormona tiroidea (sin llegar al grado de hipotiroidismo) que los sujetos sin lesiones vasculares. Los motivos por lo que sucede esto son desconocidos, pero se especula que estas alteraciones podrían estar en relación con la disminución del gasto cardíaco y la vasoconstricción que se observan en los pacientes hipotiroideos, y de esta manera provocar lesiones vasculares cerebrales.

## 11.- Apolipoproteína A-I

Los resultados obtenidos respecto a la apolipoproteína A-I están en consonancia con lo publicado, ya que la concentración media fue de 127,5 mg/dL (la concentración plasmática normal oscila entre 100 y 150 mg/dL<sup>128</sup>). Las mujeres presentaron unos niveles medios de 130,9 mg/dL, mientras que en el caso de los hombres fue de 124,9 mg/dL, con el consiguiente aumento en el riesgo de arteriosclerosis, dado que existe una relación inversa entre los niveles de apo A-I y el riesgo de arteriosclerosis. Cuando se analizó la concentración media en función del polimorfismo genético de la apo C-III ésta fue inferior en aquellos sujetos portadores del genotipo S1S2 (114 mg/dL versus 130 mg/dL en los S1S1). Al fin y al cabo la apo A-I está traduciendo el mismo efecto observado en el HDL-colesterol, que estaba más bajo en los pacientes portadores del genotipo S1S2. Lo mismo ocurrió cuando se relacionó con el consumo de tabaco, de tal manera que aquellos que fumaban presentaron niveles inferiores de apo A-I respecto a los no fumadores (122 mg/dL en fumadores frente a 131 mg/dL en no fumadores), confirmándose que uno de los posibles mecanismos aterogénicos del tabaco es por medio de la modificación del perfil de la apo A-I.

## 12.- Apolipoproteína E

Numerosos estudios han demostrado cómo el polimorfismo de la apo E, y más en concreto el alelo E4, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>144, 145, 146, 147</sup>, así como la asociación que existe entre los diferentes genotipos de la apo E y las concentraciones de lípidos plasmáticos y el riesgo de cardiopatía isquémica.

Aunque la prevalencia de los diferentes genotipos de la apo E varía en función de la zona geográfica, en España la frecuencia de los genotipos E2/3, E3/3 y E3/4 se sitúan aproximadamente en la población general en un 14 %, 64 % y 19 % respectivamente<sup>151, 152, 153, 154, 155</sup>. En nuestro estudio las frecuencias obtenidas en la muestra afecta de EP contrastaron con las descritas, ya que fue del 7 % para el genotipo E2/3, 83 % para el genotipo E3/3 y 10 % para el genotipo E3/4. Esto puede ser debido a que exista un sesgo, ya que en nuestro estudio no se detectó a ningún paciente con los genotipos E2/2, E2/4 ni E4/4. Estas frecuencias apenas variaron en el caso de la muestra control que se tomó, pues el genotipo E2/3 se presentó en el 7 %, el genotipo E3/3 en el 80 % y el genotipo E3/4 en el 13 %, no

siendo estas diferencias significativas, por lo que ambas muestras se comportaron siguiendo una misma distribución.

La distribución de los diferentes polimorfismos en función del género fue del 11,8 %, 79,4 % y 8,8 % para los genotipos E2/3, E3/3 y E3/4 respectivamente en el caso de las mujeres. Para los hombres esta frecuencia resultó del 2,2 % para el genotipo E2/3, 86,7 % para el genotipo E3/3 y 11,1 % para el genotipo E3/4. Como ya se ha comentado en los resultados, esta distribución sería estadísticamente significativa si duplicáramos la muestra ( $p < 0,05$ ), por lo que esta serie el polimorfismo de la apo E se comportaría de manera diferente en función del género.

Los resultados de los estudios sobre la influencia del alelo E4 en la EP son confusos. Arai et al<sup>184</sup> describieron que la frecuencia del alelo E4 en la EP fue del 29,4 % cuando se asociaba a demencia. La frecuencia de E4 en nuestra muestra se asemejó más a la descrita por Helisalmi et al<sup>185</sup> (10 %) si consideramos todos los casos de EP, pero si los comparamos en función de la RNM-c pudimos comprobar que el genotipo E3/4 en los vasculares fue del 26,1 % (frente al 3,6 % en los no vasculares). Esta cifra, que se acercan más a la descrita por Arai et al<sup>184</sup> (29,4 %), no se puede comparar pues en este valor están incluidos los que tenían demencia. Para Whitehead et al<sup>186</sup>, en un estudio realizado sobre 215 pacientes irlandeses, se excluye el posible papel del alelo E4 en el desarrollo de la EP, pues se presentó la misma frecuencia en la serie con EP y en los controles (14,6 % frente a 13,3 % respectivamente), y añaden que las conclusiones de otros estudios en los que se afirman que sí existe relación apo E-EP no tienen poder estadístico suficiente al emplear muestras pequeñas.

Esto podría explicar en parte las diferencias en las frecuencias alélicas observadas en los distintos estudios, y es que no son muestras homogéneas, y en ellos no se diferenciaron los casos de EP con lesiones vasculares y sin lesiones vasculares.

Cuando analizamos estas frecuencias en función de la RNM-c, pudimos comprobar que la presencia del genotipo E3/4 fue casi 7 veces superior entre aquellos que presentaban un PV que entre los que sufrían la EP idiopática (26 % en PV frente a 3,6 % en EP idiopática). Estos datos explicarían por qué las lesiones vasculares fueron más frecuentes en los hombres (30 % frente a 23,5 % en mujeres), y que los sujetos con un PV sufrieran una mayor discapacidad en la escala de Hohen y Yahr (87 % en los grados 3 y 4 frente al 7 % en los grados 3 y 4 en el caso de presentar RNM-c normal). Todo ello nos demuestra que

efectivamente en nuestra serie el genotipo E3/4 sí pudiera estar involucrado en la génesis de la EP vascular y en el grado de discapacidad funcional, con las lógicas limitaciones que suponen ya que nuestro estudio es descriptivo transversal.

### **13.- Apolipoproteína C-III**

En la bibliografía consultada al respecto no se ha hallado ningún trabajo o publicación en el que se haga referencia a la influencia del polimorfismo genético en la apo C-III sobre la presencia de enfermedad de Parkinson, ya sea idiopático o de origen vascular.

Los objetivos del presente estudio también incluyeron determinar la frecuencia de los genotipos de la apo C-III en la población con lesiones vasculares y sin lesiones vasculares y compararlas con la muestra control. La frecuencia mostrada para el genotipo S1S2 no presentó diferencias significativas respecto a la muestra control (10,7 % y 15,4 % respectivamente). Sin embargo cuando analizamos esta distribución en función de la RNM-c pudimos observar que la diferencia, aun no siendo significativa para este tamaño muestral, sí resultó llamativa pues la mitad de los portadores del genotipo S1S2 presentaron un PV mientras que entre los S1S1 sólo ocurrió este hecho en el 27,3 % de los casos. Al igual que sucedió con otros parámetros medidos, el problema de significación se debió al tamaño muestral, y que la tendencia es hacia una significación estadística. En la bibliografía consultada no se halló ningún trabajo que haya intentado relacionar el polimorfismo genético en la apo C-III con la génesis de la EP, ya sea idiopático o de origen vascular.

El aumento en los niveles plasmáticos de leucocitos que se observó en los portadores del genotipo S1S2 va en consonancia con el hecho de que los S1S2 tuvieran una mayor prevalencia de lesiones vasculares, ya que según Czlonkowska et al<sup>121</sup> y Brun et al<sup>122</sup> los niveles plasmáticos de leucocitos se han asociado con el daño vascular y la isquemia, y hay que considerarlo pues como un factor de riesgo cardiovascular. En línea con todo esto, los sujetos portadores del genotipo S1S2 presentaron un perfil más aterogénico ( $p < 0,05$ ) y la tensión arterial sistólica y diastólica más elevada que los portadores del genotipo S1S1. La relación del genotipo S1S2 con las cifras elevadas de tensión arterial ya había sido defendida por algunos autores<sup>133, 253</sup>. Tas<sup>133</sup> observa en árabes con infarto agudo de miocardio una frecuencia superior del alelo S2 en comparación con la población sana. Así mismo, también comunica una mayor prevalencia de la enfermedad coronaria en los diabéticos tipo 2 que

portan dicho alelo en relación con los S1<sup>253</sup>, si bien es cierto que los sujetos S2 mostraban una edad más avanzada y una diabetes de más años de evolución. Además, el alelo S2 se asoció a cifras superiores de tensión arterial sistólica, siendo este genotipo un predictor independiente de las mismas. Todo ello explica el aumento en la prevalencia de lesiones vasculares entre los S1S2.

En un reciente estudio realizado en Sevilla sobre sujetos hipertensos, se pudo comprobar que la frecuencia del genotipo S1S2 fue superior entre los sujetos hipertensos (Espino A, Villar J, Barrios M. Datos pendientes de publicar).

