

Leucoaraiosis y su relación con los niveles de homocisteína en los pacientes con demencia

Mayor M.C. José Manuel **Romero-Torres**,* Tte. Cor. M.C. José de Jesús **Almanza-Muñoz**,†
Dr. Juan **Asbun-Bojalil**,‡ M. en C. María Elena **Reyes-Gutiérrez**,§ Mayor M.C. Jaime **Bravo-Valle**||

Dirección General de Sanidad,
Sección de Salud Mental-Instituto Politécnico Nacional/Escuela Superior de Medicina-Clínica de Especialidades de la Mujer.

RESUMEN

Antecedentes. La deficiencia total o funcional de vitamina B12 se ha relacionado con la presencia de lesiones a pequeño vaso cerebral, conocido radiológicamente como leucoaraiosis.

Objetivo. Determinar la asociación existente entre la presencia de leucoaraiosis en los pacientes con demencia y los niveles elevados de homocisteína.

Método. Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico en 77 pacientes con diagnóstico de demencia Alzheimer, vascular o mixta, mediante protocolo de abordaje de un síndrome demencial con estudio de imagen (TAC o IRMN), en la clínica de psicogeriatría de la Unidad de Especialidades Médicas del ISSFAM. Se efectuó análisis descriptivo, correlacional y de regresión lineal binaria.

Resultados. La presencia de niveles elevados de homocisteína se asocia con la presencia de leucoaraiosis en pacientes con demencia vascular o mixta por lo que se apoya el uso de este hallazgo por imagen como un indicador de deficiencia funcional de vitamina B12 en este grupo de pacientes.

Conclusiones. Estos resultados deben ser considerados a nivel clínico para valorar mediante criterio del médico tratante en el ofrecimiento al paciente de complemento vitamínico.

Palabras clave: Leucoaraiosis, homocisteína, demencia.

Leukoaraiosis and its relationship with homocysteine levels in patients with dementia

SUMMARY

Background. A total or a functional deficiency of B12 vitamin has been associated with the presence of cerebral small vessel lesions known radiologically as leukoaraiosis.

Objective. To determine the association between leukoaraiosis in patients with dementia and elevated levels of homocysteine.

Method. Observational, prospective, cross-sectional and analytical study was performed in 77 patients with dementia Alzheimer, vascular or mixed thorough an demenbtia syndrome approach protocol including an image study (CT or MRI) at the Unit of Medical Specialties of ISSFAM. A descriptive, correlational and binary regression analysis was done.

Results. The presence of elevated levels of homocysteine are associated with the presence of leukoaraiosis in patients with vascular or mixed dementia so that supports the use of this imaging finding as an indicator of functional deficiency of vitamin B12 in these patients.

Conclusions. These results should be considered in assessing the clinical criteria by the attending physician in providing the patient vitamin supplement.

Key words: Leukoaraiosis, homocysteine, dementia.

Introducción

La demencia es una enfermedad tan grave y con alto impacto sobre la calidad tanto de la vida de quien la sufre y de quienes le cuidan, la cual afecta distintas áreas del indivi-

duo (intelectual, conductual y funcional) y con repercusiones socioeconómicas que explican la compleja experiencia vital que supone convivir con este problema. La causa más frecuente de demencia en el momento actual es la enfermedad de Alzheimer de etiología probablemente multi-

* Adscrito a la Sección de Salud Mental, Dirección General de Sanidad. † Psiquiatra de Enlace, Clínica de Especialidades de la Mujer, SEDENA. Centro Neurológico ABC, Centro Médico ABC. ‡ Doctor en Ciencias. Profesor Investigador de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. § Maestra en Ciencias. Profesora de Postgrado de la Maestría en Ciencias de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. || Médico Neurorradiólogo, especialista adscrito al Departamento de Radiología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:
Dr. José Manuel Romero-Torres
Correo electrónico: jose_romaromero@yahoo.com.mx

Recibido: Septiembre 28, 2012.
Aceptado: Octubre 15, 2012.

factorial (genética, ambiental, tóxica, etc.) y para la que no se dispone de un tratamiento curativo efectivo.¹ Las serias consecuencias para el enfermo que la padece, que van desde una disfunción intelectual hasta precisar una ayuda progresiva en sus actividades de la vida diaria se extienden a su familia la cual también sufre con el enfermo las secuelas de la demencia y que será fundamental para ofrecer la mayoría de los cuidados que el enfermo requiera a lo largo de su evolución. Las consecuencias socioeconómicas de este problema tienen una importante magnitud y han sido convenientemente estudiadas a nivel mundial. Por estos motivos la comunidad en la que vive el enfermo no será ajena al problema y también deberá hacerle frente a la situación.²

El estudio Delphi estimó que en el año 2005 había 24 millones de personas con demencia, cantidad que podría duplicarse cada 20 años hasta llegar a 42 millones para el año 2020 y 81 millones para el año 2040, incluso sin cambios en su mortalidad y sin estrategias preventivas efectivas o tratamiento curativos. La pobre conciencia del problema de la enfermedad ha tenido importantes consecuencias, la gente afectada no busca ayuda y cuando acuden a los centros de salud no es posible completar sus necesidades dada la naturaleza de la enfermedad.⁴

Las causas son importantes porque los diferentes tipos de demencia pueden tener distintos cursos, con diversos patrones de síntomas y responder de manera distinta al tratamiento, es por ello que incluso se ha reportado que la edad en la que debería iniciarse una evaluación con búsqueda propositiva de un trastorno demencial debería ser sujetos de 75 años o más o incluso menores cuando existe una razón para sospechar un deterioro cognitivo.⁵

Leucoaraiosis y demencia

El término deriva de la raíz Griega “leuko” que significa blanco y se refiere a la materia blanca y el adjetivo “araiois” que significa rarefacción.

El término fue propuesto de forma puramente descriptivo, con la intención de evitar suposiciones acerca de la patología subyacente. La leucoaraiosis se define como una anomalía difusa y confluyente de materia blanca (de baja densidad en la TAC, hipertensa en la imagen T2 o FLAIR de la RMN), a menudo con límites irregulares. Como un concepto puramente radiológico, el término puede ser aplicado a la leucodistrofias, así como a algunos trastornos metabólicos e inflamatorios.

En la población general, la prevalencia de la hiperintensidades de la sustancia blanca va de 11-21% en adultos mayores de 64 años a 94% a la edad de 82 años. Los hallazgos patológicos dentro de estas hiperintensidades incluyen palidez de la mielina, rarefacción del tejido asociado con pérdida de mielina y axones y gliosis leve.

Existen estudios que han demostrado que hasta 7% de los pacientes con evento vascular isquémico tenían leucoaraiosis vinculados particularmente con eventos lacunares los cuales explican 20% de todos los eventos vasculares cerebrales. Además, la leucoaraiosis es vista en pacientes con

demencia; en estudios de series se ha encontrado entre 30 a 40% de los casos y en ensayos clínicos con demencia vascular hasta en dos terceras partes de los pacientes tenían leucoaraiosis.⁵

Por otro lado, la leucoaraiosis puede ser vista en el contexto de un envejecimiento normal, estas lesiones de materia blanca no específica se vuelven comunes con la edad aunque menos vista de forma franca como los son las lesiones focalizadas. Las lesiones confluentes tempranas son vistas hasta en un 10% de la gente adulta mayor asintomática de 50 a 75 años de edad, cuya prevalencia se incrementa con la edad.⁶ La leucoaraiosis es reconocida como una característica de la angiopatía amiloide cerebral esporádica sin enfermedad de Alzheimer⁷ y de algunas angiopatías amiloides genéticas como lo la demencia Británica familiar, lo cual sugiere que la angiopatía amiloide por si sola es suficiente para generar esta imagen.

