



**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
PÁRKINSON Y CAFÉ:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

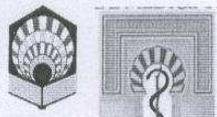
JOSÉ LUIS BARRANCO QUINTANA

TITULO: *Enfermedad de alzheimer, párkinson y café: revisión sistemática.*

AUTOR: *José Luis Barranco Quintana*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS
Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA
FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

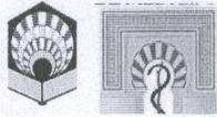
**RAFAEL FERNANDEZ-CREHUET NAVAJAS, CATEDRATICO DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D José Luis Barranco Quintana titulada “Enfermedad de Alzheimer, Párkinson y café: Revisión sitemática” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado a tal efecto por la Universidad de Córdoba.

Córdoba 9 de noviembre de 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rafael', is written over the date.



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS

Y RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

CARMEN DÍAZ MOLINA, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y PROFESOR ASOCIADO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D José Luis Barranco Quintana titulada “Enfermedad de Alzheimer, Párkinson y café: Revisión sitemática” ha sido realizada bajo mi codirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado a tal efecto por la Universidad de Córdoba.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long trailing stroke extending towards the top right.

Córdoba 9 de noviembre de 2015

TÍTULO DE LA TESIS:

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, PÁRKINSON Y CAFÉ: REVISIÓN SISTEMÁTICA

DOCTORANDO/A:

JOSÉ LUIS BARRANCO QUINTANA

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El Alzheimer (EA) y Parkinson (EP) representan las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, lo que junto a su trascendencia social y escasa vulnerabilidad suponen además importantes gastos sanitarios directos e indirectos . El progresivo incremento de la esperanza de vida y el consecuente envejecimiento de la población, se traducen en un futuro aumento , llegando algunos autores a considerar que estas enfermedades supondrán en el año 2040, la segunda causa de muerte a nivel mundial, sobrepasando incluso al cáncer.

El café es la sustancia activadora del comportamiento humano más ampliamente consumida en el Mundo Occidental, encontrándose su ingesta plenamente integrada en nuestra dieta. Su consumo se ha intentado relacionar a una mayor incidencia de enfermedades coronarias, a un aumento de la presión arterial, como factor protector de enfermedades neurodegenerativas, incluso como una droga de abuso, si bien las conclusiones a las que llegan estos estudios han sido contradictorias.

Desde la introducción del metaanálisis por Glass (1967) se ha incorporado una nueva herramienta en los estudios epidemiológicos además de haber sustituido a las revisiones clásicas muy subjetivas y de escasa validez.

El doctorando ha utilizado la guía clásica de STROBE para los estudios observacionales revisando 296 trabajos publicados valorándolos en cuanto a su metodología y conclusiones y analizando posteriormente los trabajos seleccionados.

El doctorando ha utilizado la guía clásica de STROBE para los estudios observacionales revisando 296 trabajos publicados valorándolos en cuanto a su metodología y conclusiones y analizando posteriormente los trabajos seleccionados.

Como resultado final se concluye con el efecto protector del café en las mencionadas patologías así como referenciar como válidos 30 artículos de E.A y 4 de E.P

El motivo de la demora de la defensa de la Tesis ha sido la gran cantidad de estudios relacionados con el café y la enfermedad de Alzheimer que se han publicado en los últimos años, por lo que la tesis se ha tenido que ir modificando a medida que las nuevas publicaciones científicas iban apareciendo, al mismo tiempo que se iban realizando publicaciones con los datos que disponíamos hasta esos momento.

1. Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Parkinson's disease and tea: a quantitative review. Journal of American College of Nutr. 2009 ;28(1):1-6.
2. Barranco-Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Neurodegenerative diseases and tea. Rev Neurol. 2007 ;44(6):381-2.
3. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. Neurological Research 2007; 29(1):91-5.
4. Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Risk factors for Alzheimer's disease. Revista de Neurología 2005; 40(10):613-8.

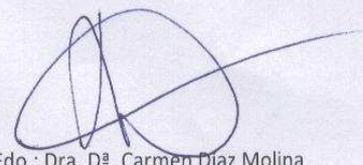
Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 9 de Noviembre de 2015

Firma del/de los director/es



Fdo.:Dr. D. Rafael Fernández-Crehuet Navajas



Fdo.: Dra. Dª. Carmen Díaz Molina

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN DE LA TESIS	Página 9
2.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	Página 17
3.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	Página 27
4.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CAFÉ	Página 37
5.	OBJETIVOS	Página 42
6.	METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA Y DEL ANÁLISIS	Página 43
7.	RESULTADOS	Página 48
8.	DISCUSIÓN	Página 77
9.	CONCLUSIONES	Página 96
10.	BIBLIOGRAFÍA	Página 101
11.	ANEXOS	
a.	ANEXO I: HOJA DE VACIADO DE DATOS	Página 117
b.	ANEXO II: TABLAS CON TODOS LOS ESTUDIOS	Página 166
12.	ESTUDIOS PUBLICADOS	Página 188
12.	AGRADECIMIENTOS	

INTRODUCCION

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso incluyen un conjunto de entidades caracterizadas por una muerte neuronal que se produce gradualmente, de forma inexorable, por razones aún no bien conocidas. Otras características comunes a casi todas ellas son su comienzo insidioso y su evolución prolongada, la probablemente elevada implicación de los factores hereditarios en su etiopatogenia, la afectación selectiva de grupos neuronales o regiones concretas del sistema nervioso central, y la ausencia de tratamiento curativo y, en muchas ocasiones, paliativo.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida de la función cognitiva, especialmente la memoria, de suficiente magnitud como para interferir en las actividades habituales del individuo, que no está causada por una obnubilación de la conciencia. Los síndromes demenciales pueden subdividirse en cinco categorías: la enfermedad de Alzheimer, las demencias asociadas a infarto cerebral o demencias vasculares, las demencias asociadas con parkinsonismo, las demencias frontotemporales y las demencias rápidamente progresivas (secundarias a trastornos metabólicos o tóxicos, tumores, traumatismos, cuadros depresivos, hipotiroidismo o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). La enfermedad de Alzheimer (G30 de la CIE-10) es la causa más frecuente de demencia en Occidente: representa entre el 60 y el 75 % del total. El segundo lugar lo ocupan las demencias vasculares, que suponen aproximadamente el 15-20 %.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es una demencia degenerativa primaria de origen desconocido, que se inicia de forma gradual y progresa con lentitud, generalmente a partir de los 60 años. La pérdida de memoria es uno de sus primeros síntomas; en su evolución van añadiéndose otros déficits cognitivos: apraxia, afasia, desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento. Todo ello produce un deterioro progresivo en la capacidad funcional del individuo. Su diagnóstico se basa en tres premisas: la identificación de un síndrome clínico de demencia, la exclusión de cualquier otra causa de

demencia y la existencia de determinadas características neuropatológicas (haces neurofibrilares intracelulares, placas seniles extracelulares, angiopatía amiloidea, pérdida de neuronas y descenso en la actividad de la enzima acetilcolintransferasa). En la práctica, el diagnóstico se establece a partir de la anamnesis clínica, de la aplicación de cuestionarios estandarizados que valoran el estado mental, de la exploración neurológica y de la realización de pruebas complementarias que permitan identificar otras causas de demencia o apoyar el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer.

Existe una gran variabilidad geográfica en la estimación de la prevalencia de las demencias, en parte real y en parte derivada de la diferente metodología empleada en cada estudio. Las estimaciones en población occidental mayor de 64 años varían entre el 5 y el 10 %. Para la enfermedad de Alzheimer en particular, las cifras suelen oscilar entre el 4 y el 7 %. Para las demencias en su conjunto, los estudios realizados en España dan prevalencias del 5 al 14 %. Para la enfermedad de Alzheimer, las estimaciones se sitúan entre el 4 y el 6 %. A partir de estos valores, en España deben existir actualmente algo más de 500.000 casos de demencia y de 320.000 a 380.000 casos de enfermedad de Alzheimer en mayores de 64 años.

La incidencia también está sujeta a una considerable variabilidad, en función del lugar y la metodología empleada. La tasa de incidencia de demencia de cualquier origen en mayores de 64 años es, por término medio, de 1,5 casos nuevos/100 personas-año, cifra que desciende hasta 1/100 personas-año cuando se considera sólo la enfermedad de Alzheimer. Si se incluyen las formas muy leves de demencia, las estimaciones anteriores se duplican. A partir de un estudio realizado en la ciudad de Rotterdam (Slooter et al.), se ha estimado el riesgo de contraer cualquier tipo de demencia a partir de los 55 años de edad: 16 % en varones y 33 % en mujeres.

Existe una marcada tendencia al incremento en el número de casos y en las cifras globales de prevalencia de demencias y enfermedad de Alzheimer, debido a la mejora en el diagnóstico de esta entidad y a la mayor supervivencia de los enfermos, pero sobre todo debido al progresivo envejecimiento de la población.

En la actualidad no existe ninguna estrategia de prevención primaria o secundaria realmente eficaz para el control de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Association, 2014). Las perspectivas futuras se centran en estrategias poblacionales y sobre grupos de alto riesgo:

1. Las **estrategias poblacionales** se basan en la actuación sobre factores de riesgo que afecten a toda o buena parte de la población: *mejora del nivel educativo de la población, la reducción del consumo de tabaco, factores de riesgo cardiovascular, y otros posibles agentes causales que vayan demostrando asociación causal* Paradójicamente, el control de algunos factores de riesgo del cáncer o de las enfermedades cardiovasculares produce una prolongación de la vida y, con ello, un aumento de casos de enfermedad de Alzheimer en la población.
2. Las **estrategias sobre grupos de alto riesgo** deben considerarse bajo una doble perspectiva: la capacidad para identificar a los subgrupos diana (de alto riesgo) y la capacidad para intervenir preventivamente sobre ellos.

a. Identificación de subgrupos de alto riesgo

Prevención primaria. A excepción de la edad y de los infrecuentes casos de enfermedad de Alzheimer hereditaria, el único marcador actualmente disponible asociado con un significativo incremento del riesgo de padecer esta enfermedad es el alelo e4. No obstante, existe un acuerdo unánime en rechazar su identificación genotípica en individuos asintomáticos como estrategia de detección de subgrupos de alto riesgo, ya que su valor predictivo positivo en población general es muy bajo (inferior al 10 %) y, sobre todo, porque hoy en día no se dispone de una estrategia eficaz para prevenir la enfermedad en estos individuos.

Si bien tenemos grandes esperanzas en la utilidad de la *vacuna frente al Alzheimer*. El estudio (Carreras et al.) ha confirmado el potencial de la vacuna experimental (EB101) contra el Alzheimer no generando los efectos secundarios, microhemorragias cerebrales y casos de meningoencefalitis letales, que sí habían provocado otras vacunas previas (AN1792). Además los primeros ensayos clínicos en ratones revelaron su efecto preventivo y terapéutico.

Prevención secundaria. El diagnóstico precoz de la demencia, y más concretamente de la enfermedad de Alzheimer, puede plantearse en dos ámbitos:

1. *Identificación de individuos en estadios preclínicos de enfermedad de Alzheimer.*

Existen evidencias de que este período puede ser muy prolongado, superior a los 20

años, por lo que actualmente la utilización de estas técnicas no está justificada en modo alguno, por las complejidad de marcadores biológicos, a las que hay que unir su elevado coste.

2. *Identificación de individuos en las primeras fases del período clínico, con signos de demencia leve o muy leve mediante tests cognitivos y funcionales.* En la práctica, el diagnóstico precoz de la demencia es difícil, ya que el propio paciente no es consciente o se niega a aceptar su deterioro cognitivo hasta fases relativamente avanzadas, suelen ser los familiares los que promueven la consulta y algunos de ellos lo consideran como un proceso normal del envejecimiento unido a que con frecuencia los médicos no están familiarizados con las técnicas de diagnóstico clínico de la demencia. De entre los test cognitivos, el más utilizado como prueba de cribado es el Mini-Mental State Examination (MMSE). En España existe una versión traducida (el Minixamen Cognoscitivo), revalidada y normalizada. Su valor predictivo positivo, en general bastante pobre, depende de la edad de la población a la que se aplique y del punto de corte establecido. Por otra parte, el MMSE es un instrumento poco sensible para el diagnóstico de los casos de demencia leve, lo que limita su utilidad en el diagnóstico precoz. Además actualmente no existe acuerdo sobre la utilidad de realizar una detección sistemática de demencia en población anciana. El bajo valor predictivo de las pruebas de cribaje, unido a la moderada eficacia del tratamiento de la principal causa de demencia (Enfermedad de Alzheimer), aconsejan ser prudentes antes de adoptar una decisión en este sentido. Sin embargo, sería necesario insistir en la necesidad de que los médicos de atención primaria estén alerta ante un posible síndrome demencial en un anciano: hay que valorar sobre todo, los cambios en su estado cognitivo, y sus actividades cotidianas, con objeto de no demorar el diagnóstico.

b) Intervenciones preventivas:

1. *Intervenciones farmacológicas:* La investigación de potenciales agentes terapéuticos progresa de forma incesante. Las posibles estrategias se orientan en líneas de acción muy diversas, en consonancia con las diferentes teorías etiopatogénicas postuladas: intervención sobre los sistemas colinérgico, catecolaminérgico, dopaminérgico y

serotoninérgico, antagonistas del calcio, agentes vasoactivos, antioxidantes, estabilizadores de membrana, etc.

2. *Intervenciones no farmacológicas.* El entrenamiento cognitivo precoz y los grupos de apoyo más rehabilitación podrían resultar de moderada utilidad como prevención secundaria, al enlentecer la progresión del cuadro clínico en los individuos con déficit cognitivos leves.

Además la Planificación sanitaria de la atención al paciente demenciado se basa en dos pilares: la atención domiciliaria y la institucionalización.

Atención domiciliaria

Actualmente se acepta que, mientras el enfermo permanezca con un moderado nivel de incapacidad, su propio domicilio suele ser el lugar que le ofrece una mayor calidad de vida. No obstante, esta afirmación sólo será válida si a los cuidados dispensados por los familiares (generalmente también de edad avanzada) se les suma el apoyo de un conjunto multidisciplinario de servicios sanitarios y sociales ya que en la realidad los convivientes del enfermo son los principales (y muchas veces únicos) responsables de su atención. La perspectiva a la que se enfrentan estas personas es sumamente desalentadora: se trata de una actividad permanente (las 24 horas del día), continuada (sin días libres ni vacaciones), que aporta escasas satisfacciones (a pesar de todo el esfuerzo el enfermo va a seguir empeorando), no remunerada, que genera unos costes económicos considerables (18.000 euros/ año dependiendo de la gravedad) y para la que no se ha adquirido cualificación previa alguna. Además la atención especializada, servicios sociales debe tener buena accesibilidad.

Atención institucionalizada

La atención institucionalizada es necesaria cuando a los familiares les resulta imposible atender adecuadamente al paciente o cuando la evolución de la enfermedad obliga a dispensar unos cuidados no abordables en el domicilio. La institucionalización puede ser hospitalaria, para resolver problemas agudos de salud en un enfermo que, por lo demás, puede continuar residiendo en su domicilio, o crónica. Esta

última está cada vez más solicitada, debido a la menor disponibilidad familiar y económica para hacerse cargo del enfermo. En este sentido, hay que tener en cuenta que los pacientes demenciados requieren una oferta combinada de servicios sociales y sanitarios, de los que no se dispone habitualmente en una residencia convencional. Al no ser esto posible en gran parte de los casos, las carencias tratan de ser suplidas, cada vez con un mayor protagonismo, por las organizaciones de autoayuda.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, tras la Enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular y alteración de los reflejos posturales, y fue descrito inicialmente en 1817 por James Parkinson, con el nombre de parálisis agitante. Se debe a la destrucción, por causas aún desconocidas, de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra, con la consiguiente pérdida de dopamina y otros neurotransmisores adrenérgicos.

Los estudios más recientes han demostrado que la enfermedad de Parkinson se produce cuando se acumula la proteína alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy) precisamente en las zonas dañadas en el cerebro del enfermo de Parkinson. Esto provoca que las neuronas que generan dopamina mueran o dejen de funcionar adecuadamente, lo que en ocasiones dispara los síntomas de Parkinson.

En relación a la edad de inicio, se distingue una enfermedad de Parkinson precoz, cuando aparece antes de los 40 años, y la forma habitual, tardía. También se diferencia entre la variedad familiar (cuando existe al menos un pariente de primer grado también enfermo) y la esporádica. La primera suele ser de inicio más precoz y parece más frecuente en Japón y China que en Occidente: 5% de los casos de Parkinson en occidente y el 10% en Japón.

Las cifras de prevalencia ajustadas por edad oscilan entre 56 y 261 casos de enfermedad de Parkinson por 100.000 habitantes. Si se consideran sólo los mayores de 64 años, la prevalencia asciende hasta situarse entre el 1 y el 1,6 %. La variabilidad en las estimaciones se debe en su mayor parte a las diferencias metodológicas de cada estudio, sobre todo en relación a los criterios diagnósticos utilizados y

a los sistemas de búsqueda de casos. Los estudios basados en la búsqueda activa de casos (puerta a puerta) consiguen identificar hasta un 40 % más de enfermos, en comparación con los estudios que contabilizan tan sólo los casos previamente diagnosticados. Algunos autores han realizado estimaciones indirectas, escasamente fiables, a partir del consumo de levodopa. En España, (Benito-León et al), utilizando una metodología puerta a puerta, estiman una prevalencia en mayores de 64 años del 1,24 %.

En cuanto a las estimaciones de incidencia son pocas y escasamente fiables. De ello son responsables la inexistencia de registros poblacionales, la variabilidad de los criterios diagnósticos y la típicamente lenta progresión de la enfermedad en las personas afectadas. De forma muy aproximada, las tasas de incidencia ajustadas por edad oscilan entre 4,5 y 22,1 casos nuevos/100.000 pacientes-año. La incidencia acumulada a lo largo de la vida es ligeramente inferior al 3 %.

El diagnóstico se basa en la clínica, pues no se ha identificado hasta la presente ningún marcador biológico de esta enfermedad (puede que en un futuro próximo se pueda utilizar la alfa-sinucleína en suero). El diagnóstico clínico presenta una buena sensibilidad pero una baja especificidad, que en ningún caso supera el 75 %. La buena respuesta al tratamiento con levodopa suele aplicarse como criterio de confirmación diagnóstica.

Estrategias de Prevención

Como demencia al igual que el Alzheimer comparte los mismos objetivos y dificultades; el desconocimiento de la etiología de la enfermedad de Parkinson impide plantear estrategias de intervención poblacional o de alto riesgo. En relación con el tratamiento precoz de los casos, la levodopa constituye actualmente la única alternativa eficaz. Sin embargo, se trata de un remedio sintomático cuyos beneficios no se mantienen a largo plazo y con unos efectos secundarios que limitan su utilización prolongada.

Desde hace algunos años se ha introducido el concepto de neuroprotección (Fernández-Crehuet et al.): intervenciones que interrumpen o al menos retardan la progresión de la degeneración neuronal, al actuar sobre la cascada patogénica de sucesos que conducen a la muerte celular. Éste sería el fundamento teórico del tratamiento con selegilina, que en algunos ensayos clínicos parece mostrar un moderado efecto

neuroprotector. Los resultados con la vitamina E son menos alentadores. Si se identificara una terapia neuroprotectora verdaderamente eficaz, lo ideal sería administrarla lo antes posible, preferentemente antes del inicio de la clínica. Se ha estimado que la duración del período preclínico de la enfermedad de Parkinson oscila entre 4 y 6 años. Sin embargo, hasta el presente no se dispone de métodos diagnósticos suficientemente fiables y sencillos como para diferenciar a los enfermos de Parkinson de los individuos sanos en estos estadios. El posible papel de las técnicas diagnósticas de imagen queda oscurecido por su elevado coste, lo que las hace inviables como instrumentos de detección precoz, si bien pueden ser útiles para cuantificar el efecto neuroprotector en series experimentales de enfermos precozmente tratados con estos agentes.

Finalmente, no hay que olvidar la creciente importancia que el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson está adquiriendo en los últimos años, debido, entre otros factores, a la relativamente alta frecuencia de pobres resultados con los tratamientos médicos prolongados, a la mejora en la comprensión de la patología de la enfermedad y a la aplicación de diversos adelantos técnicos. El tratamiento quirúrgico está indicado para aliviar la sintomatología en los estadios más avanzados de la enfermedad o cuando el tratamiento médico no es eficaz. Actualmente se dispone de tres alternativas: la ablación quirúrgica (talamotomía y palidotomía), la estimulación cerebral profunda y los trasplantes celulares (aún en fase experimental).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE

PARKINSON

Todo parece indicar que la enfermedad de Parkinson es producto de la interacción de factores genéticos y ambientales, salvo en casos infrecuentes de transmisión familiar autosómica dominante. Así, el efecto de diversos agentes tóxicos sobre las neuronas dopaminérgicas vendría modulado por la existencia de una predisposición genética, de naturaleza heterogénea, probablemente relacionada con una incapacidad para detoxificarlos agentes químicos ambientales. Para explicar la degeneración neuronal se han propuesto diversas hipótesis, no excluyentes entre sí: el estrés oxidativo, la citotoxicidad, la disfunción mitocondrial o un mecanismo inflamatorio. Todo ello conduciría finalmente a la apoptosis de las neuronas nigroestriadas.

1. Factores genéticos

Los resultados de estudios en gemelos descartan el papel de la genética. Muestran una concordancia del 6.1% en gemelos monocigóticos y del 4.6% en gemelos dicigóticos. Dicha baja concordancia, a pesar de que los hermanos gemelos normalmente comparten una exposición ambiental similar durante sus primeros 20 años de vida, sugiere que los principales determinantes de esta enfermedad son factores ambientales y no genéticos. Hasta 2010, 11 genes y 3 locis genéticos adicionales se han asociado con la Enfermedad de Parkinson; y dos locis adicionales esperan ser confirmados (Wirdefeldt et al.). La mayoría de genes fueron identificados en las familias con varios afectados así como en personas no afectadas, con herencia autosómica recesiva o herencia autosómica dominante, a menudo con edad temprana de inicio.

La posibilidad de que al menos algunos casos tuvieran un origen genético ha llevado a la búsqueda del gen o genes responsables, si bien hasta el presente los resultados son poco alentadores. A continuación resumimos las aportaciones más relevantes al respecto:

1. *Alfa-synucleína (SNCA)(PARK1)Gen 209A*. Ubicado en el cromosoma 4 (región 4q21-g23), codifica la proteína presináptica alfa-sinucleína. Se ha identificado una mutación en este gen (A53T) en una extensa familia italiana en la que se ha detectado una importante acumulación de casos de inicio precoz (edad media de inicio: 46 años), con un modelo de transmisión autosómica dominante. Posteriormente se ha identificado en cinco familias griegas (Polymeropoulos et al.). No obstante, esta alteración sólo podría explicar unos pocos casos familiares de enfermedad de Parkinson (enfermedad de Parkinson hereditaria). Se ha comprobado que la alfa-sinucleína es un componente habitual de los cuerpos de Lewy, tanto en los casos familiares como en los esporádicos.

2. *PARK3 (Locus 2p13)*. Se ha asociado a una variante familiar de la enfermedad de Parkinson con transmisión autosómica dominante y edad de inicio más tardía (media: 56,3 años) (Pharma et al.).

3. *Gen Parkin*. Ubicado en el cromosoma 6 (6q25.2-q27), su delección se ha asociado a la enfermedad de Parkinson de inicio precoz en algunas familias japonesas y en una familia griega (Kitada et al), con un modelo de transmisión autosómica recesiva y con características atípicas tales como la distonías frecuentes, progresión lenta e hiperreflexia.

4. *PARK5. Alelo CPY2D6 (UCH-L1)*. Codifica la debrisoquina-4-hidroxilasa (Leroy et al.), enzima de la familia del citocromo P450, uno de los principales sistemas detoxificadores del organismo. Diversas mutaciones en este alelo se han asociado a un moderado incremento en el riesgo de sufrir la enfermedad de Parkinson, específicamente a partir de los 60 años.

5. *Alelo ACT*. Es el responsable de la codificación de la alfa1-antitripsina y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 14. En Japón se ha hallado una correlación entre la variedad AA y la enfermedad de Parkinson, pero esta asociación no se ha reproducido en otros estudios.

6. *Gen Tau*. Healey et al., describieron la relación que tiene el gen tau con la forma común de la enfermedad de Parkinson. Después de analizar muestras sanguíneas de 580 pacientes y 513 controles, se evidenció una asociación significativa entre el gen tau y la forma tardía de Parkinson idiopático.

7. Otros marcadores candidatos. Se ha investigado, con resultados contradictorios, el papel de diversos polimorfismos en el alelo que codifica al transportador de dopamina, en los alelos que codifican la catecol-O-metiltransferasa y otras dos enzimas detoxificadoras (CYP1A1 y NAT-2). Finalmente, se ha valorado el posible papel etiopatogénico de la alteración del ADN mitocondrial en la sustancia negra.

Aunque como hemos visto, muchos estudios han informado de las asociaciones entre los polimorfismos genéticos y la Enfermedad de Parkinson, incluso si tales estudios no generan resultados significativos, algunos genes podrían tener un papel significativo si se examinan sus interacciones con factores ambientales. Estudios recientes han revelado que ciertas interacciones promueven el desarrollo de Enfermedad de Parkinson: entre el CYP2D6 y Genes SLC6A3 y la exposición de insecticidas; entre la MAO-B y tabaquismo y GST; entre genes ADORA2A y CYP1A2 y el consumo de cafeína; y entre el gen PON-1 y la exposición de fosfato orgánico (Tsuboi et al.).

2. Factores exógenos

1. *Traumatismos craneoencefálicos*. Los traumatismos craneoencefálicos, podrían ser una de las causas del parkinsonismo; además, podría empeorar la gravedad de la enfermedad en pacientes con el diagnóstico establecido. Los estudios de casos y controles, pueden tener un sesgo anamnésico. Los

pacientes buscan una explicación para su enfermedad y recuerdan cualquier traumatismo como causa posible. Esto hace que todos los estudios estén a favor de esta causa. Sin embargo los estudios de cohortes, en los que se hace un seguimiento continuado, evitan este posible sesgo. Estos estudios prospectivos dejan este factor del traumatismo como menos probable. Debido a que esta asociación no se confirmó en estudios prospectivos, no hay pruebas convincentes para un papel de trauma en la cabeza en la EP.

2. *Tabaco.* Existe evidencia clara de que fumar disminuye el riesgo de Enfermedad de Parkinson en aproximadamente un 50 % (Allam et al.). Aunque la causalidad de la relación ha sido objeto de debate. Estudios prospectivos sugieren que la relación es cierta; las diferentes formas de obtención de la información, sesgo de selección, así como la causalidad inversa son poco probable que se presenten al realizar un diseño prospectivo. Los factores de confusión genéticos, también se han abordado adecuadamente en diseños familiares. Los estudios experimentales han indicado un vínculo entre fundamentalmente la nicotina y la proteína alfa-sinucleína (Hong et al.), aunque el mecanismo molecular exacto para el efecto protector del consumo de tabaco en la Enfermedad de Parkinson no ha quedado aclarado.

En primer lugar, como se mencionó anteriormente, puede haber falta de información con respecto a los diagnósticos de Enfermedad de Parkinson en los certificados de defunción y los registros médicos de los fumadores (sesgo de información). En segundo lugar, puede haber mortalidad selectiva de los fumadores por causas distintas de Enfermedad de Parkinson (riesgos competitivos; una forma de sesgo de selección). Si los fumadores mueren antes que los no fumadores por causas no relacionadas con la Enfermedad de Parkinson, los fumadores pueden estar infravalorados. En tercer lugar, las personas con Enfermedad de Parkinson pueden ser menos propensos a fumar o más propensos a dejar de fumar (la causalidad inversa). Por último, el tabaquismo y la Enfermedad de Parkinson pueden compartir covariables comunes (confusión) no contabilizadas en los estudios. Por ejemplo, los factores genéticos pueden estar asociados tanto con un mayor riesgo de Enfermedad de Parkinson y una mayor probabilidad de abstenerse de fumar

3. *Dieta.*

3.1 Alcohol. Aunque se han encontrado en varios estudios estimaciones del riesgo relativo por debajo de la unidad, pocas estimaciones fueron estadísticamente significativas. Es posible que pueda existir una débil asociación inversa entre el alcohol y la Enfermedad de Parkinson. Sólo unos pocos estudios examinaron los efectos de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, pudiendo ser este efecto protector más fuerte para la cerveza que para el vino o el licor. Una explicación alternativa para esta asociación inversa observada puede ser confusión residual, posiblemente debida al tabaco o el café (Wirdefeldt et al.)

3.2 Actividad Física. Aunque pocos estudios han investigado la actividad física y su relación con la Enfermedad de Parkinson, varios sugieren que la actividad física vigorosa puede reducir el riesgo. Sin embargo, la asociación es probablemente débil y sujeta a que los estudios no ajustaron por factores de confusión (Thacker et al.).

3.3. Lípidos. Algunos estudios han encontrado un discreto efecto protector en aquellos pacientes de Enfermedad de Parkinson con niveles de colesterol sérico elevados, especialmente en mujeres, pero los resultados no son consistentes (Simon et al.).

3.4. Productos diarios de la dieta.

Un meta-análisis de todos los estudios prospectivos sobre los productos alimenticios diarios, arrojó un RR combinado de 1,6 (95 % IC 1,3-2,0) especialmente para aquellos que estaban en el quintil superior de los que tomaban leche frente a los de menor consumo. El riesgo en hombres fue de 1,8 y 1,3 en las mujeres, si bien este riesgo fue lineal en los hombres, en las mujeres, se encontró el mayor riesgo en el segundo quintil. Así, aunque el mecanismo subyacente es desconocido, la evidencia disponible apoya un papel para los productos de consumo diario, especialmente en los hombres (Chen et al.). Esta asociación con los productos lácteos se encontró de manera similar para el calcio, vitamina D, e ingesta proteica, pero fue mayor, cuando el consumo era a diario frente al esporádico. En resumen, la mayoría de los trabajos que estudian la relación de la dieta con el posterior desarrollo de Enfermedad de Parkinson eran diseños de casos y controles, con potencial sesgo de memoria y de selección. En particular, algunos

de los primeros estudios carecían instrumentos de evaluación de la exposición validados y no ajustaban por posibles factores de confusión, especialmente fumar. En general, los factores de la dieta no parecen jugar un papel importante en la Enfermedad de Parkinson, con excepción de cafeína como un agente protector y los productos lácteos, en particular leche, que puede ser un factor de riesgo, pero los mecanismos subyacentes son desconocidos. Finalmente existe alguna evidencia de que la ingesta de vitamina E puede ser protectora para la Enfermedad de Parkinson, pero los resultados no son consistentes.

3.5. Enfermedades previas:

3.5.1. Enfermedad mental previa

La evidencia epidemiológica indica una asociación entre la depresión y la Enfermedad de Parkinson que puede ser explicada por la existencia de factores etiológicos compartidos. Además, la depresión puede ser una manifestación temprana de la Enfermedad de Parkinson.

3.5.2 Inflamación.

La hipótesis de que la inflamación puede estar relacionada con la patogénesis de la Enfermedad de Parkinson se ha derivado de las autopsias que demuestran la presencia de células de microglía activadas y el aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias en la sustancia negra y el cuerpo estriado (Esposito et al.). Algunos estudios también informaron de niveles alterados de marcadores inflamatorios en suero de pacientes con Enfermedad de Parkinson (Chen et al.). Sin embargo, basándose en los datos post mortem es imposible resolver si la respuesta inflamatoria es una consecuencia o una causa de la neurodegeneración. La activación de la microglía puede iniciarse por cualquiera de las toxinas ambientales o agentes infecciosos, y la lesión neuronal puede conducir a la neurodegeneración que a su vez produciría activación de la microglía, perpetuando el círculo vicioso. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) protegen frente a la pérdida neuronal causada por MPTP en animales (Esposito et al.). Basándose en esta evidencia, los estudios epidemiológicos han investigado el posible papel de los AINE en la Enfermedad de Parkinson.

El efecto protector ha sido encontrado en varios estudios (Powers et al.) e incluso en un meta-análisis de los resultados de las tres cohortes dio una estimación del RR de 0,74 para consumo alguna vez de AINE frente no haberlos utilizado (Chen et al.), siendo esta relación lineal en el de Powers et al. Por el contrario, en otros estudios y en el estudio prospectivo de Rotterdam no se encuentra ninguna asociación entre el uso de AINE y Enfermedad de Parkinson (Bornebroek et al.). En definitiva aunque la evidencia es limitada, parece sugerente el efecto protector de los AINE en la Enfermedad de Parkinson.

3.6.3 Cáncer

A pesar de que un reciente meta-análisis de 29 estudios informó un RR 0.73 de cáncer en casos de Enfermedad de Parkinson frente a los controles y que cuando se excluyeron los cánceres de piel, esta asociación fue algo más fuerte (RR 0,69), debemos decir que la asociación fue más fuerte para cánceres relacionados con el tabaquismo que los cánceres no relacionados con el tabaco., sin embargo los resultados no variaron sustancialmente por el diseño del estudio, la calidad del estudio, o la duración de seguimiento (Bajaj et al.).

La mayor parte de los estudios de cáncer y Enfermedad de Parkinson, presentan importantes limitaciones metodológicas, como potencial sesgo de información, falta de grupo control apropiado, factores de confusión, falta de información de la aparición del cáncer, y tamaño de la muestra demasiado pequeño para examinar los tipos específicos de cáncer. Además, las variaciones metodológicas hacen que las comparaciones entre los estudios sean difíciles. Sin embargo, teniendo en cuenta los estudios más recientes, en particular de cohortes, se evidencia un riesgo menor de cáncer entre los pacientes con Enfermedad de Parkinson, siendo esta relación bastante consistente. Los mecanismos subyacentes aún no están claros, aunque varios autores sugirieron la existencia de factores genéticos compartidos, que estarían implicados tanto en la Enfermedad de Parkinson Familiar como en la aparición de determinados cánceres (West et al., D'Amelio et al.).