Algunos estudios han corroborado la relación entre el alelo S2 y las cifras elevadas de lípidos plasmáticos<sup>254, 255, 256</sup>. Sin embargo otros estudios no han hallado esta relación<sup>257, 258</sup>, sobre todo en lo que se refiere al riesgo de enfermedad coronaria<sup>259</sup>. El motivo puede ser la falta de homogeneidad de las poblaciones estudiadas, o bien la existencia de una interacción con el tipo de dieta consumida en cada población. En este sentido López Miranda et al<sup>260</sup> publicaron su estudio en el que no había diferencias en los niveles plasmáticos de colesterol ente los genotipos S1S1 y S1S2, pero estos últimos respondieron mejor al descenso en los niveles de LDL-c tras un dieta rica en grasa monoinsaturada.

En nuestra serie sí ha quedado demostrado el aumento de colesterol total, LDL-c, triglicéridos, Lp(a) y el descenso de HDL-c en los portadores del genotipo S1S2 respecto a aquellos con el genotipo S1S1, sobre todo si son mujeres.

## 14.- Demencia

La frecuencia de casos de demencia en nuestra serie fue del 54,5 % (< 24 puntos en el test mental). Esta frecuencia fue el doble que la descrita por Marder et al<sup>34</sup> en su estudio sobre 79 casos de EP, en el que el 27,8 % de los casos presentó demencia. Sin embargo en este estudio se incluyeron pacientes de distintas razas (blancos, negros e hispanos), lo que podría explicar estas diferencias de prevalencia. Existen otras series como la de Hughes et al<sup>41</sup>, Mayeux et al<sup>61</sup> y Errea et al<sup>62</sup> en la que esta cifras llegaban hasta el 44 %, 40 % y 36 % respectivamente.

Cuando analizamos estos datos separando los casos vasculares de los no vasculares, la prevalencia de demencia varió ligeramente, situándose en los vasculares en el 48 % y en los no vasculares en el 57 %. La frecuencia de demencia en los casos vasculares se aproxima más

a lo que describen los diferentes estudios, pero en el caso de los no vasculares resulta una cifra elevada. La edad media de ambos grupos (vasculares y no vasculares) fue similar a la de otros estudios (70 años en los vasculares y no vasculares, 72 años en la serie de Marder et al<sup>34</sup>), por lo que no parece que sea esta la razón de la frecuencia tan elevada. La respuesta a esto podría estar en el bajo nivel cultural que se observó en el presente estudio, ya que hubo un 18 % de analfabetismo, valor que no queda reflejado en los estudios anteriormente citados. Otro posible factor que pudiera ejercer un efecto negativo sobre el intelecto sería la profesión, ya que el 51 % de la muestra se dedicaba a la agricultura. Este hecho tampoco queda reflejado en los estudios anteriormente citados, pero es bien sabido que la mejor forma de prevenir el deterioro cognitivo es mantener un dinamismo intelectual activo<sup>58</sup>.

Varios estudios han intentado dilucidar el papel que desempeña el genotipo E3/4 sobre la génesis de demencia en la EP. Myers et al<sup>77</sup> analizaron la relación de la apo E con la demencia en la población de Framingham. En este estudio, realizado sobre 1030 pacientes con edades comprendidas entre los 71 y 100 años, se hallaron evidencias claras de que el genotipo E3/4 se asocia a la demencia en general, a la demencia multiinfarto y al infarto cerebral. Apoyando esta teoría se han publicado muchos estudios que también han demostrado la interrelación entre el genotipo E3/4 de la apo E y demencia<sup>208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 235, 261</sup>. Algunos autores hacen matices en sus conclusiones cuando afirman esta relación. Así, para Dik et al<sup>262</sup> el genotipo E3/4 está asociado al deterioro de la memoria cuando previamente existe una alteración en la función cognitiva, y para Haan et al<sup>263</sup> los portadores del genotipo E3/4 con arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica o diabetes presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo que los no portadores de dicho alelo.

Otro estudio, realizado por Marin et al<sup>261</sup> sobre más de 900 pacientes con una media de edad de 85 años, puso de manifiesto que el genotipo E3/4 fue más frecuente en los casos de EA (22 %) y demencia vascular (26 %), y que se asociaba a los casos de demencia en ancianos, aunque en los casos de enfermedad coronaria arteriosclerótica, HTA o infarto cerebral el genotipo E3/4 no estaba relacionado, sino que fue el genotipo E3/3 el más frecuente, datos estos últimos que no concuerdan con los expuestos por Hofman et al<sup>235</sup>, para quienes el genotipo E3/4 sí ocasiona una interacción con la demencia en la EA y los procesos arterioscleróticos.

Sin embargo existen otros estudios que han demostrado lo contrario<sup>203, 204, 205, 205, 206</sup>. Para Koller et al<sup>33</sup> el genotipo E3/4 no influye en el desarrollo de la EP, ya sea con demencia o sin demencia. Los resultados de este estudio mostraron una frecuencia del 6,6 %, 78,7 % y 14,8 % para los genotipos E2/3, E3/3 y E3/4 respectivamente en los que no tenían demencia, y 11,5 %, 73,1 % y 15,4 % para los genotipos E2/3, E3/3 y E3/4 respectivamente en los que tenían demencia. Estos resultados coinciden con los hallados en nuestro trabajo, ya que para ellos el 46 % presentaba demencia frente al 54 % que no lo hacía, aunque la frecuencia del genotipo E3/4 en nuestra serie entre aquellos con demencia fue del 7,1 % y del 13,5 % para los que no presentaron demencia.

Juva et al<sup>264</sup> analizaron la influencia que ejerció la apo E sobre el deterioro cognitivo en una muestra de 553 sujetos, concluyendo que el genotipo E3/4 no ejerce ningún efecto significativo sobre la puntuación en el Mini-Mental test. El estudio realizado por Dik et al<sup>265</sup> ha puesto de manifiesto que tanto el genotipo E3/4 como la existencia de un infarto cerebral influyen negativamente en el desarrollo de demencia, pero ambos constituyen factores independientes. Las diferencias mostradas entre este último estudio y nuestro trabajo pueden hallarse en las diferencias de frecuencias del genotipo E3/4, ya que en el de Dik et al<sup>265</sup> fue del 21 % y en el nuestro del 10 %.

En nuestra serie los portadores del genotipo E2/3 presentaron una menor frecuencia de deterioro cognitivo, ya que fue del 20 %, frente al 57,6 % en los portadores del genotipo E3/3 y al 37,4 en los portadores del genotipo E3/4, datos estos que están en consonancia con el artículo publicado por Corder et al<sup>178</sup>, en el que se habla del papel protector del genotipo E2/3 respecto a la EA.

## **15.- Encuesta dietética**

Por último, uno de los aspectos que se valoraron fue la encuesta dietética para estimar los hábitos de la población sujeta a estudio. Los resultados, aun evaluando las dificultades que entraña la realización de una encuesta de este tipo en lo que se refiere a la fiabilidad, fueron los normales para un área eminentemente rural. Así, fue masivo el consumo de aceite de oliva en una zona que presume de disponer de uno de gran calidad. No hubo referentes de ingesta de tóxicos que se pudieran relacionar con una posible génesis de EP, como ya ocurriera en la

Isla de Guam (Océano Pacífico) con la ingesta de la neurotoxina beta-N-metilamino-alanina presente en una planta de la que se obtenía harina para la alimentación.

## **16.- Resumen**

Nuestros resultados demuestran que el genotipo E3/4 de la apolipoproteína E fue más frecuente entre los que presentaban un PV, sobre todo los hombres, y que fue en éstos en los que se presentó una mayor discapacidad, objetivándose en la exploración por una mayor acinesia y alteraciones en la marcha. Asimismo se comprobó que el consumo de tabaco pudo ser el responsable de las lesiones vasculares, ya que fueron más frecuentes entre los que presentaron un PV, condicionando de igual manera un mayor deterioro cognitivo.

En cuanto a la apolipoproteína C-III, se demostró que aquellos pacientes portadores del genotipo S1S2 presentaron un mayor riesgo aterogénico, determinado fundamentalmente por un perfil lipídico más aterogénico, un aumento significativo de los leucocitos y un aumento en las cifras de tensión arterial sistólica, justificando todo ello que fueran precisamente más frecuentes las lesiones vasculares entre los que poseían el genotipo S1S2.

Se ha podido comprobar que existen grandes discrepancias en los estudios publicados ente distintos polimorfismos y el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Quizás, a la vista de nuestros resultados, estas diferencias sean debidas a un posible sesgo de selección o de clasificación en los estudios existentes, ya que en nuestro estudio esta clasificación se ha establecido de manera clara y precisa en función de los resultados de la RNM-c.

Nuestros resultados han demostrado cómo el polimorfismo genético de la apo E y de la apo C-III están involucrados en el desarrollo de lesiones vasculares a nivel de los ganglios basales, y precisamente son estos pacientes con lesiones vasculares los que mayor grado de discapacidad presentan. En este sentido, lo más llamativo respecto al polimorfismo genético de la apo E fue que el 75 % de los vasculares eran portadores del genotipo E3/4.

Respecto a la presencia de demencia cabe destacar que existió una alta prevalencia que pudo estar influenciada por el nivel cultural y la profesión. No se observó ninguna relación con el polimorfismo genético de la apo C-III, aunque fue menos frecuente entre los portadores del genotipo E2/3 de la apolipoproteína E.

En definitiva, la determinación del polimorfismo genético de la apo E y C-III en pacientes con enfermedad de Parkinson puede ayudarnos actualmente a establecer un

pronóstico del paciente, sobre todo en lo que se refiere a discapacidad funcional y deterioro cognitivo. Estos dos polimorfismos genéticos podrían considerarse en un futuro como posibles marcadores de riesgo o factores asociados en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

## **VI.- Conclusiones**

1.- La frecuencia de EP de origen vascular en nuestra zona fue del 27 %.