Leucoaraiosis y enfermedad de pequeño vaso

Los estudios patológicos sugieren que la leucoaraiosis es una manifestación de la enfermedad cerebral de pequeño vaso, lo cual es apoyado por sus asociaciones clínico-patológicas con otras manifestaciones de pequeño vaso (evento vascular lacunar). Sin embargo, un tipo de imagen puede predominar, llevando a la idea de subtipos de enfermedad de pequeño vaso difusa la cual es etiquetada ya sea como leucoaraiosis isquémica o infartos lacunares aislados. Estos dos tipos de imagen difieren en su perfil de factores de riesgo; la edad y la hipertensión son más fuertemente asociadas con leucoaraiosis isquémica, la hipercolesterolemia, diabetes mellitus y el infarto agudo al miocardio están más asociados con infartos lacunares aislados.⁸ Es aquí donde entran los nuevos factores de riesgo para evento vascular, siendo uno de ellos la homocisteína, la cual se encuentra mucho más asociada con leucoaraiosis isquémica que con los infartos lacunares aislados.⁹

Vitamina B12 y daño cerebral

Hay evidencia de que los cambios hematológicos y los efectos neuropsiquiátricos debidos a la deficiencia de cobalamina no necesariamente ocurren de manera simultánea.¹⁰ La vitamina B12 abarca varios compuestos denominados cobalaminas, las cuales en combinación con el ácido fólico son esenciales co-factores para la síntesis de DNA de forma más notable dentro de la médula ósea y las células mieloides, pero también participa en un proceso crítico de la mielinización neuronal. Las cobalaminas facilitan la conversión de la metilmalonil-coenzima-A mutasa del ácido metilmalónico a succinato, ligado al metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos y también en la activación de metionina sintetasa en la conversión de homocisteína y metiltetrahidrofolato a metionina. Por ello, los niveles elevados de AMM y/o homocisteína pueden reflejar una deficiencia funcional de cobalaminas.

Las cobalaminas están unidas a proteínas, en gran medida a las transcobalaminas 1 y 2 (TC-1, TC-2), siendo esta

última, la promotora de recaptura celular por endocitosis mediada por el receptor TC. Un polimorfismo común del gen TC-2 776>G, para el cual 41% de la población blanca son heterocigotos se ha postulado que influye en la vitamina 12 enviada a los tejidos y su estado funcional, siendo los heterocigotos los más afectados a este respecto.¹¹

Existen varios estudios que han identificado una asociación entre el bajo nivel de folato¹² o concentraciones elevadas de homocisteína y la disfunción cognitiva. Los bajos niveles de folato han sido asociados tanto con DA y con demencia vascular.^{13,14} Existen estudios que han demostrado una alta incidencia de deficiencia de folato correlacionado con los síntomas mentales, especialmente con alteración cognitiva y depresión en la población geriátrica y psicogeriatrica.¹⁵

Patofisiología

El exacto mecanismo del daño a la mielina que sigue a la deficiencia de cobalamina es aún desconocido. Varias funciones importantes han sido atribuidas a la vitamina B12 como una coenzima. Tanto la cobalamina y el folato son necesarios para la metilación de la homocisteína a metionina en la síntesis de S-adenosilmetionina, la cual es uno de los principales donadores metilo en el sistema nervioso central. La S-adenosilmetionina participa en varios pasos de metilación involucrados en el metabolismo de los fosfolípidos, proteínas, DNA y neurotransmisores. Un defecto en los procesos de metilación se ha considerado como una de las principales bases bioquímicas de la neuropsiquiatría, generada por estas deficiencias. Además, la hiperhomocisteinemia, la cual se reconoce como una consecuencia de la deficiencia de la vitamina B12, es un factor de riesgo independiente asociado con la enfermedad microvascular.¹⁶

La microangiopatía cerebral es considerada la base de la demencia vascular. Los altos niveles de homocisteína puede a la vez llevar a una excesiva producción de ácido homocisteico y ácido cisteína-sulfínico, los cuales actúan como agonistas endógenos de los receptores *N*-metil-*D*-aspartato y pueden alterar las funciones cognitivas por mecanismos excitotóxicos. La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro derivado del metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial. La homocisteína es metabolizada en una de dos vías: remetilación o transulfuración.¹⁷

Se considera a la hiperhomocisteinemia como un factor para infarto al miocardio y enfermedad coronaria. En varios estudios transversales, los niveles elevados de homocisteína se asocian con la prevalencia de evento vascular cerebral,¹⁸ infartos cerebrales silenciosos¹⁹ y leucoaraiosis.²⁰ Los estudios de Framingham y Rotterdam han demostrado que los niveles elevados de homocisteína eran un factor independiente para el evento vascular cerebral incidental. Por otro lado la homocisteína ha sido considerada como una neurotoxina y por lo tanto un factor de riesgo para deterioro cognitivo.²¹

Los estudios caso-control en pacientes con Demencia tipo Alzheimer han demostrado significativamente mayores niveles de homocisteína que los controles.²² Evidencia más convincente para esta asociación refiere que el tercio superior de la distribución de la homocisteína tuvo un riesgo cinco veces mayor de demencia tipo Alzheimer reportada histológicamente comparada con los pacientes por debajo de esta distribución.¹²

La homocisteína puede generar angiotoxicidad que puede llevar a una enfermedad de pequeño vaso en el cerebro y eventualmente causar deterioro cognitivo. Asimismo, la hiperhomocisteinemia puede desarrollar este deterioro vía neurotoxicidad directa. Recientes estudios han demostrado que la homocisteína puede ser directamente tóxica para las células neuronales tanto humanas como murinas. La homocisteína estimula los receptores NMDA, resultando en una entrada de calcio y excitotoxicidad. La homocisteína también aumenta la toxicidad β -amiloide y causa hiperfosforilación de la proteína tau.²³ También se ha reportado que altera la reparación del DNA en las neuronas del hipocampo e induce apoptosis por la vía del daño al DNA.²⁴ Anatómicamente, la hiperhomocisteinemia está asociada con la atrofia cortical y la atrofia hipocámpal.