3.5.4 Diabetes

El papel de la diabetes en la Enfermedad de Parkinson se ha investigado principalmente debido a su papel en otras enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. Se encontró esta asociación protectora de padecer Enfermedad de Parkinson entre los pacientes con diabetes en varios estudios (Barbeau et al., Pressley et al.), pero sin embargo esta asociación no se confirmó en otros estudios bien diseñados de casos y controles (Morano et al., Powers et al., Becker et al.). Dos estudios prospectivos indicaron un aumento del riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson asociado con la diabetes (Hu et al., Driver et al.), otro prospectivo no informó de ninguna asociación (Simon et al.). El Sesgo de Vigilancia puede causar una asociación positiva espúrea, un problema que puede ser de particular importancia para una enfermedad como la diabetes que puede permanecer sin ser detectada durante un largo período de tiempo. Por lo tanto, la evidencia respecto a una posible relación entre diabetes y la enfermedad de Parkinson no es concluyente.

3.5.5. Estrógenos / Género

El papel protector de los estrógenos en la Enfermedad de Parkinson se ha planteado, basándose fundamentalmente en la hipótesis de la existencia de una menor incidencia y prevalencia de Enfermedad de Parkinson en las mujeres que en los hombres, pero además por la evidencia experimental de que el estrógeno tiene efectos neuroprotectores y antioxidantes en neuronas dopaminérgicas (Shulman et al.). Además, una vez alcanzada la menopausia el tratamiento con estrógenos se ha informado que retrasa la progresión de la Enfermedad de Parkinson (Marder K et al., Saunders-Pullman et al.). Excepto por la sugerencia de que el tratamiento con estrógenos en la menopausia modifica la asociación entre el café y la Enfermedad de Parkinson, no hay evidencia clara de qué factores reproductivos juegan un papel importante en su etiología. Sin embargo un estudio más reciente, Savica et al, relacionando 12 posibles factores de riesgo para padecer la Enfermedad de Parkinson, se observó que agrupando hombres y mujeres la relación factor de riesgo (anemia, la falta de consumo de café (nunca vs. alguna vez), y traumatismo craneoencefálico) era independiente; Sin embargo, los resultados fueron diferentes al desagregar hombres y mujeres. En los hombres, se observó que los efectos eran independientes en la falta de consumo de café (nunca vs. alguna vez), traumatismo craneal, y el uso de pesticidas, y se encontró una interacción entre las enfermedades inmunológicas e historia familiar de demencia. En cambio, en las

mujeres, la anemia fue el factor más importante y observaron una interacción entre la anemia y los niveles educativos superiores.

3.6. Otros

El papel de los antioxidantes, minerales macronutrientes, agentes conservadores de las maderas, resinas, diversas aleaciones metálicas, no han arrojado resultados concluyentes.

3.6.1. Pesticidas

El interés por demostrar la relación entre los pesticidas y Enfermedad de Parkinson viene desde la década de 1980, cuando se descubrió que la exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante de la heroína, fue la responsable del brote de parkinsonismo que apareció entre los drogodependientes del norte de California en 1983. El causante del daño celular es el ion 1-metil-4-fenilpridinio (MPP⁺), el metabolito activo de la MPTP. A partir de la constatación de un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson entre los empleados en tareas agrícolas, varios estudios han hallado una asociación entre esta enfermedad y la exposición a pesticidas organofosforados y a diversos herbicidas, algunos, como el paraquat, con una estructura química similar al MPP⁺. No obstante, otros estudios no han identificado esta asociación. Se ha sostenido que el exceso de riesgo asociado a la exposición a pesticidas afecta selectivamente a aquellos individuos con un metabolismo deficiente de la enzima debrisoquinahidroxilasa (CYP2D6), implicada en la detoxificación de algunos tipos de pesticidas y de la MPTP.

Sólo unos pocos estudios han intentado determinar si la agricultura, la vida rural y el uso del agua, pueden ser considerados como factores de riesgo independientes para la Enfermedad de Parkinson, o si están relacionados con la exposición a plaguicidas. Un estudio de base poblacional encontró que la exposición ocupacional a los herbicidas o insecticidas y la agricultura estaban hasta cierto punto asociadas con el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson (Gorell et al.). En contraste, otro estudio poblacional informó que el aumento del riesgo observado con la exposición ocupacional a los herbicidas

no es tal después de ajustar por exposición laboral a insecticidas y a la agricultura, lo que sugiere que estas exposiciones están relacionados entre sí (Semchuk et al.). Un estudio de base hospitalaria encontró que el aumento de riesgo observado para la agricultura y la vida rural podía ser explicado en parte por la exposición ocupacional a pesticidas (Liou et al.). La diversidad de resultados, así como la existencia de Leyes cada vez más restrictivas con este tipo de productos y su utilización, induce a valorar nuevos posibles factores de riesgo.

3. Factores vasculares

Al igual que ocurre con la diabetes, la enfermedad vascular ha sido estudiada por su relación similar con el Alzheimer. A la luz de los resultados podemos afirmar que no hay evidencia epidemiológica convincente de que la hipertensión, la enfermedad cardíaca o el accidente cerebrovascular juegan un papel en la etiología de la enfermedad de Parkinson.

A la luz de los últimos estudios científicos realizados (Tanner et al), toma cada vez más fuerza la idea de que la Enfermedad de Parkinson rara vez resulta de la posesión de un factor genético aislado o factores ambientales. Los epidemiólogos están empezando para evaluar los efectos combinados de genes y exposiciones, y algunos trabajos en esta área se está realizando aunque más trabajos en esta línea se deberán realizar para caracterizar el complejo mapa de interacciones en esta enfermedad y su diagnóstico será fundamental para la prevención y /o tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente se cree que la Enfermedad de Alzheimer es un proceso multicausal y heterogéneo, fruto de la interacción entre factores genéticos, factores exógenos y vasculares cuyo sustrato básico podría ser un envejecimiento neuronal acelerado o no adecuadamente contrarrestado por los mecanismos compensatorios normales.

Los factores genéticos predispondrían al padecimiento de la enfermedad y modularían la edad de inicio de la clínica; los factores exógenos actuarían como favorecedores o desencadenantes de los síntomas.

La mayoría de la clínica se debe al déficit en los principales neurotransmisores cerebrales (colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico), secundarios a la destrucción de las sinapsis en el neocórtex y en las zonas subcorticales propiciado a su vez, por un depósito de β amiloide, y de proteína tau(π).

Todos los marcadores genéticos identificados se relacionan con un aumento en la producción y depósito del β amiloide, lo que indica que es un factor clave en la secuencia etiopatogénica de la Enfermedad de Alzheimer y no sólo un epifenómeno de ella, aunque recientes estudios no están de acuerdo con esta afirmación (Castello et al.). Es posible que los depósitos de β amiloide induzcan una reacción inflamatoria por parte de las células de la microglía, que contribuya al deterioro y la muerte neuronal.

En relación con la proteína tau (π), componente normal de los microtúbulos neuronales, un aumento en su fosforilación origina su acumulación en forma de haces neurofibrilares, lo que conduce a su vez a una desestabilización en los microtúbulos.

Marcadores y factores de riesgos

1. Factores genéticos

La asociación de los factores genéticos con la Enfermedad de Alzheimer está demostrada, si bien todo parece indicar que existe una importante heterogeneidad genética (Reitz et al.).

Diversos estudios en el tiempo, abogaban por el origen hereditario de esta Enfermedad. Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Alzheimer de Inicio tardío, presentan aproximadamente el doble de riesgo de padecer esta enfermedad, si bien el patrón de herencia es rara vez coherente con el modelo mendeliano. (Green et al.). Así como los estudios que valoran la asociación entre gemelos (Pedersen et al.). También se puede apreciar la relación entre Enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down (la mayoría de ellos presentan alteraciones anatomopatológicas similares a las de la Enfermedad de Alzheimer a partir de los 40 años).

Desde 2007, una variedad de estudios genómicos para ver los factores genéticos asociados con la enfermedad de Alzheimer, se han puesto en Marcha (Jiang et al., Schellenberg et al.) observándose que los factores genéticos de esta enfermedad actualmente conocidos son de dos tipos:

1.1 Determinantes

Se trata de mutaciones de ciertos genes, cuya presencia determina inexorablemente la aparición de Enfermedad de Alzheimer. Se transmiten de forma autonómica dominante, con una alta penetrancia y son responsables de la enfermedad hereditaria, de inicio precoz (entre 35 y 55 años), que afecta a algunas familias. Afortunadamente son mutaciones muy infrecuentes y, por tanto, responsables de muy pocos casos (el 50% en el de Reitz 2011 dice que son responsables del 1-5 % de todas las formas de los casos de inicio precoz, aproximadamente). Las más frecuentes son las que afectan al gen que codifica la presenilina 1 (PS-1), ubicado en el cromosoma 14, que pueden ser responsables de hasta el 70% de las formas familiares de inicio precoz. Otras mutaciones afectan al gen del cromosoma 21, que codifica la proteína precursora del amiloide (PPA), y al gen que codifica la presenilina 2, ubicado en el cromosoma 1.

1.2 Predisponentes

Su presencia aumenta el riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer. Destaca el alelo épsilon 4 del gen que codifica la apolipoproteína E (gen APOE), ubicado en el cromosoma 19. Este gen posee tres alelos (E2,E3,E4), que pueden presentarse en homocigosis o en heterocigosis y que determinan las tres formas de esta apolipoproteína: apo-E2, apo-E3, apo-E4. El alelo épsilon 3, es el más frecuente de los tres, y lo presenta el 77-83% de la población Europea Occidental. El alelo e4 está presente en el 8-15% de la población, si bien hay diferencias geográficas importantes; en general su prevalencia parece ser menor en poblaciones mediterráneas que en las del norte de Europa. En España la prevalencia de los tres alelos en la población general varía según el estudio, para el E2 entre 0.4-0.8%, para el E3 78-90% y para el E4 entre el 0,6-11%. **La posesión del alelo E4, especialmente en homocigosis, se ha asociado a un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer**, aunque la magnitud de este exceso de riesgo aún no se ha determinado con precisión.

Por otra parte en casi todos los estudios se ha constatado que la presencia del alelo E4, se relaciona con otras formas de demencia, especialmente la enfermedad por cuerpos de Levy y las demencias vasculares.

Es ciertamente atrevido cuantificar el riesgo atribuible poblacional asociado al alelo E4, dadas las discrepancias en la valoración de su prevalencia y fuerza de asociación con la Enfermedad de Alzheimer. Así la proporción de casos atribuibles a este alelo oscila entre el 14 y el 65 %. Lo que parece claro es que no justifica la mayoría de los casos familiares de esta enfermedad.

Aún no se ha confirmado el mecanismo que explica la asociación entre el alelo e4 y las demencias. Por una parte, la apo-E4 interviene en el transporte del colesterol y la isoforma apo-E4 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular: los individuos con el alelo epsilon4 presentan mayores concentraciones de colesterol y LDL en sangre que los portadores de los otros alelos. Por otra parte, la apo-E está implicada en el crecimiento y reparación del sistema nervioso durante su desarrollo y después de cualquier lesión. También se ha comprobado que la apo-E4

forma complejos con el amiloide con mayor avidéz y con un carácter más estable que las otras isoformas, lo que indica que las personas con el alelo E4 tienen una mayor facilidad para el depósito de amiloide. Finalmente, la apo-E3 inhibe la hiperfosforilación de la proteína π , pero no así la variedad apo-E4. la proteína π hiperfosforilada es el constituyente fundamental de los haces neurofibrilares.

Otro punto de interés consiste en valorar la posible interacción entre la presencia de alelo e4 y diversos factores endógenos y ambientales.

Se ha observado que la asociación entre el alelo E4 y la Enfermedad de Alzheimer, parece ser menor en algunos grupos étnicos: americanos de origen africano e hispanico. También se ha comunicado que el efecto de este marcador es mayor en las personas que presentan antecedentes familiares de demencia. Por otra parte en algunos estudios se ha observado que, en los portadores del alelo e4, la enfermedad se inicia antes en las mujeres que en los varones.

Se han estudiado otros muchos posibles marcadores predisponentes de la Enfermedad de Alzheimer, aunque sus resultados no son concluyentes.

Diversos estudios han descubierto un efecto protector ligado a la presencia del alelo e2, parece asociarse además a un retraso en la aparición de los síntomas. Los individuos con este alelo presentan menores concentraciones plasmáticas de LDL colesterol.

También se ha identificado una asociación entre la Enfermedad de Alzheimer y una mutación en el gen que codifica la macroglobulina y alfa2, una proteasa implicada en el aclaramiento y la degradación del β amiloide, así como varios polimorfismos en la región promotora del gen APOE.

Finalmente la presencia del alelo HLA A2 parece asociarse con un adelanto en la edad de inicio de la enfermedad en los casos familiares.

2 Factores exógenos

Aunque los factores genéticos están implicados en la susceptibilidad de la Enfermedad de Alzheimer, todavía no se puede explicar en su totalidad la enfermedad incluso teniendo en cuenta el riesgo establecido del gen APOE 4.

Nuevas pruebas ha indicado un papel crucial de los factores no genéticos, incluyendo el trabajo, enfermedades preexistentes y ciertos estilos de vida en la aparición de la enfermedad, que se combinarían con los factores genéticos. Sin embargo los patrones de interacción entre los factores genéticos y no genéticos aún no están claros, y algunos investigadores intentaron explicar esta asociación mediante el modelo LEARNn. Brevemente, este modelo propone que la Enfermedad se produce debida a dos efectos (golpes). El primero consiste en los cambios genéticos heredados o producidos prenatalmente o etapas tempranas de la vida. Sin embargo, este primer efecto (golpe) conduciría directamente a padecer la enfermedad. El segundo efecto (golpe) suele ocurrir a mediados o finales de la vida, y consiste en exposiciones a factores exógenos (exposiciones ocupacionales, enfermedades existentes y ciertos estilos de vida). Este segundo golpe, sí podría desencadenar la expresión de la enfermedad.

La asociación de factores exógenos con la Enfermedad de Alzheimer es más discutida, sin embargo una revisión reciente sugirió que siete principales factores de riesgo modificables (diabetes mellitus, la hipertensión, la mediana edad la mediana edad, la obesidad, el tabaquismo, la depresión y la inactividad física y cognitiva) representan aproximadamente el 50% de todos los casos de la enfermedad de Alzheimer y demencia (Barnes et al.).

2.1. Traumatismo Craneoencefálico (TCE)

En los estudios de casos y controles (Flemminger et al) no confirmados por los estudios de cohortes (Williams et al., Mehta et al.), se ha observado una asociación entre el antecedente de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico y la Enfermedad de Alzheimer, con una OR en torno a 2. Este resultado en los estudios de casos y controles puede ser debido a un potencial sesgo de recuerdo sistemático debido a imprecisiones en los sujetos a la hora de recordar el TCE, sin embargo existen estudios de cohortes en los que sí se han encontrado datos convincentes sobre el TCE y posterior aparición de Enfermedad de Alzheimer (Plassman et al.) asociación.

Existen ciertas similitudes en las alteraciones fisiopatológicas de ambos fenómenos en el cerebro que sustentan esta asociación, sobre todo en relación con el depósito de proteína β amiloide y la reacción inflamatoria secundaria. Lo que sí se ha podido demostrar, es que las personas portadoras del alelo epsilon4 de la apo-E presentan una menor respuesta después del traumatismo craneoencefálico, y un mayor riesgo de demencia tras los traumatismos crónicos, como se dan en los boxeadores

2.2. Tabaco

Los estudios de casos y controles han hallado una asociación protectora, verificada por metanálisis (OR: 0.64) (Lee et al.). No obstante ésta asociación podría deberse a la existencia de un sesgo de supervivencia. Los estudios de cohortes como era de esperar, han demostrado el aumento del riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer en los pacientes fumadores, viéndose este resultado validado por un meta-análisis que incluye 19 estudios con datos de 26.374 participantes, que mostraron que los fumadores actuales en línea de base tenía un mayor riesgo de incidente Enfermedad de Alzheimer (RR = 1,79) (Anstey et al.).

2.3. Alcohol

El consumo regular de alcohol también se ha asociado con una menor incidencia de Enfermedad de Alzheimer, especialmente el consumo de vino (Larrieu et al.), pudiendo este efecto deberse a los efectos beneficiosos de los compuestos polifenólicos, incluyendo resveratrol, que parece tener efecto cardioprotector y quimioprotector, y evita la acción del β amiloide sobre las células cerebrales. Los resultados de estudios individuales, se han repetido en una revisión sistemática de 23 estudios de cohortes, que concluyeron que pequeñas cantidades de alcohol eran protectores para el desarrollo de demencia (Peters et al.).

2.4. Suplementos vitamínicos antioxidantes (vitaminas E y C)

El consumo de antioxidantes, bien en dieta, o bien a través de suplementos dietéticos, parece ser un factor neuroprotector y puede paliar la bajada cognitiva relacionada con la edad. Así, las vitaminas E y C son compuestos de la dieta que funcionan como recicladores antioxidantes de radicales libres tóxicos.

2.5. Ácidos grasos poliinsaturados.

Se ha relacionado el consumo semanal de pescado y de otras fuentes alimenticias de ácidos grasos omega 3 con una reducción del riesgo de presentar Enfermedad de Alzheimer.

2.6. Restricción calórica.

Desde una visión global, analizando la incidencia de Enfermedad de Alzheimer en relación con la ingesta calórica diaria, los países donde la ingesta calórica diaria es baja, como por ejemplo China y Japón, presentan una incidencia de la Enfermedad de Alzheimer menor que en aquellos en los que la ingesta es mayor. En los últimos años han aparecido diversos estudios que relacionan la ingesta calórica con el posterior desarrollo de la enfermedad.

2.7. Dislipemias. Estatinas.

En 2008, una revisión sistemática de 18 estudios prospectivos realizados por Anstey y colab, encontró asociaciones consistentes entre las cifras elevadas de colesterol total en sangre en personas de mediana edad y aumento del riesgo de AD. Por el contrario, se informó el colesterol alto en edades avanzadas, se relaciona inversamente con el riesgo de demencias y el riesgo de AD (Mielke et al.).

Actualmente, las estatinas son los tratamientos de primera línea para disminuir los niveles de colesterol. Los estudios epidemiológicos sugieren una menor incidencia (en torno a un 70% menos de media) de Enfermedad de Alzheimer entre sujetos que estaban tomando estatinas como tratamiento para controlar el colesterol (Haag et al.), al compararlos tanto con otros que tomaban hipolipemiantes diferentes (fibratos, colestiramina, ácido nicotínico) como en aquellos que no tomaban ningún hipolipemiante. De aquí podría deducirse también un efecto de la toma

de estatinas sobre la progresión de la Enfermedad de Alzheimer. El mecanismo no está aún claro, aunque algunos estudios parecen indicar que las estatinas estimulan la vía alfa secretasa de la escisión de la PPA.

Estudios recientes, sugieren también que la adiponectina, es una hormona que juega un papel importante en la regulación de sensibilidad a la insulina y el gasto de energía. Los niveles de adiponectina en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron significativamente más elevados en algunos pacientes con Enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que la adiponectina puede desempeñar un papel en la mediación, progresión de la Enfermedad de Alzheimer (Dridi et al., Une et al.). Sin embargo, la correlación directa entre los niveles de adiponectina y el riesgo de AD todavía necesita más estudios epidemiológicos poder llegar a una conclusión clara.

2.8. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En la producción de la Enfermedad de Alzheimer se han implicado mecanismos inflamatorios e inmunitarios, de ahí la creencia de que el uso de antiinflamatorios en general y de AINE en particular puede ayudar a disminuir la sintomatología de la enfermedad incluso evitarla.

2.9. Prednisona y estrógenos

Pese a que varios estudios epidemiológicos parecen sugerir efectos protectores frente al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer por parte de los esteroides y estrógenos, hasta ahora los ensayos clínicos realizados para comprobarlo han arrojado resultados negativos.

2.10. Ginkgo biloba.

Los datos sobre su posible eficacia son muy limitados, y en los pocos ensayos aleatorizados que se han llevado a cabo, la eficacia resulta ser menor que la típica obtenida con los anticolinérgicos.

2.11. Aluminio.

Su papel es muy controvertido. Aunque es un agente neurotóxico, actualmente no existen evidencias consistentes para implicarlo en la etiología de esta enfermedad.

2.12 Bajo nivel educativo.

Actualmente se acepta que la actividad cognitiva es un verdadero factor de riesgo de las demencias en general y de la Enfermedad de Alzheimer en particular, y que esta asociación no se explica por un sesgo de selección (los test cognitivos arrojan peores resultados cuando se aplican a individuos con un peor nivel educativo, por lo que la probabilidad de diagnosticar la demencia es mayor en estas personas) ni por un sesgo de confusión (el bajo nivel educativo, tiende a ser mayor entre las mujeres, las personas con una actividad profesional manual y las personas con menor nivel intelectual).

El aumento de actividad cognitiva (leer, escribir, tocar instrumentos) podría reducir el riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer, ya que este aumento de la actividad cognitiva, podría prevenir el depósito de β amiloide, lo que influiría en la aparición y posterior desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (Landau et al) . Recientemente, otra revisión sistemática que incluye trece estudios observacionales apoya la idea de que la participación activa en la actividad cognitiva durante la edad media / avanzada puede mitigar el riesgo de Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los autores observaron que la evidencia actual no es lo suficientemente fuerte como para inferir una causal directa entre la actividad cognitiva y el riesgo de AD (Stern et al.).

2.13. Padecimiento previo de algunas enfermedades.

2.13.1. Depresión

El antecedente de depresión se ha mostrado consistentemente asociado con una mayor frecuencia de Enfermedad de Alzheimer (Ownby et al.), aunque hay que descartar que esta asociación sea el producto de un sesgo, ya que la depresión es relativamente frecuente en las fases iniciales de la enfermedad.

Los mecanismos que subyacen a la asociación entre la depresión y la AD aún no están claros (Caraci et al.)

2.13.2. Hipertensión

Numerosos estudios sugieren asociación entre la presión arterial y el padecimiento de Enfermedad de Alzheimer (Wysocki et al.), sobre todo al aumentar la presión arterial sistólica en personas de mediana edad, sin embargo Power et al., encontró que la hipertensión diastólica en personas de mediana edad era inversamente proporcional al riesgo de poder padecer Enfermedad de Alzheimer. Aún se desconoce el mecanismo exacto, pero puede ser debido al tratamiento antihipertensivo, como revela un reciente estudio (Chang-Quan et al.).

2.13.3. Diabetes

Un reciente meta-análisis (Profenno et al.) indicó una asociación significativa positiva entre la diabetes y todas las causas de la demencia incluida la Enfermedad de Alzheimer

2.14. Otros

El uso de *Pesticidas*, con efectos neurotóxicos, cada vez más extendido, así como la exposición a *campos electromagnéticos*, *disolventes orgánicos*, *gases anestésicos volátiles*, *sobrepeso*, *obesidad*, *actividad física* y *consumo de café* (*MOTIVO DE LA TESIS*), se han relacionado con el posterior padecimiento de Enfermedad de Alzheimer

3. Factores vasculares

Actualmente se considera que las diferencias entre esta entidad y las demencias vasculares no son tan claras como se pensaba en un principio. Ello ha llevado a reevaluar el posible papel de los clásicos factores de riesgo de las demencias vasculares (accidente cerebrovascular, antecedentes de hipertensión, factores dietéticos) desempeñan en la etiología de la Enfermedad de Alzheimer (Pendlebury et al.), sobre todo a la luz de las teorías que relacionan las alteraciones del citoesqueleto neuronal y el depósito de amiloide con anomalías vasculares que en la Enfermedad de Alzheimer, que se caracterizan por una disfunción capilar progresiva y generalizada.

CAFÉ Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y PARKINSON: Coherencia y plausibilidad

A día de hoy, desconocemos cómo el café podría proteger de la demencia, pero hay varias hipótesis que podrían explicar esta asociación.

Investigaciones científicas revelan que, a pesar de que hay un cúmulo de factores genéticos, ambientales e incluso de hábitos personales que influyen en la salud y en ciertas patologías, el consumo de café podría disminuir el riesgo de padecer Alzheimer en la tercera edad y de padecer la enfermedad de Parkinson, si se consume diariamente de forma moderada.

Clásicamente, este efecto protector se ha considerado que podría deberse a la cafeína, pero también a otros constituyentes del café distintos de la **cafeína** (100 mg por taza) ya que el efecto protector también se encuentra en el café descafeinado, aunque menos intenso, en los estudios que lo evaluaron.

Posiblemente, la relación entre el consumo de café y Alzheimer y Parkinson esté condicionada, no sólo por la presencia de sustancias bioactivas en el café, sino también por la **forma de prepararlo** (hervido, expreso, instantáneo, natural o torrefacto), y por **otros hábitos dietéticos**. (Los bebedores de café además son fumadores)

CAFÉ Y ALZHEIMER

Patológicamente, la EA se caracteriza por la pérdida sináptica y la muerte celular neuronal, así como la presencia de placas amiloides extracelulares, compuestas por la proteína β amiloide (A β) y ovillos neurofibrilares intracelulares. De acuerdo con la "Hipótesis amiloide," el aumento de los niveles de A β que se producen en Enfermedad de Alzheimer conduce a la disfunción sináptica, muerte celular neuronal, y en última instancia, al deterioro de la actividad cortical, incluyendo la memoria y la cognición. Actualmente, la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) se considera que es uno de los primeros eventos patológicos que subyace Enfermedad de Alzheimer.

El café es una mezcla compleja de productos químicos incluyendo la cafeína, ácido clorogénico fenólico, y diterpenos. La cafeína es un alcaloide natural y la mayor cantidad de cafeína se encuentra en el café más que en otros productos alimenticios. El café es también una fuente rica de muchos otros constituyentes que pueden contribuir a su actividad biológica incluyendo, potasio, niacina, magnesio, y sustancias antioxidantes, tales como tocoferoles. La cafeína puede bloquear los receptores de adenosina (A₁, A_{2A}, A_{2B}, y A₃) y por tanto, estimular las neuronas colinérgicas. En ratones, se ha demostrado que tanto la cafeína y los antagonistas del receptor de la adenosina evitan la acumulación de A β en y alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales. Sin embargo, el método de elaboración del café puede afectar este efecto ya que los diterpenos del café, se eliminan principalmente con el café filtrado (Ranheim et al.). Curiosamente, el consumo de café se ha asociado con un menor riesgo de diabetes tipo 2, y uno de los mecanismos propuestos es que el magnesio que es abundante en el café aumentaría la sensibilidad a la insulina. Diabetes a su vez aumenta el riesgo de demencia. Una vía podría ser a través de la enzima degradante de la insulina (IDE) que degrada tanto la insulina, como el Beta-amiloide (Watson et al.), por lo que al no degradarse se acumularía y daría demencia.

El consumo de café, tanto a mediana edad y en épocas más tardías de la vida ha sido relacionado con un menor riesgo demencia (Eskelinen et al.). Los últimos hallazgos del estudio CAIDE (Cardiovascular Risk factors, aging an Dementia y Eskelinen et al.) sugieren que el consumo moderado de café (3-5 tazas / día) a mediana edad se asoció con una disminución del riesgo de demencia y de

Enfermedad de Alzheimer en alrededor del 65% en la edad avanzada. El consumo de té, sin embargo, no mostró asociación con la demencia.

CAFÉ Y PARKINSON

La enfermedad de Parkinson se produce por la neurodegeneración de un área cerebral denominada sustancia negra, que conduce a la desaparición de neuronas productoras de uno de los principales neurotransmisores del cerebro: la dopamina. El sistema dopaminérgico del sistema nervioso central es la diana principal de los efectos farmacológicos de los psicoestimulantes como la cafeína. El estriado es el área cerebral que contiene la mayor inervación dopaminérgica y sus neuronas tienen la mayor densidad de receptores dopaminérgicos. Hay 5 tipos de receptores de dopamina (D1 a D5) que participan en el control de las actividades motoras, y en la enfermedad de Parkinson, la carencia de dopamina conduce a problemas motores típicos: rigidez y temblor. Los receptores de adenosina de tipo A1 se encuentran en neuronas de todas las regiones cerebrales, mientras que los receptores A2A se encuentran altamente concentrados en el estriado. El antagonismo es conceptualmente fácil de entender, puesto que resulta de una reducción por adenosina de los efectos producidos por la dopamina. En modelos animales de la enfermedad de Parkinson, los antagonistas selectivos para el receptor A2A potencian los efectos de agonistas dopaminérgicos. En la actualidad hay varios ensayos clínicos con antagonistas adenosinérgicos (similares estructuralmente a la cafeína) para su uso con L-DOPA en enfermos de Parkinson. Los compuestos son KW6002 (Kyowa, fase III), SCH420814 (Schering, fase II), BIIB014 (Biogen, fase II) y Lu AA47070 (Lundbeck, fase I). Una de las ventajas de los tratamientos combinados es que requieren dosis menores de L-DOPA, lo que indudablemente conduce a disminuir los efectos secundarios de este fármaco (discinesias, fundamentalmente). En términos de prevención de la enfermedad se necesitan dianas de neuroprotección y hay datos que permiten afirmar que la cafeína o algún otro componente del café son neuroprotectores.

El consumo moderado de café se relaciona con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Este efecto se asocia con el consumo de tres a cuatro tazas de café al día (aproximadamente 300 mg de cafeína), y también podría ayudar a mejorar los síntomas motores en las personas que ya padecen esta enfermedad; según diversos estudios internacionales publicados recientemente. Se sospecha que el beneficio de la cafeína es por su efecto sobre los mecanismos de neurotransmisión ejercidos por la dopamina en distintas áreas cerebrales

Un amplio estudio realizado en el Departamento de Nutrición de la Universidad de Harvard (Palacios et al.) concluye que el consumo de café se asocia con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, un hallazgo que es consistente con investigaciones previas; como un meta-análisis que ha confirmado que el consumo de cafeína se asocia con un menor riesgo de enfermedad de Parkinson (Liu et al.). Los autores examinaron si la cafeína estaba asociada a esta patología en más de 300.000 participantes.

Por otra parte, una revisión de los efectos de diferentes dosis de café sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, sugiere una relación dosis-respuesta entre el consumo de café y el riesgo de padecer la enfermedad. El beneficio máximo se encontró con un consumo de tres tazas de café diarias (Qi et al.). En esta revisión se analizaron 13 artículos que implicaban la participación de más de 900.000 consumidores de café. Así, se encontró una relación inversa entre el consumo de café y el riesgo de Parkinson.

También en un estudio anterior llevado a cabo con 8.004 japoneses y estadounidenses, realizado en Hawaii durante 27 años, se observó una relación inversa entre la frecuencia de la enfermedad de Parkinson y el café. La probabilidad de padecer la enfermedad era cinco veces menor entre quienes tomaban más de cuatro tazas de café diarias que entre quienes no tomaban ninguna (Ross et al.). Resultados similares fueron encontrados en diversos estudios (Paganini-Hill et al., Ascherio et al.) realizados posteriormente en Estados Unidos.

Asimismo, otra investigación (Postuma et al.) concluye que el consumo de cafeína en pacientes con enfermedad de Parkinson muestra una mejora general de los síntomas, especialmente motores, en los enfermos. El estudio, realizado en la Universidad McGill de Montreal (Canadá), concluía que los pacientes que habían ingerido sobre tres tazas diarias de café durante un periodo de seis semanas, mostraban una reducción de sus problemas motores asociados a esta patología neurodegenerativa.

OBJETIVOS

1. Evaluar la asociación entre el consumo de café y el riesgo de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Párkinson.
2. Localizar y describir todos los estudios observacionales que han investigado la relación entre el consumo de café y el riesgo de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Párkinson.
3. Detectar los posibles sesgos en los diferentes estudios y evaluar sus efectos sobre los resultados.
4. Estimar el efecto combinado con su intervalo de confianza del consumo de café y el riesgo de enfermedad de Alzheimer y Párkinson.
5. Examinar si la heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios se debe a la metodología epidemiológica empleada, prospectiva y retrospectiva.
6. Examinar si el café tiene el mismo efecto sobre el riesgo de enfermedad de Párkinson y enfermedad de Alzheimer entre hombres y mujeres.
7. Revisar las explicaciones biológicas y epidemiológicas a favor y en contra del efecto protector del café sobre el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer y Párkinson.

METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA Y DEL ANÁLISIS

Revisión sistemática de todos los estudios publicados relacionados con Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y café en las siguientes bases de datos:

- a. Sistemas informatizados: siendo los prototipos de ellos el PubMed/MedLine (desde 1966 hasta Junio de 2015) y Current Contents, Embase, Bestevidence, Toxline, PsycLIT, Cancerlit-Oncodisk, Cochrane data base.
- b. Revisión manual de varios índices como por ejemplo Index Medicus y Social Science Citation Index y Excerpta Médica.
- c. Consulta de la bibliografía de cada uno de los artículos localizados por los procedimientos anteriores (las referencias y las referencias de las referencias de los artículos localizados)
- d. La consulta con expertos (neurólogos y epidemiólogos) que hayan estudiado el tema y puedan ayudar a la identificación de informes y estudios.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- (a) Estudios publicados mostrando específicamente la asociación entre el riesgo de Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer y el consumo de café.
- (b) Estudios que especificaron el Riesgo Relativo u Odds Ratio con los intervalos de confianza.
- (c) Trabajos originales. Se examinó cada trabajo localizado, para determinar si es único, la representación de republicaciones, reanálisis, análisis adicional o seguimiento adicional de un estudio publicado.
- (d) Idioma: Ninguna restricción de idioma será aplicada.
- (e) Años considerados: sin restricciones.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- (a) Estudios que investiguen otras entidades clínicas diferentes de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson.
- (b) Series de casos o estudios observacionales ecológicos.
- (c) Estudios sin riesgo estimado o datos suficientes para calcularlo.

La búsqueda arrojó 5.622 referencias. Dos investigadores revisaron de manera independiente todos los estudios (JLB Y CDM) leyeron el título, o título y el resumen cuando el título planteó dudas sobre el contenido del artículo, en casos de duda, un tercer investigador (RFCN) solventó las dudas. La lista se redujo a 2.234 referencias, que hayan sido controladas aún más por la lectura de cada resumen. Se concentró la revisión en 296 artículos.

Se dio prioridad a las conclusiones de metaanálisis y revisiones sistemáticas cuando estaban disponibles.

Cuando existía más de una conclusión similar, se dio la prioridad al más recientemente publicado.

Extracción de los datos

Desarrollamos un cuestionario estructurado para registrar los siguientes datos de los estudios individuales (ANEXO I):

- Apellido del primer autor.
- Año de publicación.
- Diseño del estudio.
- Número de participantes.

