



Polimorfismos de apoE y reemplazo dopaminérgico en enfermedad de Parkinson

Amin Cervantes-Arriaga,^a Mayela Rodríguez-Violante,^b
Paulina González-Latapí,^a David José Dávila-Ortiz de Montellano,^c
Petra Yescas,^c Elisa Alonso-Vilatela^c

ApoE polymorphisms and dopaminergic replacement therapy in Parkinson's disease

Background: the expression of apolipoprotein *E* (apoE) polymorphisms has been proposed as a risk factor for early development of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. The association between apoE polymorphisms and motor complications is controversial. The aim was to determine the association between apoE polymorphisms and its allele frequency with the development of complications secondary to dopaminergic replacement therapy.

Methods: we evaluated 231 patients with the diagnosis of Parkinson's disease. The presence of motor complications secondary to treatment was determined by a neurologist, and the genotyping of apoE polymorphisms was performed. Descriptive statistics and χ^2 test were used.

Results: genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ was expressed in 80.5 % of the sample; there was no association between genotype or allele frequency of apoE polymorphisms and the development of psychosis or dyskinesia. Patients who expressed the $\epsilon 2$ allele showed a tendency to develop motor fluctuations, but without reaching statistical significance ($p = 0.08$).

Conclusions: apoE polymorphisms are not associated with the development of complications from dopaminergic replacement therapy.

Keywords

Parkinson disease
polymorphism, genetic
apolipoproteins *E*
dyskinesias
movement disorders

Palabras clave

enfermedad de Parkinson
polimorfismo genético
apolipoproteínas *E*
discinesias
trastornos del movimiento

La respuesta motora inicial al reemplazo dopaminérgico es significativa en aproximadamente 80 % de los pacientes, sin embargo, disminuirá gradualmente en los siguientes dos a cinco años y hasta 50 % de los pacientes presentará complicaciones secundarias.¹ Entre estas, las principales son las fluctuaciones motoras, las discinesias inducidas por levodopa y la psicosis.

Existen factores de riesgo para presentar estas complicaciones: la edad, el tiempo de evolución y el tipo y dosis de los medicamentos antiparkinsonianos; asimismo, se han identificado asociaciones con los polimorfismos de la apolipoproteína *E* (apoE), la cual presenta las isoformas E2, E3 y E4, determinadas por tres alelos distintos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. Se ha informado un efecto protector de $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ para las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson.² El polimorfismo apoE4 se ha relacionado con diversas entidades neurodegenerativas, principalmente la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica.³ La frecuencia de la apoE varía conforme la población.⁴

El objetivo de la presente investigación fue determinar si existe relación entre los polimorfismos de la apoE y su frecuencia alélica y el desarrollo de estas complicaciones secundarias al reemplazo dopaminérgico.

Métodos

Se incluyeron 231 pacientes consecutivos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido,⁵ que fueron atendidos en la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud, en la Ciudad de México.

Se registraron los datos demográficos, entre ellos la fecha de nacimiento y el sexo del paciente. En cuanto a los datos de la enfermedad, se registró el año de inicio de la sintomatología motora y el año de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Otra información recabada fue el tratamiento farmacológico a la última cita (y en caso de recibir levodopa, el año de inicio de la misma), la presencia de fluctuaciones motoras (fin de dosis, retraso de inicio, *on-off* impredecible), de congelamiento de la marcha y de discinesias (en caso de presentar alguna de estas, se indicó el año de inicio). El estadio de la enfermedad se registró de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr.⁶ La evaluación motora fue realizada por un neurólogo y para el diagnóstico de la psicosis se consideraron los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y del *National Institute of Mental Health*.⁷ Se obtuvo una muestra de sangre total para la genotipificación de la apoE.

Introducción: se ha propuesto que la expresión de los polimorfismos de la apolipoproteína E (apoE) es un factor predisponente para el desarrollo temprano de psicosis en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La relación entre el genotipo de la apoE y el desarrollo de complicaciones motoras es controvertida. El objetivo de esta investigación fue determinar la relación entre los polimorfismos de la apoE y su frecuencia alélica y el desarrollo de complicaciones secundarias al reemplazo dopaminérgico.

Métodos: se evaluaron 231 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. La presencia de complicaciones fue determinada por un neurólogo y se realizó la genotipificación de los polimorfismos de la apoE. Se utilizó la χ^2 para determinar la relación entre la pre-

sencia o ausencia de las complicaciones estudiadas y el genotipo de la apoE.

Resultados: se identificó el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ en 80.5 % de la muestra. No existió relación entre el genotipo o la frecuencia alélica de los polimorfismos de la apoE y el desarrollo de psicosis o discinesias. Los pacientes que expresaron el alelo $\epsilon 2$ mostraron una tendencia al desarrollo de fluctuaciones, pero sin significación estadística ($p = 0.08$).