Antecedentes

La prevalencia de la deficiencia de micronutrientes en los adultos mayores se ha estimado del 20-80%. Los estudios más recientes demuestran que la deficiencia de vitamina continua siendo un problema.²⁵ En el estudio de Hassan y cols. hallaron que los niveles medios de la homocisteína fueron mayores en los pacientes con EPV que en los pacientes del grupo control [$14.55 \mu\text{mol/l}$ (95% IC 13.78 ± 15.35) vs. $12.01 \mu\text{mol/l}$ (95% IC 11.42 ± 12.64), $p < 0.0005$]. La homocisteína fue el factor de riesgo más fuerte en aquellos con leucoaraiosis isquémica [$12.92 \mu\text{mol/l}$ (95% CI 4.40 ± 37.98), $p < 0.0005$] en comparación con el infarto lacunar aislado [$4.22 \mu\text{mol/l}$ (95% IC 1.29 ± 13.73), $p = 0.02$] después de controlar tanto los factores de riesgo convencional y la edad. En conclusión, la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la EPV, particularmente la leucoaraiosis isquémica, y este efecto puede ser mediado vía la disfunción endotelial. Recomendando que la terapia que reduce la homocisteína podría ser particularmente efectivo en este subgrupo.⁹

El estudio de Wright y cols. examinó la relación entre la homocisteína e hipertintensidades de la sustancia blanca ajustando la edad, los factores de riesgo vascular, sociodemográficos y la deficiencia de la vitamina B12. Ellos encontraron que los niveles de homocisteína mayores a una desviación estándar se asociaron con mayores volúmenes de hipertintensidades de la sustancia blanca. Concluyendo con este estudio transversal, que existe evidencia de que la homocisteína es una factor de riesgo para el daño de la sustancia blanca. De forma interesante, los participantes de etnia negra tuvieron una prevalencia mucho mayor de lon-

gitud de volumen de hipertintensidades de sustancia blanca (40%) comparado con los hispanos (23.9%) y con los blancos (19.6%). Por otro lado, la deficiencia de vitamina B12 en negros fue 50% menos que la comparada con los blancos o los hispanos, sugiriendo que los negros tienen mayores niveles de homocisteína por razones genéticas u otras razones. Finalmente, se sugiere que los estudios de imagen longitudinal podrían ser necesarios para clarificar si los niveles de homocisteína elevada causan una progresión del daño de la sustancia blanca y si esto influye sobre la vía causal entre la homocisteína elevada y los eventos vasculares o el deterioro cognitivo.²⁶

En otro estudio, los niveles de homocisteína fueron significativamente mayores en los pacientes con leucoaraiosis avanzada comparado con aquellos sin este problema ($13.9 \pm 4.6 \mu\text{mol/l}$ vs. $10.2 \pm 3.4 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.0001$). Además, los niveles de homocisteína no fueron significativamente diferentes en pacientes con microsangrados y aquellos sin microsangrados ($11.3 \pm 4.1 \mu\text{mol/l}$ vs. $11.4 \pm 4.3 \mu\text{mol/l}$, $p = 0.9441$). Los niveles elevados de homocisteína son significativamente e independientemente asociados con la leucoaraiosis avanzada. [OR, 1.330; 95% IC, 1.130-1.565], pero no con la presencia de microsangrados. Los niveles elevados de homocisteína parecen más bien estar asociados con la enfermedad isquémica de pequeño vaso que con la enfermedad de pequeño vaso con tendencia al sangrado.²⁷

Además, la posibilidad de que la administración de administración de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 pueda reducir la presencia de la leucoaraiosis necesita ser probada. De cualquier manera, debemos recordar que aunque una relación entre la aterosclerosis y la hiperhomocisteinemia fue encontrada, los ensayos basados en los tratamientos para reducir la homocisteína no han demostrado un posible beneficio en la reducción de la ocurrencia del evento vascular cerebral.²⁸

En un estudio llevado a cabo igualmente en Italia, se valoró si los altos niveles de homocisteína (Hcy) eran el factor de riesgo para la leucoaraiosis severa. Se utilizó un diseño casos-control y un análisis de regresión logística para buscar las variables independientemente asociadas a la leucoaraiosis severa. Resultado que la edad (OR; 1.10; $p < 0.0001$), homocisteína (OR; 1.07; $p = 0.045$ y la hipertensión arterial (OR, 2.97; $P = 0.007$) fueron significativamente asociados con la leucoaraiosis severa. Concluyendo que los niveles de homocisteína total están asociados con la leucoaraiosis severa independientemente de otros factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular. Esto puede sugerir que el decremento de la homocisteína puede ayudar a preservar la integridad de la materia blanca del cerebro.²⁹

Los tratamientos actuales para modificar la historia natural de la leucoaraiosis son limitados, especialmente en los pacientes sin factores de riesgo palpable. La identificación de una asociación entre la leucoaraiosis y la homocisteína puede tener importantes implicaciones, ya que los niveles de homocisteína son modificados por la adminis-

tración de ácido fólico o vitamina B12. Sin embargo, dado que nuestros conocimientos de los mecanismos de acción de la homocisteína, sus efectos en el cerebro pueden ser irreversibles. Si este es el caso, una vez que los cambios han aparecido, los efectos benéficos del suplemento con vitamina en pacientes con leucoaraiosis podrían ser limitados. Sin embargo, al igual que los factores de riesgo para otras enfermedades, la detección de los niveles de homocisteína elevada en el adulto mayor y el inicio de tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 en una etapa temprana antes de que la leucoaraiosis se desarrolle, puede representar una intervención efectiva. El periodo de tiempo para la ocurrencia de leucoaraiosis en relación a los niveles de homocisteína puede ser prolongado, por lo tanto dejando una ventana sustancial de oportunidad para las intervenciones preventivas.³⁰

Los niveles elevados de la homocisteína plasmática han sido asociados con un riesgo incrementado de demencia y evento vascular. Se han asociado con una alta prevalencia de infartos cerebrales silenciosos (RR 1.5; 95% IC, 1.1-2.1; $p = 0.2$), con volumen del lóbulo frontal más pequeño (-0.14% , $p = 0.001$) al igual que la del volumen del lóbulo temporal (-0.10% , $p = 0.04$) incluso en adulto sanos de edad media. Por lo que se sugiere que, tanto los mecanismos celulares como vasculares pueden influir en la asociación de los niveles plasmáticos de la homocisteína con el envejecimiento del cerebro como se ha observado tanto en estadios subclínicos como de enfermedad.³¹

Una revisión de la literatura encontró que las manifestaciones radiológicas de la disminución de la Vitamina B12 o niveles elevados de Homocisteína incluyen a la leucoaraiosis, atrofia cerebral e infartos cerebrales silenciosos. La leucoaraiosis es un término radiológico que se refiere a la hipodensidad de la materia blanca cerebral vista en las tomas de tomografía axial computada o de tipo hipertintensidades observadas en T2 de la resonancia magnética nuclear. Está asociada con la edad, la hipoperfusión microvascular crónica, la disfunción de la barrera hematoencefálica, la hipertensión arterial, evento vascular cerebral y la muerte. La leucoaraiosis está descrita patológicamente como una leucoencefalopatía periventricular o una encefalopatía arteriosclerótica subcortical; que ocurre en los cerebros de individuos con EA y demencia vascular tipo Binswanger, de acuerdo con Werder, 2010,³² quien describe en el *cuadro 1* las causas de Hiperhomocisteinemia, agrupándolas en deficiencias genéticas y polimorfismo, medicamentos, deficiencias nutricionales y otros factores.