2.- En nuestra muestra el genotipo E3/4 de la apolipoproteína E se relacionó significativamente con la Enfermedad de Parkinson de origen vascular, hallándose en una frecuencia más elevada respecto a la EP idiopática. No existieron diferencias de frecuencia del genotipo E3/4 en la EP idiopática respecto a la muestra control. No se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico ni el nivel de presión arterial en función del polimorfismo genético de la apolipoproteína E.

3.- La presencia del genotipo S1S2 de la apolipoproteína C-III fue más frecuente en la EP de origen vascular frente a la EP idiopática. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar este hecho sería que los individuos con EP y con el genotipo S1S2 tienen un perfil lipídico más aterogénico, sobre todo si son mujeres, además del nivel de presión arterial y cifras de leucocitos más elevadas.

4.- El consumo de tabaco influye sobre la génesis de lesiones vasculares a nivel de ganglios basales, de tal manera que es capaz de provocar una EP vascular. Asimismo el tabaco provoca un mayor deterioro cognitivo.

5.- Respecto a los datos clínicos:

A.- La discapacidad en la EP, valorada por medio de la escala de Hohen y Yahr, es mayor entre los pacientes con una EP vascular y en aquellos portadores del genotipo E3/4 de la apolipoproteína E. Sin embargo, el grado de discapacidad de la EP no se asoció con ninguna variante genética del polimorfismo de la apolipoproteína C-III.

B.- De la clínica clásica de la EP (temblor, rigidez, acinesia y alteraciones de la marcha), la presencia de acinesia y alteraciones de la marcha es más frecuente en el grupo de pacientes diagnosticados de EP vascular.

6.- La prevalencia de deterioro cognitivo que se presentó en la EP fue del 54,5 %, y no guardó relación con el polimorfismo genético de la apo C-III, así como si el origen de la enfermedad de Parkinson es idiopático o vascular. Sin embargo, respecto al polimorfismo genético de la apolipoproteína E, los individuos portadores del genotipo E2/3 tenían menos deterioro cognitivo que aquellos que poseían el genotipo E3/3 o E3/4.

7.- El índice de Yao no nos sirve para determinar de forma indirecta a los pacientes con EP vascular.

# **Anexos**

**Anexo 1**

**Consentimiento informado**

Quedo informado de los objetivos del estudio que se va a realizar por parte del Servicio de Medicina Interna y la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced, consistente en una exploración física, realización de un test mental y extracción de sangre para determinar el polimorfismo genético de la apolipoproteína E y C-III, por lo que doy mi consentimiento.

Fdo. D/Dña .....  
.....a.....de.....de .....

## Anexo 2

### Historia Clínica

DATOS DE FILIACIÓN

APELLIDOS, NOMBRE:

DIRECCIÓN:

LOCALIDAD:

C.P.:

TELÉFONO:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD: SEXO:

Nº Hª CLÍNICA: FECHA:

Nº IDENTIFICACIÓN:

NIVEL DE ESTUDIOS:

No sabe leer ni escribir     E. Primarios     Bachillerato     E. Superiores

ACTIVIDAD LABORAL:

Nº DE ORDEN DE HERMANO:

ANTECEDENTES FAMILIARES

	<u>Padre</u>	<u>Madre</u>	<u>Hno1</u>	<u>Hno2</u>	<u>Tío1</u>	<u>Tío2</u>	<u>Hijo1</u>	<u>Hijo2</u>
ENF. PARKINSON								
C.ISQ (IAM,ANGOR)								
AVC								
ARTERIOP. PERIFÉRICA								
HTA								
DIABETES (TIPO)								
HIPERCOLESTEROLEMIA								
HIPERTRIGLICERIDEMIA								
HIPERLIPEMIA MIXTA								
OBESIDAD								
FALLECIMIENTO (EDAD)								

HÁBITOS TÓXICOS

FUMADOR/A:  No     <10 cig/día     10-20 cig/día     >20 cig/día

EX-FUMADOR/A:     < 2 años     >2 años

ALCOHOL: ( grados X c.c. consumidos X 0.8 / 100 ):  No

< 30 g/día     30-80 g/día     > 80 g/día

## TOMA DE FÁRMACOS

**ANTECEDENTES PERSONALES**

<b><u>ENFERMEDAD</u></b>	<b>7</b>	<b>TIPO</b>	<b>FECHA</b>	<b>COMPLICAC.</b>	<b>FÁRMACO</b>
<b>HIPERCOLESTER.</b>					
<b>HIPERTRIGLICER</b>					
<b>HIPERLIP. MIXTA</b>					
<b>DIABETES</b>					
<b>HTA</b>					
<b>OBESIDAD</b>					
<b>HIPERURICEMIA</b>					
<b>ANTICON.ORALES</b>					
<b>MENOPAUSIA</b>					
<b>HEMATOLÓGICA</b>					
<b>DIGESTIVA</b>					
<b>HEPÁTICA</b>					
<b>BILIAR</b>					
<b>PANCREÁTICA</b>					
<b>PULMONAR</b>					
<b>RENAL</b>					
<b>CONECTIVA</b>					
<b>DERMATOLÓGICA</b>					
<b>CARDIOVASCULAR</b>					
<b>OTRAS</b>					

## ACTIVIDAD FÍSICA

¿Camina diariamente?  Si  No

¿Cuánta distancia / tiempo?

¿Practica deporte?  Si  No

¿Qué tipo?  ¿Cuántas veces por semana?

¿Qué intensidad? ( suave/ media/ fuerte )

¿Cuántos pisos de escalera suele subir al día?

## EXPLORACIÓN FÍSICA

<b>PESO</b>		<b>I. TOB/BRA DCHO<sup>4</sup></b>		<b>XANTELASMAS</b>	
<b>TALLA</b>		<b>I. TOB/BRA IZQ.</b>		<b>XANTOMAS</b>	
<b>IMC<sup>1</sup></b>		<b>I. PCT/CB<sup>5</sup></b>		<b>MEGALIAS</b>	
<b>FC</b>		<b>SOPLO CAROTÍDEO</b>		<b>NÓDULOS</b>	
<b>TAS/TAD<sup>2</sup></b>		<b>SOPLO CARDIACO</b>		<b>OTROS</b>	
<b>I. CINT/CAD<sup>3</sup></b>		<b>ARCO CORNEAL</b>			

<sup>1</sup> Índice de masa corporal (kg / m<sup>2</sup>)

<sup>2</sup> Tensión arterial sistólica / diastólica.      <sup>3</sup> Índice cintura / cadera.

<sup>4</sup> Índice tobillo / brazo.      <sup>5</sup> Índice pliegue tricúspital / circunferencia braquial.

**ENCUESTA DIETÉTICA** ( veces / semana )

1. ¿Qué tipo de leche toma? (entera, semidesnatada, desnatada, otra, no toma):
2. ¿Le quita la grasa o la piel a la carne?
3. ¿Cuánto queso seco o semiseco toma a la semana? (no toma, 1 loncha, 2-4 lonchas, > 5 lonchas):
4. ¿Cuánto embutido, excluyendo pavo o jamón de york, toma a la semana? (no toma, 1 loncha, 2-4 lonchas, > 5 lonchas):
5. ¿Cuántos huevos come a la semana, incluyendo los que utilice para cocinar? (0, 1-3, >3):
6. ¿Toma todos los días ensalada o verdura?
7. ¿Cuántas piezas de fruta toma a la semana? (0, 1-3, 4-7, >8):
8. ¿Cuántos dulces toma a la semana? (0, 1-2, 3-5, >6):
9. Cuando cocina, ¿qué grasa utiliza? (mantequilla, margarina, manteca, aceite vegetal, no usa):
10. ¿Con qué grasa unta el pan? (mantequilla, margarina, aceite vegetal, otros):
11. Número de veces por semana que toma estas bebidas:  
cerveza (      ), vino (      ), licores (      )
12. ¿Cuántas veces consume pescado a la semana?
13. ¿Cuántas veces consume carne a la semana?

## SIGNOS Y SÍNTOMAS PARKINSONIANOS

	<u>SI/NO</u>	<u>CUÁLES</u>
TEMBLOR <sup>1</sup>		REPOSO <input type="checkbox"/> POSTURAL <input type="checkbox"/>
RIGIDEZ MUSC. <sup>2</sup>		BRAZO (D,I) PIERNA (D,I)
ALTERACIONES MARCHA <sup>3</sup>		↓ OSCILACIÓN DE LOS BRAZOS
		ARRASTRANDO LOS PIES
		GIROS PROLONGADOS
BRADICINESIA / ACINESIA <sup>4</sup>		↓ MOVIMIENTOS EXTREMIDADES
		POBREZA MOVIMIENTOS DE LA CARA
		ENLENTECIMIENTO DE LOS DEDOS
DEPRESIÓN		
SÍNTOMAS VEGETATIVOS <sup>5</sup>		
REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS		

## CATEGORÍAS DE SIGNOS:

<sup>1</sup> Temblor: al menos 1 signo de temblor.    <sup>2</sup> Rigidez: al menos 2 de los 4 signos de rigidez.