- De dónde se tomaban, si eran poblacionales, hospitalarios, etc
- Apareamiento.
- Si se tenían en cuenta otros Factores de confusión.
- Riesgo Relativo / Odds Ratio(IC 95%).
- RR / OR (IC del 95%) por género (hombres y mujeres), si estaba disponible.
- País del estudio.
- Si la Enfermedad de Parkinson / Alzheimer fue o no diagnosticada por un neurólogo.
- Si el consumo de café, fue completado por autocuestionario o por entrevista.

Se extrajeron o se calcularon los riesgos estimados, con su IC 95%, de los estudios encontrados, si era factible.

Métodos para combinar los resultados

Las estimaciones agrupadas de los riesgos estimados se obtuvieron pesando cada estudio por la variación de su inversa en la medida de efecto en una balanza logarítmica. Este método se usó para la Odds ratio y el Riesgo Relativo. Este acercamiento a agrupar los resultados asume que las poblaciones de los estudios incluidos son similares y corresponden a un análisis de efectos fijos.

El grado de homogeneidad entre los estudios agrupados se valoró mediante la prueba de chi al cuadrado. Una violación de esta prueba implica que los estudios agrupados difieren entre sí. Ante la presencia de heterogeneidad significativa en la medida de efecto entre los estudios que se comparan, realizamos un análisis de efecto aleatorio basado en el método descrito por DerSimonian y Laird. El análisis del efecto aleatorio considera las variaciones entre los estudios.

Como la prueba de homogeneidad tiene una potencia estadística baja, informamos de los efectos aleatorios incluso con la ausencia de un valor significativo de la prueba de chi al cuadrado. Todo el análisis estadístico para agrupar los estudios se realizó con Microsoft Excel 97 y STATA versión 7.0 (StataCorp 2001).

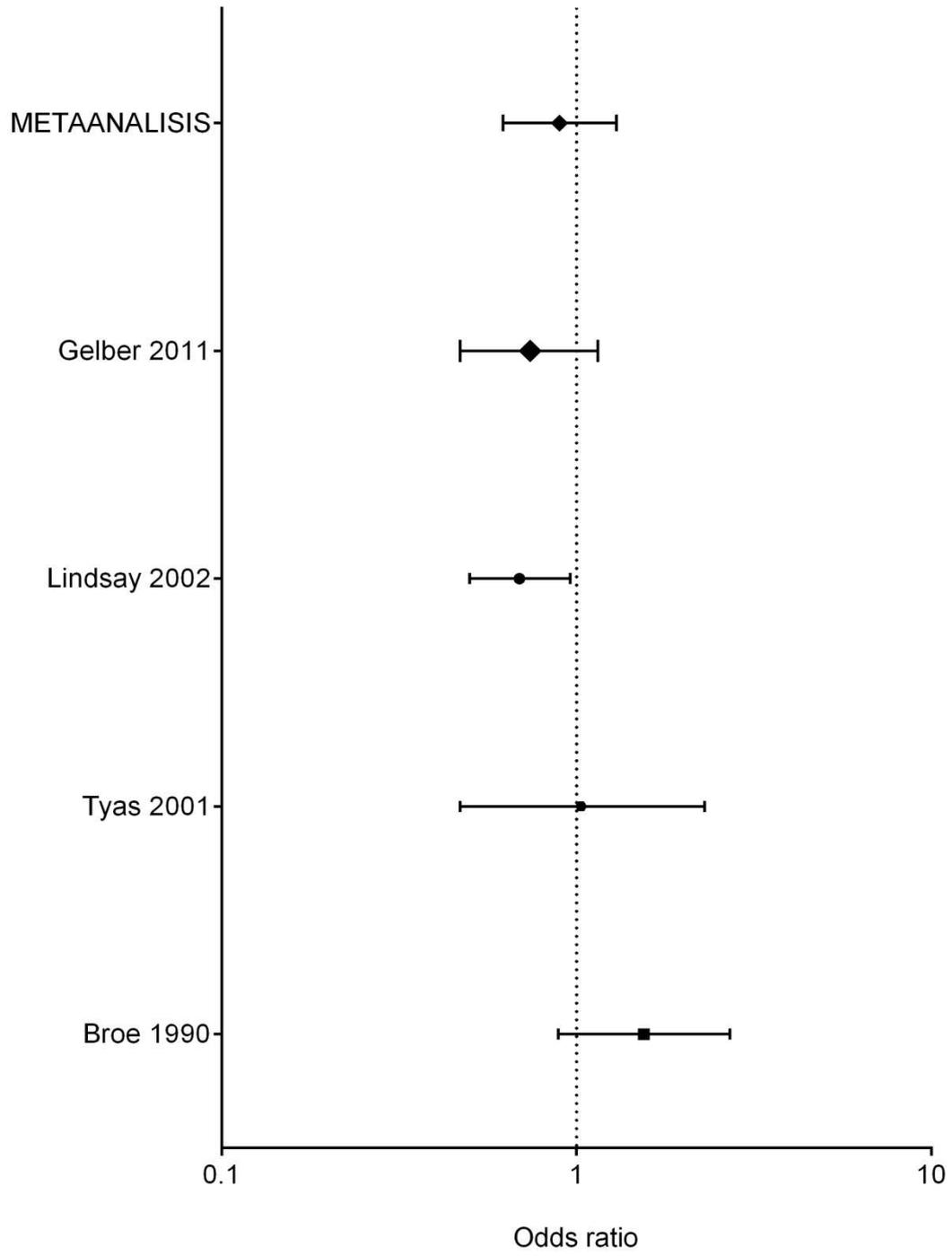
RESULTADOS ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y CAFÉ

Para el consumo de café y Enfermedad de Alzheimer se encontraron 4 artículos, de los cuales 3 eran de seguimiento

1-TOTAL

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAÍS
Tyas	2001	C (36/658)	1.03	0.47-2.30	Canadá
Broe	1990	C-C (170/170)	1.55	0.89-2.71	Australia
Lindsay J	2002	C (194/4615)	0.69	0.5-0.96	Canadá
Gelber	2011	C (118/3494)	0.74	0.47-1.15	USA

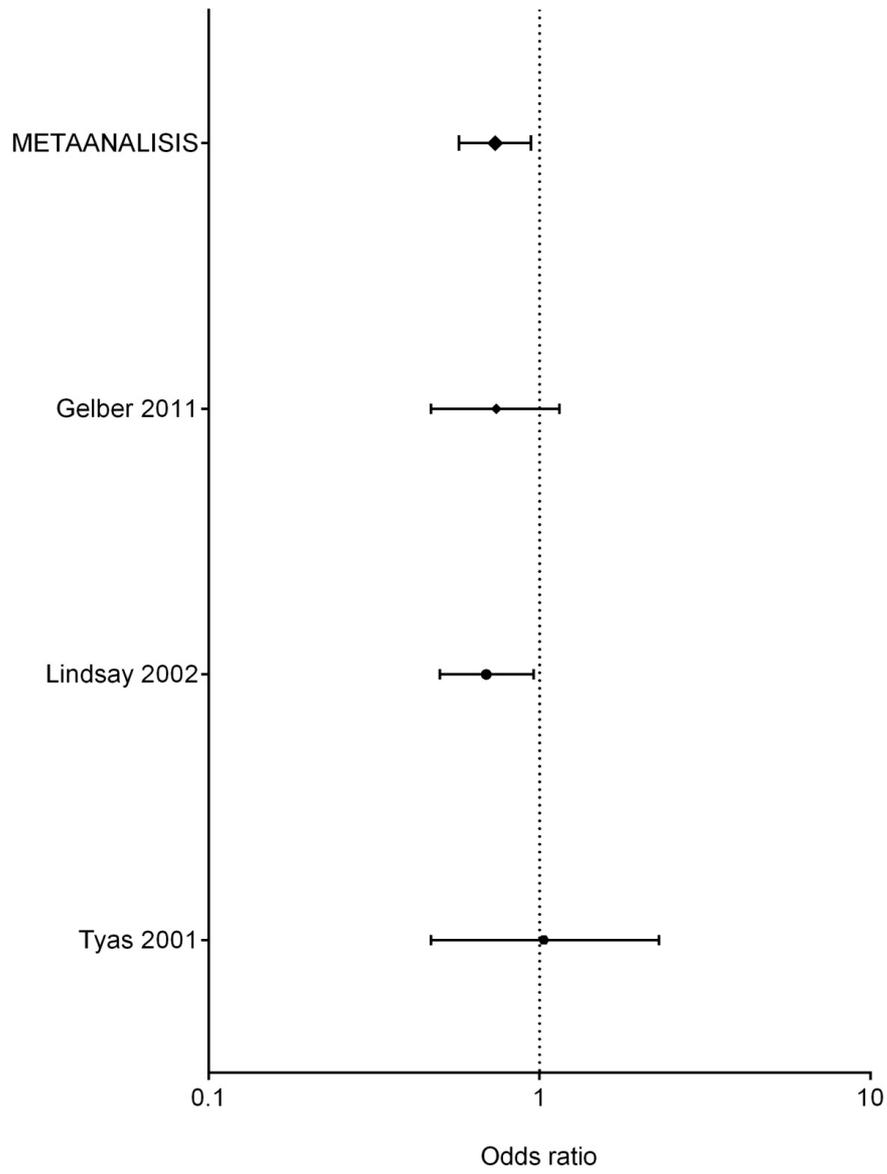
Metaanálisis total			
Número de artículos agrupados	4		
	RR	IC 95%	Valor de P
Efectos Fijos	0.832	0.662-1.045	0.000
Test de Heterogeneidad	6.604		
Efectos Aleatorios	0.897	0.621-1.297	



2- Cohortes, Estudios Americanos, Riesgo Estimado:

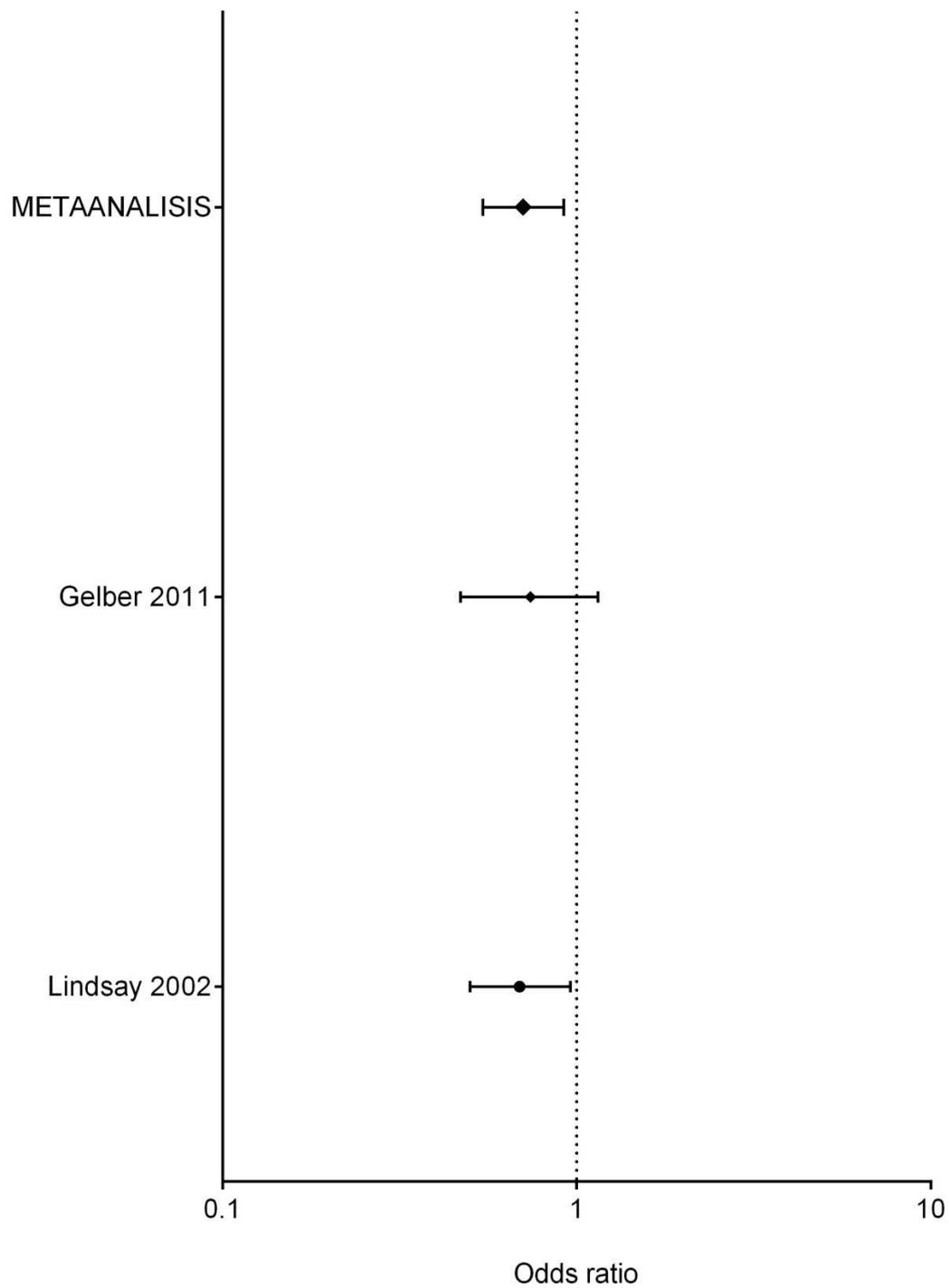
0.734 Intervalo de confianza al 95%: 0.571-0.942

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Tyas	2001	C (36/658)	1.03	0.47-2.30
Lindsay J	2002	C (194/4615)	0.69	0.5-0.96
Gelber	2011	C (118/3494)	0.74	0.47-1.15



3- Riesgo Estimado de Lindsay y Gelber, tras eliminar Broe y Tyas:

0.707 Intervalo de Confianza al 95%: 0.543 - 0.920



PARKINSON Y CAFÉ

Para el consumo de café y Enfermedad de Parkinson, se identificaron 30 artículos.

De estos 21 de los estudios eran Estudios de casos y controles, y 9 de cohortes.

De los estudios de casos y controles, 9 tomaban los controles a nivel hospitalario y 12 a nivel poblacional.

En 9 de los estudios de Enfermedad de Parkinson, se valoró el riesgo con el género hombre y en 11 la relación con el género mujer.

Por países, se encontraron 14 estudios de EEUU, 14 europeos y 2 asiáticos.

Los estudios Europeos, los subdividimos para intentar detectar diferencias entre regiones:

- En Nórdicos: 5 estudios:

--2 estudios de Finlandia (Hu et al., Saaksjarvi et al.).

--2 estudios Suecia (Fall et al., Wirdefeldt et al.).

--1 estudio Dinamarca (Greene et al.).

-Mediterráneos: 5 estudios:

--3 estudios de Italia (Nicoletti et al., Nicoletti et al., Ragonese et al.).

--2 estudios españoles (Jiménez-Jiménez et al., Morano et al.).

-Península Ibérica: 3 estudios:

--2 estudios españoles (Jiménez-Jiménez et al., Morano et al.).

--1 estudio portugués (Pereira et al.)

-No se agruparon los estudios de:

--Preux et al: Francia.

--Sipetic et al: Serbia.

--Van de Mark et al: Holanda.

En cuanto a si eran diagnosticados o no por un neurólogo, 23 estudios sí fueron diagnosticados por neurólogo y 7 no.

19 estudios rellenaron el cuestionario sobre consumo de café mediante entrevista y 5 mediante autocuestionario.

Los resultados de los estudios originales con sus correspondientes Riesgos Relativos, se exponen también de manera agrupada en tablas (**ANEXO II**), todos juntos y desagregados, por país de estudio, género, tipo de estudio, controles hospitalarios / poblacionales, diagnosticados o no por neurólogo, datos recopilados por autocuestionario / entrevista. El resumen de las estimaciones para la exposición al café se calcularon teniendo en cuenta las estimaciones de RR individuales correspondientes, disponibles de cada artículo.

Para el Metaanálisis, hemos calculado los efectos fijos y la prueba de heterogeneidad, para ver las diferencias entre los estudios agrupados.

Un valor significativo, indica heterogeneidad en los resultados del estudio, por lo que en ese caso se deben calcular los efectos aleatorios.

Como la prueba de heterogeneidad tiene poca sensibilidad, hemos calculado los efectos fijos y aleatorios de todas las tablas, de esa manera podemos comparar la diferencia entre los resultados de los efectos fijos y los efectos aleatorios.

A excepción del metaanálisis de los estudios de Suecia y Asia todos los resultados de los metaanálisis fueron estadísticamente significativos.

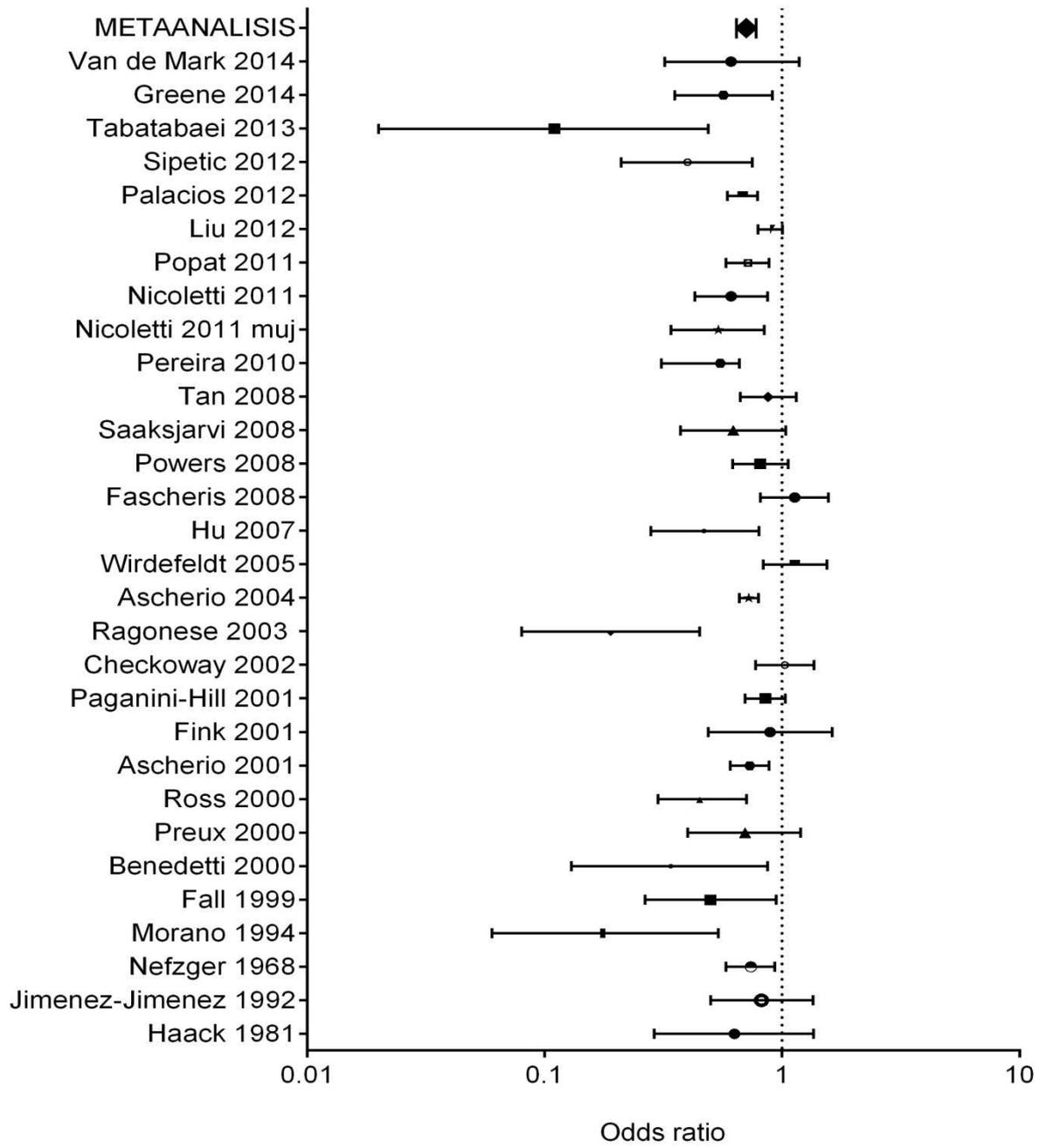
El metaanálisis de los estudios de controles hospitalarios, arrojó un riesgo considerablemente menor que los estudios de controles poblacionales.

El Metaanálisis de los estudios españoles, dio un resultado con un límite superior del intervalo de confianza próximo a la unidad (RR: 0.634 IC: 0.403-0.997).

METAANÁLISIS TOTAL

	Metaanálisis total		
Número de artículos agrupados	30		
	RR	IC 95%	Valor de P
Efectos Fijos	0.752	0.717-0.788	0.000
Test de Heterogeneidad	78.197		
Efectos Aleatorios	0.708	0.643- 0.778	

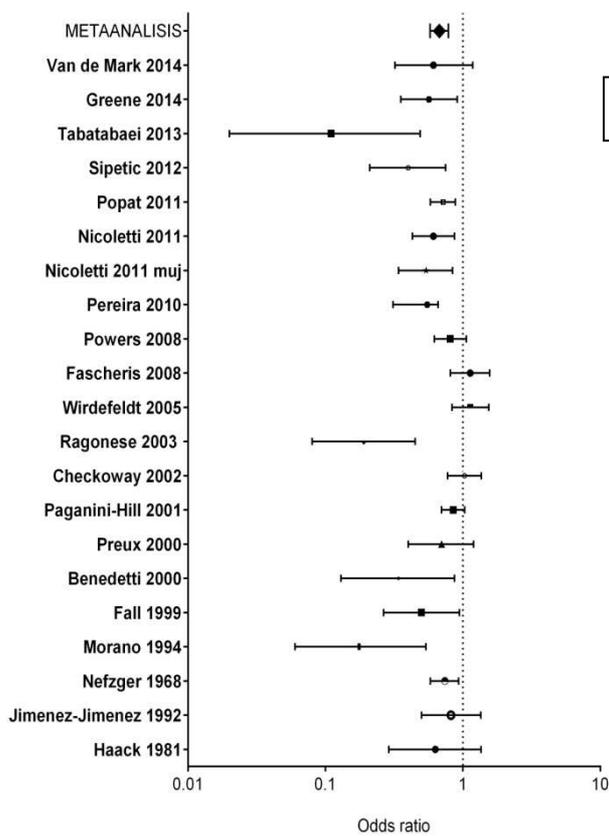
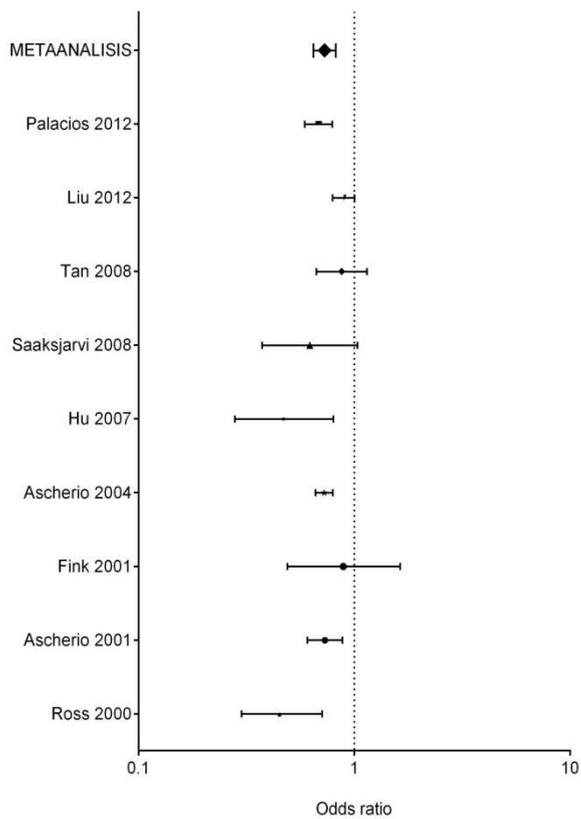
El test de heterogeneidad es estadísticamente significativo, por lo que utilizamos el metaanálisis de efectos aleatorios, encontrando efecto protector frente a la Enfermedad de Parkinson en aquellos que consumen de café, corroborando los datos de los estudios publicados.



METAANÁLISIS COHORTES y CASOS Y CONTROLES

	Cohortes		Casos y Controles	
Número de Artículos agrupados	9 (Ascherio et al., Ascherio et al., Fink et al., Hu et al., Liu et al., Palacios et al., Ross et al., Ross et al., Saaksjarvi et al., Tan et al)		21 (Benedetti et al., Checkoway et al., Fall et al., Fascheris et al., Greene et al., Haack et al., Jiménez-Jiménez et al., Morano et al., Nefzger et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Paganini-Hill et al., Pereira et al., Popat et al., Powers et al., Preux et al., Ragonese et al., Sipetic et al., Tabatabaei et al., Van de Mark et al., Wirdefeldt et al.)	
	RR	IC 95%	OR	IC 95%
Efectos Fijos	0.752	0.710-0.797	0.753	0.695-0.815
Test de Heterogeneidad / Valor de P	20.969	0.007	57.227	0.000
Efectos Aleatorios	0.728	0.647-0.820	0.674	0.579-0.784

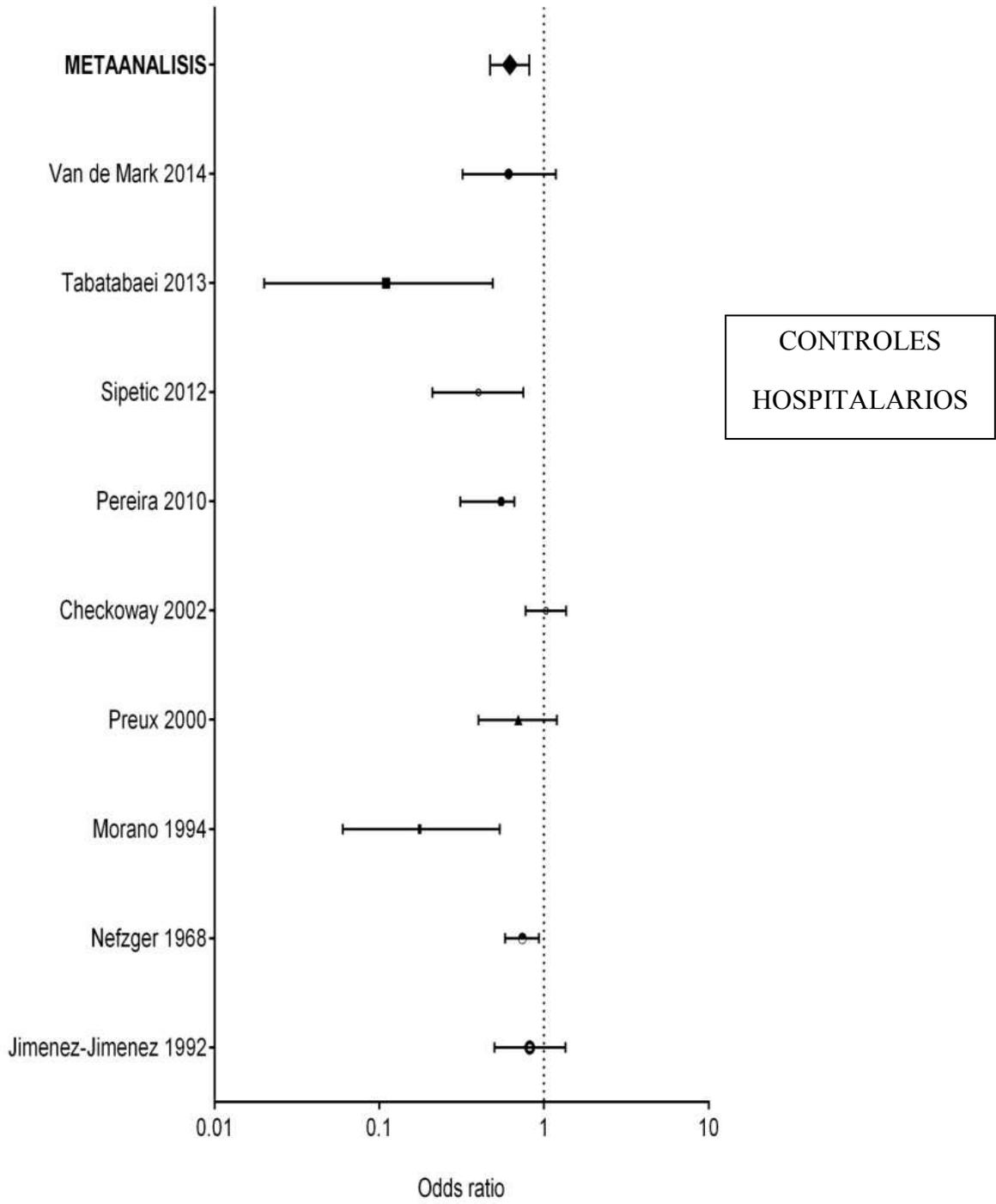
Sí hubo diferencias entre los resultados de los metaanálisis: los estudios de casos y controles tuvieron un menor riesgo que los de cohortes .

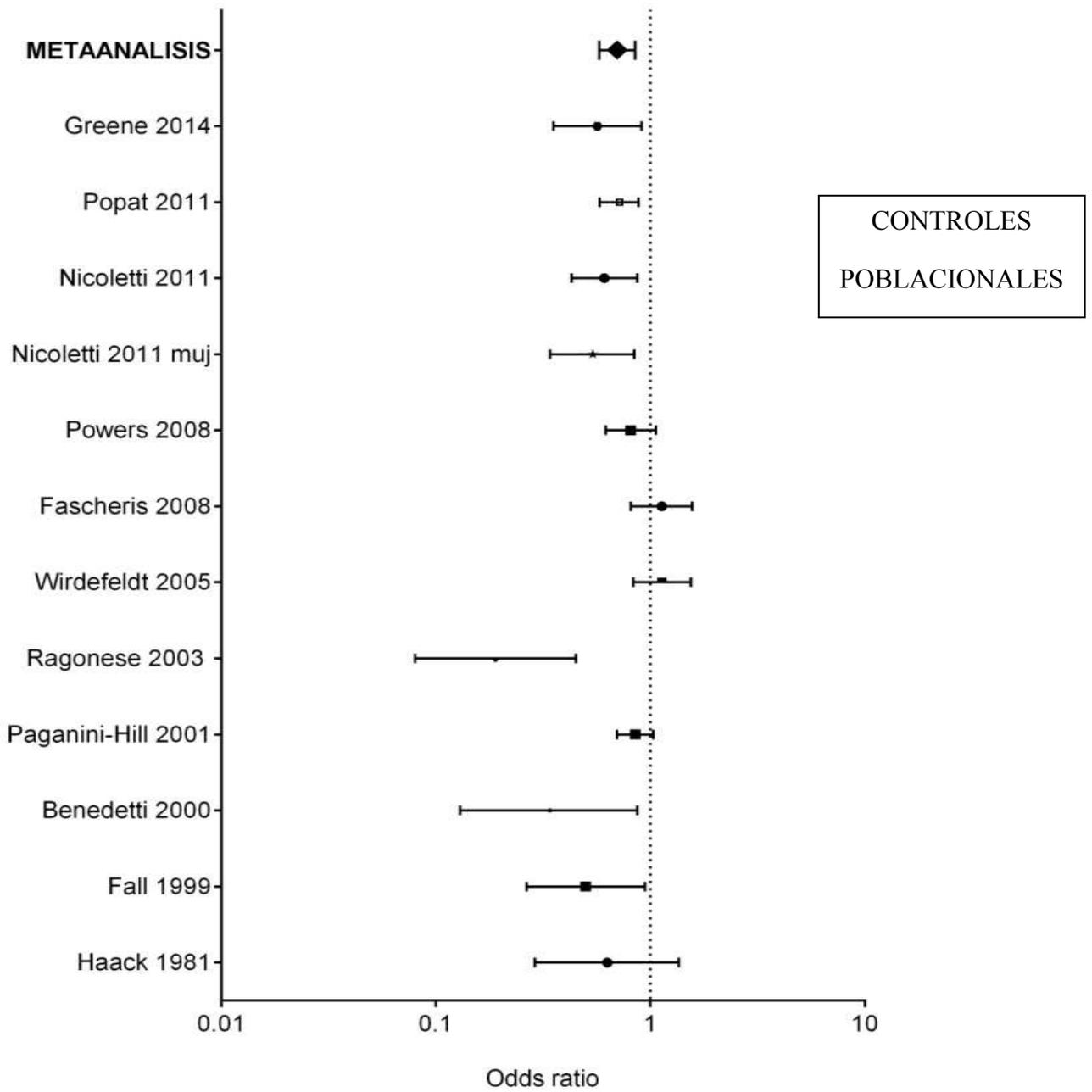


METAANÁLISIS DE CONTROLES HOSPITALARIOS / POBLACIONALES

	Controles Hospitalarios		Controles Poblacionales	
Número de Artículos agrupados	9 (Checkoway et al., Jiménez-Jiménez et al., Morano et al., Nefzger et al., Pereira et al., Preux et al., Sipetic et al., Tabatabaei et al., Van de Mark et al.)		12 (Benedetti et al., Fall et al., Fascheris et al., Greene et al., Haack et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Paganini-Hill et al., Popat et al., Powers et al., Ragonese et al., Wirdefeldt et al.)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Efectos Fijos	0.716	0.623- 0.822	0.771	0.700-0.850
Test Heterogeneidad / Valor de P	23.244	0.003	33.246	0.000
Efectos Aleatorios	0.620	0.471-0.815	0.700	0.579-0.848

Los estudios de controles hospitalarios, obtuvieron una disminución del riesgo de desarrollar Enfermedad de Parkinson mayor que los de controles poblacionales.