Los niveles elevados de homocisteína han sido asociados con pobre rendimiento en numerosos dominios cognitivos, incluyendo la atención, función ejecutiva, recuerdo diferido, velocidad psicomotora y el funcionamiento cognitivo en general. De igual manera en pacientes con DA y la DVA cuando se compara con individuos normales, siendo un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, la cual a su vez es un factor de riesgo para demencia.³³

Cuadro 1. Causas de Hiperhomocisteinemia.

- Deficiencias genéticas y polimorfismo
 - Metilenetetrahidrofolato reductasa
 - Metionina sintetasa
 - Cistationina beta-sintetasa
- Medicamentos
 - Levodopa (L-dopa), debido a su metabolismo
 - Óxido nitroso, debido a la inhibición de la metionina sintetasa
- Deficiencias nutricionales
 - Vitamina B6
 - Folato
 - Vitamina B12 (por anemia perniciosa, enfermedad celiaca, etc.)
- Otros factores
 - Edad avanzada
 - Género masculino
 - Insuficiencia renal

Fuente: Werder SF. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsych Dis & Treat* 2010; 6:159-195.

Las disfunciones cognitivas más consistentes relacionados con niveles elevados de homocisteína son la memoria verbal, la velocidad psicomotora y la función ejecutiva. Concordando con el deterioro cognitivo, los estudios de neuroimagen también se han asociado con los niveles elevados de homocisteína, ya sea con atrofia cerebral regional en los ganglios basales, lóbulo frontal e hipocampo. Estos hallazgos han propuestos que los cambios atróficos han sido causados por los distintos efectos neurotóxicos directos o por los efectos tóxicos indirectos que promueven la trombosis cerebrovascular. Otros estudios se han enfocado sobre los cambios bioquímicos relevantes a la homocisteína elevada in vivo, los cuales han encontrado niveles disminuidos de NAA en mujeres a nivel del hipocampo.³⁴

Ho y cols. condujeron una cuidadosa revisión sistemática, la cual incluyó un metanálisis de los datos publicados hasta la fecha ligados a los niveles de homocisteína y el deterioro cognitivo. Su veredicto hasta ahora es que la evidencia es inconclusa y que los niveles de homocisteína son mayores tanto en pacientes con DA y DVa, pero los altos niveles pueden estar asociados con el proceso de la enfermedad más bien que ligados a la causalidad.³⁵

Justificación

El incremento en la expectativa de vida condiciona un incremento en la prevalencia de padecimientos de la tercera edad entre las cuales destaca la enfermedad demencial, por lo que el desarrollo de investigaciones orientadas a conocer su fisiopatología, historia natural, pronóstico, tratamiento, evaluación clínica, de laboratorio y de gabinete es fundamental. Por tal razón, es importante realizar estudios que vayan enfocados a determinar la asociación de alteraciones por estudios de imagen y sus probables causas como lo es la aparición de leucoaraiosis generada hipotéticamente por la deficiencia funcional de vitamina B12 (niveles elevados de homocisteína) y con ello ofrecer en la clínica un tratamiento que vaya encaminado a evitar altera-

ciones que perpetúen el deterioro cognitivo o enfermedades neuropsiquiátricas. A partir de ello se formula la siguiente hipótesis: Existe una asociación entre la presencia de leucoaraiosis en el estudio de imagen y niveles elevados de homocisteína en pacientes con demencia.

Objetivos

El objetivo general es identificar si existe asociación entre los niveles elevados de homocisteína y la presencia de leucoaraiosis en pacientes con demencia. Los objetivos particulares son:

1. Determinar la prevalencia de leucoaraiosis en la muestra estudiada.
2. Evaluar los niveles de homocisteína en los tres grupos de demencia.
3. Examinar la asociación entre las variables colaterales y la presencia o ausencia de leucoaraiosis.
4. Definir la asociación entre los niveles alterados de homocisteína y la presencia o ausencia de leucoaraiosis.

Método

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo analítico y transversal, en pacientes que acuden a la Consulta Externa de la Unidad de Especialidades Médicas del ISSFAM en el periodo comprendido de abril de 2010 al mes de abril de 2011, bajo los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores derechohabientes o militares retirados del ISSFAM.
- Edad igual o mayor a 60 años.
- Pacientes con el diagnóstico clínico de acuerdo con el protocolo de abordaje de los pacientes con síndrome demencial de una probable enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o demencia mixta de acuerdo a los criterios establecidos internacionalmente (*Cuadros 2 y 3*).
- Estar de acuerdo en participar en el estudio, previa firma del consentimiento válidamente informado.

Criterios de exclusión:

- Poseer el diagnóstico de una enfermedad terminal u otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, otras demencias, enfermedad de Parkinson, entre otras).
- Estar bajo el tratamiento de multivitamínicos.
- Daño renal severo (insuficiencia renal crónica); y Tener daño hepático observado clínicamente o mediante estudios de laboratorio.

Cuadro 2. Criterios de la NINCDS-ADRDA para el diagnóstico clínico de la Enfermedad de Alzheimer.

- I. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible.
 - Demencia diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el mini examen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
 - Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
 - Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
 - No alteración del nivel de conciencia.
 - Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
 - Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo.
- II. Apoyan el diagnóstico de “Enfermedad de Alzheimer probable”.
 - Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia).
 - Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
 - Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y pruebas complementarias:
 - Líquidos cefalorraquídeo normal en las determinaciones estándar.
 - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y
 - Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.
- III. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer posible”, tras excluir otras causas de demencia:
 - Mesetas en la progresión de la enfermedad.
 - Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, accesos emocionales, físicos, verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
 - Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertensión, mioclonías o alteración de la marcha.
 - Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
 - TAC cerebral normal para la edad del paciente.
- IV. Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:
 - Instauración brusca o muy rápida.
 - Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
 - Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.
- V. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:
 - Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”.
 - Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
 - En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
- VI. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:
 - Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y
 - Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.

Cuadro 3. Criterios de la NINDS-AIREN para el diagnóstico de demencia vascular.

- Demencia vascular probable:
- Evidencia clínica de demencia.
 - Presencia de EVC (evento vascular cerebral).
 - Relación entre ambos:
 1. Inicio de la demencia en los tres primeros meses luego del EVC.
 2. Deterioro intelectual súbito o curso fluctuante o escalonado.
- Características clínicas que favorecen el diagnóstico:
- Alteración temprana de la marcha.
 - Historia de caídas frecuentes.
 - Alteraciones de esfínteres tempranas.
 - Parálisis pseudobulbar.
 - Cambios de personalidad
- Características que ponen en duda el diagnóstico:
- Inicio temprano de alteraciones en la memoria u otras funciones cognitivas en la ausencia de lesiones focales congruentes en TAC o IRMN.
 - Ausencia de signos neurológicos focales.
 - Ausencia de lesiones cerebrovasculares en TAC o IRMN.
- Demencia vascular posible:
- Evidencia clínica de demencia.
 - Signos focales sin confirmación de estudios de neuroimagen.
 - Ausencia de una relación temporal clara entre inicio de la demencia y EVC.
 - Pacientes con inicio insidioso y curso variable de la demencia y evidencia de EVC.
- Demencia vascular definitiva:
- Presencia de criterios clínicos de probable demencia vascular.
 - Evidencia histopatológica de EVC.
 - Ausencia de placas seniles o marañas neurofibrilares.
 - Ausencia de otra entidad que curse con demencia.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con muestras sanguíneas mal procesadas o con resultados dudosos para el técnico de laboratorio.

