

Revisiones comentadas por el Experto

Análisis de la publicación realizado por: Dra. M^a Pilar Sánchez Alonso, Neuróloga del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda.

EFFECTOS DE LA MONOTERAPIA CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE: ENSAYO CLÍNICO PRELIMINAR, DOBLE-CIEGO, PLACEBO-CONTROLADO

Chih-Chiang Chiu et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32 (2008) 1538-1544

Objetivos del estudio y metodología

Los autores del estudio se plantean un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, para evaluar si el uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA, por su acrónimo en inglés) en monoterapia en pacientes con deterioro cognitivo puede mostrar efectos sobre la función cognitiva y sobre el estado clínico general, durante el tiempo de duración del estudio (24 semanas). El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Taipei (Taiwan).

En el estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA) leve-moderada, y pacientes que cumplían criterios de deterioro cognitivo leve (DCL) de tipo amnésico, con edades comprendidas entre 55 y 90 años. Los pacientes debían cumplir los criterios de EA de la Asociación Americana de Psiquiatría (criterios DSM-IV, 1994), una puntuación en la escala Mini Mental Status Examination (MMSE) entre 10 y 26 y una puntuación en la escala Clinical Dementia Rating (CDR) de 1-2. Se excluyeron aquellos pacientes que estaban en tratamiento con Inhibidores de la Acetilcolinesterasa o con antiinflamatorios no esteroideos. Los criterios utilizados para el diagnóstico de DCL fueron los de Petersen de 1999.

La suplementación consistió en 6 meses (24 semanas) de tratamiento con 3 cápsulas, dos veces al día, con un contenido total de 720 mg de DHA (ácido docosahexaenoico) y 1.080 mg de EPA (ácido eicosapentaenoico) diarios. El brazo control fue tratado con tres cápsulas idénticas en aspecto que contenían ésteres de aceite de oliva.

Se aleatorizaron 46 pacientes para recibir DHA y EPA (n=24; con edad media 74 años; de los cuales 10 tenían EA y 14 DCL) o placebo (n=22; con edad media 76,5 años; de los cuales 13 tenían EA y 9 DCL).

De esos 46 pacientes, se analizaron los datos de aquellos que, al menos, fueron evaluados una vez

(había previstas evaluaciones en las semanas 6, 12, 18 y 24). Al final del estudio se habían evaluado un total de 35 pacientes, 20 del grupo de tratamiento y 15 del brazo tratado con placebo. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Los parámetros principales de evaluación del estudio fueron:

- Evolución de la puntuación de la ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cog; en español: Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer, dominio cognitivo) en pacientes tratados con DHA y EPA; y con placebo; así como comparación entre ambas evoluciones.
- Evolución de la puntuación de la escala CIBIC-plus (Clinician's Interview- Based Impression of Change, caregiver-supplied information; en español: escala de Impresión del Cambio Basado en la Entrevista Clínica, con información adicional proporcionada con el cuidador) en pacientes tratados con DHA y EPA; y con placebo; así como comparación entre ambas evoluciones.
- Secundariamente también se evaluaron las evoluciones de las puntuaciones de la escala MMSE y la HDRS (Hamilton Depression Scale).

Resultados comentados:

 El tratamiento con DHA y EPA produjo una mejoría superior de modo estadísticamente significativo en las puntuaciones de la escala CIBIC-plus en comparación con placebo: -0,35 (IC 95% -0,61 a -0,09; p=0,008), cada 6 semanas de tratamiento.

No se detectó un efecto similar en cuanto a las puntuaciones de la ADAS-cog en el análisis conjunto de los 35 pacientes evaluados. Sin embargo  cuando se subanalizaron solamente los pacientes con DCL, se observó que el tratamiento con DHA y

EPA producía una mejoría superior de modo estadísticamente significativo en estos pacientes, en comparación con placebo: -3,23 DHA y EPA versus -0,37 placebo; $p=0,03$; diferencia ajustada según edad, género y nivel educativo.

Este resultado está en concordancia con el hecho de la mayor integridad neuronal en los pacientes con DCL y por tanto la mayor capacidad de incorporación de los Omega-3 a las membranas neuronales con su consiguiente efecto sobre la sinapsis colinérgica y de otros sistemas de neurotransmisión.

En términos de seguridad, el tratamiento con DHA y EPA no produjo acontecimientos adversos graves e inesperados y los acontecimientos adversos registrados fueron generalmente bien tolerados y reversibles. Los efectos adversos más comunes fueron de tipo gastrointestinal (diarrea, náusea, estreñimiento u otras quejas relativas al sistema gastrointestinal), sin embargo la mayoría de estos efectos adversos fueron bien tolerados y limitados en el tiempo.

Importancia de la suplementación con DHA a altas dosis en pacientes con DECAE/DCL

Los ácidos grasos poliinsaturados se obtienen exclusivamente de la dieta e incluyen:

- ácidos grasos tipo Omega-6 (n6) como el ácido araquidónico (AA, C20:4n-3) que se obtiene a partir del ácido linoleico (LA, 18:2n-6) como precursor. Estos ácidos grasos están presentes en las semillas vegetales.
- ácidos grasos tipo Omega-3 (n3) como el ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3) sintetizados a partir del ácido alfa-linoleico (ALA, 18:3n-3).

Sin embargo solo el 2-10% del ALA se convierte a DHA o a EPA, lo que hace que *la fuente casi exclusiva de ambos ácidos Omega-3 sea la dieta*.

La principal fuente dietética de DHA/EPA es el pescado y las algas.

- El **DHA** constituye el 25% de los lípidos del sistema nervioso central y periférico,
- es necesario para la síntesis de membranas celulares (neuronales y musculares),

- los altos niveles de DHA permiten que las membranas sean más móviles y porosas,
- es necesario en los procesos de mielinización y
- en las sinapsis cerebrales, mejora la eficiencia sináptica y el procesamiento de la información.

El EPA es un mensajero celular, participa como segundo mensajero en los sistemas de neurotransmisión y tiene propiedades anti-inflamatorias.

En estudios preliminares se ha podido comprobar que el consumo de altas dosis de *DHA se ha asociado con menor riesgo de EA y que pacientes con EA y DCL tenían niveles plasmáticos bajos de EPA y DHA*.

En estudios en animales se ha comprobado que la suplementación con DHA aumenta los niveles de acetilcolina y de neuroprotectina D1 en el hipocampo, y que puede disminuir la apoptosis.

En el estudio de Freund-Levi de 2006 se demostró que la suplementación con 1,7 g de DHA y 0,6 g de EPA añadidos al tratamiento con Inhibidores de la Acetilcolinesterasa en pacientes con EA leve-moderada tenía efectos cognitivos positivos en aquellos pacientes que tenían una puntuación en la escala MMSE superior a 27. Por otro lado en un estudio del mismo autor del año 2008 este mismo tipo de suplementos demostró mejoría en los síntomas depresivos y en la agitación.

- El estudio de Chiu que presentamos demuestra que la suplementación con DHA y EPA a dosis altas (720/1.080 mg respectivamente) y a largo plazo puede mejorar el estado clínico general de los pacientes con EA leve-moderada y en los pacientes con quejas cognitivas que cumplen criterios de DCL.
- La suplementación con DHA y EPA a dosis altas y a largo plazo puede producir efectos beneficiosos sobre la función cognitiva especialmente en pacientes con DCL.

MMSE: Mini Mental Status Examination
CDR: Clinical Dementia Rating
HDRS: Hamilton Depression Scale
DECAE: Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad