



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO COMO NEUROPROTECTOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Egilea /Autor:

Sara Bahillo Santamaría

Zuzendaria / Director/a:

Dr. Jose Félix Martí Massó

© 2017, Sara Bahillo Santamaría



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, gracias al Dr. Martí Massó, jefe del servicio de Neurología, por confiar en mi e iniciarme en el apasionante e inmenso mundo de la investigación. Por la dedicación, la paciencia y la cercanía con la que ha ido dirigiendo mis pasos a lo largo de estos meses. Ha sido un auténtico placer y un orgullo trabajar de cerca y aprender de ti; haces que todo parezca fácil.

En segundo lugar al Dr. Ruiz, siempre tan amable, resolutivo y dispuesto conmigo. Gracias Javi, por facilitarme desinteresadamente todos los medios necesarios para sacar este trabajo adelante. Para mi ha sido un honor introducirme de tu mano en el infinito estudio de la enfermedad de Parkinson.

Gracias al Dr. Aurrekoetxea, quien supo resolver todos mis problemas con la mayor eficacia y calma posible, haciéndome ver que no hay grandes problemas, si no grandes soluciones.

Por supuesto, gracias a mi familia. A mis padres, por ser el pilar fundamental en cada etapa de mi vida, la pieza central de todos mis logros, por pequeños que sean. Por vuestra paciencia infinita, por el apoyo, por instruirme en la constancia y la perseverancia, por ayudarme a volar manteniéndome siempre con los pies en la tierra. A ti, Laura, por estar orgullosa de cada avance y hacer de ellos un triunfo. Por tu cariño y tu alegría, siempre inagotables. Esto es para vosotros tres, que hacéis de esta vida un lugar tan fácil y acogedor. Gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ÁCIDO ÚRICO (AU)	1
1.1.1. Generalidades del ácido úrico	1
1.1.2. Trastorno de los niveles de urato	1
1.1.3. Regulación	2
1.1.3.1. Transportadores	2
1.1.4. Factores que afectan a los niveles de urato	3
1.2. FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO ÚRICO	4
1.2.1. Efecto antioxidante	4
1.2.1.1. Estrés oxidativo	4
1.2.2. Neuroprotección	5
1.2.3. Activación de la respuesta inflamatoria	6
1.3. ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	6
2. HIPÓTESIS	8
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1. PACIENTES	10
4.2. MÉTODOS	10
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	13
5. RESULTADOS	15
5.1. ESTUDIO 1	15

5.1.1. LRRK2	15
5.1.2. Epi	16
5.2. ESTUDIO 2	17
5.2.1. LRRK2	17
5.2.2. Epi	19
5.3. ESTUDIO 3	20
5.3.1. LRRK2.....	20
5.3.2. Epi	21
6. DISCUSIÓN	23
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ÁCIDO ÚRICO (AU)

1.1.1. Generalidades del ácido úrico

El ácido úrico (AU) es un compuesto orgánico que se produce principalmente en el hígado, el músculo y el intestino. Es el producto final del metabolismo de las purinas. Procedentes del ADN y ARN, los nucleótidos trifosfatos (ATP, GTP) se degradan en diferentes monofosfatos (guanosin monofosfato -GMP- y adenosin monofostato -AMP- principalmente, aunque también xantina e inosina monofosfato) para, posteriormente, converger en un mismo metabolito que es la xantina. Mediante el enzima xantina-oxidasa, se convertirá en ácido úrico.

El AU se presenta de dos formas: la forma ionizada (urato) en el líquido extracelular (plasma y líquido cefalorraquídeo) donde el pH es neutro y la forma no ionizada (ácido úrico), que la encontramos en la orina, donde el pH es ácido [1].

1.1.2. Trastornos en los niveles de urato

En la mayoría de los mamíferos el ácido úrico se convierte en alantoina (producto más soluble y, por lo tanto, más fácilmente excretable) gracias al gen UOx que codifica el enzima uricasa. En los humanos, en cambio, no existe dicho enzima, lo que se ha considerado una ventaja evolutiva al ser el ácido úrico un importante antioxidante. Esto contribuiría a una mayor esperanza de vida [2].

Debido a la falta de dicho gen, el urato circula por la sangre a altas concentraciones, cerca de sus niveles de solubilidad: 6,8 mg/dl. Por ello, pequeños aumentos de concentración favorecen su precipitación y su cristalización [1]. Generalmente, los niveles no llegan a ser tóxicos gracias a la labor de los riñones que consiguen eliminarlo; aún así, en casos de mucha producción o poca excreción, la concentración plasmática podría superar la solubilidad del urato y daría lugar a una supersaturación en plasma y otros líquidos extracelulares, hecho que se conoce como hiperuricemia [2].

La concentración normal de ácido úrico en sangre es de 3,6-6,8 mg/dl en varones y 2,5-5,7 mg/dl en mujeres. Consideramos un estado de hiperuricemia cuando estos niveles aumentan, superando los 7 mg/dl en varones y 5,7 mg/dl en mujeres. Los niveles plasmáticos de ácido úrico se ven influidos por factores como el sexo, la edad, la adiposidad, factores dietéticos, enfermedades crónicas y fármacos. Las mujeres tienen menores niveles de AU, atribuible a la influencia hormonal de los estrógenos, los cuales potencian la eliminación de dicho compuesto por medio de los riñones [3].