Operacionalización de las variables:

- Variable independiente: los niveles de homocisteína.
- Variable dependiente: la presencia de leucoaraiosis.
- Variables colaterales: la edad, el género, la presencia de hipertensión arterial sistémica, de diabetes mellitus tipo 2, así como la historia de consumo de alcohol o de consumo de tabaco.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Se efectuó a partir de los valores de p/q: Pacientes con leucoaraiosis grado II/III ($p_1 = 10\%$); y pacientes sin leucoaraiosis o grado I ($p_2 = 2\%$). Valor de $\alpha = 0.05$; Valor de $\beta = 80\%$. El valor proporcional p_1 se obtuvo de un promedio establecido en estudios anteriores³⁶ que indican que la proporción en el déficit de vitamina B12 va de un rango desde 5 hasta 20%, dependiendo de la edad del paciente.

Estimación de una proporción (variable cualitativa):
 $N = Z\alpha/2 P (1-P) / i^2$, en donde:

N = número de sujetos necesarios

$Z \alpha^2$ = valor de Z correspondiente al riesgo α fijado = 1.96

P = valor de la proporción que se supone existe en la población = 10

i^2 = precisión con que se desea estimar el parámetro = 0.04 ($\pm 4\%$)

De modo que:

$$N = 1.96 * 0.10 (1-0.10) / (0.04)^2$$

$$N = (0.196) (0.9) / 0.0016$$

$$N = 0.1764 / 0.0016 = 110$$

Métodos de laboratorio:

- **Técnica de Imagen:** El estudio de imagen de resonancia magnética se realizó con un Resonador Siemens Magnetom Vision Imager (Siemens Medical Systems) operando a 1.5 teslas (T). Una bobina estándar para sujetar la cabeza será utilizada. Además de las imágenes de difusión, imágenes FLAIR, T1, T2 y por densidad protónica serán obtenidas, en caso de no poderse realizar estudios con resonancia magnética nuclear se llevó a cabo el análisis de las hiperintensidades de la sustancias blanca mediante una tomografía axial computada de cráneo,
- **Análisis de las imágenes:** Las imágenes obtenidas por difusión fueron transferidas a una estación de trabajo para su análisis. Un neurorradiólogo, cegado por la información clínica de los sujetos, evaluó las imágenes conven-

cionales de la IRM o la TAC de cráneo de acuerdo con la escala de Wahlund,³⁷ en donde las hiperintensidades periventriculares (HPV) serán clasificadas con base en el tamaño y forma en tres grupos:

- HPV-1 (cápsula pequeña/línea delgada, < 5 mm).
- HPV-2 (cápsula grande/halo liso, 6 a 10 mm).
- HPV-3 (cápsula extensa/halo irregular, > 10 mm).
- **Niveles de homocisteína:** El rango normal de los niveles del plasma es de 5-15 $\mu\text{mol/L}$.¹⁷ La hiperhomocisteinemia es definida como un nivel de homocisteína plasmática $> 15 \mu\text{mol/L}$ y es clasificado como moderado (15-30 $\mu\text{mol/L}$), intermedio (30-100 $\mu\text{mol/L}$) o severo ($> 100 \mu\text{mol/L}$). Sin embargo, para este estudio se utilizaron dos variables dummy como niveles elevados de homocisteína (11.6 $\mu\text{mol/L}$ a 15.0 $\mu\text{mol/L}$ y $\geq 15 \mu\text{mol/L}$) comparados con aquellos niveles bajos ($\leq 11.5 \mu\text{mol/L}$).¹⁹ Las muestras de sangre periférica fueron tomadas en el laboratorio de la UEM por la mañana en ayuno, después de una centrifugación de 2000 rpm por 15 minutos se refrigeraron a una temperatura de 220 °C hasta su análisis. Los niveles totales se midieron por conversión enzimática de inmunoensayo. Los niveles séricos de vitamina B12 ácido fólico de igual manera fueron medidos por ensayo de quimioluminiscencia.
- **Análisis Estadístico:** Para la evaluación estadística, un α de 0.05 será establecido con la ayuda del paquete estadístico SPSS versión 20. Las variables independiente y dependiente se compararon entre aquellos pacientes con o sin leucoaraiosis y los niveles de homocisteína mediante una tabla cruzada (2 x 2). Los valores de P se computaron usando la prueba de la χ^2 . Para el grado de hiperhomocisteinemia, se consideró tanto una medición cualitativa nominal como cuantitativa por lo que se usó tanto evaluación con la prueba de χ^2 y la t de Student para muestras independientes. Por último, se realizó una regresión lineal binaria bajo el modelo de variables dicotómicas consideradas clínicamente relacionadas con la presencia de leucoaraiosis.
- **Procedimiento:** Previa coordinación en la unidad médica, se convocó a los pacientes y se les informó sobre el estudio y previo consentimiento informado, se procedió a la evaluación para establecer la presencia de un síndrome demencial establecido en el DSM-IV-TR. Luego se clasificaron de forma específica como enfermedad de tipo Alzheimer (DSM-IV-TR, APA., 2000) o de la NINCDS-ADRDA.³⁸ Para los pacientes con demencia vascular que observaron los criterios de la NINDS-AIREN,³⁹ además de la aplicación de la escala de Hachinski modificada.⁴⁰ En relación con los casos de pacientes con demencia mixta, un término ampliamente reconocido, se reserva a los pacientes con una combinación de una demencia tipo Alzheimer y DVA.⁴¹

Resultados

Descripción global de la muestra

Se estudiaron a 77 pacientes; 51 mujeres (65.4%) y 26 hombres (33.3%). La Demencia Alzheimer fue más prevalente para el sexo femenino (45.1%) y la Demencia Vascular lo fue para el sexo masculino (61.5%), lo cual fue estadísticamente significativo ente significativa ($p = 0.020$). El rango de edad que se dicotomizo, mostró un porcentaje mayor con DVa en el grupo de 60 a 79 años de edad (23.4%), respecto al rango de 80 o más años edad, quienes mostraron un mayor porcentaje de casos con DA (22.1%). La presencia de diabetes fue mayor en los pacientes con DA (43.5%) y la hipertensión arterial en los pacientes con DVa (46.3%). El uso de sustancias como el alcohol fue mayor en los pacientes con DVa comparado con el resto de los grupos (58 vs. 21%) de igual manera fue mayor el consumo de tabaco en este grupo (51.8%) (*Cuadro 4*).

Factores bioquímicos y el tipo de demencia

Se observó que los factores bioquímicos estudiados con valores totales en los pacientes agrupados según el tipo de demencia mediante la prueba de ANOVA de un factor no presentan una diferencia estadísticamente significativa (*Cuadro 5*).

En la *figura 1* se puede observar con mayor detalle cómo los niveles medios de homocisteína a pesar de encontrarse por arriba del punto de corte establecido por Hin H y cols., en el 2006 ($\geq 15 \mu\text{mol/L}$), no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes con demencia.

