

NEUROLOGÍA

ALZHEIMER

La homocisteína como factor de riesgo en demencias

En un reciente ensayo se ha evaluado la relación entre los niveles elevados de homocisteína y el desarrollo de demencia, especialmente de tipo Alzheimer. Los autores concluyen que existe una fuerte asociación entre homocisteína y deterioro cognitivo o demencia, aspecto que puede ser interesante a la hora de prevenir esta enfermedad.

Las demencias constituyen un importante problema sanitario, ya que más del 15% de la población de más de 65 años sufre algún grado de deterioro cognitivo o demencia. Este porcentaje tiende a ir en aumento, como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población en nuestro país. Por otra parte, la alteración de la memoria, del lenguaje, de la personalidad y de la cognición, así como la imposibilidad de realizar tareas cotidianas o de identificar personas u objetos, suponen un grave atentado para la calidad de vida del paciente con demencia.

De las demencias, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente (hasta el 70% de las demencias) y en España debe haber más de medio millón de casos diagnosticados y una cifra similar de pacientes no diagnosticados.

Además de la edad, existen múltiples factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad de Alzheimer tales como sexo femenino, inactividad física, antecedentes familiares, hipertensión o abuso de alcohol o de analgésicos. Asimismo, se ha postulado que una concentración elevada de homocisteína en plasma, favorece el desarrollo de demencias tipo Alzheimer.

La homocisteína es un aminoácido que en los últimos años ha tenido importancia por tratarse de un factor de riesgo de trastornos vasculares aterotrombóticos. También pueden detectarse niveles de homocisteína moderados o altos en caso de insuficiencia renal y en la diabetes mellitus tipo 1.

Recientemente, el aumento de homocisteína se ha relacionado con la disminución de la función cognitiva y con demencia. No obstante, existe controversia acerca de si se trataría de un factor causal, o simplemente, una consecuencia de la deficiencia de vitaminas y nutrientes característica de esta enfermedad.

A nivel cerebral, la hiperhomocisteinemia parece producir microangiopatías y disfunción endotelial, incrementar el estrés oxidativo, ser causa de neurotoxicidad dependiente del péptido β amiloide y favorecer el proceso aterogénico, que conduce a la hipoxia e isquemia neuronal. Asimismo, se ha observado que la homocisteína promueve apoptosis en cultivos de neuronas y que el ácido homocisteico, uno de sus metabolitos, produce daño neuronal.

Con el fin de corroborar la asociación entre homocisteína y demencia, se realizó un ensayo prospectivo observacional en 1092 individuos sin demencia (667 mujeres y 425 hombres), todos ellos participantes del estudio Framingham y con una edad media de 76 años.

Se midió la relación entre la concentración de homocisteína plasmática y el riesgo de diagnóstico de demencia. Se llevaron a cabo ajustes en función de la edad, sexo, genotipo

de APO E (la apolipoproteína E es una proteína transportadora de colesterol que estaría implicada en la regulación del proceso aterogénico), factores de riesgo vasculares (consumo de tabaco o alcohol, diabetes mellitus, presión arterial e índice de masa corporal) y concentración plasmática de folatos y de vitaminas B6 y B12.

Los resultados mostraron que a lo largo de ocho años, desarrollaron demencia 111 individuos (10,2%), de los cuáles 83 fueron diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. Tras ajustar las variables anteriormente citadas, el riesgo relativo de demencia y Alzheimer, por cada incremento en una desviación estándar de los niveles de homocisteína transformados logarítmicamente, es de 1,3 (1,1-1,6; 95%) y 1,4 (1,2-1,7; 95%) respectivamente. Por otra parte, la hiperhomocisteinemia ($> 14 \mu\text{mol/l}$) se asoció con un incremento del riesgo relativo de demencia a 1,9 (1,3-2,8; 95%), y de Alzheimer a 1,9 (1,2-3; 95%).

Además, se observó que un incremento de homocisteína plasmática de $5 \mu\text{mol/l}$, produce un aumento del riesgo de Alzheimer del 40% ($p < 0,001$); efecto que se mantiene independientemente de la edad y del sexo.

Tras la interpretación de los datos anteriores, los autores concluyen que existe una fuerte asociación entre los niveles de homocisteína plasmática y el riesgo de demencia y Alzheimer. Esta asociación parece ser independiente de edad, sexo, genotipo de APO E, vitaminas plasmáticas y otros posibles factores de riesgo de demencia.

A pesar de tratarse de un estudio con un considerable tamaño muestral y de una duración prolongada, existen ciertas limitaciones como son la falta de diversidad racial o el que las muestras se tomaran sin ayuno previo; aunque esto no afectaría a los resultados globales.

No obstante, es necesaria la realización de otros estudios que corroboren estos datos y que evalúen si el suplemento con vitaminas, que se traduciría en la disminución de homocisteína, es efectivo para prevenir la demencia.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; **346**: 476-483.