<sup>3</sup> Alteraciones de la marcha: al menos 2 de los 3 signos de rigidez.

<sup>4</sup> Bradicinesia: al menos 2 de los 3 signos.

<sup>5</sup> Estreñimiento, hiperhidrosis, sofocaciones, nicturia, incontinencia urinaria.

PARKINSONISMO: al menos 2 de las 4 categorías de signos.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

## HEMOGRAMA:

<b>HEMATÍES</b>		<b>HB</b>		<b>CHCM</b>	
<b>LEUCOCITOS</b>		<b>HCTO</b>		<b>CVCM</b>	
<b>PLAQUETAS</b>		<b>VCM</b>			

ESTUDIO COAGULACIÓN: **TP**

**TPTA**

**BIOQUÍMICA:**

<b>GLUCEMIA</b>		<b>BILIR.TOT</b>		<b>HDL-COLEST.</b>	
<b>UREA</b>		<b>BILIR.DIR.</b>		<b>LDL-COLEST.</b>	
<b>NA<sup>+</sup></b>		<b>AST</b>		<b>FIBRINÓGENO</b>	
<b>K<sup>+</sup></b>		<b>ALT</b>		<b>APO- A1</b>	
<b>CREATININA</b>		<b>γ-GT</b>		<b>APO-B</b>	
<b>AC. ÚRICO</b>		<b>LDH</b>		<b>Lp ( a )</b>	
<b>F. ALCALINA</b>		<b>COLESTEROL T.</b>		<b>TSH</b>	
<b>PROT.TOT.</b>		<b>TRIGLICÉRIDOS</b>		<b>T4</b>	

**COCIENTES ATEROGÉNICOS:**

<b>COL.TOT/HDL</b>		<b>LDL/HDL</b>		<b>APO-A1 / B</b>	
--------------------	--	----------------	--	-------------------	--

**POLIMORFISMO GENÉTICO: APO E y C-III****RNM CEREBRAL**

### Anexo 3

#### Mini-Mental Test (versión 30 puntos)

TOTAL PUNTOS:

Nombre:.....Edad:.....

Fecha de nacimiento:.....Fecha:.....NºHª:.....

Años de escolaridad:.....Profesión:.....

Examinador Dr.....

**Orientación:** C = correcta. I = incorrecta.

¿En qué año estamos?

¿En qué país estamos?

¿En qué estación del año estamos?

¿En qué provincia estamos?

¿Qué día del mes es hoy?

¿En qué ciudad estamos?

¿Qué día de la semana es hoy?

¿Dónde estamos en este momento?

¿En qué mes del año estamos?

¿En qué piso / planta estamos?

Total respuestas correctas:

**Fijación:** Nombrar 3 objetos a intervalo de 1 segundo (bicicleta, cuchara, manzana) y que él las repita. Puntúa 1, 2 ó 3 según el número de respuestas correctas.

Total respuestas correctas:

**Atención y cálculo:** Restar de 100 de 7 en 7 , hasta 5 respuestas (93, 86, 79, 72, 65).

Si hay dificultades numéricas se puede hacer deletreando la palabra MUNDO al revés.

Total respuestas correctas:

**Memoria:** Preguntar por los nombres de los tres objetos (bicicleta, cuchara, manzana).

Total respuestas correctas:

Lenguaje:

Nombrar: Señalar un reloj y un lápiz y que diga qué es. Puntúa 0, 1 ó 2:

Repetición: Que repita NI SI, NI NO, NI PERO. Puntúa 0 ó 1:

Actitud: Dele al paciente un papel y dígame: “Tome el papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo”. Puntúa 0, 1, 2 ó 3 según obedezca las tres órdenes:

Lectura: Escriba en un papel “ Cierre los ojos “. Dígame que lo lea y que obedezca lo que pone. Puntúa 0 ó 1 si cierra los ojos:

Escritura: Dele un papel y dígame que escriba una frase cualquiera, de forma espontánea. Debe tener un sujeto y un verbo y ser sensata. Puntúa 0 ó 1 si es correcta:

Copia: Dibújeme dos pentágonos que se interseccionen y dígame que lo copie exactamente igual. Debe tener diez ángulos y dos de ellos estar en intersección. Puntúa 0 ó 1:

Total respuestas correctas:

# **Abreviaturas**

---

ACV	Accidente cerebrovascular
ADA	Asociación Americana de Diabetes
AIT	Accidente isquémico transitorio
ALT	Alanina aminotransferasa
AP	Arteriopatía periférica
Apo E	Apolipoproteína E
ARNm	ARN mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
CETP	Proteína transferidora de ésteres de colesterol
CI	Cardiopatía isquémica
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CL	Cuerpo de Lewy
CLAT	Lecitin-colesterol-aciltransferasa
COMT	Catecol-o-metil-transferasa
csp	Cantidad suficiente para
CT	Colesterol total
Da	Daltons
DA	Dopamina
DCB	Degeneración córtico basal
DEN	Degeneración estrionígrica
DHD	Dosis diaria definida por 1000 habitantes y día
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSM	Manual diagnóstico de trastornos mentales de la <i>American Psychiatric Association</i>
E	Enfermedad
E4	Epsilon 4
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECG	Electrocardiograma
ECL	Enfermedad de los Cuerpos de Lewy difusos
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EDTA	Etilendiaminotetraacético
EEG	Electroencefalograma
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EP	Enfermedad de Parkinson
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FC	Frecuencia cardíaca
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
GGT	Gamma-glutamil transferasa
GLB	Gel Loading Buffer
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL-c	HDL-colesterol

---

HMG	Hidroxi-metil-glutaril
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IMC	Índice de masa corporal
LD	Levodopa
LDH	Láctico deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LPL	Lipoprotein lipasa endotelial
LRP	Receptor de los remanentes
MAO	Monoaminoxidasa
MAO-B	Monoaminoxidasa B
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NCEP	National Cholesterol Education Program
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NO	Óxido nitroso
OMS	Organización Mundial de la Salud
pb	Pares de bases
PCR	Polymerase chain reaction
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
PUFA	Dieta rica en grasa poliinsaturada
PV	Parkinsonismo vascular
RNM-c	Resonancia nuclear magnética de cráneo
SAFA	Dieta rica en grasa saturada
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SP	Síndrome parkinsoniano
SPECT	Tomografía de emisión de fotones simple
TA	Tensión arterial
TAC	Tomografía axial computarizada
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TE	Tris-EDTA
TG	Triglicéridos
THS	Tratamiento hormonal sustitutivo
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
ZBS	Zona Básica de Salud

# **Bibliografía**

- 
- <sup>1</sup> Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Whittingham & Rowland for Sherwood, Neely and Jones, London 1817.
- <sup>2</sup> Barraquer L, Martí MJ, Gil D, Barraquer ML. Evolución histórica del conocimiento de la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997: 15-23.
- <sup>3</sup> Stern G. Prefacio. En: Stern, G ed. Parkinson's Disease. Londres: Chapman 1989: 12-8.
- <sup>4</sup> Benito-León J, Bermejo F, Molina JA. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales. Neurología 1998; 13 (1): 33-9.
- <sup>5</sup> 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; 55: 181-4.
- <sup>6</sup> Calne DB, Snow DB, Lee C. Criteria for diagnosis in Parkinson's disease. Ann Neurol 1992; 32: 125-7.
- <sup>7</sup> Larsen JP, Dupont E, Tandberg E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. Acta Neurol Scand 1994; 89: 242-51.
- <sup>8</sup> Tolosa Sarró E. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. En: Farreras, Rozman editores. Medicina Interna (13ª edi). Madrid: Mosby-Doyma Libros, S.A., 1997: 1490-5.
- <sup>9</sup> Marttila RJ. Epidemiology. Handbook of Parkinson's disease. En: Koller WC. Handbook of Parkinson's disease. Marcel Dekker, New York 1992.
- <sup>10</sup> De Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, Van der Meché FGA et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam study. Neurology 1995; 45: 2143-6.
- <sup>11</sup> Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. Curr Opin Neurol 2000; 13: 427-30.

- 
- <sup>12</sup> Acosta J, Calderón E, Obeso JA. Prevalence of Parkinson's disease and essential tremor in a village of South Spain. *Neurology* 1989; 39 (supl 1): 181.
- <sup>13</sup> Benito-León J, Bermejo F, Rodríguez J, Molina JA, Fernández C, Gabriel R. Prevalence of Parkinson's disease and secondary parkinsonism in three population samples of elderly in Spain. Final data of a door-to-door study. *Neuroepidemiology* 1997; 16 (supl): 16.
- <sup>14</sup> Errea JM, Ara JR, Arbar C, De Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragón, Spain. *Mov Disord* 1999; 14: 596-604.
- <sup>15</sup> Criado-Alvarez JJ, Romo-Barrientos C, Martinez-Hernandez J, Gonzalez-Solana I. Consumo de antiparkinsonianos en Castilla-La Mancha. Estimaciones de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1998; 27 (157): 405-8.
- <sup>16</sup> Jiménez FJ. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997; 71-88.
- <sup>17</sup> Riva Meana C. Enfermedad de Parkinson. *Medicine* 1994; 6(57): 2577-87.
- <sup>18</sup> Viñes JJ, Larumbe R, Gaminde I, Artázcoz MT. Incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática y secundaria en Navarra. Registro poblacional de casos. *Neurología* 1999; 14 (1): 32-8.
- <sup>19</sup> Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin KP, Chen HM et al. A door-to-door survey of Parkinson's disease in a chinese population in Kinmen. *Arch Neurol* 1996; 53: 66-71.
- <sup>20</sup> Melcon MO, Anderson DW, Vergara RH, Rocca WA. Prevalence of Parkinson's disease in Junín, Buenos Aires, Argentina. *Mov Disord* 1997; 12: 197-205.
- <sup>21</sup> Alberca R, Ochoa JJ. Síndrome parkinsoniano: causas y diagnóstico diferencial. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997: 25-34.
- <sup>22</sup> Harada H, Nishikawa S, Takahishi K. Epidemiology of Parkinson's disease in a japanese city. *Archives of Neurology* 1983; 40: 151-4.
- <sup>23</sup> Hofman A, Colette HJA, Bartelds AIM. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in the Netherlands. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 296-9.
- <sup>24</sup> Mutch WJ, Dingwall-fordyce I, Downie AW, Paterson JG, Roy SK. Parkinson's disease in a Scottish city. *BMJ* 1986; 292: 534-6.