Factores médicos y bioquímicos y su relación con la Leucoaraiosis

En el *cuadro 6* se observa que los factores de antecedentes médicos y los niveles de vitamina B12, ácido fólico y de homocisteína, tanto en su valor total, como clasificado según los puntos de corte propuestos por los autores^{18,36} con respecto a la presencia o ausencia de leucoaraiosis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Homocisteína y la presencia de leucoaraiosis en los pacientes con demencia

Cuando se evalúan los niveles de homocisteína de acuerdo con el tipo de demencia y su relación con la presencia de leucoaraiosis mediante la prueba de χ^2 de homogeneidad (*Cuadro 7*), existe una diferencia estadísticamente significativa en ambos puntos de corte ($\geq 15 \mu\text{mol/L}$; $p = 0.001$ y $\geq 11.6 \mu\text{mol/L}$; $p = 0.000$).

Cuadro 4. Características sociales y médicas de los sujetos con respecto a los distintos tipos de Demencia ($n = 77$).

Características	N (%) Alzheimer	Demencia Vascular	Demencia Mixta	Demencia	P Valor
Sexo					
Masculino	26 (33.3)	5 (19.2)	16 (61.5)*	5 (19.2)	0.020
Femenino	51 (65.4)	23 (45.1)*	15 (29.4)	13 (25.5)	0.020
Edad (años)					
60 a 79	37 (48.1)	11 (14.3)	18 (23.4)	8 (10.4)	0.333
80 o más	40 (51.9)	17 (22.1)	13 (16.8)	10 (13)	0.333
Enfermedad crónica					
Diabetes	23 (29.5)	10 (43.5)	8 (34.7)	5 (21.8)	0.691
Hipertensión	41 (52.6)	13 (31.7)	19 (46.3)	9 (22)	0.495
Historia de uso de sustancias					
Alcohol	19 (24.4)	4 (21)	11 (58)	4 (21)	0.163
Tabaco	27 (34.6)	8 (29.6)	14 (51.8)	5 (18.6)	0.313

χ^2

Cuadro 5. Factores bioquímicos de los sujetos con respecto a los distintos tipos de Demencia ($n = 77$).

Características	Demencia Alzheimer	Demencia Vascular	Demencia Mixta	F	P Valor
Vitamina B12 (211-946 pg/mL)	428.5 (DE 289.4)	445.3 (DE 239.1)	384.1 (DE 268.5)	0.308	0.736
Ácido Fólico (4.6-34.8 ng/mL)	17.0 (DE 9.6)	16.4 (DE 10.6)	17.9 (7.7)	0.142	0.868
Homocisteína $\mu\text{mol/L}$	16.8 (DE 5.7)	18.5 (DE 7.4)	21.1 (13.5)	1.329	0.271

ANOVA de un factor.

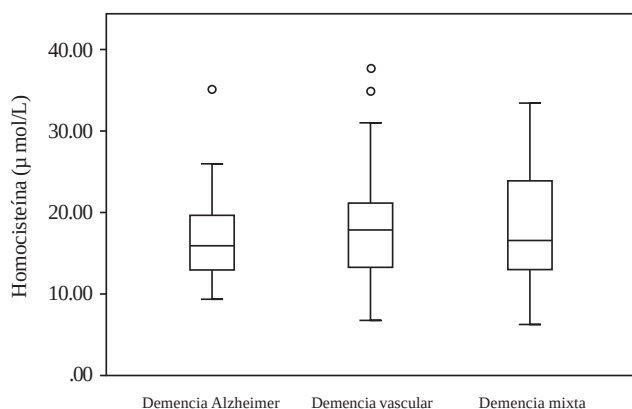


Figura 1. Niveles comparativos de homocisteína en los diferentes tipos de demencia en la muestra estudiada

En el *cuadro 8* podemos observar que un factor independiente que resultó significativo al realizar el análisis de regresión logística para predecir la presencia de leucoaraiosis fue la historia de consumo de alcohol ($p = 0.036$; IC 4.10-5.61)

Discusión

La elevación de la homocisteína es un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, la que a su vez es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia. Por otro lado, la homocisteína puede tener efectos neurotóxicos directos o promover los efectos tóxicos del amiloide sobre las neuronas. En el presente estudio, la presencia de leucoaraiosis fue significativamente asociada con la demencia de tipo vascular y la demencia mixta, estos resultados son consistentes con otros estudios. Además, el rol causal de la homocisteína en la demencia ha sido propuesto, aunque otros grupos han fallado para replicar estos hallazgos, por lo que podría hipotetizarse que esta

asociación refleja la presencia de un factor de lesión vascular generado por la homocisteína. Como es sabido, la edad y la hipertensión arterial son los principales predictores de la leucoaraiosis, aunque factores vasculares como la historia de enfermedad vascular, tabaquismo y diabetes han sido también asociados con lesión de la sustancia blanca, sugiriendo que leucoaraiosis refleja un efecto global de factores de riesgo comparado con la ausencia o la presencia de alguno de ellos de forma individual.

Varios mecanismos potenciales podrían explicar la asociación de la leucoaraiosis con la demencia vascular o mixta:

1. Las redes neuronales subcorticales podrían ser dañadas directamente, asociada predominante con el declive de las funciones ejecutivas (las cuales son consideradas dependientes de los circuitos cortico-subcorticales que pasan a través de la sustancia blanca).
2. La leucoaraiosis podría interactuar con los cambios patológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer y, por lo tanto, acelerar su expresión clínica o viceversa, que las lesiones tipo acúmulos de beta amiloide genere un daño mayor secundario a las lesiones de tipo vascular, como es el caso de la demencia mixta.
3. La leucoaraiosis podría ser sólo un confusor que refleje una asociación principalmente con los niveles elevados de homocisteína en los pacientes con demencia vascular o mixta, ya que se ha evidenciado que la homocisteína elevada se asocia más a pequeños infartos a veces indetectables por imagen de resonancia magnética nuclear.

Por otro lado, se confirma que los niveles elevados de homocisteína son un factor independiente de riesgo asociado la leucoaraiosis en la DVa y con la demencia mixta más no así con la DA, lo que es consistente con la hipótesis de que la disfunción endotelial es un mecanismo importante a través del cual la homocisteína media sus efectos.

Cuadro 6. Antecedentes médicos y factores bioquímicos de los pacientes con o sin Leucoaraiosis avanzada.

	Pacientes con leucoaraiosis	Pacientes sin leucoaraiosis	F/ χ^2	P valor
Pacientes [n (m/f)]	44 (16/28)	33 (10/23)	0.31	0.578
Edad [años, media (DE)]	80.4 (7.6)	79.0 (6.5)	1.27	0.393
Hipertensión [n (%)]	23 (29.8)	18 (23.4)	0.03	0.843
Diabetes mellitus [n (%)]	12 (15.5)	11 (14.2)	0.33	0.565
Alcohol [n (%)]	15 (19.4)	4 (5.1)	4.89*	0.052
Tabaco [n (%)]	17 (22)	10 (13)	0.57	0.448
Vitamina B12 [pg/mL (DE)]	418.5 (248.6)	433.5 (284.2)	0.24	0.806
Ácido Fólico[ng/mol (DE)]	15.9 (9.21)	18.3 (9.9)	1.05	0.289
Homocisteína [μmol (DE)]	19.39 (10.1)	17.37 (6.5)	2.11	0.324
Homocisteína [n (%)]				
≥ 15 μmol/L (Hin H., 2006)	29/44 (65.9)	20/33 (60.6)	0.22	0.632
Homocisteína [n (%)]				
≥11.6 μmol/L (Matsui T, 2001)	38/44 (86.3)	29/33 (87.8)	0.03	0.845

* Corrección de Yates.