Encontramos diferentes trastornos asociados a diferentes niveles de urato. Altos niveles de AU darían lugar a enfermedades tales como artritis gotosa en la cual el urato se cristaliza y se deposita en las articulaciones produciendo la inflamación de estas, cálculos renales, HTA, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad renal. Por otro lado, niveles reducidos de AU se han relacionado con esclerosis múltiple o neuritis óptica [1, 2].

1.1.3. Regulación

La regulación del ácido úrico es un proceso complejo que depende de tres factores: la ingestión de purinas, que nos ayudaría a controlar hasta en 1 mg/dl el nivel de AU en sangre mediante la dieta; la biosíntesis de ácido úrico a partir de purinas endógenas y, por último y más importante, la excreción renal de urato. La excreción renal es la responsable de entre un 60-70% de la regulación de este compuesto, mientras que otra pequeña parte se secreta a nivel intestinal [3].

Se conoce que otros factores tales como la actividad física, la hormona paratiroidea y los hábitos dietéticos también influyen en los niveles de AU [4].

1.1.3.1. Transportadores

Encontramos transportadores de urato tanto a nivel renal como a nivel cerebral [5]. Respecto a los primeros, estos se localizan en las células epiteliales del túbulo proximal. Los transportadores de urato están implicados tanto en la secreción tubular como en la reabsorción posterior, lo que determina la excreción neta de urato. En el proceso de secreción hay varios transportadores implicados, distribuidos en la

membrana basolateral y en la membrana apical. En lo que a la membrana basolateral respecta, encontramos los transportadores OAT1 y OAT3 los cuales se ven condicionados por los gradientes aniónicos. En la membrana basolateral encontramos los transportadores UAT, NPT1 y los de la familia *ATP-binding cassette* (MRP4 y ABCG2).

En la reabsorción renal encontramos el transportador URAT1 en la membrana apical, esencial en la homeostasis del urato por ser el responsable del 50% de la reabsorción. Otros mediadores apicales son OAT4 y OAT10. Además de estos, encontramos transportadores de glucosa tales como s-GLUT9 en la membrana apical y su isoforma larga, l-GLUT9 en la membrana basolateral [3].

En lo que a transportadores cerebrales concierne, se han descrito hallazgos de estos a nivel de plexos coroideos y barrera hematoencefálica tanto en humanos como en roedores. Se encuentran en células endoteliales y neuronales, lo que sugiere un posible papel de estos transportadores en la regulación homeostática de urato en el cerebro [5].

1.1.4. Factores que afectan a los niveles de urato

El sexo es uno de los principales factores que afecta a los niveles de AU, siendo 1,4mg/dl más alto en varones. Esto se debe al mayor aclaramiento renal de urato en mujeres dependiente de estrógenos. Respecto a la edad, este factor solo afecta a mujeres, estableciéndose una relación directamente proporcional. Este hecho va en sintonía con el anterior factor, puesto que a mayor edad menor efecto de estrógenos y, por tanto, mayor uricemia [3].

Respecto a la dieta, encontramos que los niveles aumentan con dieta rica en carne roja, marisco y alcohol entre otros; por contra, disminuyen con los lácteos ya que la leche aumenta la excreción renal. El ejercicio físico contribuye a aumentar los niveles de AU pues disminuye la excreción [1].

Todas aquellas enfermedades que contribuyan a la hipoxia tisular tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca..., aumentarán también la uricemia [2].

Por último, cabe mencionar algunos fármacos que aumentan la uricemia, tales como diuréticos tiazidas y de asa, ácido acetilsalicílico o levodopa. Es importante prestar atención a este último por su amplio uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

1.2. FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO ÚRICO

1.2.1. Efecto antioxidante

Aunque no se conoce con exactitud cual es la etiología de la enfermedad de Parkinson, se cree que el estrés oxidativo podría estar fuertemente implicado [6,7]. Por ello, se baraja la posibilidad de que los niveles más bajos de ácido úrico en los pacientes con EP puedan ser consecuencia del aumento de consumo de AU como antioxidante [1].

En la enfermedad de Parkinson, el efecto antioxidante del ácido úrico tiene las siguientes consecuencias: reduce la pérdida de neuronas dopaminérgicas por toxicidad, reduce el riesgo y la progresión de la enfermedad y el estrés oxidativo [1].

1.2.1.1. Estrés oxidativo

La cadena de transporte de electrones de la mitocondria es una de las fuentes principales de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células eucariotas. En condiciones normales, estas ROS regulan numerosos procesos celulares de señalización y transcripción a través de la oxidación directa de numerosas proteínas. Sin embargo, ciertas situaciones pueden causar una producción de ROS que sobrepasa la capacidad antioxidante de la célula, lo que se conoce como estrés oxidativo, que produce un daño irreversible en las macromoléculas celulares y puede conducir a la muerte celular.

El AU es uno de los antioxidantes endógenos más potentes de los que el ser humano dispone, y combate el estrés oxidativo mediante diferentes mecanismos:

- Neutraliza el 50% de los radicales libres en sangre
- Elimina el peroxinitrito [8]: es eficaz evitando la formación de peroxinitrito a partir de la nitración de los residuos tirosina de las proteínas, previniendo la

inactivación de enzimas celulares y la modificación del citoesqueleto [3].