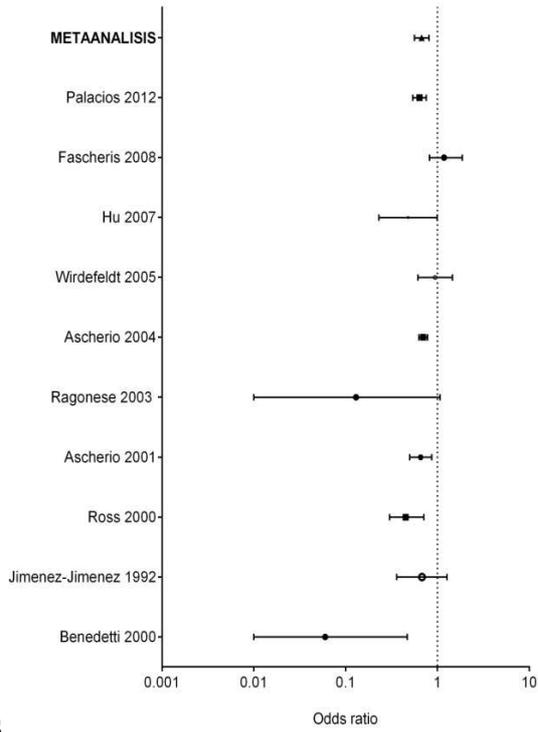




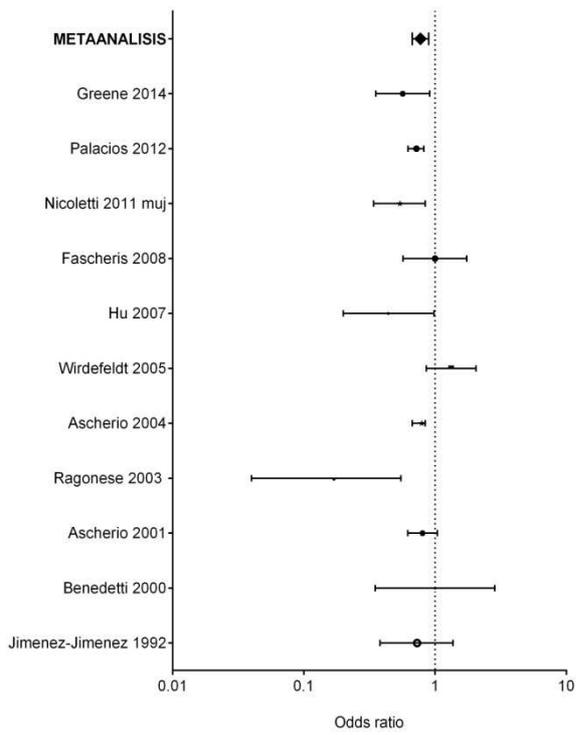
METANÁLISIS HOMBRES y MUJERES

	Hombres		Mujeres	
Número de Artículos agrupados	10 (Ascherio et al., Ascherio et al., Benedetti et al., Fascheris et al., Hu et al., Jimenez-Jimenez et al., Palacios et al., Ragonese et al., Ross et al., Wirdefeldt et al.)		11 (Ascherio et al., Ascherio et al., Benedetti et al., Fascheris et al., Greene et al., Hu et al., Jimenez-Jimenez et al., Nicoletti et al., Palacios et al., Ragonese et al., Wirdefeldt et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.682	0.629-0.740	0.810	0.743-0.883
Test Heterogeneidad / Valor de P	22.455	p:0.008	21.947	p:0.015
Efectos Aleatorios	0.673	0.561-0.807	0.787	0.658-0.939

El valor del metaanálisis reflejó un menor riesgo de padecer enfermedad de Parkinson en los estudios de Hombres.



HOMBRES



MUJERES

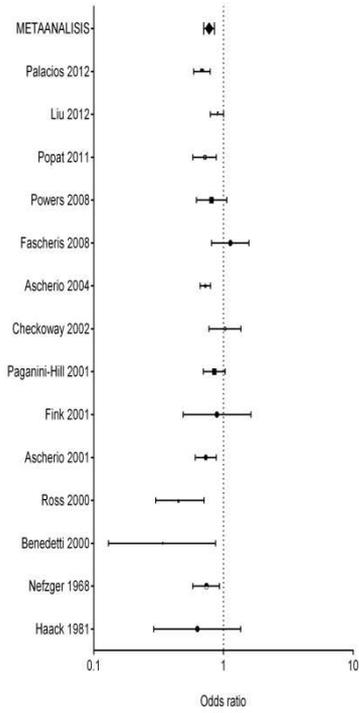
METAANÁLISIS POR PAÍSES

	USA		Europa		Asia	
Número de Artículos Agrupados	14 (Ascherio et al., Ascherio et al., Benedetti et al., Checkoway et al., Fascheris et al., Fink et al., Haack et al., Liu et al., Nefzger et al., Palacios et al., Paganini-Hill et al., Popat et al., Powers et al., Ross et al.)		14 (Fall et al., Greene et al., Hu et al., Jimenez-Jimenez et al., Morano et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Pereira et al., Preux et al., Ragonese et al., Saaksjarvi et al., Sipetic et al., Van de Mark et al., Wirdefeldt et al.)		2 (Tabatabaei et al., Tan et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.771	0.733-0.812	0.628	0.552-0.686	*0.826	*0.632-1.079
Test Heterogeneidad/ Valor de P	30.575	0.004	32.332	0.002		
Efectos Aleatorios	0.776	0.706-0.852	0.570	0.461- 0.706		

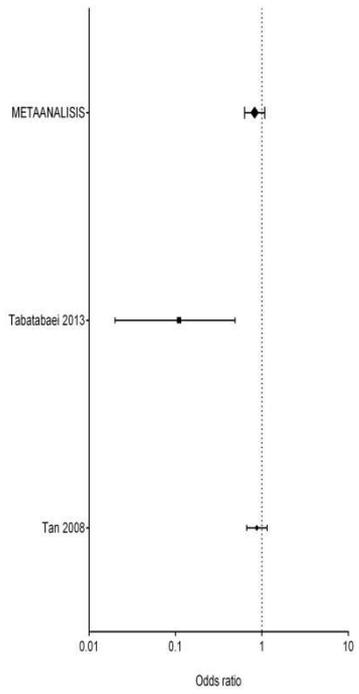
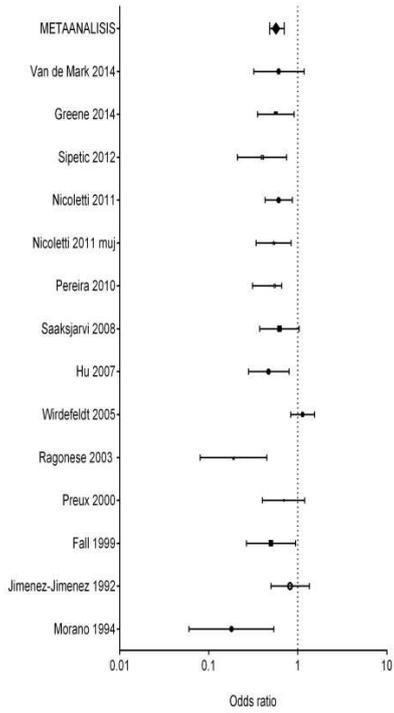
* a partir de 4 artículos se pueden comparar los efectos aleatorios

A la vista de los resultados en los europeos parece existir un mayor efecto protector que en los de Estados Unidos, mientras que en el de los estudios Asiáticos, el Límite Superior del Intervalo de confianza sobrepasa la Unidad.

USA



EUROPA

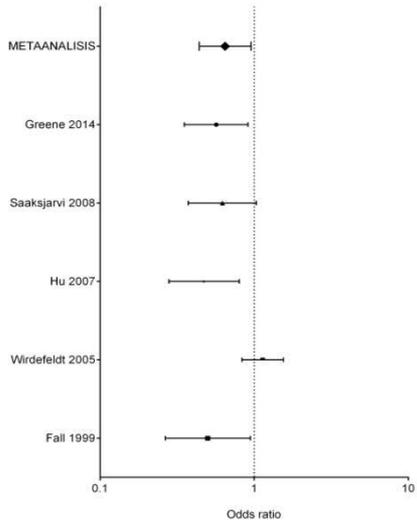


ASIA

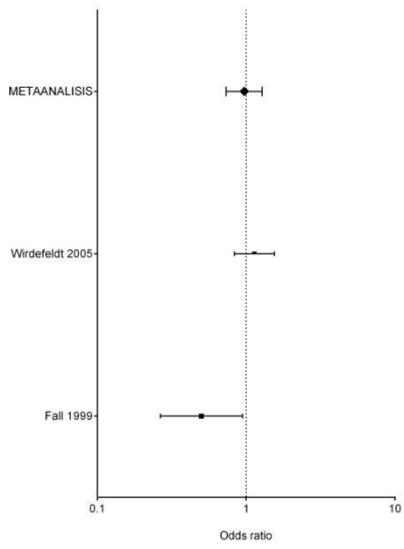
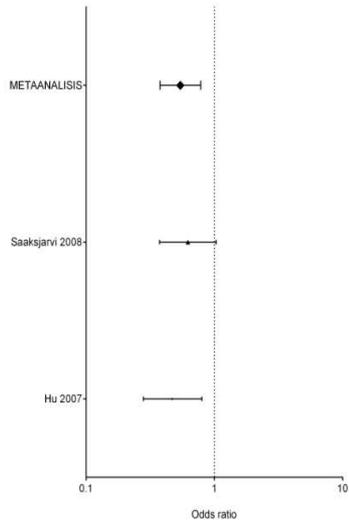
METAANÁLISIS AGRUPADOS POR PAÍSES / REGIONES

	Nórdicos (Finlandia+Suecia+Dinamarca)		Finlandia		Suecia	
Número de Artículos Agrupados	5 (Fall et al., Greene et al., Hu et al., Saaksjarvi et al., Wirdefeldt et al.)		2 (Hu et al., Saaksjarvi et al.)		2 (Fall et al., Wirdefeldt et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.740	0.605- 0.905			*0.970	*0.734-1.281
Test Heterogeneidad/ Valor de P	13.274	0.010				
Efectos Aleatorios	0.648	0.440- 0.954	0.543	0.377-0.783		

NÓRDICOS

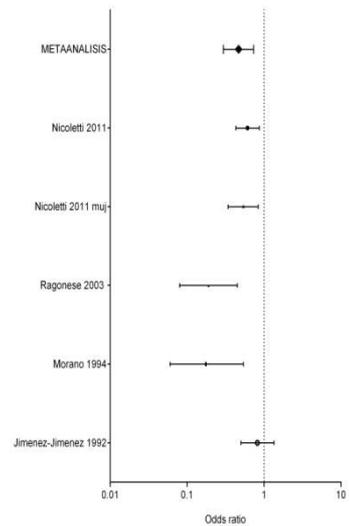
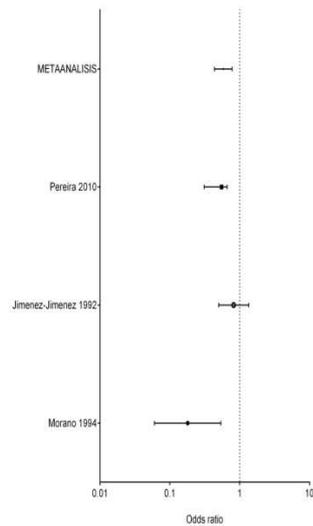
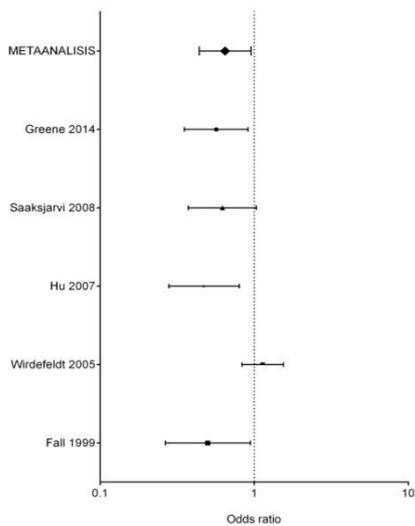


FINLANDIA

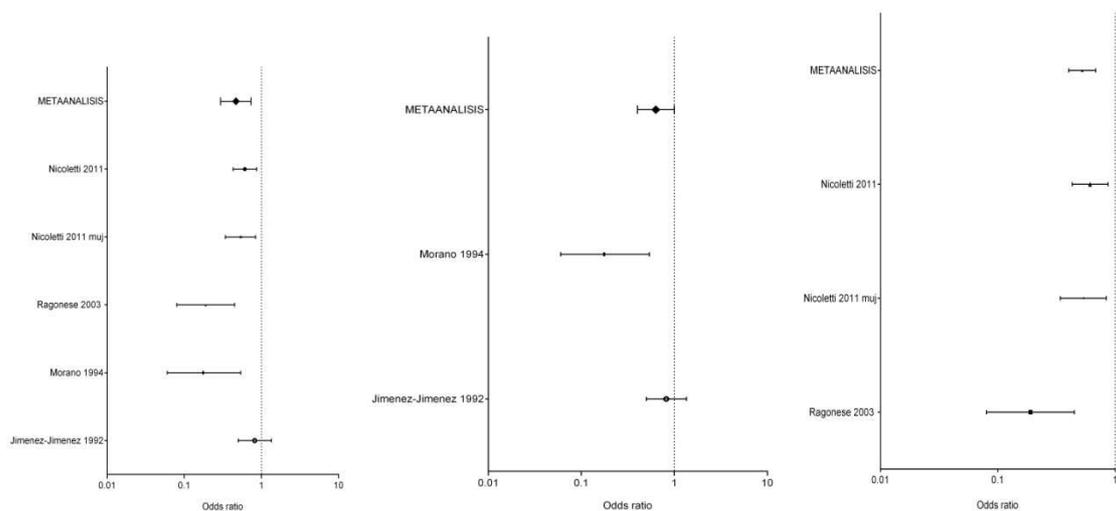


SUECIA

	Nórdicos		Mediterráneo(España+ Italia)		Península Ibérica (España + Portugal)	
Número de Artículos Agrupados	5 (Fall et al., Greene et al., Hu et al., Saaksjarvi et al., Wirdefeldt et al.)		5 (Jimenez-Jimenez et al., Morano et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Ragoneses et al.)		3 (Jimenez-Jimenez et al., Morano et al., Pereira et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.740	0.605- 0.905	0.550	0.438-0.692	0.583	0.436-779
Test Heterogeneidad / Valor de P	13.274	0.010	12.614	0.013		
Efectos Aleatorios	0.648	0.440- 0.954	0.467	0.297-0.733		



	Mediterráneo		España		Italia	
Número de Artículos Agrupados	5 (Jimenez-Jimenez et al., Morano et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Ragonese et al.)		2 (Jimenez-Jimenez et al., Morano et al.)		3 (Nicoletti et al., Nicoletti et al., Ragonese et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.550	0.438-0.692	0.634	0.403-0.997	0.524	0.402-0.683
Test Heterogeneidad / Valor de P	12.614	0.013				
Efectos Aleatorios	0.467	0.297-0.733				

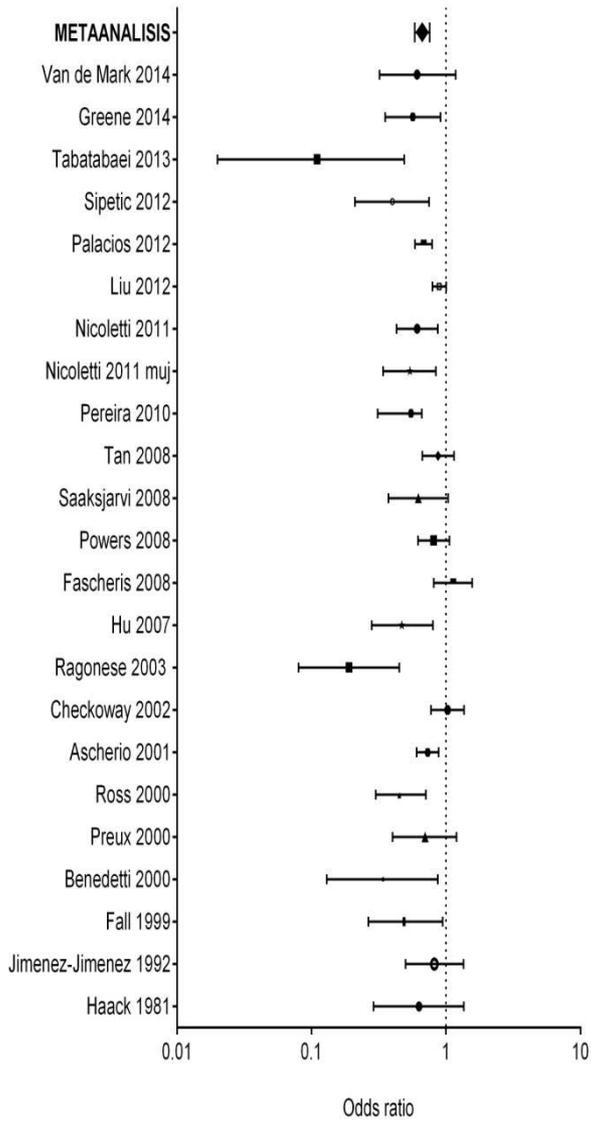


El valor más protector del metaanálisis se encuentra en los estudios mediterráneos, seguidos por los de la península ibérica y por último de los nórdicos.

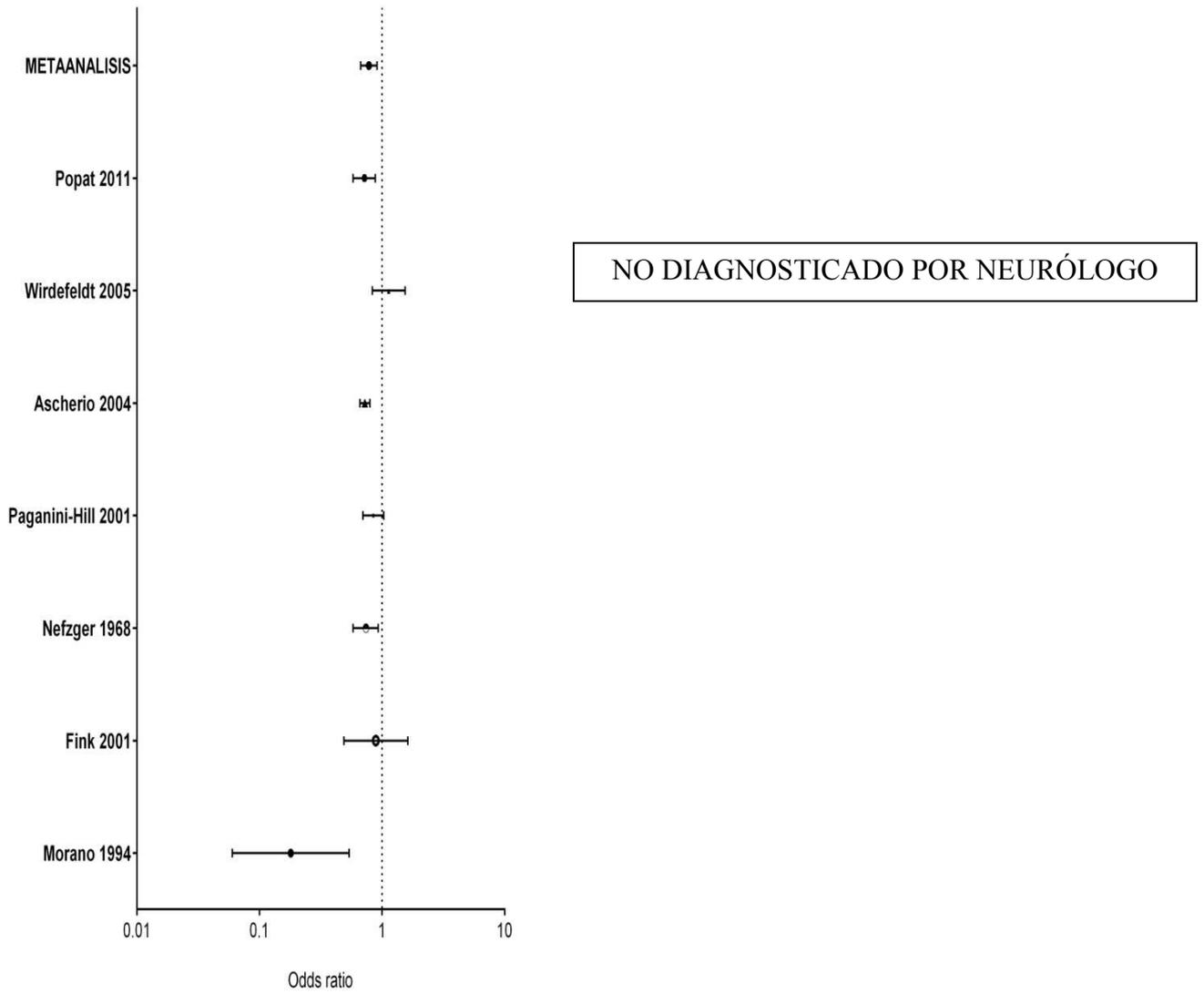
Separados por países en Europa el valor más protector lo encontramos en los estudios Italianos.

**METAANÁLISIS ESTUDIOS DIAGNOSTICADOS y NO DIAGNOSTICADOS POR
NEURÓLOGO**

	Diagnosticado por Neurólogo		No diagnosticado por Neurólogo	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Número de Artículos Agrupados	23(Ascherio et al., Benedetti et al., Checkoway et al., Fall et al., Fascheris et al., Greene et al., Haack et al., Hu et al., Jimenez-Jimenez et al., Liu et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Palacios et al., Pereira et al., Powers et al., Preux et al., Ragonese et al., Ross et al., Saaksjarvi et al., Sipetic et al., Tabatabaei et al., Tan et al., Van de Mark et al.)		7 (Ascherio et al., Fink et al., Morano et al., Nefzger et al., Paganini-Hill et al., Popat et al., Wirdefeldt et al.)	
Efectos Fijos	0.749	0.703-0.797	0.757	0.705-0.811
Test Heterogeneidad / Valor de P	62.286	0.000	15.867	0.014
Efectos Aleatorios	0.665	0.586-0.756	0.783	0.672-0.910



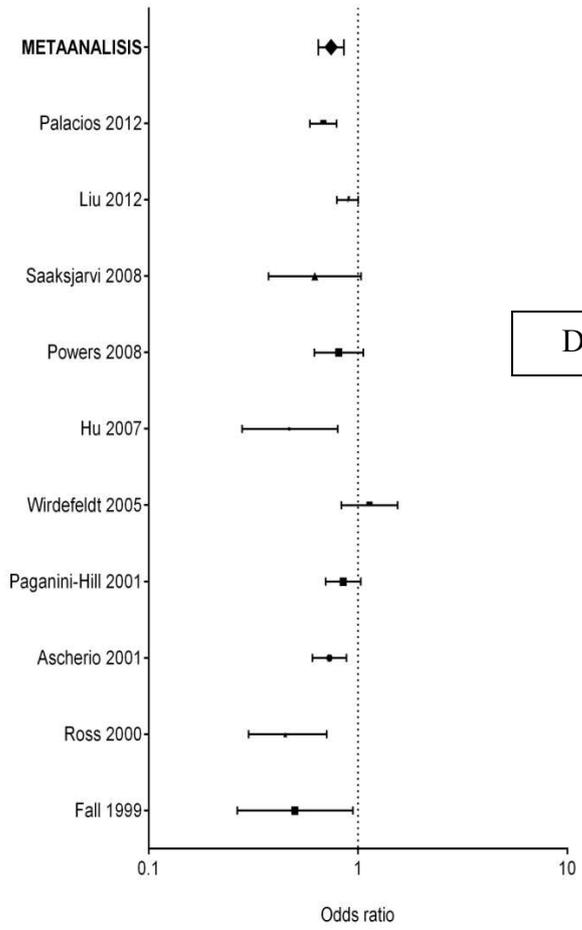
DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO



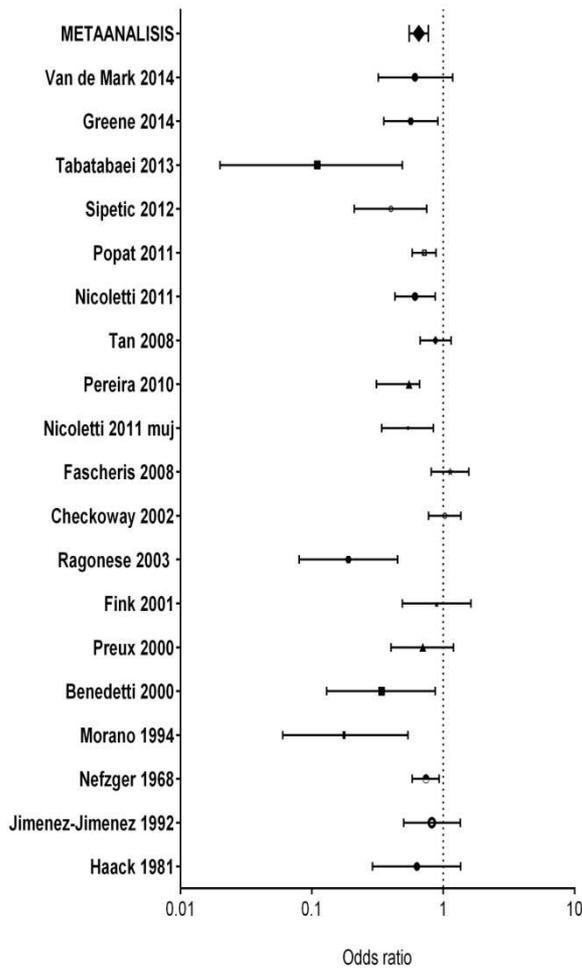
La mayor protección se da en aquellos estudios diagnosticados por neurólogo frente a los que no

METANÁLISIS DE ARTÍCULOS POR AUTOCUESTIONARIO / ENTREVISTA

	Diagnosticado por Autocuestionario		Diagnosticado por Entrevista	
Número de Artículos Agrupados	10 (Ascherio et al., Fall et al, Hu et al., Liu et al., Palacios et al., Paganini-Hill et al., Powers et al., Ross et al., Saaksjarvi et al., Wirdefeldt et al.)		19 (Benedetti et al., Checkoway et al., Fascheris et al., Fink et al., Greene et al., Haack et al., Jimenez-Jimenez et al., Morano et al., Nefzger et al., Nicoletti et al., Nicoletti et al., Pereira et al., Popat et al., Preux et al., Ragonese et al., Sipetic et al., Tabatabaei et al., Tan et al., Van de Mark et al.)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Efectos Fijos	0.785	0.733-0.841	0.723	0.660-0.791
Test Heterogeneidad / Valor de P	27.457	0.001	47.816	0.000
Efectos Aleatorios	0.744	0.647-0.856	0.652	0.552-0.770



DIAGNOSTICADO POR AUTOCUESTIONARIO



DIAGNOSTICADO POR ENTREVISTA

El metaanálisis de los estudios que rellenaron el consumo de café mediante entrevista tenían un mayor factor protector de padecer Enfermedad de Parkinson que en aquellos que se rellenó por autocuestionario

DISCUSIÓN

Al analizar la gran cantidad y variedad de estudios publicados, debemos resaltar 3 puntos de gran importancia a nuestro entender:

1. El Método de Diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson y de Alzheimer:

La detección de los casos, los procedimientos diagnósticos y los criterios diagnósticos no son iguales en todos los estudios.

Los criterios diagnósticos utilizados, hacen variar la prevalencia / incidencia de la enfermedad:

- En la Enfermedad de Alzheimer existe más homogeneidad que en la Enfermedad de Parkinson; como método de screening utilizan el 3MS (Modified Mini Mental State Test) y lo confirman con el NINCDS-ADRDA (The nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders Association).
- En cambio en la Enfermedad de Parkinson, varían:
 - Criterios de Gelb (Nicoletti et al).
 - Criterios diagnósticos de CIE 9, (Ascherio et al)
 - Presencia de al menos 2 manifestaciones: bradicinesia , temblor en reposo y rigidez (Haack et al), mas inestabilidad postural (Benedetti et al) otros además incluyen la respuesta a levodopa (Sipetic et al, Tabatabaei et al, Ragonese et al).
 - Criterios no definidos (Nefzger et al).

Debemos tener en cuenta que los estudios basados únicamente en registros, su validez dependerá de la integridad de estos criterios diagnósticos no siendo uniformes en todos los estudios. Si los criterios diagnósticos son homogéneos las incidencias tienden a igualarse en las diferentes poblaciones, si los criterios diagnósticos son muy generales y no son estrictos, se podrían incluir como casos de Enfermedad de Parkinson o Enfermedad de Alzheimer además de los verdaderos casos a casos de Parkinsonismo o Demencia inespecífica, produciendo una *sobreestimación*. Del mismo modo que si los criterios diagnósticos son demasiados estrictos, podrían ser clasificados como Parkinsonismo / demencia inespecífica a verdaderos casos de Enfermedad de Parkinson/ Alzheimer cuando la documentación clínica sea insuficiente, o la cronología de los eventos sea incierta (*infra-estimación* de casi la mitad de los casos).

Los registros basados en registros Hospitalarios tendrían la desventaja de no contar con los casos identificados sólo en la atención ambulatoria.

La fiabilidad del “auto-reporte” de los datos sobre el consumo de café puede constituir una limitación, aunque no de la suficiente entidad como para que esto de lugar a errores sistemáticos según Eskelinen et al.

La mayoría de los trabajos que estudian la relación del café con la Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer eran diseños de casos y controles, con potenciales sesgos como:

1. Es muy probable que los casos prevalentes de EP no consumen café debido a los trastornos del movimiento que padecen. La mayoría de los estudios incluyeron casos prevalentes que aceptaron el estudio, fundamentalmente estudios de casos hospitalarios.
2. Existe una mayor frecuencia de consumidores de café entre los controles hospitalarios de los enfermos de Parkinson que en la población general. Una posibilidad es que esta clara asociación protectora puede ser un artefacto de confusión. Hay estilos de vida común que se asocian con el

fumar, como, por ejemplo, el del consumo del café. Los controles hospitalarios normalmente padecen enfermedades crónicas como las cardíacas, las respiratorias y las malignas. Dichas enfermedades ocurren más frecuentemente entre fumadores que entre no fumadores.

3. La posible supresión de los síntomas/ signos de la EP relacionados con el café determinaría que los consumidores de café predestinados a sufrir la enfermedad, e incluidos en el grupo de control, no aparecerían como enfermos en un principio. Con un seguimiento más largo es posible que aparezcan los síntomas de la EP y que tengan que ser incluidos en el grupo de los casos. En consecuencia, los resultados obtenidos de los estudios de casos y controles deberían revisarse respecto a dichos posibles sesgos.

2. Método para calcular el Riesgo Estimado.

Las características demográficas de las poblaciones de origen, así como la manera de presentación de los datos, también deben ser tenidas en cuenta. Los datos de los diferentes estudios deberían ser presentados además con las incidencias / prevalencias estandarizadas, ya que en la medida que diferentes estudios utilizan diferentes estándares poblacionales, las comparaciones entre ellas, no son sencillas, ya que si son poblaciones muy jóvenes, pueden no haberse desarrollado aún las primeras manifestaciones de las Enfermedades, o si por el contrario son muy longevas, puede ser que tampoco se encuentran vivos debido a otras causas de mortalidad. Lo que sí parece que hay unanimidad es que la edad ideal para poder diagnosticar estos casos de Enfermedad de Parkinson y Alzheimer, exceptuando aquellos casos de aparición precoz, serían los 60 años.

Los valores de los estudios si bien en la mayoría de los casos son obtenidos a través de un análisis multivariante, los primeros estudios se obtuvieron por análisis univariante, no siempre ajustan por los mismos factores de confusión y en aquellos en los que sí se ajustaron por varios factores de confusión, no es posible excluir completamente la posibilidad de confusión residual debido a un error de medición de estos factores de confusión, o el papel de algunos otros factores

no medidos. Por ejemplo, podría ser que el consumo moderado de café esté relacionado con otro estilo de vida saludable y social que pueda conferir parte de los efectos protectores.

Los tamaños muestrales no son adecuados, variando entre por ejemplo en la Enfermedad de Parkinson los 74 casos del estudio de casos y controles de Morano et al hasta los 1186 de Powerset al.

3. Cómo miden el consumo de café

En cuanto a la medición del consumo de café, todos los estudios utilizaron escalas de medida que incluían como valor de referencia el no consumo de café, y diferían en el resto de las escalas, pero sí encontrando el mayor nivel de protección, al igual que en la literatura publicada a partir de 3-4 tazas de café.

El consumo lo medían en tazas / día, si bien es verdad que el tamaño no estaba indicado, pudiendo variar de unas regiones a otras y diferir del valor estándar que se considera para una taza de café que son de 150 ml.

La mayoría de los estudios no hicieron ninguna distinción entre si el consumo era de café filtrado, hervido o café instantáneo, variando la cantidad de cafeína de unos a otros, lo que sí solían hacer en algunos estudios es medir de manera independiente el café con cafeína y el café descafeinado, encontrándose que la protección era mayor en los que utilizaban café con cafeína, de ahí la creencia de que la cafeína sería el principal nutriente neuroprotector, si bien como ya hemos explicado en el capítulo del café y Enfermedad de Parkinson y Alzheimer, no es sólo así. Tampoco diferencian en los estudios el tipo de café, ya que la distribución de cafeína de cada uno es diferente, siendo la variante robusta, la que más cantidad de cafeína presenta (entre un 2%-4.5 %) mientras que la arábica presenta sólo una proporción de cafeína entre el 0.9% y el 1.5%.

Nuestro metaanálisis agrupa los resultados y además ajustamos por subgrupos, y hemos hecho un análisis de la sensibilidad para buscar la causa de la heterogeneidad, pero lo que no podemos hacer es:

1. Debemos asumir los resultados de los estudios; no se pueden cambiar, por lo que el conjunto de buenas y malas características debe ser aceptado.
2. La atención se dirige a menudo al efecto de mayor interés. Otros efectos pueden ser omitidos, descuidados o no analizados. Pueden omitirse interacciones adicionales potencialmente interesantes.
3. Problemas no resueltos sobre hasta dónde deberían integrarse los diferentes grupos de pacientes, tratamientos y resultados, si los estudios son demasiado heterogéneos, lo que vendría a ser como mezclar manzanas con naranjas.
4. No todos los autores discuten a fondo la pertinencia, limitaciones, omisiones y errores de los hallazgos del metaanálisis.
5. Problema del cajón del archivador y número seguro de estudios fallidos: Algunos trabajos no se terminan por razones varias: los consejos editoriales los rechazan o los mismos autores deciden no publicarlos. De todos modos, podemos conocer el riesgo que corremos al aceptar como válidos los resultados del metaanálisis realizado habiendo ignorado los resultados provenientes de estudios no publicados; se trata de lo que Rosenthal denomina índice de tolerancia. Consiste en una estimación del número de estudios no considerados y con resultados nulos que serían necesarios para alterar los resultados de nuestro metaanálisis.