Cuadro 7. Relación en los niveles de homocisteína según los puntos de corte y la leucoaraiosis en los distintos tipos de Demencia (n = 77).

Características	Demencia Alzheimer (n = 18)	Demencia Vascular (n = 31)	Demencia Mixta (n = 28)	Puntos de corte	χ^2	P valor
Presencia de leucoaraiosis	4	10	15	$\geq 15 \mu\text{mol/L}$	13.7	0.001
	5	21	12	$\geq 11.6 \mu\text{mol/L}$	19.7	0.000

χ^2 de homogeneidad.

Cuadro 8. Análisis de Regresión logística para predecir la presencia de leucoaraiosis.

	OR	95% IC	P valor
Sexo	1.396	0.775-2.017	0.591
Edad	1.028	0.992-1.064	0.445
Hipertensión	1.055	0.557-1.553	0.915
Diabetes mellitus	0.798	0.231-1.365	0.691
Alcohol	4.862	4.107-5.617	0.036
Tabaco	0.928	0.34-1.516	0.899
Homocisteína [$\mu\text{mol (DE)}$]			
$\geq 15 \mu\text{mol/L}$ (Hin H, <i>et al.</i> , 2006)	0.981	0.446-1.516	0.981
Homocisteína [$\mu\text{mol (DE)}$]			
$\geq 11.6 \mu\text{mol/L}$ (Matsui T, <i>et al</i> ; 2001)	0.817	0.06-1.574	0.789

R² Cox & Snell = 0.083

tos en la enfermedad vascular. Los efectos de este derivado de la metionina pueden incluir daño endotelial directo o estimulación de una respuesta inflamatoria endotelial, lo cual ha sido previamente estudiado (Kario, *et al.*, 1996). Nuestro estudio es compatible con los efectos conocidos de la homocisteína, por ejemplo; en experimentos *in vitro* y en animales, se ha demostrado que la homocisteína lleva al daño endotelial celular y a anormalidades en la liberación del óxido nítrico endotelial (Lentz, *et al.*, 1996). En humanos, los altos niveles de homocisteína alteran el flujo sanguíneo mediado por el óxido nítrico (Tawakol, *et al.*, 1997; Woo, *et al.*, 1997), además de otros estudios que han confirmado la asociación entre la homocisteína y marcadores de disfunción endotelial (Rohde, *et al.*, 1999).

Por otro lado, hemos detectado que los niveles de homocisteína fueron mayores en la leucoaraiosis isquémica (DVa y demencia mixta), mientras que fue moderada en aquellos con infartos lacunares aislados (DA). Por lo tanto, la homocisteína puede ser más importante en el desarrollo de la arteriosclerosis de pequeños vasos que la formación de microateromas, lo que se apoya con algunos reportes en los que concluyen que la homocisteína es particularmente dañina en la pequeñas arterias penetrantes (Evers, *et al.*, 1997), mientras otros han encontrado que niveles bajos de homocisteína con otro tipo de lesiones vasculares isquémicas (Eikelboom, *et al.*, 2000). La homocisteína total debería ser un marcador para hipometilación, lo cual podría afectar la integridad de la mielina. Alternativamente, la homocisteína podría tener efectos neurotóxicos directos actuando como un agonista *N*-metil-D-aspartato.

Los resultados mostrados en el presente estudio pueden seguir apoyando el uso de tratamiento a base de folato o vitamina B12 (*Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration*, 1998) para tratar los niveles elevado de homocisteína incluso bajo el punto de corte sugerido por Matsui T, *et al* en el 2001 ($\geq 11.6 \mu\text{mol/L}$), lo cual podría ser particularmente efectivo en aquellos pacientes con antecedente de lesión vascular aguda o detectada por imagen por varias razones. Primero, los niveles de homocisteína elevados en los pacientes con demencia no correlacionan con los niveles de vitamina B12 o con el ácido fólico, lo que es contrario a los que documentó Fassbender y cols. en 1999. De forma prometedora, existen estudios que indican que la disminución de la homocisteína mediante la ingesta de ácido fólico tiene efectos benéficos sobre la disfunción endotelial (Constans *et al.*, 1999) y las respuestas de bajo flujo sanguíneo dependientes del endotelio (Chambers, *et al.*, 2000). Dado nuestros hallazgos, se recomendaría ingerir suplementos vitamínicos basados en ácido fólico y vitamina B12, lo que podría ser benéfico en los pacientes con demencia, particularmente en aquellos que presentan lesión de la sustancia blanca (leucoaraiosis) expresada en estudios de imagen ya sea tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear.

Asimismo, estos hallazgos tienen implicaciones para la suplementación con vitamina B como tratamiento para la demencia, respecto a lo cual cabe puntualizar que su ingesta influye sobre la homocisteína pero no sobre el riesgo de deterioro en la cognición o en las enfermedades vasculares que son vías potenciales que liga a la homocisteína y la demencia. Algunos países europeos es-

tán considerando la fortificación con ácido fólico en la alimentación, pero existe preocupación acerca del posible enmascaramiento de la deficiencia de la vitamina B12. La fortificación combinada con ácido fólico y vitamina B12 podría ser una solución, pero antes de aceptar tal estrategia, se requiere de la realización de ensayos controlados aleatorizados de suplementación con vitamina B12 para valorar la significancia clínica sobre la salud de los sujetos adultos mayores con niveles normales de vitamina B12. Hay reportes que indican que la suplementación con vitamina B12 y folato reduce la homocisteína en aquellos pacientes con un alto riesgo de recurrencia de enfermedad cardiovascular, pero este tratamiento no tiene efecto sobre la función cognitiva.

Por otra parte, los resultados obtenidos no necesariamente indican que la asociación entre la homocisteína y la leucoaraiosis está limitada a los pacientes que sufren demencia vascular o mixta. La razón se debe en parte a que en las imágenes por tomografía axial computada es difícil observar leucoaraiosis leve, situación que se resuelve mediante la utilización de la resonancia magnética nuclear, la cual es más sensible para la detección radiológica de los cambios de la sustancia blanca en adultos mayores sanos. Por lo tanto, es posible que con las imágenes obtenidas mediante RMN, las asociaciones de la leucoaraiosis con los niveles de homocisteína u otras variables pudieran ser encontradas en individuos controles sanos. Un segundo punto es que los resultados son obtenidos de pacientes aun sin confirmación patológica.