- 
- <sup>25</sup> Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi Community of Bombay, India. *Arch Neurol* 1988; 45: 1321-3.
- <sup>26</sup> Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. *Neurology* 1985; 35: 841-5.
- <sup>27</sup> Tanner C, Ottman R, Goldman S, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R et al. Parkinson disease in twins. *JAMA* 1999; 281: 341-6.
- <sup>28</sup> Hotamisligil GS, Girmen AS, Fink JS. Hereditary variations in monoamine oxidase as a risk factor for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1994; 9: 305-10.
- <sup>29</sup> Kurth JH, Kurth MC, Poduslo SE. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1993; 33: 368-72.
- <sup>30</sup> Ho SL, Kapadi AL, Ramsden DB. An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1995; 37: 403-5.
- <sup>31</sup> Arai H, Muramatsu T, Higuchi S. Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease with or without dementia. *Lancet* 1994; 344: 889.
- <sup>32</sup> Benjamin R, Leake A, Edwardson JA. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 343: 1565.
- <sup>33</sup> Koller WC, Glatt SL, Hubble JP, Paolo A, Tröster AI, Handler MS et al. Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. *Ann Neurol* 1995; 37 (2): 242-5.
- <sup>34</sup> Marder K, Maestre G, Cote L, Mejia H, Alfaró B, Halim A et al. The apolipoprotein ε4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1994; 44: 1330-1.
- <sup>35</sup> Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Lorio G et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-23. *Science* 1996; 274: 1197-9.
- <sup>36</sup> Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-80.
- <sup>37</sup> Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. *JAMA* 2000; 283: 2674-9.

- 
- <sup>38</sup> Noya M. Enfermedad de Parkinson. *Salud Rural* 1997; vol XIV (15): 17-24.
- <sup>39</sup> Aminoff MJ. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Principios de Medicina Interna* (14ª edición). Harrison, 1998: 2681-9.
- <sup>40</sup> Tolosa E, Santamaría J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology* 1984; 34: 1516-8.
- <sup>41</sup> Hughes AJH, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-8.
- <sup>42</sup> Jellinger KA. The neuropathologic diagnosis of secondary parkinsonian syndromes. En: Battistin L, Scarlato G, Caraceni T y Ruggieri S. *Advances in Neurology*. Filadelfia, Lippincott-Raven Publishers 1996; 69: 293-303.
- <sup>43</sup> Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Girotti F, Giovannini P, Fetoni V et al. Progression and prognosis in Parkinson's disease in relation to concomitant cerebral or peripheral vasculopathy. *Adv Neurol* 1996; 69: 305-9.
- <sup>44</sup> De la Fuente R. Parkinsonismos secundarios. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997; 191-200.
- <sup>45</sup> Martí JF. Síndrome parkinsoniano inducido por fármacos. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997; 205-13.
- <sup>46</sup> Morris JH, Phil D. Enfermedad de Parkinson idiopática. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Editorial McGraw-Hill-Interamericana de España. Patología estructural y funcional* (4ª edición). Robbins, 1990: 1505.
- <sup>47</sup> Bayes A, Tolosa E. Incapacidad y problemas sociales en la Enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997: 225-31.
- <sup>48</sup> Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J et al.. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49(2): 393-9.

- 
- <sup>49</sup> Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337:403-6.
- <sup>50</sup> Espejo EF, Montoro RJ, Armengol JA, Lopez-Barneo J. Cellular and functional recovery of parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron* 1998; 20(2): 197-206.
- <sup>51</sup> Luquin MR, Montoro RJ, Guillen J, Saldise L, Insausti R, Del Rio J et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999; 22(4): 743-50.
- <sup>52</sup> Bulbena A. Demencias. En: Vallejo Ruiloba, J: Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Masson-Salvat, 3ª Ed., 1993; 530-58 .
- <sup>53</sup> Bermejo F, Rivera J, Pérez F. Aspectos familiares y sociales en la demencia. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 140-6.
- <sup>54</sup> Bermejo F. El paciente con demencia en la consulta de Atención Primaria. ¿Es un paciente frecuente?. Concepto, epidemiología (descriptiva y analítica), y significado socioeconómico. *Salud Rural* 1999; vol XVI (14): 89-102.
- <sup>55</sup> Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1667-74.
- <sup>56</sup> García García FJ, Sánchez Ayala MI, Pérez Martín A, Martín Correa E, Marsal Alonso C, Rodríguez Ferrer G et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 401-7.
- <sup>57</sup> Ott A, Breteler MM, Van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJ, Grobbee DE et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with Education. The Rotterdam Study. *BMJ* 1995; 310 (6985): 970-3.
- <sup>58</sup> Hodges JR. Funciones cognitivas dispersas. En: Hodges JR. Valoración cognitiva. Editorial Prous Science, Barcelona 1996: 1-46.
- <sup>59</sup> Pondal M, del Ser T, Bermejo F. Demencia en la Enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5, Ediciones S.A., 1997; 89-100.

---

<sup>60</sup> Aarsland D, Tandberg E, Larsen P, Cummings J. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538-42.

<sup>61</sup> Mayeux R, Denaro J, Hermenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-7.

<sup>62</sup> Errea JM, Ara JR. Deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo asociados. *Rev Neurol* 1999; 28 (5): 439-43.

<sup>63</sup> Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, Serby M, Goodgold A, Korein J et al. Dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1979; 6: 355-9.

<sup>64</sup> Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martes MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (2): 187-96.

<sup>65</sup> Errea JM, Ara JR. Depresión y enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1999; 28(7): 694-8.

<sup>66</sup> Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000; 320: 1287-8.

<sup>67</sup> Libby P. Atherosclerosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Principios de Medicina Interna* (14ª edición). Harrison, 1998: 1536-43.

<sup>68</sup> Syme SL, Marmot MG, Kagan H, Rhoads G. Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: introduction. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 477-80.

<sup>69</sup> Álvarez Cosmea A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *Medifam* 2001; 11: 122-39.

<sup>70</sup> Ordovas JM, Carmena R. Factores de riesgo cardiovascular. Lípidos plasmáticos y riesgo coronario. En: Carmena R, Ordovas JM, editores. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Ediciones Doyma 1999: 173-93.

<sup>71</sup> Jover E. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. En: De Oya M, Garcés C, editores. *Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología*. Fundación Jiménez Díaz. Ediciones Doyma 2000; 7-28.

- 
- <sup>72</sup> Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA* 2002; 287: 591-7.
- <sup>73</sup> Jackson R, Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa L, Wijnberg L, Williams D. Gender differences in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 Communities: an ecological analysis. *Cardiovasc Risk Factors* 1997; 7: 43-54.
- <sup>74</sup> Ordovas JM, Litwack-Klein L, Wilson PWF, Schaefer MM, Schaefer EJ. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J Lipid Res* 1987; 28: 371-80.
- <sup>75</sup> Schaefer EJ, Lamón-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP et al. Apolipoprotein E phenotype affects plasma lipoprotein levels in a gender- and menopausal status-dependent manner. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 1105-13.
- <sup>76</sup> Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EF. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994; 272: 1666-71.
- <sup>77</sup> Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A et al. Apolipoprotein E epsilon 4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* 1996; 46: 673-7.
- <sup>78</sup> Holbrook JN. Adición a la nicotina. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Principios de Medicina Interna* (14ª edición). Harrison, 1998: 2865-9.
- <sup>79</sup> González Enríquez J, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 577-82.
- <sup>80</sup> Sanz Romero GA. Cardiopatía isquémica. En: Farreras, Rozman editores. *Medicina Interna* (13ª edi). Madrid: Mosby-Doyma Libros, S.A., 1997: 533-52.
- <sup>81</sup> Black 5H. Smoking and cardiovascular disease. En: Hypertension, Laragh JM, Brenner BM, eds. 1990; 1917-36.

---

<sup>82</sup> Lopez Garcia-Aranda V, Garcia Rubira JC, Calvo Jambrina R, Cruz Fernandez JM, Garcia Martinez JT, Gonzalez Lopez M et al. Influence of coronary risk factors in secondary prevention: tobacco. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 10-7.

<sup>83</sup> Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale (Scotland). *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1751-7.

<sup>84</sup> Feger B, Spratt C, Earl CD, Teismann P, Oertel WH, Kuschinsky K. Effects of nicotine on hydroxyl free radical formation in vitro and on MPTP-induced neurotoxicity in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 358(3): 351-9.

