

# La reducción de los valores de homocisteína mediante suplementos de vitamina B no disminuye el declive cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada

Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Díaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA*. 2008;300:1774-83.

**Objetivo.** Determinar la eficacia de la administración de suplementos de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico para reducir el declive cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) leve-moderada.

**Diseño.** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 3 años de duración, con un seguimiento de 18 meses.

**Emplazamiento.** Un total de 40 centros de investigación de la Alzheimer Disease Cooperative Study, en Estados Unidos.

**Población.** Un total de 409 individuos mayores de 50 años, diagnosticados de EA leve-moderada (MMSE dentro del rango 14-26) con valores de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y homocisteína normales. Se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal (creatinina plasmática  $\geq$  2 mg/dl) y los que habían estado en tratamiento, como mínimo 2 meses antes, con fármacos anticolinérgicos de efecto central, sedantes, antiparkinsonianos u otras medicaciones relacionadas con el tratamiento de la EA. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos (240 en el grupo intervención y 169 en el grupo control), con un seguimiento durante 18 meses. Completaron el estudio 340 participantes (202 en el grupo intervención y 138 en el grupo placebo).

**Intervención.** Seguimiento de cada individuo con evaluación cognitiva y conductual, exploración física, analítica trimestrales (basal y a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses) durante 18 meses. El grupo de intervención recibió suplementos de 5 mg/día de ácido fólico, 25 mg/día de vitamina B<sub>6</sub> y 1 mg/día de vitamina B<sub>12</sub>. El grupo control recibió placebo.

**Medidas.** La variable principal de medida fue el cambio en el resultado de la escala cognitiva Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) a los 18 meses. Se consideró un cambio beneficioso significativo una reducción del 25% en el resultado. Otras variables secundarias fueron las siguientes: MMSE, Clinical Dementia Rating (CDR), Alzheimer disease Cooperative Study Activities of Daily Living (ADCS-ADL), Neuropsychiatric Inventory, Quality of Life-AD y el tiempo empleado en responder cada uno de los ítems.

**Resultados.** Aunque el régimen de suplementos vitamínicos fue efectivo para reducir los valores de homocisteína en el grupo intervención (-2,42 [3,35] frente a -0,86 [2,59] en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ), no obtuvo efectos beneficiosos sobre la disminución del resultado en el ADAS-Cog a los 18 meses (0,372 puntos/mes de reducción en el grupo control respecto a una reducción de 0,401 puntos/mes en el grupo intervención;  $p < 0,52$ ; intervalo de confianza del 95%, -0,06 a 0,12, en el análisis por intención de tratar), ni tampoco obtuvo mejoría en las demás medidas cognitivas evaluadas. Se observó una gran cantidad de efectos adversos, en especial los síntomas relacionados con estados depresivos, en el grupo tratado con suplementos vitamínicos de forma significativa.

**Conclusión.** El régimen propuesto a base de grandes dosis de suplementos de vitamina B no disminuye el declive cognitivo en individuos con EA leve-moderada.

## Comentario

Se sabe desde hace tiempo que la elevación de homocisteína en plasma se asocia a la disfunción endotelial y al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (p. ej., ictus, infartos cerebrales silentes o enfermedad de la sustancia blanca). Algunos estudios han relacionado la homocisteína con la toxicidad neuronal, por mecanismos todavía insuficientemente aclarados, pero que podrían estar relacionados con la alteración de la capacidad de reparación genética o con la inducción de la apoptosis celular. Las vitaminas del grupo B son necesarias para convertir la homocisteína en metionina y glutatión y, por ello, son efectivas para reducir las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Aunque los suplementos de vitamina B han demostrado recientemente en un ensayo clínico ser capaces de disminuir la arteriosclerosis (grosor de la íntima-media carotídea)<sup>1</sup>, no parece que dichos suplementos de vitamina B<sub>12</sub> y de ácido fólico puedan disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con coronariopatía<sup>2</sup>. Se sabe que los valores plasmáticos elevados de homocisteína suponen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia y EA. Sin embargo, hasta la fecha, tampoco hay evidencias concluyentes de que disminuir los valores de homocisteína mejore la función cognitiva, aunque, al menos 2 estudios apunten hacia un potencial efecto beneficioso<sup>3</sup>.

El presente estudio estaba especialmente diseñado para detectar cambios en la función cognitiva atribuibles a la disminución de la homocisteína sérica en pacientes con EA. Tanto la duración del seguimiento como la selección de sujetos incluidos, o el formato de ensayo clínico aleatorizado, dan un valor añadido a los resultados negativos. Al desconocerse con detalle la implicación de la homocisteína en los mecanismos neurodegenerativos de la EA, es difícil encontrar una explicación fisiopatológica a los resultados negativos del estudio. Para la práctica clínica, lo único que se puede concluir es que los suplementos vitamínicos del grupo B no ofrecen ningún beneficio neuroprotector a los pacientes con EA leve-moderada sin déficit vitamínico basal.

Núria Calbet Peláez y Ernest Vinyoles Bargalló  
CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs. Unitat Docent de Medicina  
Familiar i Comunitària de Barcelona. España.

## Bibliografía

- Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, Mahrer PR, Azen SP, Detrano R, et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis. A randomized controlled trial. *Stroke*. 2008;39:3131-6.
- Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:795-804.
- Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD004514.