



# LAS ESTATINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Facultad de Farmacia

Autora: Marta Mejías Trueba





**TRABAJO FIN DE GRADO EN FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Las estatinas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

Revisión bibliográfica

**Tutora:** M<sup>a</sup> Ángeles Fernández-Arche

**Autora:** Marta Mejías Trueba

**Lugar y fecha de presentación:** Facultad de Farmacia, aula 2.3, día 7 de julio del 2016.

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

ADAS-Cog: Subescala Cognitiva de la Evaluación de la enfermedad del Alzheimer

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

APP: Proteína Precursora del beta- Amiloide

A $\beta$ 40: beta-amiloide 40

A $\beta$ 42: beta-amiloide 42

CGIC: Impresión Clínica Global de Cambio

CRP: proteína C-reactiva

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

HR: Hazard Ratio

LCR: líquido cefalorraquídeo

MMSE: Mini Examen del Estado Mental

NPI: Inventario Neuropsiquiátrico

OR: Odds Ratio

24-S-OCH: 24-S-hidroxicolesterol

❖ **Índice:**

Resumen.....	5
Introducción.....	6-12
Objetivos del estudio.....	12
Material y métodos	
- Búsqueda bibliográfica: base de datos y estrategia.....	13
- Selección de estudios: criterios de inclusión/exclusión.....	13-14
- Extracción de datos y resultados.....	14-15
- Análisis estadístico.....	15
Resultados	
- Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	15-16
- Descripción de los meta-análisis.....	17
- Resultados de los meta-análisis.....	18-19
- Descripción de los ECAs.....	20-21
- Resultados de los ECAs.....	22-23
- Descripción y resultados de las revisiones sistemáticas.....	23-28
Discusión.....	29-31
Conclusiones.....	31
Anexos.....	32-34
Referencias bibliográficas.....	35-37

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es el tipo más común de demencia y su prevalencia se ha incrementado significativamente en los últimos años. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que ocasiona una gran preocupación en la sociedad, debido al grave deterioro cognitivo que experimentan aquellas personas que la padecen; es por ello que se están realizando numerosas investigaciones para lograr un tratamiento efectivo para esta patología, y así, mejorar la calidad de vida de todos los pacientes que la sufren. Recientes estudios valoran la posibilidad de emplear las estatinas, fármacos indicados para el tratamiento de la hipercolesterolemia, en el Alzheimer, ya que podría existir cierta conexión entre el mecanismo de acción de estos fármacos y la fisiopatología de la enfermedad.

El objetivo principal de este estudio ha sido recopilar la información más relevante sobre la eficacia del uso de las estatinas en el tratamiento del Alzheimer.

Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas de estudios que evaluaran la eficacia de las estatinas en el Alzheimer, acotando dicha búsqueda a los últimos 16 años.

Se encontraron un total de 705 artículos, de los cuales 14 de ellos fueron los seleccionados para su estudio: 7 ensayos clínicos, 2 meta-análisis y 5 revisiones sistemáticas. Tras evaluar los distintos estudios elegidos, se han realizado unas tablas donde se muestran las principales características de interés de los mismos.

Tras examinar dichos artículos, se concluye que los estudios más recientes y de mayor validez científica no han obtenido resultados que reflejen una mejora en la cognición de aquellos pacientes diagnosticados de Alzheimer, por lo que, a día de hoy, y según la búsqueda realizada en este trabajo, las estatinas no parecen ofrecer ventajas o beneficios significativos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

*Palabras claves: Alzheimer, estatinas, MMSE, ADAS-Cog, CGIC.*

## INTRODUCCIÓN

### Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es el tipo más común de demencia. Se trata de una enfermedad **neurodegenerativa**, cuya incidencia es cada vez más elevada, debido principalmente al aumento de la esperanza de vida de la población. En el 2013, se observó una prevalencia de 44,4 millones de personas con Alzheimer en todo el mundo y, parece ser, que este número seguirá aumentando, de forma que en el 2030 se estima que haya 75,6 millones de personas con esta enfermedad y que en el 2050 haya 135,5 millones (Alzheimers Disease International 2013).