La Enfermedad de Alzheimer es un importante problema de salud pública, en todo lo que concierne a políticas de salud y a los proveedores de servicios, y será aún más en el futuro. No sólo afecta a los pacientes, sino que también afecta al cuidador que debe proporcionar el cuidado, la paciencia y la comprensión.

Nuestra amplia búsqueda ha identificado sólo 4 estudios observacionales; 1 estudio casos-contróles (Broe et al) y 3 estudios de cohortes (Tyas et al., Lindsay et al y Gelber et al.). Uno de los cuatro estudios era bastante reciente Gelber 2011 y otro por el contrario antiguo; Broe 1990, y en todos ellos los autores utilizaron modelos multivariante para ajustar por posibles factores de confusión como puede ser el consumo de tabaco.

Los resultados de Tyas et al. también se basaron en un estudio longitudinal basado en la población de Canadá; El Estudio de Manitoba de Salud y Envejecimiento (MSHA). Este estudio no mostró que el consumo de café se asociara inversamente con el riesgo de Enfermedad de Alzheimer. Es de destacar que aproximadamente una cuarta parte de los sujetos en el estudio de Tyas, también participaron en el de Lindsay. La muestra MSHA se extrajo de toda la provincia de Manitoba e incluyó principalmente regiones rurales y pueblos a diferencia de la muestra de Lindsay et al, que se restringió en Manitoba a dos centros urbanos. Los autores estaban principalmente preocupados por la exposición ocupacional a los pesticidas como posible factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer e informaron sobre 5 veces más riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer entre los trabajadores expuestos.

El riesgo relativo del estudio de Lindsay et al, de base poblacional, fue el único que demostró que el consumo de café se asoció con un menor riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

El estudio de Broe et al, es un estudio de Casos y Contróles, que incluía a 170 casos y 170 contróles, estaba bien diseñado y cuidadosamente ejecutado, emparejó los contróles por edad, género y, cuando era posible, por el médico general de origen. Los resultados del estudio no estaban a favor de un efecto protector del consumo de café contra el AD. Sin embargo, el estudio de casos y contróles evaluó muchos posibles factores de riesgo y la entrevista duró aproximadamente 2 horas. Esto plantea una gran cantidad de preocupaciones sobre el sesgo de información. Además, el riesgo de consumo de café no se ajustó para otros posibles factores de riesgo, y, finalmente, el estudio no identificó ningún factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer.

El estudio de Gelber et al, es un estudio prospectivo de base poblacional en USA, de origen japonés en la región de Ohau, lo que puede limitar los resultados, y este no dio un efecto protector al superar el límite superior la unidad 0.74 Intervalo de confianza al 95% 0.47-1.15.

Nuestro metaanálisis mostró el riesgo estimado entre el consumo de café y la Enfermedad de Alzheimer es de 0,832 (intervalo de confianza 95%:0,662-1,045). La necesidad del modelo de efectos aleatorios fue debida a la heterogeneidad de los resultados de los cuatro estudios combinados Chi Cuadrado de 6.604: presentamos los datos de los efectos aleatorios: Riesgo Estimado: 0.897, (Intervalo de confianza 95%: 0,621-1.297).

Por lo tanto, nuestro estudio indica que el consumo de café está inversamente asociado con el riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer coincidiendo con los resultados de los estudios farmacológicos anteriores (Fredholm et al., Dall'igna et al., Shadlen et al.). Sin embargo, el límite superior al 95 % de nivel de confianza para el riesgo estimado para efectos sobrepasa la unidad.

Si excluimos el estudio de casos y controles, y el estudio de Tyas al estar incluido en el de Lindsay, el Riesgo Estimado es de 0.707 con un Intervalo de Confianza al 95% de 0.543-0.920, por lo que en este sí habría un efecto protector del Consumo de café en el posterior desarrollo de Enfermedad de Alzheimer.

Si lo realizamos sólo en aquellos estudios de cohortes, que además son los estudios americanos, el riesgo estimado es de 0.734 con un intervalo de confianza al 95% de 0.571-0.942, por lo que también tendría un efecto protector.

La mayor parte de la evidencia sobre los factores de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer se ha basado en estudios de casos y controles con resultados contradictorios para algunas exposiciones. Los estudios longitudinales, que identifican los casos incidentes de Enfermedad de Alzheimer, son el diseño preferido para este tipo de análisis de los factores de riesgo. Estos estudios pueden investigar los factores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer en lugar de la supervivencia de los individuos afectados. Además, sus diseños evitan problemas específicos a los estudios de casos y controles, como la necesidad de obtener datos sobre la exposición de los allegados a los encuestados porque los individuos con EA son incapaces de proporcionar la información por sí mismos.

La estimación del riesgo combinado de estudios de cohortes confirma nuestra observación de que el consumo de café en el período premórbido protege contra el Alzheimer. Esto significa que el diseño del estudio podría explicar los resultados heterogéneos de los estudios combinados. El estudio de Tyas incluyó sólo 36 casos incidentes de AD y 658 controles, representaba el 25% de la cohorte de Lindsay. Se

excluyeron del análisis, el estudio de Broe y el Estudio de Tyas, ya que el primero informó de una Odds Ratio sin ajustar y el segundo tuvo un sesgo en la medición de la exposición, por lo que nos quedamos sólo con 2 estudios (Lindsay et al., Gelber et al.). La estimación del riesgo combinado de los 2 estudios restantes demuestra claramente el efecto protector del consumo de café con una estimación de riesgo de 0.707 (95% intervalo de confianza: 0.543 a 0.920). Muchos investigadores han proporcionado pistas importantes en la fisiopatología de la EA y la posible relación con el consumo de cafeína (Maia et al, Panza et al).

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central conocido para actuar a través del antagonismo de los receptores de adenosina (Fredholm et al). La mayoría de los efectos biológicos de la cafeína, incluyendo aquellos en el cerebro y el sistema nervioso central, están mediadas a través del antagonismo de los receptores de adenosina, específicamente la A1 y receptores A2A (Arendash et al). De hecho, el efecto neuroprotector a largo plazo de la cafeína puede implicar antagonismo competitivo de la activación de los receptores A2A de adenosina en el hipocampo y la corteza, que puede atenuar los daños causados por β amiloide, y pudiera influir en la transmisión sináptica, por lo que permite la normalización de la plasticidad sináptica. Además, la administración de agonistas A2A puede causar efectos paradójicos sobre el rendimiento de la memoria en las ratas (Pereira et al.), lo que sugiere que se requiere un tono adenosinérgico adecuado para el rendimiento normal de la memoria y que la sobre o infra-activación del sistema de adenosina puede generar problemas en el funcionamiento de la memoria (Cunha et al). En consecuencia, las dosis moderadas de cafeína mejorarían el rendimiento de la memoria en roedores, mientras que dosis más altas de cafeína pueden poner en peligro la adquisición de memoria. Dall'igna informó que la aplicación de cafeína impedía la muerte neuronal causada por la exposición en cultivo de neuronas granulares de cerebelo en ratas, de fragmentos de la proteína β -amiloide, que por sí mismo causaba alrededor de un aumento del triple de las células marcadas con yoduro de propidio. Esto constituye la primera evidencia in vitro que sugieren que los receptores A2A de adenosina puede ser la diana molecular responsable de los efectos beneficiosos observados de consumo de cafeína en el desarrollo de AD. Con posterioridad, Zandi et al. demostraron que suplementación con vitaminas C y E podría reducir el riesgo de adquirir Enfermedad de Alzheimer. Los autores atribuyeron el efecto protector a la disminución del estrés oxidativo asociado con el envejecimiento y el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo estudios de revisión recientes, hallan efectos contradictorios en la

revisión de la literatura respecto a que los antioxidantes dietéticos prevengan la Enfermedad de Alzheimer (Deckers et al, Di Marco et al). Otra posibilidad es que la asociación aparentemente protectora sea falsa. En primer lugar, la mortalidad selectiva en los consumidores de café y la supervivencia selectiva de los consumidores no-café podría originar una mayor cantidad aparente de la ingesta de café en los controles que en los casos con Enfermedad de Alzheimer (Maia et al). Sin embargo, un gran estudio prospectivo no confirmó que el consumo de café aumentara el riesgo de enfermedad coronaria o muerte (Di Marco et al, Wu et al).

En segundo lugar, el efecto protector aparente puede ser un artefacto debido a factores de confusión. Estilos de vida comunes asociados con el consumo de café podría ser la explicación. Fumar, por ejemplo, se sugirió que se asocia con una menor incidencia de la EA (Deckers et al, Di Marco et al, Anstey et al, Lee et al.) sin embargo este resultado puede estar muy influenciado por el tipo de estudio, en los estudios de casos y controles parecía existir un factor protector, que sin embargo en los estudios de cohortes se convierte en un factor de riesgo (Toledo J). Además, el consumo regular de alcohol se asocia con un menor riesgo de EA, más particularmente con el consumo de vino (Di Marco et al, Anstey et al, Larrieu et al, Peters et al). Sin embargo y al igual que hablábamos de los antioxidantes en estudios de revisión recientes (Di Marco et al, Deckers et al) hallamos resultados contradictorios.

En tercer lugar, las personas más jóvenes pueden ser más propensas a beber café y las personas mayores son más propensas a olvidar su consumo de café antes, mientras que son más propensos a desarrollar Alzheimer. Las personas con mala memoria, en primer lugar son también más propensas a subestimar su consumo de café pasado. El estudio Tyas ha mostrado cuánto más probable es que estos individuos desarrollen Alzheimer más tarde. Dichos sujetos con mala memoria o principios de AD pueden ser menos propensos a tomar café, y es más probable que se olvide de preguntar por él. Además la mortalidad precoz de los que beben café debido a otros factores de riesgo inherentes, provocarían una mayor ingesta aparente de los controles al tener una mayor supervivencia.

Los resultados, se basan en poblaciones americanas (Canadá y USA) y de Australia, aunque según indican los propios autores (Lindsay et al) serían generalizables a poblaciones de ascendencia europea en gran medida, ya que la inclusión de los diferentes grupos étnicos que viven en Canadá se determinó por su capacidad para hablar Inglés o Francés. Si bien estos resultados deben ser corroborados en estudios con poblaciones Europeas para poder ver el efecto de la dieta en las diferentes etnias

Los resultados contradictorios encontrados en los estudios, pueden reflejar una mala clasificación de la información debido a sesgos de memoria y / o la incertidumbre de la información solicitada si no se contaba con ayuda a la hora de recoger la información.

Un problema inherente a todos los estudios de investigación de Enfermedad de Alzheimer es la precisión del diagnóstico de esta enfermedad. Sólo se puede diagnosticar definitivamente después de la muerte y es probable que se produzcan algunos errores de diagnóstico. Los puntos de corte para la detección de Enfermedad de Alzheimer, también son importantes, ya que con el Examen 3MS elegido, se conseguía obtener una alta sensibilidad, a pesar de que este punto de corte podría haber pasado por alto los casos leves de la enfermedad de Alzheimer en las personas con niveles más altos de educación que todavía podía llevar un buen desempeño en las pruebas de detección cognitivas.

El estudio de casos y controles puede estar mal clasificado respecto a la exposición a la cafeína. Puede ser que los pacientes tuvieran la idea preconcebida del efecto nocivo del café en la Enfermedad de Alzheimer, por lo que este sesgo acentuaría la ingesta recogida de café.

En el Estudio de Maia et al, se abre la puerta a la personalidad pre-mórbida, los sujetos en estudio tenían a la edad de 25 años un consumo de café considerablemente inferior a los controles, y el consumo es menor a medida que pasan los años, por lo que pudiera deberse a estados preclínicos de la enfermedad que predispongan al no consumo de café; o también podría ser debido a que no toman café porque no pueden ir a cafetería o hacerlo en casa, o como explican los cuidadores habituales por la creencia habitual del efecto pernicioso del café en la salud.

Otra explicación es el sesgo de causa-efecto. Los pacientes con EA sufren degeneración progresiva del cuerpo estriado y tienen bajos niveles de dopamina y serotonina. En resumen, aunque nuestras estimaciones combinadas muestran que el consumo de café se asoció inversamente con el riesgo de AD, los cuatro estudios tenían metodologías heterogéneas y resultados. Están fuertemente necesitan más estudios prospectivos que evaluaron la asociación entre el consumo de café y AD.

En gran medida la diversidad de resultados encontrados puede ser debida a diferentes motivos:

- A la diversidad de metodologías epidemiológicas empleadas para estudiar estos posibles factores protectores o de riesgo, la mayoría de estos son estudios retrospectivos (CASOS-CONTROLES), que van del efecto a la causa, y no prospectivos (COHORTES), como serían recomendables, para poder demostrar de una manera más fehaciente el efecto al poder controlar los sesgos metodológicos, (DISCUSIÓN METODOLÓGICA).
- A que en la mayoría de los estudios, el tamaño de las muestras utilizadas, sea pequeño, sobre todo en los estudios prospectivos, con lo cual pequeñas variaciones de los factores a estudiar, pueden acarrear variaciones en los efectos que queremos estimar.
- A la existencia de sesgos de publicación de estudios en los que no se demuestre el efecto protector o de riesgo de los diferentes factores analizados, con lo cual disponemos de menos evidencias que poder comparar.
- A que gran parte de estas enfermedades, no son diagnosticadas, y no son por tanto incluidas en los estudios retrospectivos, por lo cual, las conclusiones se referirían a los casos diagnosticados y no al total de los casos, pudiendo diferir en gran medida un tipo de enfermedad de la otra.

Los resultados del metaanálisis general dan resultados similares a los obtenidos en la literatura, a el metaanálisis realizado por Hernán et al. 2002.

Para ver la comparabilidad entre los estudios agrupados, hemos realizado:

1. Test de heterogeneidad: que tiene el inconveniente de ser poco sensible.
2. Análisis de los subgrupos: en nuestro caso hombres y mujeres.
3. Análisis de sensibilidad: comparación parecida a los subgrupos: tipo de estudio, controles poblacionales u hospitalarios, diagnosticados o no por neurólogo, obtención de los datos por entrevista o por autocuestionario, por países, regiones.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

En nuestro Metaanálisis, al igual que en otros estudios, hemos encontrado una diferencia de riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson entre hombres y mujeres, siendo este riesgo menor en los hombres, (Ascherio et al., 2001; Palacios et al., 2012), aunque en los últimos años, se ha considerado que las mujeres tiene un riesgo menor debido posiblemente al papel de los estrógenos, aunque en la práctica, estas diferencias pueden ser debidas no sólo a los factores hormonales, sino también a los factores genéticos y a los ambientales / ocupacionales. Las diferencias genéticas y hormonales, podrían generar una susceptibilidad individual en el cerebro en hombres y mujeres.

En nuestro estudio se demuestra, ese posible efecto neuroprotector de los estrógenos en las mujeres, si bien es verdad que no en la misma medida que en los hombres. Esto puede ser debido a que en los estudios de mujeres no se hace mención ni se ajusta por tiempo de exposición a los estrógenos, es decir, edad de la menarquia (precoz, tardía), edad de menopausia, utilización de terapia hormonal sustitutiva, ooforectomía antes de la menopausia, utilización de anticonceptivos orales, paridad (sí o no, número de hijos) por lo que si como sostiene Greene et al, y Liu et al, el aumento de los niveles de estrógenos circulantes en períodos precoces de la vida reproductiva puede estar asociado con un menor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, podría ser que las mujeres estudiadas hayan tenido un menor tiempo de exposición a los estrógenos, y nos encontraríamos con un sesgo al no ajustar por esos valores, dando la falsa sensación de no protección, o a una mala clasificación de las mujeres en cuanto al uso de estrógenos o terapia hormonal sustitutiva; que consten como tomadoras de terapia hormonal sustitutiva y en realidad lo abandonaran al poco tiempo de hacerle el cuestionario o bien errores en la edad de la menarquia, menopausia o simplemente deberse a cuestiones derivadas de la supervivencia durante el procesos de selección de los sujetos de los estudios hayan afectado a nuestras estimaciones. En los estudios de Ascherio et al. Y sobre todo en el de Palacios et al., afirman que el café (cafeína) interacciona con la terapia hormonal sustitutiva, produciendo una disminución del riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson en menor medida que en aquellas que no los toman, con lo que el riesgo se igualaría prácticamente al que tienen los hombres. En el estudio de TABATABAEI et al, las mujeres con Enfermedad de Parkinson, tenían significativamente más embarazos a término que los controles y el embarazo es, por supuesto, un período de privación de estrógenos.

Sin embargo, otros autores (Saaksjarvi et al) no encuentra diferencias entre hombres y mujeres posiblemente relacionado por la falta de uso de Terapia Hormonal Sustitutiva en la menopausia; en su estudio había muy pocas menopáusicas con THS : 1.9%.

Los **factores genéticos** de susceptibilidad PD pueden implicar:

- Genes localizados en los cromosomas sexuales o en los cromosomas restantes; variantes de susceptibilidad genética para la Enfermedad de Parkinson se han identificado en el cromosoma X y estas variantes pueden explicar la diferencia en el riesgo Enfermedad de Parkinson entre sexos: un estudio realizado en Israel informó una sobrerrepresentación de la Enfermedad de Parkinson en mujeres judías que llevan una mutación LRRK2 (G2019S) en comparación con hombres con la misma mutación (Orr-Urtreger et al.).
- Estudios como el de Tan et al y sobre todo el de Popat, plantea la hipótesis de que cualquier polimorfismo en la de ADORA2A, tiene una función protectora basándose en los mecanismos de acción de la cafeína en los ADORA2A:
 - 1 nuevo polimorfismo en el promotor de la región de ADORA2A (rs5996696) se asoció con una 30% menos de riesgo de la enfermedad de Parkinson.
 - En segundo lugar, un recién identificado polimorfismo (rs71651683) de ADORA2A se asoció con una disminución del 49 % de riesgo de enfermedad de Parkinson.
 - Aunque en el estudio de Fascheris et al, no encontró relación entre el polimorfismo y Enfermedad de Parkinson. Sobre la base de hermanos, lo que estratifica la base genética, permite valorar los otros posibles efectos debidos a exposiciones u hormonas (hace un análisis de sensibilidad y demuestra que no hay diferencias entre los grupos). Sin embargo en el de Hancock et al. si hace referencia a una disminución del riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson pero entre los familiares de los casos que consumían cafeína (café, te, y otras

bebidas que la contienen), que además sirve como método de comparación étnico equilibrado en ambos grupos.

- Un desarrollo diferente de la vía nigroestriada y del cerebro en general en hombres y mujeres, podría ser otra posible explicación. El cuerpo calloso es menor en hombres que en mujeres y en los hombres está más densamente poblado de neuronas, por lo que existiría un aumento de la conectividad local y disminución conectividad interhemisférica (Baron-Cohen et al.).

La tercera posible explicación, puede ser que la **susceptibilidad del cerebro** es similar en hombres y mujeres, pero los hombres están más expuestos a factores de riesgo social o de comportamiento o los factores de protección (Savica et al.). Por ejemplo, los hombres pueden estar más expuestos que las mujeres a algunos los factores ambientales de riesgo que conducen a la Enfermedad de Parkinson, como traumatismo craneoencefálico, pesticidas. Por el contrario, la anemia es más común en mujeres que en los hombres, que pueden estar relacionados con condiciones ginecológicas tales como irregularidades del ciclo menstrual o fibromas uterinos, y pueden conducir a la histerectomía, aunque la histerectomía no es un factor de confusión (Savica et al., 2009).

Por lo que la teoría a mi entender más plausible sería pensar que exposiciones conductuales o ambientales pueden tener interacciones simples o complejas con las variantes genéticas presentes en los hombres y mujeres, contribuyendo por tanto de diferente manera y proporción estos factores genéticos y ambientales en el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson en hombres y mujeres (Saunders-Pullman et al.), aunque en los hombres, los factores de riesgo más importantes serían los factores de estilo de vida y ocupacionales actuando de forma independiente. En cambio, en las mujeres, ninguno de los estilos de vida o factores ocupacionales serían importantes salvo la anemia (Savica et al.), y debiendo ajustar exactamente la edad de menarquia, menopausia, embarazos, utilización de Terapia Hormonal Sustitutiva, para poder llegar a conclusiones más ponderadas de su verdadero papel en el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Los resultados contradictorios podrían explicarse por:

- Diferencias en tamaños de tazas de café.
- Diferencias en los tipos de café y maneras de prepararlo
- Como sugiere Ascherio et al., debido a la potencia moderada de cada estudio, los errores en medir el consumo de café.
- las diferencias en el café, la fuerza o la falta de información sobre el consumo de cafeína de otras fuentes. Saaksjarvi et al.
- Si el factor protector influye en la supervivencia, como la coexistencia con otros factores de confusión, como el tabaco.
- Los sesgos de memoria a la hora de recordar los hábitos alimenticios, o incluso que el hábito de consumo es muy variable incluso en una misma persona.
- Diferencias de incidencia de Enfermedad de Parkinson en función de la raza, dieta.
- Predisposición individual en los estadios preclínicos de la enfermedad a tomar más o menos café.

Los estudios epidemiológicos en la literatura general informan de resultados opuestos en un solo nutriente. La investigación de los nutrientes de la dieta tiene dificultades inherentes. Un solo alimento no contiene un solo micronutriente. Por ejemplo, los productos lácteos son ricos en vitaminas A, B, y D, y también grasa, como es el caso del café. Un reciente meta-análisis (Jiang et al.) determinó la posible relación entre Enfermedad de Parkinson y los productos lácteos. Sin embargo, no determina cual es el componente natural o contaminante de la leche que contribuye a la asociación de la enfermedad, siendo esto importante para la prevención temprana y para identificar mecanismos de patogénesis.

El efecto de las combinaciones de moléculas de los alimentos tiene que ser tenido en cuenta también. Este enfoque generalmente se observa en combinación de moléculas del mismo grupo: ingesta total de vitaminas y la ingesta de grasas en general. Sin embargo, la evaluación de composición de los diferentes grupos de macronutrientes también es crucial. Por ejemplo, los PUFA son conocidos por tener un efecto protector contra la neuroinflamación y el estrés oxidativo, que son dos mecanismos comunes en las enfermedades neurodegenerativas. LA evaluación de PUFAs junto con las vitaminas y flavonoides, dos grandes grupos de antioxidantes, podrían aumentar la significación de su asociación con la enfermedad.

Una de las limitaciones de nuestro metaanálisis es que se centra única y exclusivamente en el consumo de café, y aunque el principal mecanismo de actuación del café sobre la Enfermedad de Parkinson se ha considerado que es debido a la cafeína, hay otros nutrientes presentes en el café y en otras bebidas y alimentos que pueden ejercer un efecto similar por lo que deberemos de ampliar el estudio incluyéndolas en posteriores análisis además del café en exclusividad.

En el estudio de Palacios et al, estudio de cohortes de 8 años de seguimiento, afirma que la reducción del riesgo de Enfermedad de Parkinson se hace con niveles relativamente bajos de cafeína. Por ejemplo, los hombres en la tercera quintil de consumo de cafeína (con una ingesta media de 119.6 dentro de ese quintil), experimentaron una reducción estadísticamente significativa del 38% en el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson (IC del 95%: 0,40, 0,95).Este estudio en esa población tiene una ingesta reducida de cafeína, en comparacion con otras como el de Ascherio et al., posiblemente debido a que al ser profesionales sanitarios consuman más café.

En el estudio de Pereira et al, había más controles que bebían café, durante más tiempo y cantidad que los casos, si bien se encontró que el consumo de café era protector aunque no era estadísticamente significativo.

El diseño de cada estudio debe ser considerado de manera muy cuidadosa. Un estudio de cohortes o uno de casos y controles con población homogénea y gran número de datos aumentará la probabilidad de la validación de los resultados obtenidos. Es esencial que el análisis multivariante incluya el género y la edad, y el ajuste por otros factores de la dieta y los hábitos (como fumar) para aumentar la potencia del estudio. Aunque en nuestro estudio, se encontró diferencia en la estimación del riesgo de padecer enfermedad de Parkinson entre los estudios de cohortes (**0.728**, IC 95% 0.647-0.820) y los de casos y controles (**0.674**, IC 95% 0.579-0.784). Puede ser que los resultados sean similares debido a que los

estudios de casos y controles tengan un mayor tamaño muestral a pesar de que recaban peor la información en comparación con los casos y controles.

En los de controles hospitalarios (**0.620**, IC 95% 0.471-0.815) hubo una disminución del riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson frente a los poblacionales (**0.700**, IC 95%0.579-0.848. Powers et al. Afirma que cuando se elegían a las esposas como controles, era bueno para ver factores genéticos ya que teóricamente tenían la misma exposición, pero esto puede crear sobre-emparejamiento para el estudio de las exposiciones y podría dar lugar a una subestimación de la exposición individual efectos, al contrario de lo que ocurre en nuestro estudio.

En cuanto al método de obtención de los datos de consumo, en aquellos que se realizó por entrevista el riesgo fue menor (**0.652**, IC 95% 0.552-0.770) que en aquellos que se realizó por autocuestionario (**0.744**, 0.647-0.856). La entrevista es el mejor método para recabar información, si bien es verdad que el entrevistador puede hacer más hincapié en buscar los factores que está estudiando frente a otros no relevantes para él, o bien que recuerden de una manera específica y mejor el consumo de alimentos debido a un esfuerzo mayor por implicarlos como factores de riesgo (sesgo de memoria). Mientras que en el autocuestionario, pueden tener dudas a la hora de rellenarlo, y no contestar al no saber qué poner, sobre todo debido a la propia enfermedad.

Las variaciones en la incidencia de la Enfermedad de Parkinson a través de los grupos étnicos pueden dar pistas sobre la etiología, incluyendo las diferencias medio ambientales o la susceptibilidad genética / hormonal individual.

En nuestro estudio, el riesgo menor se dio en los estudios realizados en Europa, frente a los americanos y asiáticos. Y dentro de los europeos, el riesgo más bajo se dio en los estudios realizados el Mediterráneo (España, Italia), frente a los realizados en la Península Ibérica (España, Portugal) y los Nórdicos, por lo que podría pensarse que la dieta mediterránea o algún otro factor inherente a estos países actuaría como factor protector, pero al desagregar por países, el menor riesgo se dio en Italia, seguido de Finlandia y España, por lo que esta disminución del riesgo no puede ser debida sólo a la dieta mediterránea, ya que en Finlandia no se utiliza. La tradicional Dieta mediterránea se define como un alto consumo de aceite de oliva, legumbres, verduras y frutas, junto con menor consumo de carne, aves y grasas animales. En un pequeño estudio de casos y controles (Alcalay et al), la dieta mediterránea se asoció significativamente con un menor riesgo de Enfermedad de Parkinson, sin embargo en Valls-Pedret

et al, hablando en general de las demencias y dieta mediterránea, afirman que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y correctamente diseñados, para poder afirmar que la dieta mediterránea es eficaz para prevenir los trastornos cognitivos.

Finlandia es el país donde más café se consume por persona y año 11.5-12 kg, siendo el café de filtro el más utilizado y sólo en un 5 % es expreso, hallazgo que va en contra de la literatura en el que teóricamente el café filtrado elimina mayor cantidad de cafeína, fenoles y otros nutrientes del café. El tipo de café es el verde con un ligero tostado. El café está ampliamente incluido en la dieta tanto en cocina como repostería. Otra curiosa contribución finlandesa al recetario de bebidas de café es el JahwaCahwa, una bebida de cerezas de café. La bebida es carbonatada, se presenta en lata, se debe servir bien fría y su sabor se asemeja a lo que resultaría de la mezcla de guaraná, manzanas rojas y uvas verde. Su contenido, sin embargo, sólo son cerezas de café, agua, azúcar, aromas naturales y conservantes. El nivel de cafeína de este combinado es inferior al de una taza convencional, aunque superior al de una de té.

En Italia el consumo fue de 5.6 kg por habitante y fundamentalmente en forma de expreso

En cuanto al origen del café importado, el consumido en **Finlandia**, las importaciones fueron de Brasil (37% del total de importaciones), Colombia (16%), Guatemala (7,2%), Kenya (4,6%) y Honduras (4,3%).

En **Italia**, el principal exportador fue Brasil (30,9%), siendo el resto de la zona asiática: VietNam (14,1%), la India (10,3%), Indonesia (5,1%) y de Camerún (4,6%).

En **España** el principal abastecedor fue Vietnam (27,2%), Brasil (18,3%), Uganda (9,3%), Alemania (6,9%) y Colombia (6,3%).

Tanto en Finlandia, como Italia y España, el consumo de café soluble fue escaso, encontrándose en valores en torno al 4% de Finlandia y el 17% de España, no pareciendo que este tipo de consumo pudiera estar relacionado con la disminución de riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson.

En cuanto al lugar de consumo, el lugar mayoritario fue en casa, variando del 88,1% del consumo en **Finlandia**, al 73.1% en **Italia** o el 55,6% del total en **España**, por lo que tampoco parece tener relación el lugar de consumo con el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson.

En general, pocos estudios arrojaron datos claros sobre la incidencia de enfermedad de Parkinson en función de los países, y razas, tendiendo los estudios a ser variados (Muangpaisan et al.), Estas diferencias, pueden ser debidas a que los datos de los estudios no estén ajustados por edad y los datos no sean comparables, ya que la incidencia es mayor en los mayores de 60 años frente a los menores, pudiendo tratarse estas de poblaciones con alta longevidad por lo que podría darse en este caso un sobrediagnóstico (Estadísticas sobre mortalidad en Europa). En el estudio de Popat, no existe diferencias en las razas para los ADORA2A, y aquellas que se dieron no fueron estadísticamente significativas (blancos mayor riesgo de EP, pero al ajustar por alelo no eran estadísticamente significativas) Curiosamente, el alelo (rs2470890), el menor entre los no hispanos los blancos, fue el alelo más común entre los afro-Americanos, asiáticos e hispanos.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, aquellos diagnosticados por neurólogo tenían un riesgo inferior de padecer Enfermedad de Parkinson (**0.665**, IC 95% 0.586-0.756) frente a los no diagnosticados por neurólogo (**0.783**, IC 95% 0.672-0.910), por lo que el diagnóstico por neurólogo se debería utilizar en todos los estudios para poder diferenciarlo de otros parkinsonismos., puede ser que debido a un aumento del empeño por el neurólogo en buscar una mejor entrevista(Benedetti et al. 2000) al tener acceso a los resúmenes: desenmascaramiento, aunque puede que no sea un problema en realidad, ya que Fall et al, dicen que los estudios diagnosticados ambulatoriamente si se evalúan por un neurólogo con posterioridad, disminuyen los casos en un 17% y un 24 % si se hacía estudio postmortem

Los consumidores de café tienden a fumar más, y además, el consumo de cigarrillos acelera el metabolismo y aclaramiento de la cafeína en humanos, y con la misma cantidad de la ingesta de cafeína, los no fumadores tienen de 2 a 3 veces mayores concentraciones de cafeína en plasma que los fumadores. Es por ello importante controlar y evaluar la influencia potencial del tabaquismo sobre la relación entre la cafeína y la Enfermedad de Parkinson, aunque los datos de Liu et al y Popat, sostienen que el consumo de cafeína, puede actuar independientemente del consumo de tabaco, no teniendo menos riesgo de Enfermedad de Parkinson los metabolizadores lentos (no fumadores). Además observan que la asociación del café-Enfermedad de Parkinsones más fuerte entre los sujetos homocigotos para el alelo variante; sin embargo, era algo más débil para los heterocigotos, que también se consideran fisiológicamente como metabolizadores lentos. Sin embargo en el estudio de Tan et al, existe una fuerte relación entre metabolizadores lentos y protección frente a la EP, en pacientes asiáticos, pero a la hora de hacer el análisis multivariante no era estadísticamente significativo.

El consumo moderado de alcohol ha demostrado un efecto protector, por ejemplo, en cerebro-vascular; probablemente relacionado con las propiedades antioxidante de los compuestos fenólicos presentes en las bebidas alcohólicas.

Asociación inversa: los pacientes con predisposición a PD, podrían tener menos predisposición a hábitos tóxicos : hallazgo más importante de Nicoletti: Sobre esta base, podemos plantear la hipótesis de que un diferente personalidad premórbida, que podría estar asociada con los dos principales fenotipos clínicos, que conducen a un estilo de vida diferente. Esta última hipótesis debería apoyar un posible papel de la personalidad para explicar al menos en parte la asociación inversa entre hábitos dietéticos y PD.

El estudio de Tan et al sin embargo, no apoya la idea de una fuerte influencia de la dieta sobre Desarrollo de la enfermedad de Parkinson. (sí ve riesgo pero no estadísticamente significativo)

Este es el primer estudio prospectivo en población ¿no blanca? Asiática, por lo que en sus puntos fuertes tenemos la falta de sesgo de recuerdo al ser de base poblacional, ajustados por edad (35 y 30 x 100.000 personas-año para los hombres y mujeres) y de zonas próximas, con lo cual hay poca variedad genética, limitación el diagnóstico, faltaba el tiempo de consumo de café, té y alcohol.

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Parkinson y Alzheimer, representan un desafío cada vez mayor para la Salud Pública y el Sistema de Atención Sanitaria. Los estudios epidemiológicos tienen que presentar pruebas suficientes, del papel que juegan tanto los factores genéticos y no genéticos en sus desarrollos y progresiones, además de ver posibles interacciones entre ambos y que estos estudios puedan reproducirse a nivel de humanos.

A la luz de los estudios epidemiológicos realizados y de nuestro metaanálisis, podemos afirmar que tanto en la enfermedad de Parkinson como de Alzheimer, el café podría tener un papel protector, sin embargo, la presencia de hallazgos contradictorios en un solo nutriente en la literatura es un problema común, además los resultados de que los resultados in Vitro, no han podido ser confirmados in vivo; encontrándose limitaciones metodológicas importantes, detrás de estos hallazgos, sobre todo en los estudios retrospectivos, ya que incluyen clasificación de la exposición en bruto, de baja frecuencia y la intensidad de la exposición, el tamaño de la muestra es inadecuado, y la existencia de factores de confusión no ajustados, además de la falta de criterios diagnósticos consistentes para Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer.

Para poder llegar a conclusiones cada vez más claras y veraces debemos tener en cuenta:

- Tipo de estudio.
- Diagnóstico o no por neurólogo.
- Entrevistas / autocuestionario.
- Población de estudio.
- Tipo de exposición, tanto de un único nutriente como de varios.
- Medición del consumo.

- Tiempo de exposición
- A nivel de género, utilización o no de Terapia Hormonal sustitutiva, edad de menarquia, menopausia, embarazos.