- Reduce el daño oxidativo en DNA
- Elimina el superóxido previniendo la degradación de la superóxido dismutasa. Evita su reacción con el óxido nítrico y bloquea la formación de peroxinitrito, el cual es un potente neurotóxico para las células dopaminérgicas de la sustancia negra [1].
- Inhibe la peroxidación de lípidos
- Actúa como quelante de Fe y Cu. En enfermos con EP, la concentración de ferritina en el tejido cerebral está disminuida y la de hierro está aumentada. Mediante la reacción de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 > \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$), se producen radicales hidróxilos altamente tóxicos para las neuronas.

Mientras que el estrés oxidativo inducido por el Fe causa la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, el acúmulo de hierro promueve el mal plegamiento de alfa-sinucleína contribuyendo a su agregación (proceso que forma parte de la patogénesis de la EP) [8].

Bajos niveles de AU disminuirían la capacidad quelante y expondrían a las neuronas dopaminérgicas a la toxicidad del hierro.

- Ralentiza la autooxidación de la DA en el núcleo caudado y en la sustancia negra, previniendo la formación de especies oxidativas [2].

La pérdida de este metabolito de purinas resultaría en una capacidad antioxidante disminuida. El bajo nivel de AU en neuronas dopaminérgicas, contribuiría a un apropiado entorno favoreciendo el estrés oxidativo [4].

1.2.2. Neuroprotección

El cerebro es un órgano muy vulnerable al daño oxidativo por su alto índice metabólico [2, 3]. El ácido úrico podría tener un papel importante por su efecto contra la neuroinflamación.

Los pacientes que padecen enfermedades tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington tienen menores niveles de AU que las personas sanas [1, 6]. Además, en las fases activas de dichas enfermedades los niveles de ácido úrico disminuyen aún más [3]. Por ello,

individuos con niveles más altos de AU se asocian a una progresión más lenta de la enfermedad. Se supone también, que niveles más altos de urato podrían ser beneficiosos en la prevención y el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas [9].

1.2.3. Activación de la respuesta inflamatoria

En los últimos años se ha demostrado la importancia del AU en la respuesta inmune innata. El ácido úrico es liberado por las células somáticas dañadas en forma de cristales de urato monosódico. Estos microcristales actúan como señal de peligro, que activa las defensas celulares del sistema inmune innato estimulando la maduración de las células dendríticas y aumentando la respuesta de las células T CD8; a su vez, se comporta como un adyuvante endógeno natural, es decir, favorece la respuesta inmune contra el antígeno.

La detección e ingestión de los cristales de urato por los fagocitos representa el primer paso de la cascada inflamatoria iniciada por el AU. Una vez dentro de los fagocitos, estos cristales desencadenan otras respuestas de estrés, como la generación de radicales libres, la salida de potasio o la liberación de captesina B desde los lisosomas fracturados.

Todas estas señales se consideran claves para la activación del inflamasoma, un complejo multiproteico citosólico que detecta patógenos o señales de peligro o estrés y participa en la inmunidad innata y en la iniciación de la inflamación.

De este modo, se ha propuesto que la participación del AU en la activación del sistema inmune y la inflamación podría ser beneficioso en la lucha contra las infecciones y otros procesos nocivos [3].

1.3. ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia nigra son muy sensibles al estrés oxidativo y su degeneración es responsable de la disfunción motora progresiva en la enfermedad de Parkinson [5].

El daño producido por las especies reactivas de oxígeno es responsable de la peroxidación de lípidos y la oxidación de proteínas y DNA. Dicho daño,

probablemente sea producido por mediación del óxido nítrico, el cual está implicado en la formación de peroxinitrito. Al acumularse, contribuye a la degeneración de las células nigrales [10].

Por tener los niveles de AU bajos, los pacientes con EP tienen menos defensa frente al daño oxidativo, por lo que las células son más susceptibles a ROS y RNOS [10]. La protección de las neuronas dopaminérgicas podría darse probablemente a través de la activación de la vía de respuesta Nrf2/antioxidante [6].

Otro mecanismo que favorece el estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* respecto a otras áreas cerebrales, corresponde a la propia toxicidad de la dopamina [2]. El metabolismo de la dopamina, mediante el enzima monoamina oxidasa, puede generar peróxido de hidrógeno, que junto con el aumento de la concentración de hierro y la disminución de glutatión, crean condiciones favorables al estrés oxidativo.

Existen evidencias que apoyan el efecto preventivo de la hiperuricemia sobre el estrés oxidativo en la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en pacientes con EP. Es por ello que el riesgo de enfermedad de Parkinson es un 55% más bajo entre hombres en el cuartil más alto de niveles de urato en comparación con los del cuartil más bajo. Además, se han encontrado niveles reducidos de ácido úrico en la sustancia negra de cerebros postmortem con EP respecto a controles.

2. HIPÓTESIS

Después de la revisión bibliográfica expuesta, planteamos la hipótesis de trabajo de que los niveles de AU pueden modificar el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson y también modificar la historia natural y por tanto la evolución de la enfermedad. Podemos sospechar que niveles de ácido úrico más elevados disminuyen el riesgo y enlentecen la evolución.