### **Abordaje terapéutico**

En la actualidad, no existe un tratamiento plenamente efectivo para la enfermedad, pero sí podemos encontrar fármacos que logran una mejoría y un mayor control de los síntomas, tales como los **inhibidores de la colinesterasa**, entre los que destacan el Donepezilo, la Galantamina y la Rivastigmina. Estos fármacos logran ralentizar la progresión de la enfermedad, pero prácticamente solo son útiles en los estadios iniciales de la misma. Por otra parte, la **Memantina** es un antagonista de los receptores NMDA que, a diferencia de los anteriores, sí es eficaz en etapas más avanzadas de la enfermedad, protegiendo a las células nerviosas del cerebro del glutamato, un neurotransmisor que es liberado en cantidades excesivas por las células dañadas a causa del Alzheimer (<http://www.brightfocus.org> abril del 2016).

Como se ha mencionado anteriormente, el principal problema de esta enfermedad es que aún no existe un tratamiento específico que logre curarlo, tan solo algunos tratamientos sintomáticos que, aunque mejoran la calidad de vida de los pacientes, no logran su completa recuperación. De ahí surge el gran interés por parte de numerosos investigadores de encontrar un posible tratamiento para esta patología y las numerosas publicaciones encontradas en torno a esta temática.

### **Clasificación y etiopatogenia**

Existen básicamente dos manifestaciones de esta enfermedad; el llamado **Alzheimer temprano**, el cual se da en menos del 10% de los casos, aparece en personas relativamente jóvenes y es debido principalmente a mutaciones genéticas en los cromosomas 1, 14 y 21; y el **Alzheimer tardío** o **esporádico**, en el que se centra la presente revisión, que es el más

frecuente y, se da sobre todo en personas de edad avanzada, generalmente en mayores de 65 años y cuya causa no se conoce aún con seguridad.

Es por ello que la edad se considera el principal factor de riesgo de esta enfermedad. Sin embargo, en numerosos estudios recientes, se han mencionado otros posibles factores causales, menos evidentes que la edad, pero que guardan una estrecha relación con su desarrollo, tales como son el estrés oxidativo, la inflamación, la Diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Hay evidencias que sugieren que una presión arterial elevada y un exceso de colesterol pueden estar íntimamente relacionados con la aparición de esta enfermedad, lo que justifica a groso modo la base de las investigaciones sobre el posible uso de las estatinas, fármacos hipolipemiantes, en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.

### **Sintomatología**

Los pacientes con Alzheimer presentan alteraciones cognitivas tales como fallos en la memoria, lenguaje, atención y habilidades viso-espaciales; y otras alteraciones no cognitivas como son cambios de humor, delirios, alucinaciones...etc.

Según la Organización Española del Alzheimer, existen diez señales que advierten de la posibilidad de padecer la enfermedad:

1. Cambios de memoria que dificultan la vida cotidiana.
2. Dificultad para planificar o resolver problemas.
3. Dificultad para desarrollar tareas habituales.
4. Desorientación de tiempo o lugar.
5. Dificultad para comprender imágenes visuales y cómo se relacionan los objetos en el ambiente.
6. Problemas con el uso de palabras, tanto en el habla, como en lo escrito.
7. Disminución o falta de buen juicio.
8. Colocación de objetos fuera de lugar.
9. Cambios en el humor o la personalidad.
10. Pérdida de iniciativa para tomar parte en el trabajo o en las actividades sociales.

## Fisiopatología del Alzheimer

Patológicamente, la enfermedad del Alzheimer está asociada a una atrofia pronunciada en el cerebro y a un número excesivo de placas neuríticas, que contienen ovillos neurofibrilares de proteína tau fosforilada y depósitos extracelulares de  $\beta$ -amiloide, un fragmento peptídico de 39 a 42 aminoácidos (Dickson D.W., 1997).

La acumulación de amiloide se localiza principalmente en el hipocampo y en las áreas parietotemporales de la corteza cerebral, y genera una serie de efectos neurotóxicos que desembocan en el desarrollo de la enfermedad (Figura 1).



**Figura 1** Esquema explicativo sobre la acumulación de  $\beta$ -amiloide y proteína tau

En condiciones normales, los fragmentos de  $\beta$ -amiloide se descomponen, evitando así su acumulación; pero en pacientes con Alzheimer, estos fragmentos no pueden ser eliminados y, a causa de ello, se forman unas placas duras muy características en el cerebro.

