

## Revisiones comentadas por el Experto

*Análisis de la publicación realizado por: Dr. Juan Manuel Pías Peleteiro, Neurólogo. Dr. José Manuel Aldrey Vázquez, Neurólogo. Sección de enfermedades neurodegenerativas. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

### **EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA EDAD.**

*Yurko-Mauro K et al. Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 456–464*

#### **Relevancia de la publicación**

El deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE) constituye un importante problema de salud pública, y es de hecho el segundo motivo de preocupación en pacientes ancianos tras la patología cardiológica. Se estima que en torno a la cuarta parte de la población anciana del mundo occidental presenta deterioro cognitivo sin demencia. Además, aproximadamente el 12% de estos evolucionará anualmente hacia una demencia. Las características demográficas de la población, sobre todo en países desarrollados, traducen un envejecimiento de la misma derivado fundamentalmente del aumento de la esperanza de vida y la disminución de la tasa de natalidad. Este fenómeno es particularmente notorio en la población gallega, en la que la tasa de personas mayores de 60 años se aproxima al 30%. Es por tanto de gran interés en nuestro medio el estudio de terapias farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a paliar el DECAE. En este sentido, los decrementos plasmáticos del **ácido docosahexaenoico (DHA)**, el principal ácido graso poliinsaturado de cadena larga cerebral de la serie de los Omega-3, se han asociado tanto al DECAE en pacientes ancianos sanos como a la enfermedad de Alzheimer (EA). Además, una ingesta mayor de DHA se correlaciona negativamente con el riesgo relativo de EA. El DHA forma parte de los fosfolípidos de membrana neuronal. Se ha relacionado con múltiples funciones dentro del sistema nervioso central, incluyendo la potenciación de la fluidez de las membranas neuronales y de la afinidad de los receptores, así como el aumento del flujo sanguíneo cerebral, la modulación de moléculas de transducción de señales y la reducción de la carga de beta amiloide y proteína tau. Además, este

efecto pleiotrópico se ha correlacionado clínicamente con una mejora del aprendizaje y de tareas de memoria.



El beneficio de la suplementación con DHA en el DECAE no había sido evaluado en profundidad hasta la realización del estudio MIDAS.

#### **Objetivos del estudio**

El objetivo del estudio MIDAS fue el de evaluar el efecto de la suplementación dietética con 900 mg diarios de DHA sobre diversas funciones cognitivas en pacientes ancianos sanos con DECAE.

#### **Metodología**

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en los Estados Unidos. Se incluyeron 485 sujetos sanos de ambos sexos y edad  $\geq 55$  años, con quejas subjetivas de deterioro cognitivo y criterios de DECAE de acuerdo con las especificaciones del DSM-IV. Todos presentaron una puntuación en el Mini-Mental State Examination (MMSE)  $> 26$  y una puntuación basal de memoria lógica (Wechsler Memory Scale III)  $\geq 1$  desviación estándar por debajo de la de adultos más jóvenes. Se excluyeron pacientes con comorbilidad psiquiátrica, enfermedades graves concomitantes, antecedentes de alcoholismo o consumo de drogas, fármacos específicos para enfermedad de Alzheimer y dieta previa rica en DHA. Los pacientes se asignaron al azar a 900 mg/día orales de DHA o a placebo durante 24

semanas. El objetivo primario fue evaluar diferencias en la CANTAB *Paired Associate Learning* (PAL), una prueba de memoria episódica y aprendizaje visoespacial.

## Resultados

**Objetivo primario.** Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la memoria y en la capacidad de aprendizaje ya que hubo una diferencia ajustada estadísticamente de 1,63 (3,1 – 0,14; IC 95%) errores menos en el nivel 6 del test CANTAB PAL, entre los individuos a los que se administró DHA 900 mg/día durante 6 meses y los individuos a los que se administró placebo ( $p=0,032$ ). En otras palabras y transformando los resultados en 'años de beneficio', a lo largo de los 6 meses de suplementación, los individuos del grupo de DHA tuvieron una evolución en cuanto a la puntuación de errores en el nivel 6 del test CANTAB PAL que fue desde una puntuación correspondiente a una edad cognitiva de 72,6 años (en realidad tenían unos 70 años) hasta una edad cognitiva de 65,6 años (mejoría de 7 años), mientras que los individuos del grupo placebo evolucionaron desde una edad cognitiva de 70,6 años (70 años reales) hasta 66,9 años (mejoría de 3,5 años; sic). Es decir, **hubo una diferencia de 3,4 años de mejoría cognitiva neta entre tomar o no tomar DHA.**

**Objetivos secundarios.** Se observaron diferencias estadísticamente significativas favorables a DHA en las puntuaciones de las escalas CANTAB VRM (*Verbal Recognition Memory*) de memoria verbal inmediata ( $p=0,018$ ) y diferida (0,012), así como en la puntuación de la escala CANTAB SOC (*Stockings of Cambridge*) de resolución ejecutiva de problemas ( $p=0,045$ ).

**Importancia de suplementar la dieta con DHA a altas dosis en pacientes con DECAE/DCL: conclusiones sobre la suplementación con 900mg/día de DHA.**

- Este estudio muestra como un suplemento de 900 mg diarios de DHA durante 24 semanas mejora significativamente el aprendizaje y la memoria episódica en pacientes con DECAE, y apoya la idea de que el DHA es un suplemento beneficioso que propicia la salud cognitiva durante el envejecimiento.

En nuestra opinión, el estudio presenta algunas limitaciones. El MMSE no parece la herramienta ideal para discriminar pacientes con deterioro cognitivo real, dado que, entre otros factores, es muy dependiente del nivel de escolarización. Por otra parte, no se evalúa la eficacia de la suplementación con DHA más allá de los 6 meses, lo que podría ser útil en la clínica para conocer cuánto dura su efecto beneficioso y decidir cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento. Otra limitación podría derivar de la propia definición de DECAE, que no distingue realmente entre las personas con deterioro cognitivo fisiológico asociado a la edad avanzada, los pacientes que se encuentran en una fase muy precoz de una enfermedad de Alzheimer u otro proceso neurodegenerativo y los que presentan quejas cognitivas de causa vascular. En este estudio no se han empleado marcadores clínicos ni paraclínicos que permitan una aproximación etiológica a la causa de las quejas cognitivas, ni se realiza una evaluación diagnóstica de los pacientes a medio o largo plazo. Esto no permite valorar de forma concreta si la eficacia del DHA es diferente en función del proceso etiológico de base, ni permite conocer con exactitud qué pacientes podrían beneficiarse más. No obstante, **en la práctica clínica habitual el proceso diagnóstico etiológico de un paciente con quejas cognitivas subjetivas atraviesa a menudo un período de indefinición que sólo puede superarse tras la realización de pruebas complementarias, de la eliminación de sesgos farmacológicos y no farmacológicos y de un estudio neuropsicológico evolutivo. Es en este período en el que la suplementación con DHA a 900 mg/día se perfila, de acuerdo con el estudio MIDAS, como un tratamiento seguro y significativamente eficaz en áreas cognitivas de gran importancia para el día a día del paciente como el aprendizaje o la memoria episódica.**