Dado que disponemos de una casuística con pacientes con EP con mutaciones del gen LRRK2 y pacientes sin mutaciones conocidas nos hemos propuesto los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

1. Conocer si la levodopa aumenta de forma significativa los niveles de ácido úrico y produce síntomas de hiperuricemia.
2. Estudiar si el ácido úrico influye en la evolución de la enfermedad de Parkinson, en los pacientes con y sin mutaciones.
3. Estudiar si el ácido úrico retrasa la aparición de la enfermedad en los pacientes con mutaciones del LRRK2 y en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (sin mutaciones conocidas).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la revisión bibliográfica se llevó a cabo un estudio retrospectivo analizando los datos de los pacientes a través de su historia clínica en las plataformas Osabide global y Clinic.

4.1. PACIENTES

En este estudio fueron incluidos un total de 172 individuos (50,58% varones, 49,42% mujeres, 75,63 años de edad media). Los pacientes se reclutaron en las consultas de Neurología de los centros médicos de Gipuzkoa, entre los años 2007 y 2017.

Se han estudiado dos muestras de pacientes, correspondientes a los grupos de casos y controles respectivamente: Pacientes con mutaciones del gen LRRK2 (tanto R1441G como G2019S) y pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI).

El grupo de los casos fue constituido por 72 pacientes con mutación del LRRK2; el grupo control se formó a partir de 100 sujetos con enfermedad de Parkinson idiopática, sin mutaciones conocidas, reclutados en los mismos centros. Ambos grupos fueron de la misma raza y tuvieron características demográficas y edades similares (**Tabla 1**).

	LRRK2	EPI
Nº de pacientes	72	100
Varones	35	52
Mujeres	37	48
Edades	92-52	93-38
Edad media	74,05	75,32
Edad de comienzo	45,08	58,80

Tabla 1. Características de ambas poblaciones de pacientes.

4.2. MÉTODOS

Para cada grupo de paciente y control se ha cumplimentado una base de datos con los siguientes ítems:

- Nombre y apellidos
- Número de historia
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Edad actual y edad de inicio de la enfermedad
- Años de evolución de la enfermedad
- Endofenotipos: Se han definido cuatro endofenotipos correspondientes a rígido acinético (r-a), temblor, mixto y trastorno de la marcha (torpeza-lentitud, t-l).
- Estadio Hoehn and Yahr (HY) actual:
 - o 1: Enfermedad unilateral.
 - o 1,5: Enfermedad unilateral más compromiso axial.
 - o 2: Enfermedad bilateral sin compromiso de equilibrio.
 - o 2,5: Enfermedad bilateral leve, con recuperación en la prueba de empuje.
 - o 3: Enfermedad de leve a moderada, bilateral, alguna inestabilidad postural, físicamente independiente.
 - o 4: Grave inestabilidad, capacidad para caminar o estar de pie.
 - o 5: Silla de ruedas o postrado en cama.
- Gradación evolutiva:
 - o 1: Benigna, estadio II-III H-Y después de 10 años.
 - o 2: Moderada, estadio IV H-Y después de 10 años.
 - o 3: Grave, estadio IV H-Y entre 5 y 10 años.
 - o 4: Muy grave, estadio IV H-Y antes de 5 años.
- Ácido úrico al comienzo de la enfermedad: Los valores se han expresado en mg/dl.
- Ácido úrico al final de la enfermedad: Los valores se han expresado en mg/dl. Con objeto de su posterior estudio, los valores de ácido úrico han sido clasificados en cuatro cuartiles.
 - o Cuartiles LRRK2:
 - Q1: 0 - 3,999 mg/dl
 - Q2: 4 - 4,709 mg/dl

- Q3: 4,710 - 5,309 mg/dl
- Q4: > 5,310 mg/dl
- Cuartiles EPi:
 - Q1: 0 - 3,9585 mg/dl
 - Q2: 3,9586 - 4,8160 mg/dl
 - Q3: 4,8161 - 5,5585 mg/dl
 - Q4: > 5,5586 mg/dl
- Tratamiento (dosis total equivalente de levodopa): Se ha diseñado una tabla de equivalencias de los diferentes fármacos antiparkinsonianos con respecto a la levodopa (**Tabla 2**) [11].

	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS EQUIVALENTE	
AGONISTAS NO ERGOTICOS	Pramipexol	Mirapexin 0,18 mg	18 mg	
		Mirapexin 0,70 mg	70 mg	
		Mirapexin 1,05 mg	105 mg	
		Mirapexin 2,1 mg	210 mg	
	Ropirinol	Requip prolib 2 mg	40 mg	
		Requip prolib 8 mg	160 mg	
	Rotigotina	Neupro 8 mg	242,42 mg	
		Neupro 6 mg	181,81 mg	
		Neupro 4 mg	121,21 mg	
		Neupro 2 mg	60,60 mg	
MAOB (-)	Selegilina oral (10mg)		100 mg	
	Rasagilina	Azilect 1 mg	100 mg	
	Safinamida	Xadago 100 mg	100 mg	
	Levodopa/Carbidopa/Entacapona	Stalevo 50/12,5/200 mg		128,5 mg
		Stalevo 75/18,75/200 mg		159,75 mg
		Stalevo 100/25/200 mg		191 mg
		Stalevo 125/31,25/200 mg		222,25 mg
		Stalevo 150/37,5/200 mg		253,5 mg
Stalevo 200/50/200 mg			316 mg	
Levodopa/Benserazida	Madopar 200/50 mg		250 mg	

Carbidopa/Levodopa	Levodopa/carbidopa 250/25 mg	275 mg
	Sinemet 25/250 mg	275 mg
	Sinemet retard 50/200 mg	187,5 mg
	Sinemet plus retard 25/100 mg	93,75 mg
	Duodopa	25 mg

Tabla 2. Equivalencias de fármacos antiparkinsonianos con respecto a levodopa.

- Alopurinol: Sí/no y dosis en mg.
- Diuréticos: Sí/no y dosis en mg.
- Presencia de gota: Sí/no.
- Otras patologías asociadas a hiperuricemia.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se llevaron a cabo tres estudios diferentes con el fin de relacionar y analizar las diferentes variables:

4.3.1. Estudio 1

Se estudió la relación entre ácido úrico y las dosis de levodopa. Para ello, la diferencia de los niveles séricos de ácido úrico (entre la cifra de AU final y la inicial) y las dosis equivalentes de levodopa fueron analizadas mediante la correlación de Pearson.

Se analizó dicha correlación en ambos grupos, tanto en los pacientes con mutaciones del LRRK2 como en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI).

4.3.2. Estudio 2

Teniendo como objetivo conocer la relación entre las cifras de ácido úrico y la evolución de la enfermedad, se determinó mediante el estadístico Chi cuadrado la independencia de las variables AU y gradación HY. Para ello, previamente se diseñaron cuartiles a partir de las cifras medias de ácido úrico con el propósito de ganar potencia estadística. Además, se obtuvo una tabla cruzada de ambas variables

para la posterior interpretación de la distribución de los pacientes respecto a los niveles de AU y la gradación HY.

El presente estudio se completó en los dos grupos de pacientes (LRRK2 y EPI).

4.3.3. Estudio 3

Los niveles séricos de AU (cuartiles) y la edad de presentación de la enfermedad fueron comparados mediante un análisis de varianza (ANOVA).

Al igual que en los estudios previos, se repitió el procedimiento en el grupo LRRK2 y en el grupo EPI.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO 1: CORRELACIÓN ENTRE DIFERENCIA DE LOS NIVELES DE AU Y DOSIS DE LEVODOPA

5.1.1. LRRK2

No se encuentra relación entre la dosis de levodopa y los niveles séricos de ácido úrico. Dado que este estudio carece de significancia ($p= 0,306$), no hay evidencia suficiente para asegurar que mayores dosis de levodopa aumenten los niveles de ácido úrico. (Tabla 3, 4)

La levodopa mostró una correlación inversa con los niveles séricos de AU en nuestra población ($r= -0,125$, $p= 0,306$) (Tabla 4). Así pues, a mayores dosis de levodopa los niveles de ácido úrico son menores. Los resultados fueron similares cuando se determinó la correlación mediante el coeficiente de relación Rho de Spearman ($r= 0,007$, $p= 0,952$) (Tabla 5).

Coeficientes ^a								
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B		
	B	Error estándar	Beta			Límite inferior	Límite superior	
(Constante)	5,149	0,361		14,264	0,000	4,429	5,870	
Levodopa	0,000	0,000	-0,125	-1,031	0,306	-0,001	0,000	

a. Variable dependiente: MediaAU

Tabla 3. Coeficientes de regresión para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con mutación del LRRK2.

Correlaciones			
		Levodopa	MediaAU
Levodopa	Correlación de Pearson	1	-0,125
	Sig. (bilateral)		0,306
	N	69	69
MediaAU	Correlación de Pearson	-0,125	1
	Sig. (bilateral)	0,306	
	N	69	71

Tabla 4. Correlación de Pearson para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con mutación del LRRK2

Correlaciones				
			Levodopa	MediaAU
Rho de Spearman	Levodopa	Coefficiente de correlación	1,000	0,007
		Sig. (bilateral)		0,952
		N	69	69
	MediaAU	Coefficiente de correlación	0,007	1,000
		Sig. (bilateral)	0,952	
		N	69	71

Tabla 5. Correlación Rho de Spearman para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con mutación del LRRK2.

5.1.2. EPI

No observamos correlación entre las dosis de levodopa y los niveles séricos de AU en pacientes con EPI ($r= 0,014$, $p=0,888$) (**Tabla 6, 7**). Aunque el coeficiente de relación positivo nos orienta hacia una relación proporcional de ambas variables, la escasa significancia no nos permite confirmar dicho hallazgo.

Los resultados obtenidos del test de correlación Rho de Spearman consolidan lo ya observado ($r= 0,069$, $p=0,500$) (**Tabla 8**).

Coeficientes ^a								
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B	
		B	Error estándar	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	4,731	0,248		19,047	0,000	4,238	5,224
	Levodopa	3,032E-05	0,000	0,014	0,141	0,888	0,000	0,000

Tabla 6. Coeficientes de regresión para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con EPI.

Correlaciones			
		Levodopa	MediaAU
Levodopa	Correlación de Pearson	1	0,014
	Sig. (bilateral)		0,888
	N	97	97
MediaAU	Correlación de Pearson	0,014	1
	Sig. (bilateral)	0,888	
	N	97	101

Tabla 7. Correlación de Pearson para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con EPI.

Correlaciones				
			Levodopa	MediaAU
Rho de Spearman	Levodopa	Coefficiente de correlación	1,000	0,069
		Sig. (bilateral)		0,500
		N	97	97
	MediaAU	Coefficiente de correlación	0,069	1,000
		Sig. (bilateral)	0,500	
		N	97	101

Tabla 8. Correlación de Spearman para dosis de levodopa y niveles séricos de AU en pacientes con EPI.