Conclusiones: los polimorfismos de la apoE no se relacionaron con el desarrollo de complicaciones derivadas del reemplazo dopaminérgico. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa principalmente en la administración de precursores de la dopamina (como la levodopa) o de agonistas dopaminérgicos.

Resumen

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El estudio fue aprobado por los comités locales de investigación y ética.

Se realizó análisis estadístico descriptivo para obtener medias, desviación estándar y porcentajes. Con χ^2 se identificó la relación entre la presencia o ausencia de las complicaciones estudiadas y el genotipo de la apoE. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos. Se utilizó el programa estadístico Stata versión 12.

Resultados

La muestra estuvo conformada por 231 pacientes (48.1 % del sexo femenino). La edad media al momento del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson fue de 56.09 ± 13.3 años. La duración media de la enfermedad fue de 8.8 ± 5.1 años, con una mediana en la clasificación de Hoehn y Yahr de 2. El 78.4 % de la muestra recibía levodopa.

En el cuadro I se muestra la frecuencia de los distintos genotipos de la apoE. En concordancia con los informes internacionales, el alelo que se detectó con mayor frecuencia fue el $\epsilon 3$ (en 90 % de los casos). Al comparar los grupos de acuerdo con el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ y $\epsilon 3/\epsilon 3$, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, el tiempo de evolución, el uso de levodopa o de agonistas dopaminérgicos ni las dosis de los mismos.

De los 231 pacientes estudiados, 13.9 % reunió los criterios para el diagnóstico de psicosis. Al analizar los factores de riesgo conocidos, se identificó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas psicóticos y la monoterapia con levodopa ($p = 0.02$). Por otra parte, la presencia de psicosis no se relacionó con la dosis de levodopa ni con la dosis diaria de equivalentes de esta. No existió una relación

Cuadro I Frecuencia de la expresión de los genotipos de la apoE y sus alelos en pacientes con enfermedad de Parkinson

	<i>n</i>	%
Genotipo		
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	0.0
$\epsilon 3/\epsilon 2$	8	3.46
$\epsilon 3/\epsilon 3$	186	80.51
$\epsilon 4/\epsilon 2$	1	0.44
$\epsilon 4/\epsilon 3$	35	15.15
$\epsilon 4/\epsilon 4$	1	0.44
Total	231	100.0
Alelo		
$\epsilon 2$	9	1.94
$\epsilon 3$	415	89.82
$\epsilon 4$	38	8.24
Total	462	100.0
Portador $\epsilon 4$		
$\epsilon 4 \geq 1$	37	16.02
$\epsilon 4 < 1$	194	83.98

apoE = apolipoproteína E

estadísticamente significativa entre el sexo, la edad ni el desarrollo de psicosis en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Respecto al genotipo, no se demostró relación entre la expresión de polimorfismos de la apoE y el desarrollo de síntomas psicóticos. En el cuadro II se detalla esta información.

Para el análisis de la relación entre el genotipo y el desarrollo de fluctuaciones motoras se incluyó toda la muestra. Ochenta y siete pacientes (37 %) presentaron fluctuaciones motoras. Las principales características relacionadas con el desarrollo de las fluctuaciones

Cuadro II Relación entre el genotipo de la apoE y sus alelos y la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson

	Sin psicosis		Con psicosis		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Genotipo					
ε2/ε2	0	0	0	0	—
ε3/ε2	7	3.5	1	3.1	> 0.99
ε3/ε3	161	80.9	25	78.1	0.81
ε4/ε2	0	0	1	3.1	> 0.99
ε4/ε3	30	15.1	5	15.7	> 0.99
ε4/ε4	1	0.5	0	0.0	> 0.99
Total	199	100.0	32	100.0	
Alelo					
ε2	7	1.8	2	3.2	0.36
ε3	359	90.2	56	87.5	0.49
ε4	32	8.0	6	9.3	0.62
Total	398	100.0	64	100.0	
Portador ε4					
ε4 ≥ 1	31	13.4	6	2.6	0.61
ε4 < 1	168	72.7	26	11.3	

apoE = apolipoproteína E

motoras fueron la edad superior a 50 años ($p = 0.005$), el uso combinado de levodopa y agonista dopaminérgico ($p = 0.02$) y recibir una dosis diaria de equivalentes de levodopa superior a 600 mg ($p < 0.001$). No se identificó relación alguna entre los genotipos de la apoE. Los pacientes que expresaban el alelo ε2 mostraron una tendencia a que el desarrollo de las fluctuaciones motoras fuera estadísticamente significativo ($p = 0.08$). Para el análisis de la presencia de discinesias solo se incluyeron los pacientes expuestos a levodopa ($n = 181$): 58 (32 %) presentaron discinesias inducidas por levodopa. Al igual que en los pacientes con fluctuaciones motoras, los principales factores relacionados fueron el tratamiento combinado de levodopa y agonista dopaminérgico ($p = 0.006$) y la dosis diaria de equivalentes superior a 600 mg ($p = 0.01$), pero no la edad. El genotipo de la apoE y la frecuencia alélica no tuvieron relación con el desarrollo de discinesias. Los resultados completos de las fluctuaciones y de las discinesias se muestran en el cuadro III.