El  $\beta$ -amiloide se forma en el retículo endoplasmático a partir de la llamada proteína precursora del amiloide (APP) gracias a la acción de una serie de peptidasas denominadas secretasas.

La APP es una proteína transmembrana formada por 770 aminoácidos, que se encuentra en las dendritas, cuerpos celulares y axones de neuronas, y cuyo gen está localizado en el cromosoma 21. Algunas investigaciones, han demostrado que mutaciones en este gen causan el denominado Alzheimer prematuro.



El proceso por el cual se metaboliza la APP puede tener lugar mediante dos vías diferentes, y consecuentemente, los productos que se forman son distintos. Por un lado, encontramos la vía metabólica **no-amiloigénica**, es la vía más frecuente, y en ella participan las  $\alpha$ -secretasas, que cortan la APP por una zona determinada y generan  $\alpha$ -APPs y un fragmento COOH-terminal de 83 restos; en este caso, las proteasas escinden la APP por la mitad, por lo que no se genera el péptido  $\beta$ -amiloide. Y por otro lado, la vía metabólica, denominada **amiloigénica**, es llevada a cabo por  $\beta$ -secretasas y  $\gamma$ -secretasas, y escinden la APP por otra región, permitiendo la formación del  $\beta$ -amiloide. (Sjogren M y cols., 2003) (Figura 2).

De los tres tipos de secretasas mencionadas en el metabolismo de la APP, las de tipo gamma son las principales responsables de la formación del péptido y pueden ser de dos tipos: presenilina-1 y presenilina-2. Mutaciones en estas proteínas pueden desembocar en el desarrollo del Alzheimer prematuro, puesto que incrementan la generación de la forma más larga del péptido  $\beta$ -amiloide, la forma  $A\beta_{42}$ ; (<http://medmol.es/revisiones/59/> mayo de 2016). Las dos isoformas que aparecen a raíz de la escisión llevada a cabo por las  $\gamma$ -secretasas son la  $A\beta_{40}$  y la  $A\beta_{42}$ . Aunque la nombrada en primer lugar es la más frecuente (95%), la isoforma  $A\beta_{42}$  tiene mayor capacidad fibrogénica, es más insoluble y se agrega con mayor facilidad, por lo que se encuentra en mayor abundancia en las placas neuríticas.

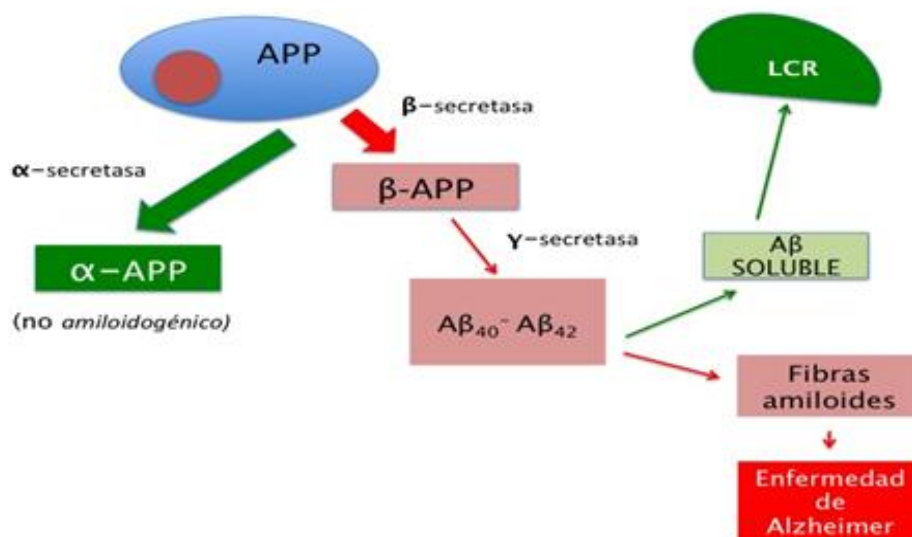


Figura 2 Proceso metabólico responsable de la síntesis del  $\beta$ -amiloide

La identificación de las enzimas que generan la escisión de la APP ha sido objeto de una intensa investigación para lograr la regulación de dichas proteasas y, poder así, controlar la producción del  $\beta$ -amiloide (Wolozin y cols., 2001).