5.2. ESTUDIO 2: CUARTILES AU Y GRADACIÓN EVOLUTIVA (χ^2)

5.2.1. LRRK2

La distribución por gradación y cuartiles de ácido úrico nos muestra que la mayoría de pacientes con mutación LRRK2 han tenido una evolución benigna de la

enfermedad (77,4% grado 1). Entre estos, el 29,1% asocian altos niveles séricos de AU (Q4) (**Tabla 9**).

Respecto a la evolución moderada (19,7% grado 2), la distribución según los niveles de ácido úrico es homogénea en los primeros tres cuartiles, siendo escasa en el cuartil más alto (**Tabla 9**).

Tabla cruzada Gradacion*Q_AU						
Recuento						
		Q_AU				Total
		1,00	2,00	3,00	4,00	
Gradacion	1,00	14	13	12	16	55 (77,4%)
	2,00	4	4	5	1	14 (19,7%)
	3,00	0	0	0	2	2 (2,8%)
Total		18	17	17	19	71

Tabla 9. Tabla cruzada de distribución de cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación LRRK2.

Detectamos un resultado no significativo entre las dos variables estudiadas ($p=0,191$) (**Tabla 10**). Aceptamos la hipótesis nula de independencia y por lo tanto concluimos que ambas variables estudiadas son independientes y que no existe relación entre ellas. El AU no influye en la evolución de la enfermedad en pacientes con mutación del LRRK2.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,697 ^a	6	0,191
Razón de verosimilitud	9,218	6	0,162
Asociación lineal por lineal	0,115	1	0,735
N de casos válidos	71		

a. 8 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,48.

Tabla 10. Asociación entre cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación LRRK2.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,041	0,124	0,337	,737 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-0,020	0,117	-0,163	,871 ^c
N de casos válidos		71			
a. No se presupone la hipótesis nula.					
b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.					
c. Se basa en aproximación normal.					

Tabla 11. Correlación entre cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación LRRK2.

5.2.2. EPI

En el caso de los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, el 78,35% conforman el primer grado mostrando una evolución benigna y siendo la distribución de estos homogénea en los cuatro cuartiles. Lejos de el primero, el segundo grado está formado por el 12,37% de los pacientes con una distribución similar en los cuatro cuartiles de AU. (**Tabla 12**)

Tabla cruzada Gradacion*Q2_AU						
Recuento						
		Q2_AU				Total
		1	2	3	4	
Gradacion	1,00	20	18	18	20	76 (78,35%)
	2,00	2	4	3	3	12 (12,37%)
	3,00	2	2	2	2	8 (8,24%)
	4,00	0	0	1	0	1 (1,03%)
Total		24	24	24	25	97

Tabla 12. Tabla cruzada de distribución de cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación EPI.

Las dos variables interpretadas (gradación evolutiva y cuartiles de AU) no revelan un resultado significativo ($p= 0,919$) (**Tabla 13**). Al igual que en el caso anterior, asumimos la hipótesis nula de independencia de la cual deriva que ambas variables no están relacionadas. Por lo tanto, el AU no tiene influencia sobre la evolución de esta enfermedad en pacientes con EPI.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,875 ^a	9	0,919
Razón de verosimilitud	3,632	9	0,934
Asociación lineal por lineal	0,074	1	0,785
N de casos válidos	97		

a. 12 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,25.

Tabla 13. Asociación entre cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación EPI.

Medidas simétricas					
		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	0,028	0,093	0,271	,787 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	0,026	0,097	0,252	,801 ^c
N de casos válidos		97			

a. No se presupone la hipótesis nula.
b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.
c. Se basa en aproximación normal.

Tabla 14. Correlación entre cuartiles de AU y gradación evolutiva en pacientes con mutación EPI.

5.3. ESTUDIO 3: ESTUDIO DE LA VARIANZA ENTRE CUARTILES DE AU Y EDAD DE PRESENTACIÓN

5.3.1. LRRK2

La distribución por cuartiles de AU y edad media de presentación muestra una mayor concentración de pacientes con mutación del LRRK2 en el primer cuartil de AU.

La edad de aparición de la enfermedad se mantiene homogénea en los primeros tres cuartiles. En cambio, la edad de aparición más temprana corresponde a mayores niveles de ácido úrico (**Tabla 15**).

Encontramos que no hay linealidad ($p= 0,441$) en dichos resultados y tampoco son significativos ($p= 0,753$) (**Tabla 16**). Por ello concluimos que no hay evidencia para asegurar que el AU retrase la aparición de la enfermedad en pacientes con mutación del LRRK2.

Informe			
Edad			
Q_AU	Media	Error estándar de la media	N
1,00	61,50	1,720	16
2,00	60,38	2,716	13
3,00	62,11	3,120	9
4,00	58,47	2,736	15
Total	60,47	1,240	53

Tabla 15. Información sobre la media de edad en cada cuartil de AU en pacientes con mutación del LRRK2.

Tabla de ANOVA							
			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad * Q_AU	Entre grupos	(Combinado)	101,508	3	33,836	0,401	0,753
		Linealidad	50,991	1	50,991	0,604	0,441
		Desviación de la linealidad	50,517	2	25,259	0,299	0,743
	Dentro de grupos		4133,699	49	84,361		
	Total		4235,208	52			

Tabla 16. Estudio de la varianza para las variables de cuartiles de AU y edad de presentación en EP en pacientes con mutación del LRRK2.