Se deben ajustar los estudios de mujeres por edad de menarquia y menopausia, utilización de Terapia Hormonal Sustitutiva, número de embarazos etc, para poder valorar de manera adecuada el verdadero peso de los estrógenos en el desarrollo de la EP.

También deben quedar claras las medidas de café o de alimentos ricos en cafeína, ya que no toda la cafeína de la dieta proviene del consumo de café. Se requiere un estudio detallado utilizando un instrumento validado y fiable de evaluación de los hábitos y consumo alimentos anterior al desarrollo de las enfermedades

Se deben homogeneizar los criterios diagnósticos de enfermedad sobre todo en la Enfermedad de Parkinson, ya que varían mucho de unos estudios a otros y los criterios de selección de los casos; La estrategia más completa para la detección de casos sería la de encuestar puerta a puerta (en la que se proyecta toda una población), seguido de un examen clínico de los casos sospechosos. Con este diseño, los casos no diagnosticados previamente puede ser verificados, en una proporción que representaría entre el 24% y 48% del número total de casos en esos estudios. Sin embargo, la no participación, ya sea en la fase de selección o en la fase de diagnóstico, supone un problema que puede dar lugar a graves sesgos de selección si la participación se asocia con el estado de salud.

La determinación de la cantidad mínima de café necesaria para poder tener un efecto protector a nivel neurológico si se demostrase, así como la duración de ese consumo, serían de gran utilidad.

Por lo que en los estudios futuros, de manera ideal se deberían hacer estudios de cohortes con seguimiento a largo plazo o bien uno de casos y controles con población homogénea y un gran número de datos, aumentarán la probabilidad de la validación de los resultados. Además, en estos estudios sería necesario realizar un análisis multivariante, incluyendo el sexo y la edad además de ajustar por otros factores de la dieta, nutrientes y cantidades y la hábitos (como fumar) para aumentar la potencia del estudio, ya que los mayores consumidores de café son también los mayores consumidores de alcohol y tabaco, siendo estos factores de confusión.

Como limitación de nuestro metaanálisis, debemos considerar que se centra solamente en el consumo de café. El principal componente que siempre se ha relacionado con el papel neuroprotector del café, la cafeína, no sólo se encuentra en el café, pudiendo encontrarse en otros alimentos (chocolate) y bebidas tales como el té, bebidas y comidas energéticas, así como otros componentes del café: polifenoles y fitoquímicos. Si bien el consumo del café y té son clásicamente excluyentes, se deberá valorar si las personas que consumen café tienden a consumir alimentos con mayor proporción de sustancias neuroprotectoras y las diferentes proporciones de cafeína y demás en los diferentes tipos de café y métodos de preparado (De hecho, el contenido de cafeína por taza varía en gran medida de acuerdo con el tamaño de la porción (50 a 190 ml), el método de preparación (hervida, filtrada, percolado, espresso, instantáneo), y el tipo de café utilizado (Arabica o Robusta) , con 71 a 220 mg de cafeína / 150 ml para el café y 32-42 mg de cafeína / 150 ml para el té).

Se deberá valorar además de las cantidades la edad a la que el inicio del consumo del café, por si pudiera ser protectora, y si esta edad estuviera relacionada con otros factores genéticos inherentes a la persona, o si bien la enfermedad predispone o no a su consumo, ya que la relación entre la duración de la exposición a la cafeína y la demencia o deterioro cognitivo y el cambio en los hábitos de consumo de cafeína a través del tiempo son una fuente de heterogeneidad entre los estudios y debe ser abordado en futuros estudios.

Además las edades de reclutamiento deberán ser edades tempranas en la vida, para evitar posibles infraestimaciones e como decíamos anteriormente estar ajustados los resultados por edad.

La investigación de los factores de la dieta tiene dificultades inherentes. Un solo alimento no contiene un solo micronutriente. Sin embargo, la determinación de qué componentes, o naturales o contaminantes contribuyen a la asociación con la enfermedad es importante para la prevención temprana y para identificar mecanismos de patogénesis, por lo que el efecto de las combinaciones de moléculas de los alimentos tiene que ser considerado. Este enfoque generalmente se ha observado en combinaciones de moléculas del mismo grupo: Ingesta total de vitaminas y de grasas en general, sin embargo, la evaluación de composición de los diferentes grupos de macronutrientes deben ser crucial, para intentar aportar datos de por qué por ejemplo el café de diferente tipo y preparación no sólo contribuye a disminuir la enfermedad en poblaciones diferentes con diferentes hábitos alimenticios como son Finlandia e Italia. La evaluación de PUFAs junto con las vitaminas y flavonoides, dos grandes grupos de antioxidantes, podrían aumentar la significación de su asociación con la enfermedad. Así como los cuestionarios, entrevistas sobre hábitos dietéticos, estandarizando el tiempo de consumo, y teniendo en cuenta que el consumo varía de unas épocas de la vida a otras.

Las interacciones entre los factores genéticos, ambientales, exposiciones ocupacionales y hábitos dietéticos no han sido investigadas en la literatura. La predisposición genética podría modular en gran medida la asociación con los factores ambientales, por lo que un nuevo enfoque deberá estudiar la asociación del genoma con los factores ambientales, generando resultados más consistentes y revelando los mecanismos que subyacen en la patogénesis de estas enfermedades.

Por lo tanto en la Enfermedad de Parkinson y Alzheimer, el desconocimiento de sus etiologías e interacciones, y el papel que juegan cada uno impiden plantear estrategias de intervención poblacional o de alto riesgo.

La mejora de las técnicas diagnósticas como screening son difíciles en la actualidad y de alto coste y los tratamientos precoces se basan en la neuroprotección, aunque estos tratamientos están siendo sustituidos paulativamente por los tratamientos quirúrgicos (Enfermedad de Parkinson) por los pobres resultados de los tratamientos convencionales.

En la actualidad y basándose en los últimos estudios publicados, parece ser que la única estrategia que puede tener efectos protectores y que se deberá demostrar con los pertinentes análisis a largo plazo es el consumo de dietas ricas en antioxidantes y suplementos vitamínicos desde la juventud.

De cualquiera de las formas, la utilización de dietas y estilos de vida saludables, prevendrían de otras muchas enfermedades, no viniendo en ninguno de los casos mal, ni empeorando la sintomatología clínica de la enfermedad ni acelerando su desarrollo para el posterior desarrollo de ambas enfermedades.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que el origen de estas enfermedades es multifactorial en el plano individual y heterogéneo a nivel de población. Esta heterogeneidad se puede complicar aún más por las diferencias entre hombres y mujeres, sobre todo en la enfermedad de Parkinson, pudiendo estas diferencias abrir nuevas líneas de investigación a aclarar la etiología y fisiopatología de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

- . Agim, Z. S., Cannon, J. R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMedical Research International*, 2015, disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320877/> (acceso 10 de Junio de 2015).
- . Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, MarderKS, Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2012;27 (6):771-4.
- . Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Movement Disorders* 2004; 19:614-21.
- . Alzheimer's Association, 2014 Alzheimer's Disease Facts and Figures, *Alzheimer's & Dementia* 2014; 10(2). Disponible en :
http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2014.pdf (acceso 10 de Junio 2015).
- . Anstey KJ von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology* 2007; 166 (4): 367-78.
- . AnsteyKJ Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analisis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; 16 (5): 343-54.
- . Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Geriatric and Psychiatry* 2009; 17(7):542-55.
- . ArendashGW Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, Shippy D, Tan J. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* 2006; 142: 941-52.
- . ArendashGW Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, Rezai-Zadeh K, Tane J, Citron BA, Lin X, Echeverria V, Potter H. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimers Disease* 2009 ;17: 661-80.
- . Ascherio A Zhang SM, Hernán MA, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective Study of Caffeine consumption and Risk of Parkinson's Disease in Men and Women. *Annals of Neurology* 2001; 50:56-63.

- . Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60:790-95.
- . Ascherio A y , Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The Modifying Effects of Estrogen. *American Journal of Epidemiology*; 160:977-84.
- . Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromin and xanthine. *Medical Science Monitor* 2003;9(9):325-30.
- . Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes and Control* 2010; 21:697-07.
- . Barbeau A, Pourcher E . New data on the genetics of Parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Science* 1982;9:53-60.
- . Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet. Neurology* 2011; 10: 819-28.
- . Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 2005; 310:819-23.
- . Beaudreau SA, O'Hara R. The association of anxiety and depressive symptoms with cognitive performance in community-dwelling older adults. *Psychology and Aging* 2009; 24: 507-12.
- . Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31:1808-12.
- . Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Smoking, alcohol and coffee consumption Preceding Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(9):1350-8.
- . Biessels GJ. Caffeine, diabetes, cognition, and dementia. *Journal of Alzheimers Disease* 2010; 20 (1): S143-50.
- . Bornebroek M, de Lau LM, Haag MD, Koudstaal PJ, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM . Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Neuroepidemiology* 2007;28:193-6.
- . Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, Tavani A. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;200:130-5.

- . Bravi F y colab., 2007. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430–5.
- . Broe G.A, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC . Case-Control study of Alzheimer’s disease in Australia. *Neurology* 1990; 40:1698-707.
- . Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012;66:872–7.
- . Cano-Marquina A Tarín JJ, Cano A. The Impact of coffee on health . *Maturitas* 2013;75: 7– 21.
- . Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer’s disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *European Journal of Pharmacology* 2010; 626 (1): 64-71.
- . Carreras I, Etcheverría I, Fernández-Novoa L, Lombardi VR, Lakshmana MK, Cacabelos R, Vigo C. A comparative evaluation of a novel vaccine APP/PS1 mouse models of Alzheimer’s disease. *Biomedical Research* 2015; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/807146> . (Acceso 10 de junio 2015)
- . Castello MA, Jeppson JD, Soriano S. Moving beyond anti-amyloid therapy for the prevention and treatment of Alzheimer’s disease. *BMC Neurology* 2014; 14:169-73.
- . Chang-Quang H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L, Yan-You L, Qing-Xiu L. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Clinical Practice* 2011; 65 (12): 1295-305.
- . Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD. Parkinson’s disease risk associated with cigarette smoking, alcohol consumption and caffeine intake. *American Journal of Epidemiology* 2002; 155(8):732-8.
- . Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson’s disease. *Annals of Neurology* 2005; 58:963–7.
- . Chen H, O’Reilly E, McCullough ML, Rodriguez C, Schwarzschild MA, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Consumption of dairy products and risk of Parkinson’s Disease. *American Journal of Epidemiology* 2007; 165:998-1006.
- . Chen H, O’Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson’s Disease. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167: 90-5.
- . Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Journal of Alzheimers Disease* 2010 ;20: S127-41.

- . Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker L, Hänseler E, Ruschitzka F, Chaplin WF, Lüscher TF, Noll G. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus non habitual drinking. *Circulation* 2002; 106:2935–40.
- . Cunha RA, Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *Journal of Alzheimers Disease* 2010;20 (1) : 95-116.
- . Deckers K, Van Boxtel M.P.J, Schiepers O.J.G, De Vugt M, Muñoz Sánchez J.L, Anstey KJ, Brayne C, Dartigues J.F, Engedal K, Kivipelto M, Ritchie K, Starr J.M, Yaffe K, Irving K, Verhey F.R.J, Köhler S.J. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2015; 30(3):234-46.
- . Di Marco L.Y, Marzo A, Muñoz-Ruiz M, Ikram A, Kivipelto M, Ruefenacht M, Vennerie A, Soinnen H, Wanke I , Ventikos Y.A, Frangia AF. Modifiable Lifestyle Factors in Dementia: A Systematic Review of Longitudinal Observational Cohort Studies. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2014;42(1):119-35.
- . Dong J, Zou J, Yu XF. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World Journal of Gastroenterology* 2011; 17:1204–10.
- . Dridi R, Taouis M. Adiponectin and energy homeostasis: consensus and controversy. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; 20(11): 831-9.
- . Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson’s disease. *Diabetes Care* 2008; 31:2003–5.
- . Duarte JMN, Agostinho PM, Carvalho RA, Cunha RA. Caffeine consumption prevents diabetes-induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ mice. *PLoS ONE* 2012; 7 (4) : e21899. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326010/> (acceso 10 junio 2015).
- . Dall’Igna OP, Porciuncula LO, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of β -amyloid neurotoxicity. *British Journal of Pharmacology* 2003;138:1207-9.
- . D’Amelio M, Ragonese P, Sconzo G, Aridon P, Savettieri G. Parkinson’s disease and cancer: insights for pathogenesis from epidemiology. *Annals of the New York Academy of Science* 2009; 1155:324–34.
- . Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-9.

- . Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimers Disease* 2009; 16: 85-91.
- . Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a Protective Factor in Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 20:S167-74.
- . Esposito E, Di Matteo V, Benigno A, Pierucci M, Crescimanno G, Di Giovanni G. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 2007; 205:295-312.
- . Estadísticas sobre mortalidad en Europa. Eurostat Statistic Explained, septiembre 2012. Disponible en: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_asdr&lang=en (acceso 10 junio 2015).
- . Fall P.A, Fredrikson M, Axelson O, GranérusAK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of factors influencing the risk of Parkinson's Disease: a case control study in southeastern Sweden. *Movements Disorders* 1999; 14(1):28-37.
- . Fascheris M.F, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Rocca WA, Maraganore DM. Coffee, Caffeine-Related Genes, and Parkinson's Disease: A Case-Control Study . *Movement Disorders* 2008; 23(14): 2033-40.
- . Fernández-Crehuet R y colab, 2008. Epidemiología de las Enfermedades Neurodegenerativas. Demencias y enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson; Capítulo 63. Piédrola, Medicina Preventiva y Salud Pública. 11 edición. Elsevier España S.L. Barcelona 2008.
- . Fink JS, Bains LA, Beiser A, Seshadrt S, Wolf PA. Caffeine intake and the risk of incident Parkinson's Disease case: The Framingham Study. *Movements Disorders* 2001; 16(5): 984.
- . Flemminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. A head injury as a risk factor for Alzheimer Disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74 (7): 857-62.
- . FRAX.WHO Fracture Risk Assessment Tool.Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> (acceso 10 de Junio 2015).
- . Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews* 1999;51(1):83-133.
- . Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Ross GW, White LR. Coffee Intake in Midlife and Risk of Dementia and its Neuropathologic Correlates.*Journal of Alzheimers Disease* 2011; 23(4): 607-15.

- . Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50: 1346–50.
- . Greene N, Lassen CF, Rugbjerg K, Ritz B. Reproductive factors and parkinson's disease risk in danish, women. *European Journal of Neurology* 2014; 21: 1168-77.
- . Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, Williams M, Hipps Y, Graff-Radford N, Bachman D, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Risk of dementia among white and African American relatives of parients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287 (3): 329-36.
- . Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009 80(1): 13-7.
- . Haack D, Baumann RJ, McKean HE, Jameson HD, Turbek JA. Nicotine exposure and Parkinson disease. *American Journal of Epidemiology* 1981; 114(2):191-200.
- . Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, Rhodes SL, Montimurro J, Kay DM, Tenesa A, Kusel VI, Sheehan P, Eaaswarkhanth M, Yearout D, Samii A, Roberts JW, Agarwal P, Bordelon Y, Park Y, Wang L, Gao J, Vance JM, Kendler KS, Bacanu SA, Scott WK, Ritz B, Nutt J, Factor SA, Zabetian CP, Payami H. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genetics* 2011; 7 (8), Article ID e1002237. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158052/>. (acceso 15 de junio 2015).
- . Hancock DB, Martin ER, Stajich JM, et al. Smoking, caffeine, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in families with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 576–80.
- Ann Neurol.* 2002 Sep;52(3):276-84.
- . Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2002 ;52(3):276-84.
- . Hildebrand JS, Patel AV, McCullough ML, Gaudet MM, Chen AY, Hayes RB, Gapstur SM. Coffee, tea, and fatal oral/pharyngeal cancer in a large prospective US cohort. *American Journal of Epidemiology* 2013; 177:50–8.
- . Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation ?. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1794:282-90.
- . Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007; 30:842–7.

- . Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and Tea Consumption and the Risk of Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2007; 22 (15):2242–8.
- . Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:2053–63.
- . Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Shimazu T, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Effect of coffee and green tea consumption on the risk of liver cancer: cohort analysis by hepatitis virus infection status. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18: 1746–53.
- . Jang ES, Jeong SH, Hwang SH, Kim HY, Ahn SY, Lee J, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, Lee DH. Effects of coffee, smoking, and alcohol on liver function tests: a comprehensive cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* 2012; 12:145. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/145>. (Acceso 15 junio 2015).
- . Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2012; 131:1700–10.
- . Jiang T, Yu JT, Tian Y, Tan L. Epidemiology and etiology of Alzheimer's Diseases: from genetic to non-genetic factors. *Current Alzheimer Research*, 2013; 9: 852-67.
- . Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2014; 29(9):613–9.
- . Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Giménez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking and coffee drinking habits in Parkinson Disease: a case-control study. *Movement Disorders* 1992; 7(4):339-44.
- . Johnson S, Koh WP, Wang R, Govindarajan S, Yu MC, Yuan JM. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes and Control* 2011; 22: 503–10.
- . Kendler KS, Prescott CA. Caffeine intake, tolerance, and withdrawal in women: a population-based twin study. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:223–8.
- . Kim B, Nam Y, Kim J, Choi H, Won C. Coffee consumption and stroke risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Korean Journal of Family Medicine* 2012; 33:356–65.

- . Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-8.
- . Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartianinen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:3393-400.
- . Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, Wilson RS, Jagust WJ. Association of Lifetime Cognitive Engagement and Low beta-Amyloid Deposition. *Archives of Neurology* 2012; 69 (5): 623-29.
- . Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *The Journal of Nutrition and Health Aging* 2004; 8 (3): 150-4.
- . Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132:1740-5.
- . Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology* 2011; 174: 993-1001.
- . Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994; 13 (4): 131-44.
- . Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451-2.
- . Leung WW, Ho SC, Chan HL, Wong V, Yeo W, Mok TS. Moderate coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B chronic carriers: a case-control study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2011 ; 65:556-8.
- . Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk Factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of health and aging. *American Journal of Epidemiology* 2002; 156(5): 445-53.
- . Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48:1583-8.

- . Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *American Journal of Epidemiology* 2012; 175 (11):1200-7.
- . Lovallo WR, Wilson MF, Vincent AS, Sung BH, McKey BS, Whitsett TL. Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. *Hypertension* 2004; 43:760–5.
- . Lucas M, Mirzaei F, Pan A, Okereke OI, Willett WC, O'Reilly ÉJ, Koenen K, Ascherio A. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 1571–8.
- . Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect from AD. *European Journal of Neurology* 2002;9:377-82.
- . Marder K, Tang MX, Alfaro B, Mejia H, Cote L, Jacobs D, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998; 50: 1141–3.
- . Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease?. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 22: 1277–83.
- . Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, Slooter AJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's Disease: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53(9): 1959-62.
- . Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, Skoog I. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64 (10): 1689-95.
- . Miwa H, Kondo T. Alteration of eating behaviors in patients with Parkinson's disease: Possibly overlooked?. *Neurocase* 2008; 14 (6): 480–4.
- . Morano A, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Antolín MA. Risk factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Cáceres, Spain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994; 89: 164–70.
- . Morris MC, Evans DA, Bienias JL. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident AD in biracial community study. *JAMA* 2002;287:3230-7.
- . Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. *Neurology* 2010; 75: 1583–8.
- . Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose–response meta-analysis. *Circulation: Heart Failure* 2012; 5: 401–5.
- . *J Med Assoc Thai.* 2011 Jun;94(6):749-55.

- . Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *Journal of Medical Association of Thailand* 2011;94(6):749-55.
- . Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K, Suzuki K, Tatara K. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: a study of middle-aged Japanese men. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16:419–23.
- . Nefzger M.D, Quadfasel FA, Karl VC..A retrospective study of smoking in Parkinson Disease. *American Journal of epidemiology* 1968; 88(2):149-58.
- . Nicoletti A, Mostile G. Cigarette smoking, coffee and alcohol consumption, and Parkinson´s disease: the possible role of personality. *Focus on Parkinson´s disease* 2011; 22 (1): 4-6.
- . Nicoletti A, Nicoletti G, Arabia G, Annesi G, De Mari M, Lamberti P, Grasso L, Marconi R, Epifanio A, Morgante L, Cozzolino A, Barone P, Quattrone A, Zappia M. Reproductive Factors and Parkinson´s Disease: a multicentre Case-Control Study. *Movement Disorders* 2011; 26 (14):2563-6.
- . Ohta A, Sitkovsky M. Methylxanthines, inflammation, and cancer: fundamental mechanisms. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2011;200:469–81.
- . Owey RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry* 2006. 63 (5): 530-8.
- . Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: The leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 118-24.
- . Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A. Caffeine and Risk of Parkinson's Disease in a Large Cohort of Men and Women. *Movement Disorders* 2012; 27 (10):1276-82.
- . Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Bonfiglio C, Guerra V, Osella A, Seripa D, Sabbà C, Pilotto A, Logroscino G. Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review. *The journal of nutrition, health & aging* 2015; 19(3):313-28.
- . Pedersen NL, Gatz M, Berg S, Johansson B. How heritable is Alzheimer´s disease late in life?. Findings from Swedish twins. *Annals of Neurology* 2004; 55 (2):180-5.
- . Pelchovitz DJ, Goldberger JJ. Caffeine and cardiac arrhythmias: a review of the evidence. *American Journal of Medicine* 2011; 124: 284–9.

- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 2009; 8(11): 1006-18.
- . Pereira GS, Rossato JI, Sarkis JJ, Cammarota M, Bonan CD, Izquierdo I. Activation of adenosine receptors in the posterior cingulate cortex impairs memory retrieval in the rat. *Neurobiological Learning Memory* 2005;83: 217-3.
- . Pereira D, Garret C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. *Acta Medica Portuguesa* 2010; 23(1):15-24.
- . Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in elderly: a systematic review. *Age aging* 2008; 37 (5): 505-12.
- . Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, Philips C, Gau BA, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Guralnik JM, Breitner JC. Documented Head Injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000; 55(8): 1158-66.
- . Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in Families with Parkinson disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.
- . Popat R.A, Van den Eeden SK, Tanner CM, Kamel F, Umbach DM, Marder K, Mayeux R, Ritz B, Ross GW, Petrovitch H, Topol B, Mcguire V, Costello S, Manthripragada AD, Southwick A, Myers RM, Nelson LM. Coffee, ADORA2A, and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 756-65.
- . Postuma R.B, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, Filla L, Zanatta D, Rios Romenets S, Altman R, Chuang R, Shah B. Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology* 2012, 79 (7): 651-8.
- . Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12:185-9.
- . Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP, Higgins DS, Samii A, Nutt JG, Griffith A, Leis B, Roberts JW, Martinez ED, Montimurro JS, Checkoway H, Payami H. Combined effects of smoking, coffee, and NSAIDs on Parkinson's disease risk. *Movement Disorders* 2008; 23:88-95.

- . Powers MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer Disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22 (5): 646-59.
- . Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, Mayeux R. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003; 60:87–93.
- . Preux P.M, Condet A, Anglade C, Druet-Cabanac M, Debrock C, Macharia W, Couratier P, Boutros-Toni F, Dumas M. Parkinson Disease and Environmental Factors. *Neuroepidemiology* 2000; 19:333-7.
- . Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer’s disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological Psychiatry* 2010; 67(6): 505-12.
- . Qi H, Li S. Dose-response meta-anaylisis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson’s disease. *Geriatrics and Gerontology International* 2014; 14(2): 430-9.
- . Orr-Urtreger A, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Bercovich D, Gurevich T, Yagev-More H, BarShira A, Giladi N. The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: Is there a gender effect?. *Neurology* 2007; 69(16):1595–602.
- . Ragonese P, Salemi G, Morgante L, Aridon P, Epifanio A, Buffa D, Scoppa F, Savettieri G. A Case-control study on cigarette, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson’s Disease. *Neuroepidemiology* 2003; 22:297-304.
- . Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health – beneficial or detrimental? -- Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Molecular Nutrition and Food Research* 2005; 49: 274-84.
- . Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews, Neurology* 2011; 7(3): 137-52.
- . Richard E, Moll van Charante EP, van Gool WA. Vascular risk factors as treatment target to prevent cognitive decline. *Journal of Alzheimers Disease* 2012; 32: 733-40.
- . Ritchie K, Artero S, Portet F, Brickman A, Muraskin J, Beanino E, Ancelin ML, Carriere I. Caffeine, cognitive functioning, and white matter lesions in the elderly: establishing causality from epidemiological evidence. *Journal of Alzheimers Disease* 2010;20(1): S161-6.
- . Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *The Journal of Clinical Investigation* 1981; 67:1111–7.

- . Rocca WA, Peterson BJ, McDonnell SK, Bower JH, Ahlskog JE, Schaid DJ, Maraganore DM. The Mayo Clinic Family Study of Parkinson's Disease: study design, instruments, and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2005; 24(3):151–67.
- . Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000; 283: 2674-9.
- . Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005; 128:24–32.
- . Saaksjarvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Männistö S. Prospective study of coffee consumption and risk of PD. *European Journal of clinical Nutrition* 2008; 62: 908-15.
- . Sano M. Do dietary antioxidants prevent Alzheimer's disease?. *Lancet Neurol*. 2002;1: 342.
- . Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52:1417–21.
- . Saunders-Pullman R, Wang C, Stanley K, Bressman SB. Diagnosis and referral delay in women with Parkinson's disease. *Gender Medicine* 2011; 8(3):209–17.
- . Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: An exploratory study. *Hormones and Behavior*. 2013; 63(2): 308–14.
- . Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica* 2012; 124 (3): 305-23.
- . Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992; 42:1328–35.
- . Shadlen MF, Larson EB. What's new in AD treatment: reasons for optimism about future pharmacologic options. *Postgraduate Medicine* 1999;105:109-18.
- . Sharma M, Mueller JC, Zimprich A, Lichtner P, Hofer A, Leitner P, Maass S, Berg D, Dürr A, Bonifati V, Me Michele G, Oostra B, Brice A, Wood NW, Muller-Myhsok B, Gasser T; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease (GSPD). The sepiapterin reductase gene region reveals association in the PARK3 locus: analysis of familial and sporadic Parkinson's disease in European populations. *Journal of Medical Genetics* 2006: 43:557-62.

- . Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease?. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 8:289–95.
- . Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Swiecicki L, Lipczynska-Lojkowska W, Kuran W, Ryglewicz D, Kolaczowski M, Samochowiec J, Bienkowski P. Sweet liking in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; 329 (1): 17–22.
- . Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:1688–95.
- . Sipetic SB, Vlajinac H, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, Ratkov IS, Kostic VS. Cigarette smoking, coffee intake and alcohol consumption preceding parkinson's disease: a case-control study. *Acta Neuropsychiatrica* 2012; 24(2): 109-14.
- . Smits P, Thien T, Van't Laar A. Circulatory effects of coffee in relation to the pharmacokinetics of caffeine. *American Journal of Cardiology* 1985; 56:958–9.
- . Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *Internal Journal of Evidenced-Based Healthcare* 2010; 8(1): 2-17.
- . Sudano I, Binggeli C, Spieker L, Lüscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Corti R. Cardiovascular effects of coffee: Is it a risk factor?. *Progress in Cardiovascular Nursing* 2005 ;20: 65-9
- . Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, Svilaas T, Ström EC, Jacobs DR Jr, Ose L, Blomhoff R. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *The Journal of Nutrition* 2004; 134: 562-7.
- . Tabatabaei NH, Babakhani B, Tabatabaei TH, Vahabi Z, Soltanzadeh A. Non-genetic factors associated with the risk of Parkinson's disease in iranian Patients. *Functional Neurology* 2013; 28(2): 107-13.
- . Tan EK, Lu ZY, Fook-Chong SM, et al. Exploring an interaction of adenosine A2A receptor variability with coffee and tea intake in Parkinson's disease. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 2006; 141: 634–6.
- . Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, Tan EK, Yu MC. Differential effects of black versus green Tea on risk of PD in Singapore Chinese Health Study. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167:553-60.
- . Tanner CM. *Advances in Environmental Epidemiology. Movement Disorders* 2010; 25 (1):S58–62.

- . Tendencias en el consumo de café en determinados países importadores. Consejo Internacional del Café. Londres septiembre 2012. Disponible en : <http://dev.ico.org/documents/icc-109-8c-trends-consumption.pdf>. (acceso disponible 15 junio 2015).
- . Thacker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; 23:69–74.
- . Toledo J. Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer.Realidades investigación y demencia* 2011; 47:16-23.
- . Tsuboi Y. Environmental-Genetic Interactions in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology* 2012; 21(3):123-8.
- . Turati F, Galeone C, La Vecchia C, Garavello W, Tavani A. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. *Annals of Oncology* 2011; 22:536–44.
- . Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La Vecchia C, Tavani A. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 2012; 23:311–8.
- . Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk Factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30(3):590-7.
- . Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2011; 18(7): 1006-9.
- . Valls-Pedret C, Ros E. Mediterranean Diet and Cognitive Outcomes Epidemiological Evidence Suggestive, Randomized Trials Needed. *Epidemiology* 2013; 24 (4): 503-6.
- . Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005; 294:97–104.
- . Van de Marck M, Nijssen PC, Vlaandersen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AM, van Laar T, Kromhout H, Vermeulen R. A Case-Control Study of the Protective Effect of Alcohol, Coffee, and Cigarette consumption on Parkinson Disease Risk: Time-Since-Cessation Modifies the Effect of Tobacco Smoking. *PLOS ONE* 2014; 9(4):1-8.
- . Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Implications for treatment. *CNS Drugs* 2003; 17: 27-45.
- . West AB, Dawson VL, Dawson TM. To die or grow: Parkinson's disease and cancer. *Trends on Neuroscience* 2005; 28:348–52.

- . Willems-Giesbergen PCLM, de Rijk MC, van Switen JC, Hofman A, Breteler MMB. Smoking, alcohol, and coffee consumption and the risk of PD: results from the Rotterdam Study [abstract]. *Neurology* 2001; 54:347-8.
- . Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and Protective Factors for Parkinson's Disease: A Study in Swedish Twins. *Ann Neurol* 2005; 57:27–33.
- . Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology* 2011; 26: S1-58.
- . Williamns DB, Annegers JF, Kokmen E, O'Brien PC, Kurland LT. Brain Injury and neurologic sequelae: a cohort study of dementia, parkinsonism , and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41(10): 1554-7.
- . Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang Cl, Chen YM. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology* 2009; 137:216–25.
- . Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, Dahlman K, Lesser GT, Grossman H, Haroutunian V, Beeri MS. Hipertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2012; 20(2): 179-87.
- . Yamada-Fowler N, Fredrikson M, Söderkvist P. Caffeine interaction with glutamate receptor gene GRIN2A: Parkinson's disease in Swedish population. *PloS ONE* 2014; 9(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051678/>. (acceso 15 de junio de 2015).
- . Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a metaanalysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066123/>. (acceso 15 de junio de 2015).
- . Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC.. Reduced risk of AD in users of antioxidant vitamin supplements: Cache County Study Group. *Archives of Neurology* 2004;61:82-8.
- . Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 353–62.

. Zeitlin R, Patel S, Burgess S, Arendash GW, Echeverria V. Caffeine induces beneficial changes in PKA signaling and JNK and ERK activities in the striatum and cortex of Alzheimer's transgenic mice. *Brain Research* 2011 ; 1417: 127-36.

. Zhou Y, Tian C, Jia C. A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. *Preventive Medicine* 2012; 55:14-22.

ANEXOS

ANEXO I

BROE ET AL, 1990

- 1) **TÍTULO:** A CASE-CONTROL STUDY OF ALZHEIMER'S DISEASE IN AUSTRALIA.
- 2) **AÑO:** 1990
- 3) **REVISTA:** NEUROLOGY 1990; 40:1698-707.
- 4) **AUTOR:** BROE G.A, HENDERSON AS, CREASEY H
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - 1) **GÉNERO:** AMBOS
- 6) **NÚMERO DE CASOS:** 170 (ENTRE 52 Y 96 AÑOS)
- 7) **TIPO DE CASOS:** TODOS LOS CASOS NUEVOS QUE ERAN ENVIADOS A 2 HOSPITALES DE SYDNEY POR LOS MÉDICOS GENERALES.
- 8) **NÚMERO DE CONTROLES:** 170
 - 1) **PARTICIPACIÓN:** DE LA MISMA CONSULTA DEL MÉDICO
- 9) **TIPO DE CONTROL:** AJUSTADO POR EDAD(+2), GÉNERO Y CUANDO ERA POSIBLE AJUSTADO POR EL MISMO MÉDICO DE ORIGEN.
- 10) **CONSUMO DE CAFÉ Y TÉ:**
 - 1) **ENTREVISTA:** SÍ PERO ANTES SE LES PASA EL MMS, Y LOS QUE NO SON CAPACES DE CONTESTARLO SE LES PASA EL CUESTIONARIO.
- 11) **CANTIDAD:** NUNCA TOMÓ CAFÉ, ALGUNA VEZ EN LA VIDA, > 4 TAZAS DIARIAMENTE.
- 12) **ENFERMEDAD ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** SÍ

GELBER ET AL, 2011

- 1) **TÍTULO:** COFFEE INTAKE IN MIDLIFE AND RISK OF DEMENTIA AND ITS NEUROPATHOLOGIC CORRELATES.
- 2) **AÑO:** 2011
- 3) **REVISTA:** JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE. 2011; 23(4): 607–15.
- 4) **AUTOR:** GELBER R.P., PETROVITCH H, MASAKI KH, ROSS G.W, AND WHITE L.R
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTE
- 6) **GÉNERO:**
 - **NÚMERO DE CASOS:** 3494 hombres en el Estudio de Honolulu-Asia Aging Study (edad media 52 en la cohorte de entrada entre, 1965–1968) examinados para demencia en 1991–1993, incluyendo 418 fallecidos (1992–2004) diagnosticados por autopsia cerebral
- 7) **CONSUMO DE CAFÉ Y TÉ:**
 - **ENTREVISTA:** sí
- 8) **CANTIDAD:** 0 oz/ 4-8 /12-16/20-24 / \geq 24
- 9) **ENFERMEDAD ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:**

La función cognitiva de todos los participantes fue probada con el 100-punto CASI, una combinación de la escala de cribado Hasegawa Demencia, el examen de Estado Folstein Mini-Mental, y la Prueba de Estado Mini-Mental Modificado. Los participantes con las puntuaciones CASI pobres (<74) Se les invitó a las muestras estratificadas de subconjuntos con las puntuaciones más altas de volver para la demencia evaluación, acompañado de un informante proxy. Los exámenes de control y la demencia evaluaciones incluyeron un examen neurológico, pruebas neuropsicológicas, y entrevista sobre los cambios en la función cognitiva y el comportamiento. La tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral se realizó y los análisis de sangre de rutina llevado a cabo para los hombres clasificado provisionalmente como demente. Basándose en estos datos, un diagnóstico de consenso para la demencia fue

proporcionado por el estudio neurólogo y dos médicos con experiencia en la demencia, según los criterios de la DSM III.