<sup>85</sup> Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Molteni R, Armogida M et al. Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *J Neurochem* 1998; 71(6): 2439-46.

<sup>86</sup> Smargiassi A, Mutti A, De Rosa A, De Palma G, Negrotti A, Calzetti S. A case-control study of occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease in the Emilia-Romagna region of Italy. *Neurotoxicology* 1998; 19(4-5): 709-12.

<sup>87</sup> Maggio R, Riva M, Vagliani F, Fornai F, Racagni G, Corsini GU. Striatal increase of neurotrophic factors as a mechanism of nicotine protection in experimental parkinsonism. *J Neural Transm* 1997; 104(10): 1113-23.

<sup>88</sup> Birtwistle J, May K. Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases?. *Br J Nurs* 1996; 5(19): 1195-202.

<sup>89</sup> Court JA, Lloyd S, Thomas N, Piggott MA, Marshall EF, Morris CM et al. Dopamine and nicotinic receptor binding and the levels of dopamine and homovanillic acid in human brain related to tobacco use. *Neuroscience* 1998; 87: 63-78.

<sup>90</sup> Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, Ottman R, Ellemberg J, Mayeux R et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology* 2002; 58: 581-8.

<sup>91</sup> The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.

<sup>92</sup> Benson RT, Sacco RL. Stroke prevention: hypertension, diabetes, tobacco, and lipids. *Neurologic Clinics* 2000; 19: 309-19.

- 
- <sup>93</sup> Gil de Castro R, Gil-Nuñez AC. Risk factors for ischemic stroke. I. Conventional risk factors. *Rev Neurol* 2000; 31: 314-23.
- <sup>94</sup> Arboix A, Sánchez E, Balcells M. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke versus intracerebral hemorrhage: a study in 1,702 consecutive patients with acute stroke. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 89-91.
- <sup>95</sup> De la Figuera Von Wichmann M, Dalfó Baqué A. Hipertensión arterial. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. *Atención Primaria* (4ª edi.), editorial Harcourt 1999, Vol I: 658-89.
- <sup>96</sup> Williams GH. Vasculopatía hipertensiva. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. *Principios de Medicina Interna* (14ª edición). Harrison, 1998: 1574-89.
- <sup>97</sup> Kannel WB, Thomas HE, Kjelberg MQ. Overall and coronary heart disease normality rates in relation to major risk factor in 325.348 men screened for the MFRIT. *Am Heart J* 1986; 112: 825-6.
- <sup>98</sup> Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: Challenge of the 1980s. *Am Heart J* 1983; 106: 1191-200.
- <sup>99</sup> Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: 2-11.
- <sup>100</sup> Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
- <sup>101</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- <sup>102</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- <sup>103</sup> The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with

---

coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.

<sup>104</sup> Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

<sup>105</sup> Forés García MD, Soler Ramón J, Marcos Hernández L. Hiperlipemias. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. *Atención Primaria* (4ª edi.), editorial Harcourt 1999, Vol I: 732-57.

<sup>106</sup> The Expert Comitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (7): 1183-97.

<sup>107</sup> American Diabetes Association. Guide to Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: S1-S21.

<sup>108</sup> Elkind MS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semi Neurol* 1998; 18: 429-39.

<sup>109</sup> UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK PDS 38. *Br Med* 1998; 317: 703-13.

<sup>110</sup> Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.

<sup>111</sup> Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obes* 1995; 19: 21-6.

<sup>112</sup> Bjorntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-6.

<sup>113</sup> Eckel RH, Krauss RM, for the AHA Nutrition Committee. American Heart Association Call to Action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 2099-100.

<sup>114</sup> Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity among children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997; 99: 420-6.

<sup>115</sup> Després JP. Dyslipidaemia and obesity. *Bailliere Clin Endoc* 1994; 8: 629-60.

- 
- <sup>116</sup> Hartz A, Grubb B, Wild R, Van Nort JJ, Kuhn E, Freedman D et al. The association of waist hip ratio and angiographically determined coronary artery disease. *Int J Obes* 1990; 14: 657-65.
- <sup>117</sup> Kaplan NM. The deadly quarter: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514.
- <sup>118</sup> Mensink GBM, Deketh M, Mul MDM, Schuit AJ, Hoffmeister H. Physical activity and its association with cardiovascular risk factors and mortality. *Epidemiology* 1996; 7: 391-7.
- <sup>119</sup> Greendale GA, Bodin-Dunn L, Ingles S, Haile R, Barrett-Connor E. Leisure, home and occupational physical activity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogens/progestins intervention (PEPI) study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 418-24.
- <sup>120</sup> Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 555-9.
- <sup>121</sup> Czlonkowska A, Gromadzka G. The relationship between immunological parameters with etiopathogenesis and clinical course of stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34: 13-26.
- <sup>122</sup> Brun JF, Bouchahda C, Aissa-Benhaddad A, Sagnes C, Granat MC, Bor Kucukatay M et al. Hemorheological aspects of leuko-platelet activation in atheromatous diseases: clinical applications. *J Mal Vasc* 2000; 25 (5): 349-55.
- <sup>123</sup> Berg K, Dahlen G, Frick H. Lp(a) lipoprotein and pre-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974; 6: 230-5.
- <sup>124</sup> Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276: 544-8.
- <sup>125</sup> Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PWF, Jenner JL, Ordovas JM et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-95.

- 
- <sup>126</sup> Maher V, Brown BG. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 229-35.
- <sup>127</sup> Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25: 1277-94.
- <sup>128</sup> Ordovas JM. Aspectos metabólicos y genéticos de las alteraciones de las lipoproteínas de alta densidad. Hipoalfa e hiperalfalipoproteinemias. En: Carmena R, Ordovas JM, editores. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Ediciones Doyma 1999: 155-71.
- <sup>129</sup> Karathanasis SK. Apolipoprotein multigene family: Tandem organization of human apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 6374-8.
- <sup>130</sup> Ginsberg H, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins C-III and A-I. Evidence that apolipoprotein C-III inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest*. 1986; 78: 1287-95.
- <sup>131</sup> Ordovas JM et al. Genetic variation at the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene complex. En Galton DJ, ed. *DNA polymorphisms as disease markers*. New York: Plenum Press, 1991; 91-105.
- <sup>132</sup> Ordovas JM, Civeira F, Genest JJ, Craig SS, Robbins AH, Meade T et al. Restriction fragment length polymorphisms of the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene locus: relationships with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1991; 87: 75-86.
- <sup>133</sup> Tas S. Genetic predisposition to coronary heart disease and gene for apolipoprotein CIII. *Lancet* 1991; 337: 113-4.
- <sup>134</sup> Kinnunen PK, Ehnholm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett*. 1976; 65: 354-7.
- <sup>135</sup> Ahn YS, Smith D, Osada J, Li Z, Schaefer EJ, Ordovas JM. Dietary fat saturation affects apolipoprotein gene expression and high density lipoprotein size distribution in Golden Syrian Hamsters. *J Nutr*. 1994; 124: 2147-55.
- <sup>136</sup> Li W, Leff T. Regulation of apolipoprotein C-III gene transcription by insulin: Characterization of an insulin response element in the C-III promoter. *Circulation* 1994; 90(4): 1-401.

- 
- <sup>137</sup> Lin-Lee Y, Strobl W, Soyak SM, Radosavljevic M, Song M, Gotto AM, Patsch W. Role of thyroid hormone in the expression of apolipoprotein A-IV and C-III genes in rat liver. *J Lipid Res.* 1993; 34: 249-259
- <sup>138</sup> Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, et al. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994; 90: 42-9.
- <sup>139</sup> Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973; 12: 502-7.
- <sup>140</sup> Blue ML, Williams DL, Zucker S, Khan SA, Blum CB. Apolipoprotein E synthesis in human kidney, adrenal gland, and liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 283-7.
- <sup>141</sup> Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 1989; 341:162-4.
- <sup>142</sup> Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
- <sup>143</sup> Rall SC, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4696-700.
- <sup>144</sup> Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-81.
- <sup>145</sup> Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
- <sup>146</sup> Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467-72.
- <sup>147</sup> Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697-9.

- <sup>148</sup> Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study population around the world. *Genet Epidemiol* 1992; 9: 155-67.
- <sup>149</sup> Lahoz C, Osgood D, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Frequency of phenotype-genotype discrepancies at the apolipoprotein E locus in a large population study. *Clin Chem* 1996; 42: 1817-23.
- <sup>150</sup> Lahoz C. Apolipoproteína E y enfermedad cardiovascular. En: De Oya M, Garcés C, editores. *Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología*. Fundación Jiménez Díaz. Ediciones Doyma 2000; 277-85.
- <sup>151</sup> Muros M, Rodríguez-Ferrer C. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing Apo E4. *Atherosclerosis* 1996; 121: 13-21.
- <sup>152</sup> Gene M, Moreno P, Ezquerro M, Prat A, Huguet E, Adroer R et al. Low apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in the population of Catalonia (Spain) determined by PCR-RFLP and laser fluorescent sequencer. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 841-3.
- <sup>153</sup> Valveny N, Esteban E, Kandil M, Moral P. Apo E polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clin Genet* 1997; 51: 354-6.
- <sup>154</sup> Bercedo Sanz A, González-Lamuno D, Muñoz Cacho P, Albajar Molera M, Rodríguez Rey JC, Braga Fernández S et al. Association between lipid profile and Apo E genotype in Spanish children (8-15 years old). *An Esp Pediatr* 1998; 49: 120-4.
- <sup>155</sup> Joven J, Simo JM, Vilella E, Camps J, Masana L, de Febrer G et al. Lipoprotein (a) and the significance of the association between platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and the risk of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1998; 140: 155-9.
- <sup>156</sup> Dallongeville J, Lussier-Cancan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apo E phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992; 33: 447-54.
- <sup>157</sup> Knijff P, Havekes LM. Apolipoprotein E as a risk factor for coronary heart disease: a genetic and molecular biology approach. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 59-63.
- <sup>158</sup> Carmena-Ramon R, Real JT, Ascaso JF, Ordovas JM, Carmena R. Effect of apolipoprotein E genotype on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10 (1): 7-13.