Un tercer punto para la discusión es que la leucoaraiosis total fue usada para valorar la asociación cuantitativa con las concentraciones de la homocisteína total y otras variables. Esta calificación fue calculada de la evaluación de la extensión y la severidad de cada región cerebral. Es concebible entonces que esta calificación no sea una buena medida en general (por ejemplo; si un paciente puntuó “leve” en severidad en tres áreas, esto podría ser similar a “severo” en una sola área). Por lo que haría pensar que existen varios mecanismos a través de los cuales la homocisteína afecta la leucoaraiosis.

La homocisteína puede ser un marcador temprano de una condición patológica subclínica que lleva a la demencia, o puede ser que la vía por la cual la homocisteína influye el rendimiento cognitivo y no precisamente la deficiencia del folato, en parte debido a que la mayoría de los estudios no han tenido el suficiente tiempo de seguimiento para separar las condiciones patológicas subclínicas que generan e diagnóstico.

Dentro de las limitaciones de este estudio se señala que no contó con un número suficiente de pacientes con demencia que permita establecer comparaciones con mayor rigor metodológico.

Conclusiones

Existe una posible asociación con la deficiencia funcional de vitamina B12 en los pacientes con demencia vascular

o demencia mixta. La presencia de niveles elevados de homocisteína se asocia con la presencia de leucoaraiosis en pacientes con demencia vascular o mixta por lo que se apoya el uso de este hallazgo por imagen como un indicador de deficiencia funcional de vitamina B12 en este grupo de pacientes. Por tanto, es recomendable que estos resultados sean considerados por el médico tratante para valorar el ofrecimiento al paciente de complemento vitamínico.

Es necesaria la determinación de los niveles de homocisteína, ya que los niveles de vitamina B12 y ácido fólico dentro de los rangos de referencia no correlacionan con los niveles homocisteína.

En la evaluación de pacientes en relación con la presencia de leucoaraiosis, es importante contar con estudio de imagen de alta resolución como lo la resonancia magnética nuclear, pues permite determinar y facilitar su identificación al personal técnico y profesional del área médica.

Se requieren de estudios a largo plazo para valorar el impacto de la progresión de la leucoaraiosis en pacientes asignados a ensayos con tratamientos terapéuticos que permitan una disminución en los niveles de homocisteína tanto en pacientes con demencia como en controles.

La medición de la homocisteína plasmática, vitamina B12 o ácido fólico pueden servir en la identificación temprana de adultos mayores en riesgo desarrollar lesiones de sustancia blanca cerebral, alteraciones cognitivas o demencias relacionadas con la enfermedad vascular cerebral y como un indicador para la modificación en el estilo de vida que contribuya a la detección o ralentación de la demencia.

Abreviaturas

- ADN:** Acido Desoxirribonucleico.
- AMM:** Ácido Metilmalónico.
- DA:** Demencia tipo Alzheimer.
- DVa:** Demencia Vascular.
- EVC:** Evento Vascular Cerebral.
- FLAIR:** Recuperación Inversa de Fluido Atenuado.
- IC:** Intervalo de Confianza.
- ISSFAM:** Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas Mexicanas.
- NAA:** N-Acetil-Aspartato.
- NINDS-AIREN:** Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus-Asociación Internacional para la Investigación y la Enseñanza en Neurociencias.
- NINCDS-ADRDA:** Asociación Alzheimer.
- NMDA:** N-Metil-D-Aspartato.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- OR:** Razón de Momios.
- RNM:** Resonancia Magnética Nuclear.
- RR:** Riesgo Relativo.
- TAC:** Tomografía Axial Computada.
- UEM:** Unidad de Especialidades Médicas.

Referencias

1. González JA, González MC, Flórez-Tascón FJ, et al. Demencia Alzheimer: patogenia. *Geriátrica* 2003; 19(Supl. 1): 18-26.
2. López-Pousa S, Garré-Olmo J, Turón-Estrada A, et al. De los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clin Barc* 2004; 122:767-72.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-17.
4. Cullen B, O'Neil B, Evans JJ, et al. A review of screening test for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psych* 2007; 78: 790-9.
5. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
6. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol* 2008; 8:26-38.
7. Greenberg SM, Gural ME, Rosand J, et al. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35: 2616-19.
8. Khan U, Porteous L, Hassan A, et al. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 702-6.
9. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212-19.
10. Van Goor L, Woiski MD, Lagaay AM, et al. Review: cobalamin deficiency and mental impairment in elderly people. *Age Aging* 1995; 24: 536-42.
11. Turner MR, Kevin Talbot. Functional vitamin B12 deficiency. *Pract Neurol* 2009; 9: 37-52.
12. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-55.
13. Quadri P, Fragiaco C, Pezatti R, et al.: Homocysteine, folate and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Amer J Clin Nutrition* 2004; 80: 114-22.
14. Wang H, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001 56: 1188-94.
15. Reynolds E. Folic acid, ageing, depression and dementia. *Brit Med J* 2000; 324: 1512-15.
16. Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, et al: Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999; 353: 1586-7.
17. Hsu-Ko K, Farzaneh AS, Jen-Hau C, et al. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: A systematic review. *Journal of Gerontology* 2005; 60A (9):1190-1201.
18. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 285-9.
19. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001; 32: 1116-9.
20. Bertsch T, Mielke O, Holy S, et al. Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 721-4.
21. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000; 20: 6920-6.
22. McCaddon A, Davies G, Hudson P, et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 235-9.
23. Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, et al. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001; 78: 249-53.
24. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1752-62.
25. Fairfield K, Fletcher R. Vitamins for chronic disease prevention in adults; clinical applications. *JAMA* 2002; 287: 3127-9.
26. Wright CB, Paik MC, Brown TR, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005; 36(6): 1207-11.
27. Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Plasma total homocysteine levels are associated with advanced leukoaraiosis but not with asymptomatic microbleeds on T2-weighted MRI in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2006; 13(3): 261-5.
28. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
29. Censori B, Partziguian T, Manara O, et al. Plasma homocysteine and severe white matter disease. *Neurol Sci* 2007; 28(5): 259-63.
30. Sacco S, Carolei A. Homocysteine and leukoaraiosis: time for a clinical trial? *Neurol Sci* 2007; 28: 235-7.
31. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, WMI, and silent brain infarcts at volumetric MRI in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol* 2008; 65(5): 642-9.
32. Werder SF. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsych Dis & Treat* 2010; 6: 159-95.
33. West RK, Beeri MS, Schmeidler J, et al. Homocysteine and cognitive function in very elderly nondemented subjects. *Am J Geriatr Psych* 2011; 19(7): 673-7.
34. Cheng-Sheng C, Yu-Ting K, Hui-Yi Ti, et al. Brain biochemical correlates of the plasma homocysteine level: a proton magnetic resonance spectroscopy study in the elderly subjects. *Am J Geriatr Psych* 2011; 19(6): 18-626.
35. Ho RCM, Cheung MWI, Fu E, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 607-6.
36. Hin H, Clarke R, Sherliker P. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age and Ageing* 2006; 35: 416-22.
37. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32: 1318-22.
38. McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
39. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
40. Rosen WG, Terry RG, Fuld PA, Katzman R, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-8.
41. Kenneth M. Langa; Norman L. Foster; Eric B. Larson. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004; 292(23): 2901-8.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (IV-TR) Washington DC. 2000.