La información del consumo se obtuvo de un cuestionario estandarizado a la entrada de 24 horas

DE DURACIÓN

LINDSAY ET AL, 2002

- 1) **TÍTULO:** RISK FACTORS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A PROSPECTIVE ANALYSIS FROM THE CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING.
- 2) **AÑO:** 2002
- 3) **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2002;156(5): 445-53.
- 4) **AUTOR:** LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R, HEBERT R, HELLIWELL B, HILL GB, MC DOWELL I.
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES
 - **GÉNERO:** AMBOS
- 6) **NÚMERO DE CASOS:** 194 DE UNA COHORTE DE 4615
- 7) **TIPO DE CASOS:** DE UN ESTUDIO POBLACIONAL
 - Se les pasó un cuestionario en 1991 y los que dieron normales, se les pasó a los 5 años un nuevo muestreo en dos fases:
 - Entrevista clínica
 - Y examen clínico cuando lo indicaban
- 8) **CONSUMO DE CAFÉ Y DE TÉ:**
 - **ENTREVISTA:** SÍ, REALIZADA POR UNA ENFERMERA. ADEMÁS SE LE PASA EL 3MS.
- 9) **CANTIDAD:**
 - **CÓMO LO MIDEN:** COMO CONSUMO CASI A DIARIO
- 10) **ENFERMEDAD ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** SÍ

TYAS ET AL, 2001

- 1) **TÍTULO:** RISK FACTORS FOR AD: A POPULATION-BASED, LONGITUDINAL STUDY IN MANITOBA
- 2) **AÑO:** 2001
- 3) **REVISTA:** INTERNACIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2001; 30:590-7.
- 4) **AUTOR:** TYAS SL, MANFREDA J, STRAIN L, MONTGOMERY P.
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTE. Toman primero la cohorte que responde al cuestionario de 1991 y luego a esos les evalúa con otro cuestionario en el 96 y de ahí saca los casos y el resto los considera como controles.
 - **GÉNERO:** AMBOS
- 6) **NÚMERO DE CASOS:** 15 POSIBLES Y 21 PROBABLES
 - **PARTICIPACIÓN:**
- 7) **TIPO DE CASOS:** POBLACIONAL, un total de 1039 fue la población inicial. A esta le pasaron 2 procesos:
 - Con el 3Ms (<78/100) seleccionaron la posterior población de estudio.
 - Diagnosticaron como posible/probable AD usando los criterios de NINCDS-ADRDA
- 8) **Población a estudio:** 658
- 9) **TIPO DE CONTROL:** POBLACIONAL, AJUSTADO POR EDAD, REGIÓN Y GÉNERO.
- 10) **CONSUMO DE CAFÉ Y DE TÉ:**
 - **CORREO:** SÍ
- 11) **CANTIDAD:**
 - **CÓMO LO MIDEN:** CASI TODOS LOS DÍAS O NO
- 12) **ENFERMEDAD ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** NO

BENEDETTI ET AL. 2000

10) **TÍTULO:** SMOKING, ALCOHOL AND COFFEE CONSUMPTION PRECEDING PD.

11) **AÑO:** 2000

12) **REVISTA:** NEUROLOGY 2000; 55(9):1350-8.

13) **AUTOR:** BENEDETTI MD, MARAGANORE DM.

14) **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES

- **GÉNERO:** Hombres y mujeres por separado

15) **NÚMERO DE CASOS:** Inicialmente se incluyeron 199, que al final quedaron en 178.

Tiempo medio desde el debut hasta el día del estudio

- a) **TIPO DE CASOS:** los tomaron de todos los hospitales y médicos de la región de Olmsted (Clínica Mayo fundamentalmente)

16) **NÚMERO DE CONTROLES:** Inicialmente comenzaron 199, para finalizar 175, ajustados por edad \pm 1 año y género

- a) **TIPO DE CONTROL:** Residentes en la región, que estén libres de enfermedad o tremor u otra patología similar.

AJUSTADOS POR EDUCACIÓN, TABACO Y CONSUMO DE ALCOHOL.

17) **CONSUMO DE CAFÉ:**

- **ENTREVISTA:**
 - a) **Casos:** reconocimiento en hospital o casa
 - b) **Controles:** por teléfono.

No miden si es fiable o no la entrevista

El cuestionario lo validaron con una muestra de los familiares que llamaron por teléfono

- a) **CANTIDAD:**

- **TAZAS:** Sí

18) **ENFERMEDAD PARK:**

- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí , en el departamento de neurología de la clínica mayo

Revisión neurológica de registros médicos (códigos CIE) y exploración neurológica completa en el 27% de los casos, de 20 años, desde 1976-1995

Al menos 2 : bradicinesia, temblor reposo , rigidez, inestabilidad postural, ausencia de otra causa posible o características atípicas respuesta a la levodopa

No evaluaron el tiempo de exposición.

CHECKOWAY ET AL. 2002

- 2) **TÍTULO:** PARKINSON'S DISEASE RISK ASSOCIATED WITH CIGARRETE SMOKING, ALCOHOL CONSUMPTION AND CAFFEINE INTAKE.
- 3) **AÑO:** 2002
- 4) **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2002;155(8):732-738.
- 5) **AUTOR:** CHECKOWAY H, POWERS K, SMITH-WELLER T, FRANKLIN G.M, LONGSTRETH W.T, SWANSON PD.
- 6) **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - 2) **GÉNERO:** Ambos en conjunto
- 7) **NÚMERO DE CASOS:** Inicialmente 309, de los que finalizaron al final 210
 - a) **TIPO DE CASOS:** De los que tomaban antiparkinsonianos del grupo ghc (datos de farmacia). Excluyeron los que debutaron en el último año.
- 8) **NÚMERO DE CONTROLES:** De los 529 que iniciaron, finalizaron 347
 - a) **TIPO DE CONTROL:** HOSPITALARIO. También del grupo ghc, ajustado por edad, género, año de reclutamiento., etnia.
- 9) **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - **ENTREVISTA:** sí una enfermera, que además le pasa el mms para ver si podían responder o no. Cuestionario Estructurado en persona por una enfermera en el hogar de los sujetos. Cuestionario se desconoce si está validado.
 - 2) Medían la exposición de la mayor parte de la vida.
 - a) **CANTIDAD:** Tazas / Día.
 - b) Además habla de café descafeinado y bebidas con cafeína.
- 10) **ENFERMEDAD PARK:**
 - 13) **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** por 3 neurólogos:
 - a) Exploración neurológica o revisión del panel neurológica de cartas.
 - i) Al menos 2 : bradicinesia , temblor en reposo , rigidez, inestabilidad postural.
 - ii) Ausencia de otra causa posible o características atípicas

1. **COMENTARIOS:** además te da una fórmula para calcular la cantidad de cafeína en varias sustancias.

ITEMS EVALUADOS

Café, té , cacao, bebidas de cola y el chocolate

FALL ET AL. 1999

1. **TÍTULO:** NUTRITIONAL AND OCCUPATIONAL FACTORS INFLUENCING THE RISK OF PARKINSON'S DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY IN SOUTHEASTERN SWEDEN
2. **AÑO:** 1999
3. **REVISTA:** MOVEMENTS DISORDERS 1999; 14(1):28-37.
4. **AUTOR:** FALL P.A, FREDRIKSON M, AXELSON O, GRANÉRUS A.K.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES.
 - **GÉNERO:** Conjunto de Hombres y Mujeres.
6. **NÚMERO DE CASOS:** Inicialmente eran 170, que se acotaron a 138, por razones de edad para evitar el sesgo de memoria. De estos contestaron 124 el cuestionario, pero en 11 de ellos no aparecía la edad de debut de la enfermedad, por lo que al final quedaron 112 casos.

La edad media 62.9 ± 8.9 años.

Tiempo medio desde el debut hasta el día del estudio 8.3 ± 6.3 años.

- a. **TIPO DE CASOS:** Son casos poblacionales, tomados del 1 de marzo de 1989 al 31 de agosto de 1989.

7. **NÚMERO DE CONTROLES:** Inicialmente 321, de los que al final quedaron 242 controles.

La edad media 56.8 ± 10 años.

- a. **TIPO DE CONTROL:** Tomados de la misma ciudad, pero para un estudio de CÁNCER DE COLON-RECTO, inicialmente 600, pero para que fuesen del mismo distrito, se queda en 321.

NO AJUSTADOS POR NADA

8. **CONSUMO DE CAFÉ:** Les envían por correo un cuestionario en el que preguntan sobre el hábito alimenticio y ocupacional de los últimos 15 años. Contiene 222 ítems y Se desconoce si está validado.
 - **CORREO:** En primer lugar se les enviaba un correo y si no lo contestaban se llamaba por teléfono, y se le preguntaba a él o a un familiar.
 - **ENTREVISTA:** Se le pasaba entrevista a los que contestaban o se les entrevistaba por teléfono.
 - a. **CANTIDAD:**

i. **Habla de CAFÉ Y TÉ.** Tazas por día

• **CÓMO LO MIDEN:**

a) **CAFÉ:**

- i) Nunca
- ii) ≤ 1 taza / día
- iii) 2-5 tazas / día
- iv) >5 tazas días.

9. **ENFERMEDAD PARK:**

- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO: SÍ.**

Pero a los casos no le pasan el 3MS para ver si pueden responder o no.

RR(IC 95%):Estratificados todos por TABACO.

La exploración neurológica y al menos 1 : hipocinesia , temblor , rigidez.

Y :

- a. No hay un tratamiento anterior con medicamentos neurolépticos .
- b. Respuesta a la levodopa
- c. Curso progresivo
- d. Ausencia de características atípicas

1. **COMENTARIOS:** Comenta que en los alimentos que disminuyen el riesgo, lo que existe es NIACINA. Habla de que el PD es el resultado de genética+exógenos+endógenos.

FASCHERIS ET AL. 2008

1. **TÍTULO:** COFFEE, CAFFEINE-RELATED GENES, AND PARKINSON'S DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY.
 2. **AÑO:** 2008.
 3. **REVISTA:** MOVEMENT DISORDERS 2008; 23 (14): 2033-40.
 4. **AUTOR:** MAURIZIO F. FACHERIS, NICOLE K. SCHNEIDER, TIMOTHY G. LESNICK, MARIZA DE ANDRADE, JULIE M. CUNNINGHAM, WALTER A. ROCCA, AND DEMETRIUS M. MARAGANORE.
 5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES.
 - e. **GÉNERO:** conjunto y separado por género.
 6. **NÚMERO DE CASOS:** 604 casos y 604 controles
 - f. **TIPO DE CASOS:** Hospitalarios de la clínica de Mayo
 7. **NUMERO DE CONTROLES:** POBLACIONALES: 604.
 - g. Tomados de familiares de USA
- AJUSTADOS POR EDAD Y GÉNERO
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
ENTREVISTA telefónica, con un cuestionario estructurado (VALIDADO), a los casos y a los controles. Si no podían, por fallecimiento o por incapacidad, se la realizaban una a un familiar. Evaluaban el tiempo de exposición desde el nacimiento hasta la edad de inicio de la enfermedad.
CANTIDAD: Alguna vez / nunca. Además estudian té, y refrescos con cafeína
 9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí, mediante examen neurológico y un protocolo detallado (No especificado)

GREENE N. ET AL. 2014

1. **TÍTULO:** REPRODUCTIVE FACTORS AND PARKINSON'S DISEASE RISK IN DANISH, WOMEN .
2. **AÑO:** 2014
3. **REVISTA:** EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2014, 21: 1168-77.
4. **AUTOR:** GREENE N, LASSEN CF, RUGBJERG K ,RITZ B.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - h. **GÉNERO:** MUJERES
6. **NÚMERO DE CASOS:** 684, aunque al principio 743.
 - **PARTICIPACIÓN:** Del registro Hospitalario Danés desde 1996 hasta 2009.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:**716, inicialmente 765
 - i. **TIPOS DE CONTROLES:** POBLACIONALES del Registro Civil de Dinamarca, ajustado por fecha de nacimiento.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - j. **ENTREVISTA:** si, se hizo en danés o inglés entre 2008-2010, vía telefónica. Tiempo de evaluación de la exposición: toda la vida. Desconocemos si la entrevista estructurada estaba validada.
 - k. **CANTIDAD:** Medían por tazas:
 - i. 0 tazas / día.
 - ii. 1-3 tazas / día.
 - iii. 4-6 tazas /día.
 - iv. ≥ 7 tazas / día.
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON**

Revisión de historias clínicas. Los criterios de inclusión fueron teniendo PD documentada después de la revisión de registros médicos, estar vivo y lo suficientemente bien como para participar en el momento de la entrevista programada (2008-2010) y hablar Inglés o danés.

HAACK ET AL. 1981

1. **TÍTULO:** NICOTINE EXPOSURE AND PARKINSON DISEASE.
2. **AÑO:** 1981.
3. **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 1981;114(2):191-200
4. **AUTOR:** HAACK D, BAUMANN R, Mc KEAN HE, JAMESON HD, TURBEK JA.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - **GÉNERO:** Conjunto de Hombres y Mujeres.
6. **NÚMERO DE CASOS:** Al principio 353, que quedaron reducidos a 237 casos, pero consumo de café sólo hubo en 223.

Edad media de 65.4 años

1. **TIPO DE CASOS:** De Kentucky
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 474, aunque el consumo de café sólo lo tenemos en 456. Edad media 65 años.
 - m. **TIPO DE CONTROL:** los vecinos de los casos, ajustados por edad (± 5), género y raza.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:** habla de consumo de café / té.
 - **ENTREVISTA:** en la casa, mediante un cuestionario, que no figura si está validado, referente a los hábitos en el último año. Luego les preguntaba a los familiares sobre la enfermedad para contrastar.
 - n. **CANTIDAD:** beber sí o no, nada de cantidades.
9. **ENFERMEDAD PARK:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí, mediante exploración neurológica, que debía presentar al menos 2 : bradicinesia , temblor en reposo , rigidez.

JIMENEZ-JIMENEZ ET AL. 1992

1. **TÍTULO:** PREMORBID SMOKING, ALCOHOL CONSUMPTION, AND COFFEE DRINKING HABITS IN PD: A CASE-CONTROL STUDY.
2. **AÑO:** 1992
3. **REVISTA:** MOVEMENT DISORDERS 1992; 7(4):339-44.
4. **AUTOR:** JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, MATEO D, GIMÉNEZ ROLDÁN S.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES

3) **GÉNERO:** Conjunto y de hombres y mujeres por separado.

6. **NÚMERO DE CASOS:** 128 casos

a. **TIPO DE CASOS:** Tomados del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Edad media de 66.8 ± 9.1 años.

Edad media de debut de 59.4 ± 10.4 años.

7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 256 ajustados por edad y sexo.

a. **TIPO DE CONTROL:** HOSPITALARIOS. Los toman del mismo hospital pero de los que van a la sala de urgencias por un problema no neurológico.

Edad media de 64.8 ± 10.9 años

8. **CONSUMO DE CAFÉ:** lo dividen entre los que nunca tomaron y los que sí, y los que sí lo dividen entre:

i. 1-2 tazas / día.

ii. 3-5 tazas / día.

iii. >5 tazas / día.

14) **ENTREVISTA:** Les realizan entrevistas, todas ellas por Jiménez-Jiménez.

15) Les preguntan sobre el consumo de los últimos 5 años, pero no miden si pueden realizarlo o no por su estado mental (No indica si está validado o no el cuestionario).

9. **ENFERMEDAD PARK:**

- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí, que se encarga de la recogida de datos y definición de Enfermedad Neurológica mediante la exploración neurológica y el diagnóstico clínico (criterios no están especificados),

MORANO ET AL. 1994

1. **TÍTULO:** RISK FACTORS FOR PD: CASE-CONTROL STUDY IN THE PROVINCE OF CACERES, SPAIN.
2. **AÑO:** 1994
3. **REVISTA:** ACTA NEUROL SCAND 1994: 89: 164-70.
4. **AUTOR:** MORANO A, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ FJ, MOLINA JA, ANTOLÍN MA.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES.
 - 4) **GÉNERO:** ambos en conjunto.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 74
EDAD MEDIA 68.2±0.97
 - a. **TIPO DE CASOS:** tomados de las primeras visitas a dos clínicas de Cáceres.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 148
 - b. **TIPO DE CONTROL:** HOSPITALARIO. Tomado de la sala de urgencias debidos a otras patologías.
Ajustado por edad y género.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:** y de té.
 - c. **ENTREVISTA:** sí, pero a ellos. No especifican el tiempo de consumo, ni si el cuestionario que le pasan están validado.
 - d. **CANTIDAD:** Mide tazas / día:
 - i. 0 tazas / día.
 - ii. 1-2 tazas / día.
 - iii. 3-5 tazas / día.
 - iv. > 5 tazas / día.
9. **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** No. Se basa en el diagnóstico clínico con criterios no especificados y examen neurológico por otros médicos.

NEFZGER ET AL. 1968

1. **TÍTULO:** A RETORSPECTIVE STUDY OF SMOKING IN PD.
2. **AÑO:** 1968
3. **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 1968; 88(2):149-58.
4. **AUTOR:** NEFZGER MD, QUADFASEL FA, KARL VC.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - a. **GÉNERO:** Ambos en conjunto, hombres y mujeres
6. **NÚMERO DE CASOS:** 198
 - a. **TIPO DE CASOS:** de todos los hospitales de veteranos de Washington.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 198, ajustado por edad.
 - a. **TIPO DE CONTROL:** el siguiente paciente (sin problemas psiquiátricos ni extrapiramidales) ingresado en el hospital después de un caso de Enfermedad de Parkinson, cuya edad estuviese dentro de los 5 años del caso que no tuviese Enfermedad de Parkinson, y que estuviese ingresado en el hospital para poder realizarle la entrevista.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - 5) **ENTREVISTA:** Realizada por trabajadores sociales del hospital. Ni el neurólogo ni el trabajador sabían lo que se buscaba, además las preguntas estaban de las últimas. (No indican si el cuestionario estaba validado)
 - a. **CANTIDAD:** dividido en:
 - i. Nunca.
 - ii. ≤ 4 tazas / día,
 - iii. ≥ 5 tazas día.
9. **ENFERMEDAD PARK:**
DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:No, eran pacientes incluidos en los hospitales de veteranos, con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson con criterios clínicos diagnósticos no especificados.

- 1) **COMENTARIOS:** Los entrevistadores afirman que ellos creen que los datos de los casos son menos fiables que los de los controles.

NICOLETTI ET AL. 2011.

1. **TÍTULO:** CIGARETTE SMOKING, COFFEE AND ALCOHOL CONSUMPTION, AND PARKINSON'S DISEASE: THE POSSIBLE ROLE OF PERSONALITY
2. **AÑO:** 2011
3. **REVISTA:** FOCUS ON PARKINSON'S DISEASE 2012; 22 (1): 4-6.
4. **AUTOR:** Nicoletti A, Mostiley G.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES,
 - a. **GÉNERO:** Conjunto de hombres y mujeres, aunque en otro artículo da el de mujeres, pero no se puede calcular el de hombres.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 492.
 - a. **TIPO DE CASOS:** casos Hospitalarios
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 459.
 - a. **TIPO DE CONTROL:** HOSPITALARIOS, de los que acompañan a los casos. ajustado por género, edad, historia familiar, lugar de residencia, y por consumo de tabaco, consumo de vino.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - a. **ENTREVISTA:** Sí
 - b. **CANTIDAD:**
 - i) **CÓMO LO MIDEN:** Café sí o no
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí.
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** Diagnostican la Enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios de Gelb's.
 - Entrevista cara a cara con neurólogo entrenado, El cuestionario de la entrevista, no especifica si está validado o no ni el tiempo de exposición del consumo.

NICOLETTI ET AL. 2011 (MUJERES)

1. **TÍTULO:** Reproductive Factors and Parkinson's Disease: a multicentre Case-Control Study
2. **AÑO:** 2011
3. **REVISTA:** Movement Disorders Vol 26 (14);2563-2566
4. **AUTOR:** Nicoletti A y colaboradores
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES,
 - a. **GÉNERO:** Conjunto de hombres y mujeres, aunque en otro artículo da el de mujeres, pero no se puede calcular el de hombres.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 200.
 - b. **TIPO DE CASOS:** casos Hospitalarios
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 299.
 - a. **TIPO DE CONTROL:** HOSPITALARIOS, de los que acompañan a los casos. ajustado por género, edad, historia familiar, lugar de residencia, y por consumo de tabaco, consumo de vino.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - c. **ENTREVISTA:** Sí
 - a. **CANTIDAD:**
 - ii) **CÓMO LO MIDEN:** Café sí o no
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí.
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** Diagnostican la Enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios de Gelb's.
 - Entrevista cara a cara con neurólogo entrenado, El cuestionario de la entrevista, no especifica si está validado o no ni el tiempo de exposición del consumo.

PAGANINI-HILL ET AL. 2001.

1. **TÍTULO:** RISK FACTORS FOR PD: THE LEISURE WORLD COHORT STUDY.
2. **AÑO:** 2001.
3. **REVISTA:** NEUROEPIDEMIOLOGY 2001; 20:118-24.
4. **AUTOR:** PAGANINI-HILL A
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
- 6) **GÉNERO:**
6. **NÚMERO DE CASOS:** 373
- 2) EDAD MEDIA: 75±6.1
- e. **TIPO DE CASOS:** COMUNITARIOS
7. **NÚMERO DE CONTROLES:**2243
- **EDAD MEDIA:** 75±6.0
- f. **TIPO DE CONTROL:** de la misma comunidad ajustado por género, edad, estado vital, año de fallecimiento.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
- a. **CORREO:** Se Les Enviaba Un Cuestionario Por Correo.
- i. **CANTIDAD:** tazas: Sí
- ii. **CÓMO LO MIDEN:** Miden el consumo de café, café descafeinado y té. El consumo lo miden en todos, como:
 - i. 0 tazas / día.
 - ii. ≤1 taza / día.,
 - iii. ≥2 tazas / día.
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** No, Se Basan En Los Certificados De Defunción, Los Diagnósticos Hospitalarios Y El Cuestionario De Seguimiento De 1992.
- **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** Los casos identificados mediante el examen de diagnóstico de alta hospitalaria de miembros de la cohorte de

Enfermedad de Parkinson , la revisión de los certificados de defunción y el informe de diagnóstico médico.

- **EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN**

Cuestionario de la encuesta Salud, que no disponemos de datos para conocer si está validado o no, ni el tiempo de exposición evaluado.

PEREIRA ET AL. 2010

1. **TÍTULO:** Risk FACTORS FOR PARKINSON DISEASE: AN EPIDEMIOLOGIC STUDY.
2. **AÑO:** 2010
3. **REVISTA:** ACTA MEDICA PORTUGUESA 2010; 23(1):15-24.
4. **AUTOR:** PEREIRA D, GARRETT C.
5. **TIPO DE ESTUDIO:**
 - d. **GÉNERO:** AMBOS en conjunto.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 88 Casos.
 - e. **TIPO DE CASOS:** Hospitalarios de Neurología del hospital de San Joao.
7. **NÚMERO DE CONTROLES: 176**
 - f. **TIPO DE CONTROLES:** HOSPITALARIOS. Hospitalarios sin enfermedad neurológica ni vascular (2 controles por cada caso).
 - g. Se recogieron todos los que entraron entre diciembre 2005 y octubre 2007. Se ajustaron por edad (+5 años), género y área de residencia, urbana, rural, y profesión.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - 3) Mediante un **autocuestionario**, en aquellos que podían realizarlo. Desconocemos si está validado.
 - h. **CANTIDAD:** Consumo, inicio, duración y frecuencia
9. **ENFERMEDAD PARK DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí
 - i. **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** Se hicieron en base a los criterios del banco de cerebros de la sociedad UK .

POPAT ET AL. 2011

1. **TÍTULO:** COFFEE, ADORA2A, AND CYP1A2: THE CAFFEINE CONNECTION IN PARKINSON'S DISEASE
2. **AÑO:** 2011
3. **REVISTA:** EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY 2011; 18: 756–65.
4. **AUTOR:** POPAT R. A. VAN DEN EEDEN S. K.C. TANNER M, KAMEL F, UMBACH D.M, MARDER K., MAYEUX R, RITZ R, ROSS G.W, PETROVITCH H, TOPOL B, MCGUIRE V, COSTELLO S, MANTHRIPRAGADA A.D., SOUTHWICK A , MYERS R.M, NELSON L.M.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES tomados del estudio PEGASUS de USA de Parkinson:
 - j. **Incluye:**
 - i. **FAME:** farming and movement Evaluation
 - ii. **HAAS:** Honolulu Asia Aging Study
 - iii. **PEAK:** Parkinson Epidemiology at Keiser
 - iv. **PEG:** Parkinson's disease Epidemiology and genetics
 - v. **COLUMBIA:** no está incluido en este estudio
 - k. **GÉNERO:** ambos juntos
6. **NÚMERO DE CASOS:** 925 casos. ajustados por edad y género
 - l. **TIPO DE CASOS:** El Parkinson's Epidemiology and Geneetic Association Studies in the United States (PEGASUS), que incluye 5 casos-contróles. Pero uno de ellos, el de California no incluía información acerca del consumo de cafeína, por lo que al final quedó en 925 casos y 1249 controles
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 1249
 - m. **TIPO DE CONTROLES:** POBLACIONALES, ajustados por edad ,género, lugar de estudio y raza.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - n. **ENTREVISTA:** estructurada o en persona o por teléfono, no disponemos de datos si el cuestionario estaba validado o no, ni el tiempo de exposición.

- o. **CANTIDAD**: preguntaban sobre consumo sí, no y sobre consumo de tazas de 6 Oz
diariamente.

9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**

- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** NO

POWERS ET AL. 2008

1. **TÍTULO:** COMBINED EFFECTS OF SMOKING, COFFEE, AND NSAIDSON PARKINSON'S DISEASE RISK.
2. **AÑO:** 2008
3. **REVISTA:** MOVEMENTS DISORDERS 2008; 23,(1): 88-95.
4. **AUTOR:** Powers KM, Kay DM, Factor SA, Zabetian CP , Higgins DS, Samii A, Nutt JG, Griffith A, Leis B, Roberts JW, Martinez ED, Montimurro JS, Checkoway H, Payami H.
5. **TIPO DE ESTUDIO:**
 - p. **GÉNERO:** conjunto de hombres y mujeres
6. **NÚMERO DE CASOS:** 1186 casos de PD
 - q. **TIPO DE CASOS:** Hospitalarios USA

Edad media 69.6 (30–97) años

Edad media de debut 59.0 (25–93) años
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 928 controles
 - r. **TIPO DE CONTROLES:** POBLACIONALES. Los controles de espos@s de casos, voluntarios sanos de la comunidad, familiares de los casos. Tabaco, antiinflamatorios, edad, raza, y estado (y género para hombres y mujeres combinado).

Edad media 67.7 (25–94)
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - s. **ENTREVISTA:** se les paso encuesta, autocuestionario (desconocemos si está o no validado), que mide el consumo de toda la vida.
 - t. **CANTIDAD:** consumo de café frente a los que no toman
9. **ENFERMEDAD PARK:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:**
 - a) Examen neurológico
 - b) Criterios banco de cerebros Reino Unido

PREUX ET AL. 2000

1. **TÍTULO:** PARKINSON DISEASE AND ENVIRONMENTAL FACTORS.
2. **AÑO:** 2000
3. **REVISTA:** NEUROEPIDEMIOLOGY 2000; 19:333-7.
4. **AUTOR:** PREUX PM, CONDET A, ANGLADE C, DRUET-CABANAC M, DEBROCK C, MACHARIA W, COURATIER P, BOUTROS-TONI F, DUMAS M.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - u. **GÉNERO:** CONJUNTO AMBOS, HOMBRES Y MUJERES.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 140
 - v. **TIPO DE CASOS:** Casos Del Hospital De Limoges
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 280
 - w. **TIPO DE CONTROL:** También Del Hospital Pero No De Neurología: Ojos, Endocrino, Otr, Reuma. 2 Por Cada Caso Ajustado Por Género Y Edad (± 5).
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - **ENTREVISTA:** Sí, Todos Por El Mismo Neurólogo, Cuestionario Standard (entrevista personal física) desconocemos si está o no validado evaluando exposición durante toda la vida.
 - 7) **CÓMO LO MIDEN:** café sí o no
 - 8) También miden el consumo de té.
9. **ENFERMEDAD PARK:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí.
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:**
 - a) La exploración neurológica.
 - b) Criterios banco cerebro Reino Unido

RAGONESE ET AL. 2003

1. **TÍTULO:** A CASE-CONTROL STUDY ON CIGARETTE, ALCOHOL, AND COFFEE CONSUMPTION PRECEDING PARKINSON'S DISEASE.
2. **AÑO:** 2003
3. **REVISTA:** NEUROEPIDEMIOLOGY 2003; 22:297-304.
4. **AUTOR:** RAGONESE P, SALEMI G, MORGANTE L, ARIDON P, BUFA D, SCOPPA F, SAVETTIERI G.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - **GÉNERO:** AMBOS en conjunto y por separado
6. **NÚMERO DE CASOS:**150
 - o. **TIPO DE CASOS:** los tomaron de los hospitales de la región de Palermo, y Messina en Sicilia. A los que se les pasaba el 3MS y se incluían en el estudio los que pasaban de 24.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 150
 - p. **TIPO DE CONTROL:** POBLACIONAL. Residentes en la región, que estén libres de enfermedad o temblor u otra patología similar. Ajustados por edad más/menos 2 años y género, educación, tabaco y alcohol.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - **CUESTIONARIO:** en el que median el consumo medio de café en el último mes. Desconocemos si está validado.
 - q. **CANTIDAD:** por años de consumo:
 - i. .1-40 años de consumo. Menor riesgo.
 - ii. > 40 años de consumo.
 - **TAZAS:** sí. Están tanto por día como por año.
 - a) **Tazas / día:**
 - i) 0 tazas al día.
 - ii) 1-3 tazas al día. Menor riesgo
 - iii) +4 tazas día. No estadísticamente significativo
 - b) **Tazas / año:**

- i) 0 tazas año.
- ii) 1-38 tazas año.
- iii) 39-80 tazas año. Menor riesgo
- iv) 81-288 tazas año.

c) Por año de debut:

- i) 31-55 años. Menor riesgo
- ii) 56-63 años.
- iii) 64-81 años.

- Estratificado por año de debut. Y por g{enero

9. ENFERMEDAD PARK:

- **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí.
- **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:**

La exploración neurológica y al menos 2 : bradicinesia, temblor de reposo , rigidez, inestabilidad postural, inicio unilateral o asimetría, respuesta a la levodopa, curso progresivo.

SIPETIC ET AL. 2012

1. **TÍTULO:** CIGARETTE SMOKING, COFFEE INTAKE AND ALCOHOL CONSUMPTION PRECEDING PARKINSON'S DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY
2. **AÑO:** 2012
3. **REVISTA:** ACTA NEUROPSYCHIATRICA 2012; 24(2) :109-14
4. **AUTOR:** SIPETIC SB, VLAJINAC HD, MAKSIMOVIC JM, MARINKOVIC JM, DZOLJIC ED, RATKOV IS, KOSTIC VS
5. **TIPO DE ESTUDIO:**
 - a. **GÉNERO:** CASOS Y CONTROLES
6. **NÚMERO DE CASOS:** 110
 - a. **TIPO DE CASOS:** nuevos casos diagnosticados en un hospital de Belgrado con 2 criterios: temblor, acinesia, rigidez.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 220
 - a. **TIPO DE CONTROLES:** HOSPITALARIOS. /220 controles hospitalarios en Belgrado de 2001-2005. . 2 Controles por cada caso con otras enfermedades y ajustados por edad y año
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - a. **ENTREVISTA:** por 2 médicos, aunque desconocemos si está validado.
 - b. **CANTIDAD:**
 - a. **TAZAS:**
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - 9) **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** SÍ.
- 10) **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** se basó en la presencia de al menos dos signos cardinales (temblor, acinesia, rigidez) más respuesta inequívoca a la L-dopa.

TABATABAEI ET AL. 2013

1. **TÍTULO:** NON-GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF PARKINSON'S DISEASE IN IRANIAN PATIENTS.
2. **AÑO:** 2013.
3. **REVISTA:** FUNCTIONAL NEUROLOGY 2013; 28 (2): 107-13.
4. **AUTOR:** TABATABAEI NH, BABAKHANI B, TABATABAEI AH, VAHABI Z, SOLTANZADEH A.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - x. **GÉNERO:** AMBOES EN CONJUNTO.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 75
 - y. **TIPO DE CASOS:** Casos de enfermedad de Parkinson de un hospital de Teherán y 75 controles hospitalarios.
 - z. Edad media 67.8 ± 2.64
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 75
 - aa. **TIPO DE CONTROLES:** Del mismo Hospital de Teherán pero de otro Departamento diferente al de neurología.
 - bb. Edad Media: 68.6 ± 1.13
 - cc. Realiza un multivariante con café, té, trabajo vespertino, estrés, horas de sueño.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:** y de otras sustancias, como té.
 - dd. **ENTREVISTA:** Si
 - ee. **CANTIDAD:** calculan por tazas. Evalúan la aparición de toda la vida.
9. **ENFERMEDAD PARK:** SÍ.
 - ff. **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON**

La presencia de al menos 2 de los siguientes signos: rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad postural, o la presencia de algunos de estos signos junto al uso de medicación antiparkinsoniana.