- 
- <sup>159</sup> Parlier G, Thomas G, Bereziat G, Fontaine JL, Girardet JP. Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. *Pediatr Res* 1997; 41 (5): 682-5.
- <sup>160</sup> Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Mata P, Perez-Jimenez F, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1995; 118: S11-S27.
- <sup>161</sup> Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10 (1): 15-22.
- <sup>162</sup> Ordovas JM, Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the apo A-I, C-III, A-IV gene cluster and the apo E gene. *Br J Nutr* 2000; 83: S127-S36.
- <sup>163</sup> Srinivasan SR, Ehnholm C, Elkasabany A, Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids and lipoprotein changes from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 143 (2): 435-43.
- <sup>164</sup> Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
- <sup>165</sup> Hixson JE. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1237-44.
- <sup>166</sup> Nieminen MS, Mattila KJ, Aalto-Setälä K, Kuusi T, Kontula K, Kauppinen-Makelin R et al. Lipoproteins and their genetic variation in subjects with and without angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 58-69.
- <sup>167</sup> Van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 879-80.
- <sup>168</sup> Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Amemiya H, Fujiwara H, Kawata K et al. Methylene tetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 1998; 137: 23-8.

---

<sup>169</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JP, Bingham A et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1412-9.

<sup>170</sup> Heather C. O'Donnell, Jonathan Rosand, Katherine A. Knudsen, Karen L. Furie, Alan Z. Segal, Rosaleen I. Chiu et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-5.

<sup>171</sup> Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies-Prat J, Roquer J, D'Olhaberriague L et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein (a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992; 23: 1556-62.

<sup>172</sup> Margaglione M, Seripa D, Gravina C, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G et al. Prevalence of apolipoprotein E alleles in healthy subjects and survivors of ischemic stroke: an Italian case-control study. *Stroke* 1998; 29: 399-403.

<sup>173</sup> Peng DQ, Zhao SP, Wang JL, Lipoprotein (a) and apolipoprotein E epsilon 4 as independent risk factors for ischemic stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 1-6.

<sup>174</sup> Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992; 85: 30-6.

<sup>175</sup> Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet* 1996; 347: 1091-5.

<sup>176</sup> Adroer R, Santacruz P, Blesa R, Lopez-Pousa S, Ascaso C, Oliva R. Apolipoprotein E allele frequency in Spanish Alzheimer and control cases. *Neurosci Lett* 1995; 189: 182-6.

<sup>177</sup> Shimano H, Ishibashi S, Murase T, Gotohda T, Yamada N, Takaku F et al. Plasma apolipoproteins in patients with multi-infract dementia. *Atherosclerosis* 1989; 79: 257-60.

<sup>178</sup> Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1994; 7: 180-4.

<sup>179</sup> Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know, and what they should know. *Arch Neurol* 1995; 52: 1074-9.

---

<sup>180</sup> Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on Apo E and Alzheimer's disease. *JAMA* 1995; 274: 1627-9.

<sup>181</sup> Wisniewski T, Lalowski M, Golabek A, Vogel T, Frangione B. Is Alzheimer's disease an apolipoprotein E amyloidosis?. *Lancet* 1995; 345: 956-8.

<sup>182</sup> Wakabayashi K, Kakita A, Hayashi S, Okuizumi K, Onodera O, Tanaka H et al. Apolipoprotein E ε4 allele and progression of cortical Lewy body pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1998; 95(5): 450-4.

<sup>183</sup> Mattila PM, Koskela T, Røyttä M, Lehtimäki T, Pirttilä TA, Ilveskoski E et al. Apolipoprotein E ε4 allele frequency is increased in Parkinson's disease only with co-existing Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol* 1998; 96 (4): 417-20.

<sup>184</sup> Arai H, Higuchi S, Sasaki H. Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid Tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 1997; 43: 2-10.

<sup>185</sup> Helisalmi S, Linnaranta K, Lehtovirta M, Mannermaa A, Heinonen O, Ryyänen M et al. Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders. *Neurosci Lett* 1996; 205 (1): 61-4.

<sup>186</sup> Whitehead A, Bertrand S, Finnan F, Butler A, Smith G, Ben-Shlomo Y. Frequency of the apolipoprotein E epsilon 4 allele in a case-control study of early onset Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (4): 347-51.

<sup>187</sup> Oliveri R, Nicoletti G, Cittadella R, Manna I, Branca D, Zappia M et al. Apolipoprotein E polymorphisms and Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 1999; 277: 83-6.

<sup>188</sup> Ibarreta D, Gómez-Isla T, Portera-Sánchez A, Parrilla R, Ayuso MS. Apolipoprotein E genotype in Spanish patients of Alzheimers's or Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 134 (1-2): 146-9.

<sup>189</sup> Chen X, Xia Y, Gresham LS, Molgaard CA, Thomas RG, Galasko D et al. Apo E and CYP2D6 polymorphism with and without parkinsonism-dementia complex in the people of Chamorro, Guam. *Neurology* 1996; 47 (3): 779-84.

- 
- <sup>190</sup> Egensperger R, Bancher C, Kosel S, Jellinger K, Mehraein P, Graeber MB. The apolipoprotein E epsilon 4 allele in Parkinson's disease with Alzheimer lesions. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224 (2): 484-6.
- <sup>191</sup> Marder K, Tang MX, Alfaro B, Mejía H, Cote L, Louis E et al. Risk of Alzheimer's disease in relatives of Parkinson's disease patients with and without dementia. *Neurology* 1999; 52 (4): 719-24.
- <sup>192</sup> Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, Asherov A, Kipervasser S, Hilkewicz O et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson's disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12 (1): 45-8.
- <sup>193</sup> Bao F, Arai H, Matsushita S, Higuchi S, Sasaki H. Expression of apolipoprotein E in normal and diverse neurodegenerative disease brain. *Neuroreport* 1996; 7: 1733-9.
- <sup>194</sup> The French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Apolipoprotein E genotype in familial Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63 (3): 394-5.
- <sup>195</sup> Zarepari S, Kaye J, Camicioli R, Grimslid H, Oken B, Litt M et al. Modulation of the age at onset of Parkinson's disease by apolipoprotein E genotypes. *Ann Neurol* 1997; 42 (4): 655-8.
- <sup>196</sup> Maraganore D, Farrer M, Hardy J, McDonnell S, Schaid D, Rocca W. Case-control study of debrisoquina 4-hydroxylase, n-acetyltransferase 2, and apolipoprotein E gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2000; 15 (4): 714-9.
- <sup>197</sup> Kruger R, Vieira-Saecker AM, Kuhn W, Berg D, Muller T, Kuhnl N et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 1999; 45 (5): 611-7.
- <sup>198</sup> Inzelberg R, Paleacu D, Chapman J, Korczyn A. Apolipoprotein E and Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1998; 44(2): 294.
- <sup>199</sup> De la Fuente-Fernández R, Sellers A, Beyer K, Lao J. Apolipoprotein E genotypes and age at onset of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1998; 44(2): 294-5.
- <sup>200</sup> Houlden H, Rizzu P, Stevens M, de Knijff P, van Duijn CM, van Swieten JC et al. Apolipoprotein E genotype does not affect the age of dementia in families with defined tau mutations. *Neurosci Lett* 1999; 260 (3): 193-5.

---

<sup>201</sup> De la Fuente-Fernández R, Núñez A, López E. The apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele increase the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22 (4): 226-30.

<sup>202</sup> Inzelberg R, Paleacu D, Chapman J, Korczyn A. Re: The apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23 (4): 230-1.

<sup>203</sup> Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvikoski T, Kainulainen K, Kontula K et al. Apolipoprotein E, cognitive function, and dementia in a general population aged 85 years and over. *Int Psychogeriatr* 2000; 12 (3): 379-87.

<sup>204</sup> Pickering-Brown SM, Owen F, Isaacs A, Snowden J, Varma A, Neary D et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele has no effect on age at onset or duration of disease in cases of frontotemporal dementia with pick or microvacuolar type histology. *Exp Neurol* 2000; 163 (2): 452-6.

<sup>205</sup> Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 44 (1): 134-8.

<sup>206</sup> Minthon L, Hesse C, Sjogren M, Englund E, Gustafson L, Blennow K. The apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency is normal in fronto-temporal dementia, but correlates with age at onset of disease. *Neurosci Lett* 1997; 226 (1): 65-7.

<sup>207</sup> Forsell Y, Corder EH, Basun H, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B. Depression and dementia in relation to apolipoprotein E polymorphism in a population sample age 75+. *Biol Psychiatry* 1997; 42 (10): 898-903.