Discusión y conclusiones

Las discinesias, las fluctuaciones motoras y la psicosis son las principales complicaciones derivadas del reemplazo dopaminérgico para tratar la enfermedad de

Parkinson. Se estima que las fluctuaciones motoras se presentan en 30 % de los pacientes tratados con levodopa a los tres años, en 50 % a los cinco años y en 70 a 80 % a los 10 años de tratamiento.⁸ Las discinesias inducidas por levodopa se presentan en aproximadamente 40 % de los pacientes después de cuatro a seis años de iniciado el tratamiento.⁹ Finalmente, se ha reportado 25 % de prevalencia de psicosis en los pacientes con enfermedad de Parkinson, con el desarrollo de alucinaciones visuales como la manifestación más común.^{10, 11}

Se ha propuesto una relación entre el desarrollo de complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa y la expresión de determinados polimorfismos de la apoE. La presencia del alelo ε4 es un factor de riesgo para el desarrollo de alucinaciones en los pacientes con Parkinson (OR = 8.57, IC 95 % = 1.62-6.46).¹² Aunque estos hallazgos han sido reproducidos por otros investigadores,¹³ Goetz *et al.*¹⁴ no lograron demostrar la relación entre la presencia de alucinaciones y los polimorfismos apoE4. Se ha sugerido una relación entre el polimorfismo apoE4 y la aparición temprana de psicosis y demencia en los pacientes con la enfermedad de Parkinson.^{15, 16} Sin embargo, en otros estudios no han reproducido dichos resultados.^{13, 17, 18}

En nuestra muestra de 231 pacientes, 13.9 % reunió los criterios para el diagnóstico de psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson. Esta prevalencia concuerda con la informada en la literatura internacional, por lo que la muestra puede considerarse representativa.^{19, 20} En nuestros resultados, el genotipo más frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis fue el ε3/ε3, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Debe considerarse que en la población mexicana la expresión predominante es apoE3.⁴

El alelo ε4 no se relacionó con mayor frecuencia de desarrollo de psicosis en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Los factores de riesgo encontrados en la muestra corresponden a los señalados en la literatura especializada e incluyen el uso de levodopa, las dosis equivalentes de levodopa y la edad.²¹ Al comparar estos factores y los distintos genotipos obtenidos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a las complicaciones motoras, un estudio reciente no demostró relación entre la presencia del polimorfismo apoE4 y el desarrollo de discinesias como complicación del tratamiento con levodopa; sin embargo, la muestra fue relativamente pequeña y no se evaluó la presencia de fluctuaciones motoras.²²

Por otra parte, el alelo apoE2 se ha relacionado con el desarrollo de discinesia tardía en otros padecimientos neuropsiquiátricos.²³ En nuestra investigación, no se encontró relación entre la presencia de discinesias y los distintos polimorfismos de la apoE. Al igual que en la psicosis, no hubo diferencia entre los grupos por

Cuadro III Relación entre el genotipo de la apoE y el desarrollo de complicaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson

	Discinesias					Fluctuaciones motoras				
	No		Sí		<i>p</i>	No		Sí		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Genotipo										
ε2/ε2	0	0.0	0	0.0	—	0	0.0	0	0.0	—
ε3/ε2	4	3.2	3	5.1	0.3	2	1.3	6	6.8	0.06
					> 0.9					
ε3/ε3	103	83.0	43	74	0.3	120	83	66	75.0	0.17
ε4/ε2	0	0.0	0		—	1	0.6	0	0.0	> 0.9
ε4/ε3	16	13.0	12	20	0.3	20	13.8	15	17.0	0.57
ε4/ε4	0	0.0	0	0.0	—	1	0.6	0	0.0	> 0.9
Total	123	67.9	58	32.1		144	62.3	87	37.7	
Alelo										
ε2	4	1.6	3	2.5	0.53	3	0.1	6	3.4	0.08
ε3	226	91	101	87	0.12	262	90	153	87	0.34
ε4	16	6.5	12	10.3	0.18	23	7.9	15	8.6	0.86
Total	246	68.0	116	32.0		288	62.3	174	37.7	
Portador ε4										
ε4 ≥ 1	16	8.8	12	6.6	0.18	22	9.5	15	6.5	0.71
ε4 < 1	107	59.1	46	25.4		122	52.8	72	31.2	

apoE = apolipoproteína E

genotipo en relación con los principales factores de riesgo para discinesias.