VAN DE MARCK ET AL. 2014

1. **TÍTULO:** A CASE-CONTROL STUDY OF THE PROTECTIVE EFFECT OF ALCOHOL, COFFEE, AND CIGARETTE CONSUMPTION ON PARKINSON DISEASE RISK: TIME-SINCE-CESSATION MODIFIES THE EFFECT OF TOBACCO SMOKING.
2. **AÑO:** 2014
3. **REVISTA:** PLOS ONE 2014;9(4);1-8.
4. **AUTOR:** VAN DE MARCK M, NIJSSEN PC, VLAANDEREN J, HUSS A, MULLENNERS WM, SAS AM, VAN LAAR T, KROMHOUT H, VERMEULEN R.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** CASOS Y CONTROLES
 - a. **GÉNERO:** AMBOS EN CONJUNTO
6. **NÚMERO DE CASOS:** 444
 - b. **TIPO DE CASOS:** Hospitalarios al igual que los controles de 5 hospitales en Holanda.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 876
 - c. **TIPO DE CONTROLES:** Hospitalarios de 5 hospitales de Holanda.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - d. **ENTREVISTA:** entrevista telefónica por 2-3 entrevistadores, después de realizar encuesta por correo: consumo medio por año. Desconocemos si está o no validada la encuesta.
 - e. **CANTIDAD:** tazas por semana, los que no tomaban frente a los que sí
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH; sí:**
 - f. **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON:** de todos los pacientes codificados como Enfermedad de Parkinson o bien como otros trastornos extrapiramidales.

WIRDEFELDT ET AL. 2005

1. **TÍTULO:** RISK AND PROTECTIVE FACTORS FOR PARKINSON'S DISEASE: A STUDY IN SWEDISH TWINS
2. **AÑO:** 2005
3. **REVISTA:** ANNALS OF NEUROLOGY 2005; 57:27–33
4. **AUTOR:** WIRDEFELDT K, GATZ M, PAWITAN Y, PEDERSEN NL.
5. **TIPO DE ESTUDIO:**
 - a. **GÉNERO:** HOMBRES Y MUJERES, CONJUNTO Y POR SEPARADO
6. **NÚMERO DE CASOS:** CASOS Y CONTROLES. anidado dentro de una cohorte de gemelos suecos.
 - a. **TIPO DE CASOS:** Se eligieron de los registros de mortalidad 476 casos. La mayoría de los casos se diagnosticaron entre 1886 y 1926, siendo sólo 36 casos posteriores. Cada caso tenía dos controles, por un lado los gemelos y por otro los que no tenían relación. Por cada caso se eligieron cinco controles y los casos eran controles hasta que debutaban y que vivieron al menos hasta los 66 años para poder desarrollar la enfermedad.
7. **NÚMERO DE CONTROLES:** 2380 GEMELOS
 - a. **TIPOS DE CONTROLES:** y 2380 controles, de la base de gemelos. Ajustado por tabaco, alcohol y educación
8. **CONSUMO DE CAFÉ:** y también de té
 - a. **CORREO:** sí
 - a. **CANTIDAD:** TAZAS sí
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - a. **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** NO

RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON

Sueco Registro de descarga de hospitalización y la causa del registro de defunciones Idiopática PD (criterios de la CIE) y Cuestionario (desconocemos si está o no validado)de enviar a los gemelos en 1967 o en 1973.

ASCHERIO ET AL. 2001

11) TÍTULO: PROSPECTIVE STUDY OF CAFFEINE CONSUMPTION AND RISK OF PD IN MEN AND WOMEN.

12) AÑO: 2001.

13) REVISTA: ANNALS OF NEUROLOGY 2001;50:56-63

14) AUTOR: ASCHERIO A, ZHANG S.M, HERNÁN M.A...

15) TIPO DE ESTUDIO: COHORTES.

3) GÉNERO: AMBOS EN CONJUNTO Y POR SEPARADO HOMBRES Y MUJERES.

16) NÚMERO DE CASOS: 284 CASOS

17) TIPO DE CASOS: Médicos HPFS (entre 40 y 75 años) y Enfermeras del NHS (entre 30-55 años) .

18) CONSUMO DE CAFÉ: también de té y de bebidas con cafeína.

4) CORREO: se les mandaba un cuestionario (SFFQ)(VALIDADO) de correo cada 2 años, EVALUANDO LA EXPOSICIÓN DEL AÑO ANTERIOR y en aquellos que decían que lo tenían, se les preguntaba a su médico o se les pedía una copia, y con ella se le pasaba a un neurólogo que la certificaba como confirmada, probable o sospechosa. se excluyeron los que fueron diagnosticados antes del inicio del estudio, los que tenían una ingesta calórica extrema o los que no rellenaron los cuestionarios de manera adecuada.

a) CANTIDAD:

• **TAZAS:** tazas día:

a) 0 Tazas / día.

b) <1 taza / día.

c) 1-3 tazas / día.

d) 4-5 tazas / día.

e) \geq 6 tazas / día.

• **CÓMO LO MIDEN:** miden el consumo de los últimos doce meses.

19) ENFERMEDAD PARK/ALZH:

DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO: SÍ. La confirmación del diagnóstico con el neurólogo tratamiento o mediante la revisión de los registros médicos

Al menos 2 : temblor, rigidez , bradicinesia , la respuesta a la levodopa

COMENTARIOS: además lo ajusta por tabaco, género, edad, alcohol, bmi, actividad física:
multivariante.

ASCHERIO ET AL. 2004

4) **TÍTULO:** COFFEE CONSUMPTION, GENDER, AND PARKINSON'S DISEASE MORTALITY IN THE CANCER PREVENTION STUDY II COHORT: THE MODIFYING EFFECTS OF ESTROGEN.

5) **AÑO:** 2004

6) **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2004; 160:977-84.

7) **AUTOR:** ASCHERIO A, WEISSKOPF MG, O'REILLY EJ, MCCULLOUGH ML, CALLE EE, RODRIGUEZ C, THUN MJ.

8) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES.

a) **GÉNERO:** AMBOS EN CONJUNTO Y HOMBRES Y MUJERES POR SEPARADO.

9) **NÚMERO DE CASOS:** 1249 personas con 539.222 personas año de seguimiento desde 1982-1998.

a) **TIPO DE CASOS:** voluntarios de 50 estados de Columbia y Puerto Rico en USA.

De ahí cogen los pacientes voluntarios del estudio de cáncer y los casos se diagnosticaban de aquellos que Enfermedad de Parkinson era la causa necesaria o contribuyente para producir la muerte

10) **CONSUMO DE CAFÉ:** café, té y sodas.

a) **ENTREVISTA:** No, cuestionario estructurado, desconocemos si está o no validado.

b) **CANTIDAD:** tazas:

i) 0 tazas.

ii) 3-6 tazas a la semana.

iii) 1 taza al día. 2-3 4-5 >6

11) **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**

• **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** No.

• **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON**

Del Índice Nacional de Defunciones, desde dónde extraían los casos en los que la Enfermedad de Parkinson (CIE 9) era la causa subyacente o contribuyente de la muerte.

Datos ajustados por edad, tabaco y alcohol.

FINK ET AL. 2001

20) TÍTULO: CAFFEINE INTAKE AND THE RISK OF INCIDENT P'SD DISEASE CASE: THE FRAMINGHAN STUDY.

21) AÑO: 2001

22) REVISTA: MOVEMENTS DISORDERS 2001;16(5): 984.

23) AUTOR:FINK JS, BAINS LA., BEISER A, SESHANDRI S, WOLF PA.

24) TIPO DE ESTUDIO: COHORTE POBLACIONAL

12) GÉNERO: TOTAL: 6048; 2382 hombres y 3246 mujeres.

13) SEGUIMIENTO: Durante 10 años.

25) NÚMERO DE CASOS: 58 sujetos

a) **TIPO DE CASOS:** en aquellos que se participaron en el estudio de Framingham original y pasaron el 12º, 17º y 22º examen bienal libres de PD, ACV o demencia.

26) CONSUMO DE CAFÉ: Miden consumo de tazas de café y té.

5) ENTREVISTA: Se les realizó un cuestionario estructurado (desconocemos si está validado).

a) **CANTIDAD:** Lo analizan mediante un estudio de regresión multivariante de Cox, ajustándolo por edad, sexo y consumo de tabaco.

• **TAZAS:** lo dividen en consumo, de:

a) 0 tazas/día.

b) 3 tazas/día.

c) >3 tazas.

27) ENFERMEDAD PARK:

DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO: NO

RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON

Consideran que tiene Enfermedad de Parkinson, los que desarrollan temblor, rigidez, bradicinesia y ausencia de otra causa posible en los exámenes físicos.

HU ET AL. 2007

- 1) **TÍTULO:** COFFEE AND TEA CONSUMPTION AND THE RISK OF PARKINSON'S DISEASE.
- 2) **AÑO:** 2007
- 3) **REVISTA:** MOVEMENT DISORDERS 2007; 22 (15): 2242-8.
- 4) **AUTOR:** HU G, BIDEL S, JOUSILAHTI P, ANTIKAINEN R, TUOMILEHTO J,
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES
 - a. **GÉNERO:** Ambos y por separado
- 6) **NÚMERO DE CASOS:** 200 casos /377348 personas año de seguimiento.
 - a. **TIPO DE CASOS:** en Finlandia: de 4 cortes de 1982,1987,1992,1997
 - b. Media de seguimiento de 12.9 años.
 - c. Sujetos entre 25-64 años.
- 7) **CONSUMO DE CAFÉ:** café y té.

ENTREVISTA: autocuestionario (desconocemos si estaba validado) que tenían que rellenar ellos en casa.

CANTIDAD: TAZAS:

 - 0 tazas/día.
 - 1-4 tazas/día.
 - > 4 tazas día.
- 8) **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí.
 - **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON**

Registro del Instituto Social Nacional de Seguros.

La historia clínica, el examen clínico: temblor, bradicinesias y otros métodos de diagnóstico pertinentes

Ajustados por edad, año del estudio, IMC, PAS, Colesterol, educación, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, te e historia de diabetes.

LIU ET AL, 2012

1. **TÍTULO:** CAFFEINE INTAKE, SMOKING, AND RISK OF PARKINSON DISEASE IN MEN AND WOMEN.
2. **AÑO:** 2012.
3. **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2012; 175 (11):1200-7.
4. **AUTOR:** LIU R , GUO X, PARK Y, HUANG X, SINHA R, FREEDMAN ND, OLLENBECK AR, BLAIR A, CHEN H.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES.
 - a) GÉNERO: AMBOS.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 1100.
7. **TIPO DE CASOS:** encuesta desde 1995-1996, en 6 estados de Usa y 2 áreas metroplitanas. Los que no contestaron se intentó en 4 ocasiones más por correo. Recoge datos desde 1995-1996 y ve resultados en 2000-2006.
8. **CONSUMO DE CAFÉ:** Sí y además calculan la cantidad posible de cafeína incluida en las comidas.
 - a) **ENTREVISTA:** Autocuestionario (validado) que después era confirmado por neurólogo.
 - b) **CANTIDAD:** al menos durante un año.
- 14) **TAZAS:**
 - a) Ninguna
 - b) <1
 - c) 1
 - d) 1-3
 - e) ≥ 3
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:** al final se diagnosticaron 2432 casos, de los cuales se quitaron 1094, por haberse dado antes del 2000, además se quitaron 209 casos porque se autodiagnosticaron y no se confirmaron.

a) Al final quedaron 303880 participantes y 1100 casos de PD, de los que se confirmaron se constató el consumo de cafeína por lo menos desde 4 años antes.

i) **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO: SÍ**

- **COMENTARIOS:** Ajustado por edad, raza, actividad física, género y estado de fumador.

PALACIOS ET AL, 2012

1. **TÍTULO:** CAFFEINE AND RISK OF PARKINSON DISEASE IN A LARGE COHORT OF MEN AND WOMEN.
2. **AÑO:** 2012.
3. **REVISTA:**MOVEMENT DISORDERS 2012; 27 (10):1276-82.
4. **AUTOR:** PALACIOS N, GAO X, MCCULLOUGH ML, SCHWARZSCHILD MA, SHAH R, GAPSTUR S, ASCHERIO A.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES: CPS II NUTRITION COHORT.
 - a) **GÉNERO:** AMBOS CONJUNTOS Y POR SEPARADO.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 317 casos.
7. **TIPO DE CASOS:** edad media 71 años H y 69 mu
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - a) **CORREO:** cuestionario (no validado) enviado por correo en 1992 y 1997 cada 2 años. Desde 2001 se les pregunta si hay algún nuevo caso de PD.
 - b) **CANTIDAD:** En el cuestionario de referencia 1999, los participantes respondieron a las preguntas con respecto a su consumo de café, café descafeinado, chocolate, refrescos de cola con cafeína y el té. El cuestionario preguntó sobre el consumo de una porción estándar de una taza (café, té) o un vaso, botella o lata (cola) de bebida en las siguientes categorías: **nunca, menos de una vez por mes, 1-2 por mes, 1 por semana, 2-4 por semana, 5-6 por semana , 1 por día ,2-3 por día, 4 o más por día.**
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**

Los que informaban de Enfermedad de Párkinson, accedían a confirmarse por neurólogo. Que tuvieran al menos dos de los cuatro puntos cardinales de PD (con uno de los cuatro siendo. temblor de reposo. bradicinesia), un curso progresivo, falta de respuesta a la L-dopa o otras características que sugieren un diagnóstico alternativo.

ROSS ET AL. 2000

1. **TÍTULO:** ASSOCIATION OF COFFEE AND CAFFEINE INTAKE WITH THE RISK OF PD.
2. **AÑO:** 2000
3. **REVISTA:** JAMA 2000;283 (20):2674-9.
4. **AUTOR:** ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVICH H.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES
- 28) **GÉNERO:** HOMBRES.
6. **NÚMERO DE CASOS:** 102. (8006 pacientes en seguimiento)
 - a) **TIPO DE CASOS:** Dentro del estudio de corazón de honolulu en usa. 30 años de seguimiento.
Entre 45 y 64 años.
7. **CONSUMO DE CAFÉ:** Cuestionario de sobre el consumo en 24 horas de la última semana.
(Desconocemos si está validado).
 - a) **CANTIDAD:** Mide las tazas de café al día.
8. **ENFERMEDAD PARK**
 - a) **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** Sí, por consenso entre 2 neurólogos.
 - b) **RECOGIDA DE DATOS Y DEFINICION DE PARKINSON**
 - i) Una vez rellenado el autocuestionario, se remitía para estudio a los neurólogos.
 - ii) Diagnóstico por neurólogo:
 - (1) criterios diagnósticos para Enfermedad de Parkinson
 - (a) parkinsonismo.
 - (b) trastorno progresivo.
 - (c) cualquiera de los dos : marcada respuesta a la levodopa ,
 - (d) la asimetría en el inicio ,
 - (e) o ausencia temblor aparición inicial de otra causa posible.

SAAKSJARVI ET AL 2008

1. **TÍTULO:** PROSPECTIVE STUDY OF COFFEE CONSUMPTION AND RISK OF PARKINSON DISEASE.
2. **AÑO:** 2008
3. **REVISTA:** EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION 2008 (62), 908-15.
4. **AUTOR:** SAAKSJARVI K, KNEKT P, RISSANEN H, LAAKSONEN MA, REUNANEN A , MA"NNISTO S.
5. **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES
 - a) **GÉNERO:** AMBOS EN CONJUNTO
6. **NÚMERO DE CASOS:** 101 casos a lo largo de 22 años de seguimiento. Edad media de 50-79 años
7. **TIPO DE CASOS:**
8. **CONSUMO DE CAFÉ:**
 - a) **ENTREVISTA:** autocuestionario (validado) por correo.
 - b) **CANTIDAD:** tazas /día
 9. 0 tazas / día.
 10. 1-3 tazas / día.
 11. 4-9 tazas / día.
 12. > 10 tazas / día.

Ajustado por Edad, Género, Estado, Educación, Densidad de la comunidad, Consumo de alcohol, Actividad física, Tabaco, IMC, HTA, Colesterol sérico.
9. **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**
 - **DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO:** sí.

En este estudio, los casos de enfermedad de Parkinson (CIE-10 código G20) fueron determinados mediante el registro nacional de la Institución del Seguro Social de los pacientes que reciben medicación con reembolso. En Finlandia, los costos de medicamentos son reembolsados para ciertas enfermedades crónicas, como la enfermedad de Parkinson, cuando el derecho a la asignación se demuestra con un certificado médico integral. Con el fin de obtener este subsidio, los pacientes con

enfermedad de Parkinson deben solicitarla y adjuntar un certificado de un neurólogo que describa los criterios diagnósticos clínicos. Este certificado tiene que incluir una la historia de los síntomas y los hallazgos clínicos (que indican la presencia de temblor en reposo, bradicinesia y / o rigidez muscular, junto con otros hallazgos). Cuando la solicitud llega a la Seguridad Social, el certificado es inspeccionado por otro neurólogo, y si el neurólogo está de acuerdo con el diagnóstico, se concede subsidio.

TAN ET AL. 2008

- 1) **TÍTULO:** DIFFERENTIAL EFFECTS OF BLACK VERSUS GREEN TEA ON RISK OF PD IN SINGAPORE CHINESE HEALTH STUDY
- 2) **AÑO:** 2008.
- 3) **REVISTA:** AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY 2008; 167:553-60.
- 4) **AUTOR:** TAN L.C. Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, Tan EK, Yu MC
- 5) **TIPO DE ESTUDIO:** COHORTES
 - a) **GÉNERO:** AMBOS, SIN SEPARAR
- 6) **NÚMERO DE CASOS:** 157 CASOS
- 7) **TIPO DE CASOS:** POBLACIONALES
- 8) **CONSUMO DE CAFÉ:** También incluye cafeína y té verde y sodas.
 - 15) **OTROS:** ENTREVISTA en casa, el entrevistador les decía cómo tenía que rellenar el cuestionario, que está validado.
- 16) **CANTIDAD:**
 - a) <1 taza al día.
 - b) 1 taza al día.
 - c) ≥ 2 tazas al día
 - d) Se desconoce el tiempo de evaluación de la exposición.
- 9) **ENFERMEDAD PARK/ALZH:**

DIAGNOSTICADO POR NEURÓLOGO: SÍ, le pasan SFFQ por entrevistador. Los criterios diagnósticos fueron los del consejo asesor de los EE.UU. Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares.

Ajustado por edad de reclutamiento, año de la entrevista, género, dialecto, nivel de estudios y tabaco.

Seguimiento de entrevistas , bases de datos de alta hospitalaria a nivel nacional y dos registros PD específicos de cada hospital . El 88 % de los casos fueron evaluados por un trastorno del movimiento especialista / neurólogo.

ANEXO II

PARKINSON Y CAFÉ

1: METANÁLISIS TOTAL:

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R.ESTIMADO	IC 95%
Ascherio todos	2001	C 284(faltan 4) / 1799744	0,731	0,605 - 0,882
Ascherio A	2004	C (1249/539.222)	0.725	0.661-0.795
Benedetti MD	2000	C y C(178/175)	0.34	0.13-0.87
Checkoway	2002	C Y C(210/347)	1,028	0,774 – 1,364
Fall PA	1999	C y C(112/242)	0.50	0.265-0.946
Fascheris M	2008	C Y C (604/604)	1.13	0.81-1.57
Fink J	2001	C 58 casos de 6048 sujetos(2383hom,3246muj)	0.89	0.49-1.63
Greene N	2014	C y C (684/716)	0.567	0.353-0.910
Haack DG	1981	C y C (223/456)	0.63	0.29-1.36
Hu g	2007	C(200/29335)	0.47	0.28-0.80
Jiménez- Jiménez FJ	1992	C y C(128/256)	0.82	0.5-1.35
Liu R	2012	C (1100/303880)	0,891	0,793 - 1,002
Morano A	1994	C y C(74/148)	0.18	0.06-0.54
Nefzger MD	1968	C y C (198/198)	0.74	0.58-0.93
Nicoletti A	2011	C Y C (200/299)	0.54	0.34-0.84
Nicoletti A	2011	C Y C (492/459)	0.61	0.43-0.87

Palacios N	2012	C(317/112122)	0.683	0.59-0.79
Paganini-Hill A	2001	C y C(373/2243)	0.85	0.70-1.03
Pereira D	2010	C Y C (88/176)	0.55	0.31-0.66
Popat A	2011	C Y C(925/1249)	0.72	0.58-0.88
Powers KM	2008	C Y C (1186/928)	0.81	0.62-1.06
Preux PM	2000	C y C(140/280)	0.7	0.40-1.2
Ragonese	2003	C Y C (150/150)	0.19	(0.08-0.45)
Ross GW	2000	C (8006 estudiados y desarrollan 102)	0.45	0.30-0.71
Saaksjarvi	2008	C (101/6710)	0,623	0,374 - 1,035
Sipetic SB	2012	C Y C (110/220)	0.40	0.21-0.75
Tabatabaei NH	2013	C Y C (75/75)	0.11	0.02-0.49
Tan LC	2008	C(157/63257)	0,875	0,667 – 1,147
Van de Mark M	2014	C Y C (444/876)	0.61	0.32-1.18
Wirdefeldt K	2005	C Y C (476-2380)	1.134	0.832-1.545

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.752	0.717- 0.788	
Aleatorio	0.708	0.643- 0.775	
Test Heterogeneidad		78.197	0.000
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.032	

2. METANÁLISIS COHORTES:

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Ascherio todos	2001	C	0,731	0,605 - 0,882
Ascherio A	2004	C	0.725	0.661-0.795
Fink J	2001	C	0.89	0.49-1.63
Hu g	2007	C	0.47	0.28-0.80
Liu R	2012	C	0,891	0,793 - 1,002
Palacios N	2012	C	0.683	0.59-0.79
Ross GW	2000	C	0.45	0.30-0.71
Saaksjarvi	2008	C	0,623	0,374 - 1,035
Tan LC	2008	C	0,875	0,667 – 1,147

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.752	0.710-0.797	
Aleatorio	0.728	0.647-0.820	
Test Heterogeneidad		20.969	0.007
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.015	

3. METANÁLISIS CASOS Y CONTROLES:

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Benedetti MD	2000	C y C	0.34	0.13-0.87
Checkoway	2002	C Y C	1,028	0,774 – 1,364
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946
Fascheris M	2008	C Y C	1.13	0.81-1.57
Greene N	2014	C Y C	0.567	0.353-0.910
Haack DG	1981	C y C	0.63	0.29-1.36
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54
Nefzger MD	1968	C y C	0.74	0.58-0.93
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87
Paganini-Hill A	2001	C y C	0.85	0.70-1.03
Pereira D	2010	C Y C	0.55	0.31-0.66
Popat A	2011	C Y C	0.72	0.58-0.88
Powers KM	2008	C Y C	0.81	0.62-1.06
Preux PM	2000	C y C	0.7	0.40-1.2
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)
Sipetic SB	2012	C Y C	2.49	1.32-4.71
Tabatabaei NH	2013	C Y C	0.11	0.02-0.49
Van de Mark M	2014	C Y C	0.61	0.32-1.18
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545

RR	LI-LS	p
----	-------	---

Fijo	0.753	0.695-0.815	
Aleatorio	0.674	0.579-0.784	
Test Heterogeneidad		57.227	0.000
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.067	

4. METANÁLISIS DE CONTROLES HOSPITALARIOS

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Checkoway	2002	C y C	1,028	0,774 – 1,364
Jiménez- Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54
Nefzger MD	1968	C y C	0.74	0.58-0.93
Pereira D	2010	C y C	0.55	0.31-0.66
Preux PM	2000	C y C	0.7	0.40-1.2
Sipetic SB	2012	C y C	2.49	1.32-4.71
Tabatabaei NH	2013	C y C	0.11	0.02-0.49
Van de Mark M	2014	C y C	0.61	0.32-1.18

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.716	0.623- 0.822	
Aleatorio	0.620	0.471-0.815	
Test Heterogeneidad		23.244	0.003
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.097	

5. METANÁLISIS DE CONTROLES POBLACIONALES

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Benedetti MD	2000	C y C	0.34	0.13-0.87
Fall PA* Cohorte de base de ca colon	1999	C y C	0.50	0.265-0.948
Fascheris M	2008	C Y C	1.13	0.81-1.57
Greene N	2014	C Y C	0.567	0.353-0.910
Haack DG	1981	C y C	0.63	0.29-1.36
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87
Paganini-Hill A	2001	C y C	0.85	0.70-1.03
Popat A	2011	C Y C	0.72	0.58-0.88
Powers KM	2008	C Y C	0.81	0.62-1.06
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.771	0.700-0.850	
Aleatorio	0.700	0.579-0.848	
Test Heterogeneidad		33.246	0.000
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.064	

6. METANÁLISIS HOMBRES

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R.ESTIMADO	IC 95%
Ascherio(HPFS)	2001	C	0,656	0,498 - 0,865
Ascherio A	2004	C	0.698	0.626-0.779
Benedetti MD	2000	C y C	0.06	0.01-0.47
Fascheris M	2008	C Y C	1.18	0.82-1.86
Hu g	2007	C	0.48	0.23-0.99
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.68	0.36-1.27
Palacios N	2012	C	0.636	0.537-0.757
Ragonese	2003	C Y C	0.13	(0.01-1.07)
Ross GW	2000	C	0.45	0.30-0.71
Wirdefeldt K	2005	C Y C (476-2380)	0.945	0.611-1.46

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.682	0.629- 0.740	
Aleatorio	0.673	0.561-0.807	
Test Heterogeneidad		22.455	0.008
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.036	

8. METANÁLISIS MUJERES:

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Ascherio (NHS)	2001	C	0,803	0,620 - 1,040
Ascherio A	2004	C	0.794	0.67-0.842
Benedetti MD	2000	C y C	1.00	0.35-2.85
Fascheris M	2008	C Y C	1.00	0.57-1.74
Greene N	2014	C Y C	0.567	0.353-0.910
Hu g	2007	C	0.44	0.20-0.98
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.73	0.38-1.37
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84
Palacios N	2012	C	0.721	0.623-0.821
Ragonese	2003	C Y C	0.17	0.04-0.55
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.327	0.858-2.051

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.795	0.736-0.858	
Aleatorio	0.774	0.669-0.896	
Test Heterogeneidad		18.446	0.045
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.020	

9. METANÁLISIS POR PAÍSES

9.1: USA

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R.ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Ascherio todos	2001	C	0,731	0,605 - 0,882	USA
Ascherio A	2004	C	0.725	0.661-0.795	USA P.RICO
Benedetti MD	2000	C y C	0.34	0.13-0.87	USA
Checkoway	2002	C Y C	1.028	0.774-1.364	USA
Fascheris M	2008	C Y C	1.13	0.81-1.57	USA
Fink J	2001	C	0.89	0.49-1.63	USA
Haack DG	1981	C y C	0.63	0.29-1.36	USA
Liu R	2012	C	0,891	0,793 - 1,002	USA
Nefzger MD	1968	C y C	0.74	0.58-0.93	USA
Palacios N	2012	C	0.683	0.59-0.79	USA
Paganini-Hill A	2001	C y C	0.85	0.70-1.03	USA
Popat A	2011	C Y C	0.72	0.58-0.88	USA
Powers KM	2008	C Y C	0.81	0.62-1.06	USA
Ross GW	2000	C	0.45	0.30-0.71	USA

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.771	0.733-0.812	
Aleatorio	0.776	0.706-0.852	

Test Heterogeneidad	30.575	0.004
estimación basada momento de varianza entre los estudios	0.014	

9.2 EUROPA

AUTORES	AÑO PUBLIC	TIPO ESTUDIO	R.ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946	SUECIA
Greene N	2014	C Y C	0.5667	0.353-0.910	DINAMARC A
Hu g	2007	C	0.47	0.28-0.80	FINLANDIA
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35	ESPAÑA
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54	ESPAÑA
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84	ITALIA
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87	ITALIA
Pereira D	2010	C Y C	0.55	0.31-0.66	PORTUGAL
Preux PM	2000	C y C	0.7	0.40-1.2	FRANCIA
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)	ITALIA
Saaksjarvi	2008	C	0,623	0,374 - 1,035	FINLANDIA
Sipetic SB	2012	C Y C	2.49	1.32-4.71	SERBIA
Van de Mark M	2014	C Y C	0.61	0.32-1.18	HOLANDA
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545	SUECIA

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.628	0.552-0.686	
Aleatorio	0.570	0.461- 0.706	
Test Heterogeneidad		32.332	0.002
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.092	

9.3 ASIA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Tabatabaei NH	2013	C Y C	0.11	0.02-0.49	IRAN
Tan LC	2008	C	0,875	0,667 – 1,147	CHINA

RR: 0.826 0.632-1.079

9.4 NÓRDICOS

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946	SUECIA
Greene N	2014	C Y C	0.567	0.353-0.910	DINAMA RCA
Hu g	2007	C	0.47	0.28-0.80	FINLAND IA
Saaksjarvi	2008	C	0,623	0,374 - 1,035	FINLAND IA
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545	SUECIA

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.740	0.605- 0.905	
Aleatorio	0.648	0.440- 0.954	
Test Heterogeneidad		13.274	0.010
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.132	

9.4.1. FINLANDIA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Hu g	2007	C(200/29335)	0.47	0.28-0.80	FINLAND IA
Saaksjarvi	2008	C (101/6710)	0,623	0,374 - 1,035	FINLAND IA

RR: 0.543 0.377-0.783

9.4.2. SUECIA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946	SUECIA
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545	SUECIA

RR: 0.970 0.734-1.281

9.5 ESPAÑA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Jiménez- Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35	ESPAÑA
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54	ESPAÑA

RR: 0.634 0.403-0.997

9.6 PENÍNSULA IBÉRICA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35	ESPAÑA
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54	ESPAÑA
Pereira D	2010	C Y C	0.55	0.31-0.66	PORTUG AL

RR: 0.583 0.436-0.779

9.7 ITALIA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84	ITALIA
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87	ITALIA
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)	ITALIA

RR: 0.524 0.402-0.683

9.8 MEDITERRÁNEO

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%	PAIS
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35	España
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54	España
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84	Italia
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87	Italia
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)	Italia

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.550	0.438- 0.692	
Aleatorio	0.467	0.297- 0.733	
Test Heterogeneidad		12.614	0.013
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.166	

10. METANÁLISIS ESTUDIOS DIAGNOSTICADOS POR NEURÓLOGO

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Ascherio todos	2001	C	0,731	0,605 - 0,882
Benedetti MD	2000	C y C	0.34	0.13-0.87
Checkoway	2002	C Y C	1.028	0.774-1.364
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946
Fascheris M	2008	C Y C	1.13	0.81-1.57
Greene N	2014	C y C	0.567	0.353-0.910
Haack DG	1981	C y C	0.63	0.29-1.36
Hu g	2007	C	0.47	0.28-0.80
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35
Liu R	2012	C	0,891	0,793 - 1,002
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87
Palacios N	2012	C	0.683	0.59-0.79
Pereira D	2010	C Y C	0.55	0.31-0.66
Powers KM	2008	C Y C	0.81	0.62-1.06
Preux PM	2000	C y C	0.7	0.40-1.2
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)
Ross GW	2000	C	0.45	0.30-0.71
Saaksjarvi	2008	C	0,623	0,374 - 1,035
Sipetic SB	2012	C Y C	2.49	1.32-4.71
Tabatabaei NH	2013	C Y C	0.11	0.02-0.49
Tan LC	2008	C	0,875	0,667 – 1,147
Van de Mark M	2014	C Y C	0.61	0.32-1.18

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.749	0.703-0.797	
Aleatorio	0.665	0.586-0.756	
Test Heterogeneidad		62.286	0.000
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.048	

11. METANÁLISIS ARTÍCULOS NO DIAGNOSTICADOS POR NEURÓLOGO

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Ascherio A	2004	C	0.725	0.661-0.795
Fink J	2001	C	0.89	0.49-1.63
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54
Nefzger MD	1968	C y C	0.74	0.58-0.93
Paganini-Hill A	2001	C y C	0.85	0.70-1.03
Popat A	2011	C Y C	0.72	0.58-0.88
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.757	0.705-0.811	
Aleatorio	0.783	0.672- 0.910	
Test Heterogeneidad		15.867	0.014
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.021	

12. METANÁLISIS DE ARTÍCULOS POR AUTOCUESTIONARIO

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R. ESTIMADO	IC 95%
Ascherio todos	2001	C	0,731	0,605 - 0,882
Fall PA	1999	C y C	0.50	0.265-0.946
Hu g	2007	C	0.47	0.28-0.80
Liu R	2012	C	0,891	0,793 - 1,002
Palacios N	2012	C	0.683	0.59-0.79
Paganini-Hill A	2001	C y C	0.85	0.70-1.03
Powers KM	2008	C Y C	0.81	0.62-1.06
Ross GW	2000	C	0.45	0.30-0.71
Saaksjarvi	2008	C	0,623	0,374 - 1,035
Wirdefeldt K	2005	C Y C	1.134	0.832-1.545

	RR	LI-LS	p
Fijo	0.785	0.733- 0.841	
Aleatorio	0.744	0.647- 0.856	
Test Heterogeneidad		27.457	0.001
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.028	

13 METANÁLISIS DE ARTÍCULOS POR ENTREVISTA

AUTORES	AÑO	TIPO ESTUDIO	R.ESTIMADO	IC 95%
Benedetti MD	2000	C y C	0.34	0.13-0.87
Checkoway	2002	C Y C	1,028	0,774 – 1,364
Fascheris M	2008	C Y C	1.13	0.81-1.57
Fink J	2001	C	0.89	0.49-1.63
Greene N	2014	C y C	0.567	0.353-0.910
Haack DG	1981	C y C	0.63	0.29-1.36
Jiménez-Jiménez FJ	1992	C y C	0.82	0.5-1.35
Morano A	1994	C y C	0.18	0.06-0.54
Nefzger MD	1968	C y C	0.74	0.58-0.93
Nicoletti A	2011	C Y C	0.54	0.34-0.84
Nicoletti A	2011	C Y C	0.61	0.43-0.87
Pereira D	2010	C Y C	0.55	0.31-0.66
Popat A	2011	C Y C	0.72	0.58-0.88
Preux PM	2000	C y C	0.7	0.40-1.2
Ragonese	2003	C Y C	0.19	(0.08-0.45)
Sipetic SB	2012	C Y C	2.49	1.32-4.71
Tabatabaei NH	2013	C Y C	0.11	0.02-0.49
Tan LC	2008	C	0,875	0,667 – 1,147
Van de Mark M	2014	C Y C	0.61	0.32-1.18

	RR	LI-LS	p
--	----	-------	---

Fijo	0.723	0.660- 0.791	
Aleatorio	0.652	0.552-0.770	
Test Heterogeneidad		47.816	0.000
estimación basada momento de varianza entre los estudios		0.071	

ESTUDIOS PUBLICADOS

AGRADECIMIENTOS :

- **D. Rafael Fernández-Crehuet Navajas.**
- **D. Mohamed Farouk Allam.**
- **TODA MI FAMILIA**