<sup>208</sup> Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, Mackinnon AJ, Korten AE, Christensen H et al. Apolipoprotein E allele  $\epsilon$ 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995; 346: 1387-90.

<sup>209</sup> Zhang JG, Yang JG, Lin ZX, He L, Feng GY, Ma XY et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is a risk factor for late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in a Han Chinese. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16 (4): 438-9.

<sup>210</sup> Nakayama S, Kuzuhara S. Apolipoprotein E phenotypes in healthy normal controls and demented subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia in Mie Prefecture of Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 (6): 643-8.

- 
- <sup>211</sup> Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (6): 712-5.
- <sup>212</sup> Slioter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1998; 55 (7): 964-8.
- <sup>213</sup> Katzman R, Zhang MY, Chen PJ, Gu N, Jiang S, Saitoh T et al. Effects of apolipoprotein E on dementia and aging in the Shanghai Survey of dementia. *Neurology* 1997; 49 (3): 779-85.
- <sup>214</sup> Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Basun H, Corder EH, Winblad B et al. Incidence of dementia in relation to stroke and the apolipoprotein E epsilon 4 allele in the very old. Findings from a population-based longitudinal study. *Stroke* 2000; 31 (1): 53-60.
- <sup>215</sup> Slioter AJ, Tang MX, Van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA* 1997; 277 (10): 818-21.
- <sup>216</sup> Ingelsson M, Fabre SF, Lilius L, Andersen C, Viitanen M, Almkvist O et al. Increased risk for fronto-temporal dementia through interaction between tau polymorphisms and apolipoprotein E epsilon 4. *Neuroreport* 2001; 12 (5): 905-9.
- <sup>217</sup> Stevens M, Van Duijn CM, De Knijff P, Van Broeckhoven C, Heutink P, Oostra BA et al. Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology* 1997; 48 (6): 1526-9.
- <sup>218</sup> Lehmann DJ, Smith AD, Combrinck M, Barnetson L, Joachim C. Apolipoprotein E epsilon 2 may be a risk factor for sporadic frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (3): 404-5.
- <sup>219</sup> Rodríguez Martín T, Calella AM, Silva S, Munna E, Modena P, Chiesa R et al. Apolipoprotein E and intronic polymorphism of presenilin 1 and alpha-1-antichymotrypsin in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (5): 239-44.
- <sup>220</sup> Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Maeda M, Isoe K, Nakashima K. Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (5): 243-5.

- 
- <sup>221</sup> Alafuzoff I, Helisalmi S, Mannermaa A, Soininen H. Severity of cardiovascular disease, apolipoprotein E genotype, and brain pathology in aging and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 244-51.
- <sup>222</sup> Wieringa GE, Burlinson S, Rafferty JA, Gowland E, Burns A. Apolipoprotein E genotypes and serum lipid levels in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12 (3): 359-62.
- <sup>223</sup> Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Iron A, Dubroca B et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000; 19 (3): 141-8.
- <sup>224</sup> Wehr H, Parnowski T, Puzynski S, Bednarska-Makaruk M, Bisko M, Kotapka-minc S et al. Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (2): 70-3.
- <sup>225</sup> Lahoz C, Ordovas JM. Apo E: lípidos plasmáticos, cardiopatía isquémica y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 31-6.
- <sup>226</sup> Lehtinen S, Lehtimäki T, Sisto T, et al. Apolipoprotein E polymorphism, serum lipids, myocardial infarction and severity of angiographically verified coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis* 1995; 114: 83-91.
- <sup>227</sup> Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: An autopsy study. *Circulation* 1999; 100: 608-13.
- <sup>228</sup> Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1250-5.
- <sup>229</sup> Van Duijn CM, De Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1994; 7: 74-8.
- <sup>230</sup> Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, Kainulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of  $\beta$ -amyloid protein. *N Engl J Med* 1995; 333: 1242-7.

- 
- <sup>231</sup> Lobo A, Escobar V, Ezquerro J, Seva Díaz A. El miniexamen cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos). *Rev Psiquiatr Psicol Med* 1980; 14: 39-57.
- <sup>232</sup> Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El miniexamen cognoscitivo (un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1979; 3:189-202.
- <sup>233</sup> Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Camara C, Ventura T et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 767-74.
- <sup>234</sup> 1999 WHO-ISH Guidelines for management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17 (2): 151-83.
- <sup>235</sup> Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, Van Harskamp F et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349 (9046): 151-4.
- <sup>236</sup> Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- <sup>237</sup> Allain CC, Poon LS, Chan CSG et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-4.
- <sup>238</sup> Fossati P, Principe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28: 2077-82.
- <sup>239</sup> Riepponen P, Marniemi J, Rautaoja T. Immunoturbidimetric determination of apolipoprotein A-I and B in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47: 739-44.
- <sup>240</sup> Gaubatz JW, Cushing GL, Morrisett JD. Quantitation, isolation and characterization of human lipoprotein (a). *Methods Enzymol* 1986; 129: 167-85.
- <sup>241</sup> Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction; feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med* 1982; 306: 23-32.
- <sup>242</sup> Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31(3): 545-8.

- 
- <sup>243</sup> Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehringer CM, Vinters HV. Apolipoprotein E and white-matter hyperintensities in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8(3): 257-61.
- <sup>244</sup> Nebes RD, Vora IJ, Meltzer CC, Fukui MB, Williams RL, Kamboh MI et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults with clinical depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6): 878-84.
- <sup>245</sup> Lopez OL, Kamboh MI, Becker JT, Kaufer DI, Dekosky ST. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with psychiatric symptoms or extrapyramidal signs in probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49(3): 794-7.
- <sup>246</sup> Class CA, Unverzagt FW, Gao S, Sahota A, Hall KS, Hendrie HC. The association between Apo E genotype and depressive symptoms in elderly African-American subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5(4): 339-43.
- <sup>247</sup> Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Mullan M, Duara R. Factors associated with depressive symptoms in non-demented community-dwelling elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(5): 331-7.
- <sup>248</sup> Humphries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day IN, Miller GJ. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 115-9.
- <sup>249</sup> Rondanelli M, Solerte SB, Ferrari E. Electrolytes and cognitive function in the elderly: relationship between serum sodium and chloride concentrations and psychometric test scores. *Panminerva Med* 1998; 40(3): 191-5.
- <sup>250</sup> Galanakis P, Bickel H, Gradinger R, Von Gumpfenberg S, Forstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(4): 349-55.
- <sup>251</sup> Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21(3): 398-402.

- 
- <sup>252</sup> Hirono N, Yasuda M, Tanimukai S, Kitagaki H, Mori E. Effect of the apolipoprotein E epsilon 4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke* 2000; 31 (6): 1263-8.
- <sup>253</sup> Tas S, Abdella N. Blood pressure, coronary artery disease, and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus: relation to apolipoprotein C-III gene polymorphism. *Lancet*. 1994; 343: 1194-5.
- <sup>254</sup> Paulweber B, Friedl W, Krempler F, Humphries SE, Sandhofer F. Genetic variation in the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1988; 73: 125-33.
- <sup>255</sup> Rees A, Shoulders CC, Stocks J, Galton DJ, Baralle FE. DNA polymorphism adjacent to the human apolipoprotein AI gene relationship to hypertriglyceridemia. *Lancet*. 1983; I; 444-6.
- <sup>256</sup> Aalto-Setälä K, Kontula K, Sane T, Nieminen M, Nikkilä E. DNA polymorphism of apolipoprotein A-I/C-III and insulin genes in familial hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1987; 66: 145-52.
- <sup>257</sup> Sidoli A, Guidici G, Soria M, Vergani C. Restriction-fragment-length polymorphisms in the A-I/C-III gene complex occurring in a family with hypoalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1985; 62: 81-7.
- <sup>258</sup> Morris SW, Price WH. DNA sequence polymorphisms in the apolipoprotein A-I/C-III gene cluster. *Lancet*. 1985; II: 1127-8.
- <sup>259</sup> Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, Demissie S, Otvos JD, Wilson PW et al. Association of the Sst-I polymorphism at the Apo C3 gene locus with variations in lipids levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 2001; 158(1): 173-81.
- <sup>260</sup> Lopez-Miranda J, Jansen S, Ordovas JM, Salas J, Marin C, Castro P et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene locus on the plasma low-density-lipoprotein-cholesterol response to dietary monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(1): 97-103.

<sup>261</sup> Marin DB, Breuer B, Marin ML, Silverman J, Schmeidler J, Greeberg D et al. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness. *Atherosclerosis* 1998; 140 (1): 173-80.

<sup>262</sup> Dik MG, Jonker C, Bouter LM, Geerlings MI, Van Kamp GJ, DEG DJ. Apo E-epsilon 4 is associated with decline in cognitively impaired elderly. *Neurology* 2000; 54(7): 1492-7.

<sup>263</sup> Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APO E epsilon 4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999; 282(1): 40-6.

<sup>264</sup> Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvikoski T, Kainulainen K, Kontula K et al. Apo E epsilon 4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology* 2000; 54(2): 412-5.

<sup>265</sup> Dik MG, Deeg DJH, Bouter LM, Corder EH, Kok A, Jonker C. Stroke and apolipoprotein E epsilon 4 are independent risk factors for cognitive decline. *Stroke* 2000; 31(10): 2431-6.