Si bien se identificó una tendencia a la significación estadística entre la presencia de apoE2 y las fluctuaciones motoras, se requiere analizar una población más grande para determinar el valor de este hallazgo.

Existen estudios en población japonesa que sugieren un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson en presencia del polimorfismo E3 de la apoE,²⁴ por lo que es relevante la elevada frecuencia de la expresión del alelo ε entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Una limitación del presente estudio fue el tamaño pequeño de la muestra, dada la menor frecuencia de apoE2 y apoE4 en la población mexicana,²⁵ que dificulta obtener una muestra con suficiente poder estadístico. No obstante, el tamaño de nuestra muestra es comparable con el de estudios realizados con la finalidad de analizar la relación entre los polimorfismos de la apoE y las complicaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson. Otro aspecto fue la distribución por sexos. La enfermedad de Parkinson es discretamente más frecuente en los hombres y en nuestra muestra 48.1 % de los pacientes con enfermedad de

Parkinson fue del sexo femenino. Esta proporción, prácticamente de 1:1, no influyó en los resultados, por lo que no se identificó relación entre la frecuencia de los polimorfismos de la apoE y el sexo.

El diseño del estudio fue transversal, lo que influyó en la prevalencia de las complicaciones derivadas del tratamiento. Si bien es posible que en el futuro algunos pacientes incluidos presenten complicaciones, dada la media de la duración de la enfermedad de Parkinson en la muestra (casi de nueve años), al momento del reclutamiento la mayor parte de los pacientes susceptibles debió haberlas presentado ya. Un diseño de casos y controles minimizaría este sesgo, si bien ello implicaría un decremento del tamaño de la muestra.

Finalmente, este estudio fue realizado en pacientes con enfermedad de Parkinson atendidos en un centro de atención del tercer nivel, lo que limita la generalización de los hallazgos a los pacientes atendidos en las unidades de atención primaria o del segundo nivel.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aLaboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas^bClínica de Movimientos Anormales^cNeurogenética y Biología Molecular

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Mayela Rodríguez-Violante

Teléfono: (55) 5606 3822, extensión 5018.

Fax: (55) 5171 6456

Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

Referencias

- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190-9.
- The French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Apolipoprotein E genotype in familial Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(3):394-5.
- Chapman J, Korcyn AD, Karussis DM, Michaelson DM. The effects of APOE genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases. *Neurology.* 2001;57(8):1482-5.
- Gallegos-Arreola MP, Figueroa LE, Ortiz GG, Jiménez-Gil FJ, Ramírez-Vega J, Ruiz-Sandoval JL, et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's disease. *Dis Markers.* 2009; 27(5):225-30.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-52.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
- Ravina B, Marder K, Fernández HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22(8):1061-8.
- Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications. *Phenomenology.* *Mov Disord.* 2008;23(Suppl 3):S509-14.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58.
- Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(2):123-32.
- Friedman JH. Parkinson disease psychosis: update. *Behav Neurol.* 2012 Dec 14. [Epub ahead of print].
- De la Fuente-Fernández R, Núñez MA, López E. The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22(4):226-30.
- Camicoli R, Rajput A, Rajput M, Reece C, Payami H, Hao C, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord.* 2005;20(8):989-94.
- Goetz CG, Burke PF, Leurgans S, Berry-Kravis E, Blasucci LM, Raman R, et al. Genetic variation analysis in Parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study. *Arch Neurol.* 2001;58(2):209-13.
- Feldman B, Chapman J, Korcyn AD. Apolipoprotein epsilon 4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(1):14-7.
- Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol.* 2012;72(4):587-98.
- Inzelberg R, Chapman J, Treves TA, Asherov A, Kipervasser S, Hilkewicz O, et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12(1):45-8.
- Kurz MW, Dekomien G, Nilsen OB, Larsen JP, Aarsland D, Alves G. APOE alleles in Parkinson disease and their relationship to cognitive decline: a population-based, longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(3):166-70.
- Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, Montimurro J, et al. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(12):2190-5.
- Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999;56(5):595-601.
- Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107(1):59-71.
- Molchadski I, Korcyn AD, Cohen OS, Katzav A, Nitzan Z, Chapman J, et al. The role of apolipoprotein E polymorphisms in levodopa-induced dyskinesia. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):117-21.
- Halford J, Mazeika G, Slifer S, Speer M, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. APOE2 allele increased in tardive dyskinesia. *Mov Disord.* 2006;21(4):540-2.
- Kiyohara C, Miyake Y, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, et al. APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population. *J Neural Transm.* 2011;118(9):1335-44.
- Aceves D, Ruiz B, Nuño P, Román S, Zepeda E, Panduro A. Heterogeneity of apolipoprotein E polymorphism in different Mexican populations. *Hum Biol.* 2006;78(1):65-75.