5.3.2. EPi

En los pacientes con EPi la mayor concentración de sujetos la encontramos en el segundo cuartil de AU. Aunque la edad media de aparición es más homogénea en este caso, encontramos mayor precocidad (**Tabla 17**).

En cualquier caso, este estudio carece de linealidad ($p= 0,820$) y de significancia ($p= 0,980$) tal y como se recoge en la **Tabla 18**. No podemos certificar que el AU retrase la edad de aparición de la EPi.

Informe			
Edad			
Q2_AU	Media	Error estándar de la media	N
1	59,00	2,909	19
2	58,04	2,421	24
3	59,00	2,039	18
4	59,56	3,032	18
Total	58,84	1,289	79

Tabla 17. Información sobre la media de edad en cada cuartil de AU en pacientes con EPI.

Tabla de ANOVA							
			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad * Q2_AU	Entre grupos	(Combinado)	25,458	3	8,486	0,062	0,980
		Linealidad	7,097	1	7,097	0,052	0,820
		Desviación de la linealidad	18,361	2	9,180	0,067	0,935
	Dentro de grupos		10213,403	75	136,179		
	Total		10238,861	78			

Tabla 18. Información sobre la media de edad en cada cuartil de AU en pacientes con EPI.

6. DISCUSIÓN

Aunque en la literatura se ha reportado el aumento de AU con la administración de levodopa [12] nuestro estudio no permite confirmar esta hipótesis. Por el contrario, nuestros pacientes con mayores dosis de levodopa tienen tendencia a cifras de AU más bajo.

Se ha reseñado que los metabolitos de la levodopa podrían ser los responsables de la inhibición de la excreción de ácido úrico. Bierer y Quebbeman describieron en 1982 que el mecanismo por el cual la levodopa podría inhibir la excreción tubular renal de ácido úrico podría ser que dicho fármaco, o alguno de sus metabolitos, compitieran con el AU en su excreción. Además, la levodopa aumenta la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal [12]. Este aumento de flujo y filtración incrementaría la cantidad de AU filtrado y disminuiría su concentración plasmática. Por ello, se cree que el efecto neto de la levodopa sobre el AU se sustancia en dos pilares: el aumento de la filtración que daría lugar a menores niveles plasmáticos de AU y la inhibición de la excreción tubular renal del AU [13].

En 2009 Andreadou et al [9] demostraron una significativa correlación inversa entre los niveles de AU y las dosis de levodopa. Este hallazgo se achacó al hecho de que la levodopa aumenta los niveles de dopamina en el cerebro, lo que conlleva un incremento en el estrés oxidativo. El AU ralentiza la velocidad de oxidación de la DA en el caudado y la sustancia negra y bloquea la apoptosis inducida por la DA y la producción de oxidantes. Se sugirió que una posible explicación para dicha correlación inversa podría ser que el aumento de la carga oxidativa tras la administración de levodopa aumentaría el consumo de AU para limpiar las sustancias oxidativas. Esto produciría un descenso de los niveles periféricos de AU.

Al igual que en el caso anterior, mediante el estudio presente hemos conseguido una correlación inversa entre la dosis de levodopa y los niveles de AU en los pacientes con LRRK2. Ocurre de forma similar en pacientes con mutación como en pacientes con EPI. Aún así, la escasa significancia de ambos estudios no nos permite una conclusión certera. No tenemos una explicación para este hallazgo pero puede estar influida por el escaso número de pacientes.

La hiperuricemia y la artritis gotosa, al igual que la enfermedad de Parkinson predomina en varones adultos. Por ello, en una población predominantemente adulta y masculina sería difícil establecer si la hiperuricemia y sus formas de presentación estarían relacionadas con la levodopa, con la edad o con ambas [12]. A pesar de esto, nuestra muestra es equilibrada en cuanto a sexo y edad media, lo que no nos permite relacionar dicho hallazgo con ninguno de ambos factores. Además, debido a las bajas cifras de AU, solo 1 de los 172 pacientes estudiados presentaba hiperuricemia y tratamiento con alopurinol.

En la segunda parte de este trabajo hemos analizado la influencia de los niveles séricos de ácido úrico y la gradación evolutiva. Aunque desde hace años se conoce la relación entre bajos niveles de ácido úrico y la enfermedad de Parkinson, poco se ha descrito entorno a la influencia en su evolución.

Mediante este estudio hemos concluido que 131 de los pacientes corresponden al primer grado de la gradación evolutiva, por lo que la mayoría de pacientes de nuestra muestra (76,16%) ha tenido una evolución favorable de la enfermedad. Este hallazgo nos sorprende en parte, porque no refleja la sensación de la casuística que se atiende en la consulta. La gradación se ha hecho con criterios subjetivos y de forma retrospectiva, y es posible que hayamos sido más benevolentes a la hora de llevarla a cabo. Aunque se ha descrito la relación inversa entre concentraciones de AU y progresión clínica [14] nuestros resultados no permiten aseverar dicho descubrimiento. La evolución tan favorable de nuestros pacientes debería dar lugar a mayores cifras de AU y, en el caso contrario, menores cifras de AU deberían provocar peor evolución de la enfermedad. Asimismo, deberíamos poder establecer una relación de dependencia entre ambos factores. Estas diferencias de evolución de la enfermedad pueden ser fruto de la pequeña muestra utilizada para este estudio.