Por otro lado, es importante destacar que los depósitos de amiloide poseen también **apolipoproteína E**. La apo E es un péptido que forma parte principalmente de los quilomicrones y de las VLDL que circulan por el plasma, es por tanto, un transportador de colesterol. Además, es necesario en la degradación de los ácidos grasos y se encarga también de reparar las neuronas mediante el aporte de los lípidos (<http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadprofesional/ep006.htm> abril del 2016).

La apo E favorece también la conversión del péptido  $\beta$ -amiloide a su forma insoluble, generando las fibrillas de amiloide que se encuentran en las placas neuríticas de los pacientes con Alzheimer (Figura 3). Es por ello que, el nivel de formación de dichas placas es directamente proporcional a la cantidad de apo E que se expresa en el sistema nervioso central (Simons y cols., 1998).

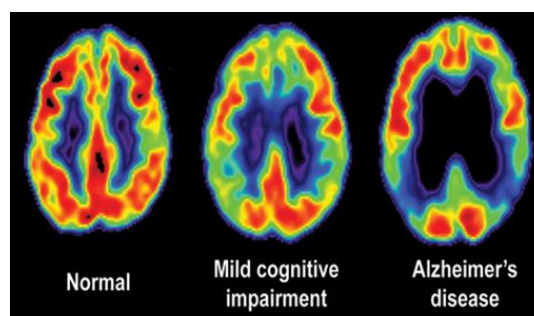


Figura 3 Placas neuríticas en cerebros con Alzheimer

Parece ser que, a medida que se va desarrollando la enfermedad, aumenta la cantidad de colesterol que se elimina del cerebro (Bjorkhem I y cols. 1998), y que en este proceso pueden participar tanto los distintos tipos de Apo E como la oxidación enzimática a través del 24-S-hidroxicolesterol, un catabolito del colesterol producido casi exclusivamente en el cerebro.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que el gen de la Apo E, que se manifiesta en el alelo de tipo  $\epsilon 4$ , es un determinante importante en el riesgo de padecer Alzheimer tardío, y que el colesterol, puede estar implicado en la acumulación del  $\beta$ -amiloide en el cerebro (Sano y cols., 2011).

Basándose en la posibilidad de que el colesterol sea un posible factor causal en el desarrollo del Alzheimer, muchos investigadores avalan la hipótesis del uso de las estatinas en el tratamiento de esta enfermedad.

### Estatinas

Las estatinas son actualmente el tratamiento de primera línea empleado en la hipercolesterolemia, uno de los principales factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular, siendo esta la principal causa de mortalidad de los países desarrollados.

Según dos estudios observacionales (Jick y cols., 2000; Wolozin y cols., 2000) los pacientes que son tratados con estatinas, tienen un riesgo inferior de desarrollar Alzheimer.

Además, algunos estudios realizados en animales y en cultivos celulares han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce la producción de  $\beta$ -amiloide (Fassbender y cols., 2001; Simons y cols., 1998) y de 24-S-hidroxicolesterol (Serrano-Pozo y cols., 2010). Por otra parte los ovillos de neurofibrillas también pueden ser reducidos con las estatinas (Sano y cols., 2011).

### **Mecanismo de acción**

Las estatinas son fármacos que actúan como falso sustrato de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA), enzima limitante en la síntesis del colesterol endógeno.

Además de reducir su síntesis, aumentan el número de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de las membranas de los hepatocitos, provocando un mayor aclaramiento de las LDL de la circulación sanguínea, y logrando reducir así los niveles de las lipoproteínas causantes de la formación de placas de ateroma. También reducen de forma moderada los triglicéridos y aumentan ligeramente las proteínas de alta densidad, las HDL (Sean C Sweetman y cols., 2006).

### **Clasificación de las estatinas**

Las estatinas pueden clasificarse en función de su liposolubilidad, en dos grandes grupos; las **lipofílicas**, que son aquellas solubles en los lípidos y que, por ello, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y las membranas celulares con facilidad, y por otro lado, las **hidrofílicas**, solubles en agua. Dentro del primer grupo encontramos Simvastatina, Atorvastatina y Lovastatina, y dentro de las hidrofílicas destacan Pravastatina, Fluvastatina y Rosuvastatina.