Los resultados obtenidos, aunque carentes de significancia, contradicen la bibliografía expuesta e irían en contra de un posible efecto neuroprotector del AU. Igualmente, excluye la dependencia entre ambas variables. Esta conclusión es extensible a ambos grupos estudiados, tanto pacientes con mutación LRRK2 como pacientes con EPI.

Por último, nuestros datos no permiten afirmar que las cifras de ácido úrico elevadas retrasen la aparición de la enfermedad en pacientes con mutaciones LRRK2. Ello no apoya un posible papel neuroprotector del ácido úrico en etapas previas al desarrollo de la enfermedad en estos pacientes.

Conocemos que la enfermedad de Parkinson se diagnostica entre la 5ª y la 6ª década de la vida. Esto va en concordancia con nuestros resultados, puesto que la media de edad de aparición de la enfermedad en el grupo de mutación es 60,47 años y 58,84 años en el grupo de EPi.

Dado que mayores niveles de ácido úrico jugarían un papel neuroprotector, los pacientes que conforman el último cuartil deberían presentar una edad más tardía de aparición. En contraposición a esto, menores niveles de AU serían susceptibles de provocar una temprana aparición.

Sin embargo, nuestros resultados han sido completamente opuestos. En el grupo LRRK2 encontramos mayor precocidad en niveles más altos de AU. Esto rechazaría la hipótesis de que el AU previene el estrés oxidativo demorando la aparición de la EP. Por la misma razón, el primer cuartil de ácido úrico debería mostrarnos edades más tempranas por el menor nivel de protección frente a la enfermedad que esto supondría. La diferencia en el grupo de pacientes con EPi no ha sido tan acusada. Cabe mencionar la falta de linealidad de nuestros resultados. Aunque, como ya hemos mencionado, siguiendo una tendencia creciente en el primer cuartil la edad de presentación debería ser más temprana y en el último cuartil más tardía, lo obtenido no permite confirmarlo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que pueden haber influido en los resultados. El tamaño muestral es relativamente pequeño. No se han podido obtener todos los datos (dosis de levodopa, edad, gradación evolutiva y niveles de AU) de los 172 pacientes con los que se contó inicialmente.

Este ha sido el primer estudio que ha investigado el efecto del ácido úrico en los pacientes con mutación LRRK2. La falta de estudios similares no nos permite comparar nuestros resultados.

Con todo lo mencionado anteriormente y siendo conscientes de las limitaciones, podemos concluir este estudio señalando que los resultados de esta investigación no

apoyan la hipótesis de que el AU juegue un papel importante en el riesgo de padecer EP, en su edad de presentación ni en su evolución.

7. CONCLUSIONES

1. La levodopa no induce el aumento de AU en nuestros pacientes con EP, tanto con mutaciones LRRK2 como EPI.
2. No existe una correlación directa entre los valores de ácido úrico y la evolución clínica de la enfermedad de Parkinson.
3. Los valores de ácido úrico no se correlacionan con la edad de aparición de los síntomas motores parkinsonianos, lo que sugiere que no tiene un papel neuroprotector.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Schlesinger I., MD, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 (12): 1653-1657.
2. Cipriani S., Chen X., Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2010 October; 4 (5): 701-705.
3. Gonzalez Aramburu I. Niveles séricos de ácido úrico y progranulina, factores genéticos que los regulan y enfermedad de Parkinson. Santander (ES): Universidad de Cantabria; 2015.
4. Meamar R., Shaabani P., Tabibian SR., Aghaye Ghazvini MR., Feizi A. The effects of uric acid, serum vitamin D3, and their interaction on Parkinson's disease severity. *Parkinsons Dis.* 2015; 2015: 463483.
5. Cipriani S., Desjardins C., Burdett T., Xu Y., Xu K., Schwarzschild MA. Protection of dopaminergic cells by urate requires its accumulation in astrocytes. *J Neurochem.* 2012 October; 123 (1): 172-181.
6. Ascherio A., Schwarzschild A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016 November; 15: 1257-1272.
7. Shen L., Ji H-F. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ Open.* 2013; 3: e003620.
8. Kim TH., Lee JH. Serum uric acid in nigral iron deposition in Parkinson's disease: a pilot study. *PloS One.* 2014 November; 9 (11): e112512.
9. Parkinson study group SURE-PD investigators. Inosine to increase serum and CFS urate in Parkinson disease: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA Neurol.* 2014 February 1; 71 (2): 141-150.
10. Andreadou E., Nikolaou C., Gournaras F., Rentzos M., Boufidou F., Tsoutsou A., et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 November; 111 (9): 724-728.
11. Cervantes-Arriaga A., Rodriguez-Violante M., Villar-Velarde A., Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién.* 2009;14 (2): 116-119.

12. Finlay GD., Whitsett TL., Cucinell EA., Goldberg LI. Augmentation of sodium and potassium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow by levodopa. *N Engl J Med.* 1971 Apr 15; 284 (15): 866-70.
13. Bierer DW., Quebbemann AJ. Effect of L-dopa on renal handling of uric acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982 Oct; 223 (1): 55-9.
14. Ascherio A., LeWitt PA., Xu K., Eberly S., Watts A., Matson WR. et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 Dec; 66 (12): 1460-8.