Las indicaciones de las estatinas aprobadas por la AEMPS son las siguientes:

- **Hipercolesterolemia:** tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta obtenida con la dieta y con otros tratamientos farmacológicos es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes, o si dichos tratamientos no son adecuados.

- **Prevención cardiovascular:** Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo o en pacientes con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica ya manifiesta.

### **Seguridad de las estatinas**

Las estatinas son fármacos relativamente seguros y los beneficios que procuran son superiores a los riesgos en aquellos casos en los que están correctamente indicadas; sin embargo, no están recomendadas en mujeres embarazadas. Además, pueden generar alteraciones hepáticas (aumento de las transaminasas) que, aunque no se dan con mucha frecuencia y son generalmente de carácter reversible, hacen que no se recomienden en pacientes hepatópatas.

En algunas ocasiones causan alteraciones musculares muy graves, que se manifiestan en forma de mialgias, miositis o incluso rabdiomiolisis. Cuando esto sucede, es necesario suspender el tratamiento con estos fármacos.

(<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/statins.html> mayo del 2016).

El Alzheimer es un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia y a la disminución en la calidad de vida de todas aquellas personas que lo padecen. Por lo tanto, dado que las estatinas pueden ser un tratamiento apropiado para combatir esta enfermedad, resulta de gran interés revisar la evidencia disponible respecto a la eficacia de estos fármacos, ya que los resultados publicados sobre el tema son controvertidos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales**

El objetivo principal de esta revisión es recopilar la información más relevante sobre la eficacia de las estatinas en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de Alzheimer.

### **Objetivos específicos**

1. Recopilar información sobre las investigaciones relacionadas con el tratamiento del Alzheimer mediante el uso de estatinas.
2. Seleccionar y clasificar los artículos encontrados teniendo en cuenta su relevancia científica, su calidad y el diseño del estudio.
3. Evaluar la posible eficacia de las estatinas en el tratamiento del Alzheimer en base al contenido de los artículos seleccionados y analizados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Búsqueda bibliográfica**

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica por términos MeSH en las principales bases de datos biomédicas durante los últimos 16 años (desde enero del 2000 hasta la actualidad).

Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE (PubMed), EMBASE, Tripdatabase y Cochrane Library; también se ha realizado una revisión de los distintos ensayos clínicos efectuados en la web Clinical.gov. La estrategia de búsqueda utilizada se detalla en el Anexo I.

Se completó la búsqueda consultando páginas web de diversas agencias reguladoras del medicamento y otros organismos que pudieran contener información relacionada con el tema y se buscaron, además, nuevas referencias en la bibliografía de los documentos encontrados.

### **Selección de estudios: criterios de inclusión y de exclusión**

Se seleccionaron los estudios en base a los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- Población: pacientes adultos diagnosticados de Alzheimer.
- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas, meta-análisis o ensayos clínicos, excluyendo por tanto, todos los ensayos observacionales.
- Intervención: que evalúen la eficacia del tratamiento con estatinas.
- Variables medidas: variables que tengan una relación directa con la enfermedad del Alzheimer, es decir, que evalúen parámetros que estén asociados a la causa o a la evaluación de la misma.
- Idioma: inglés o español
- Fecha de publicación: desde enero de 2000-actualidad.

#### Criterios de exclusión:

- Diseño: series de casos, estudios retrospectivos, opiniones de expertos, ensayos clínicos no randomizados y además todos aquellos no detallados en los criterios de inclusión citados.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios donde se emplean las estatinas para la prevención de la enfermedad.

Se eliminaron los duplicados en las distintas bases de datos y se seleccionaron (por título y resumen) los artículos que cumplían los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

Posteriormente, se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados a texto completo.

### **Extracción de datos y resultados**

Los artículos seleccionados fueron leídos de forma exhaustiva y se clasificaron en función de su diseño en: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o meta-análisis. A continuación, se elaboraron dos tablas; una para clasificar los ensayos clínicos y otra para los meta-análisis. En el caso de las revisiones sistemáticas se extrajeron los datos de mayor interés y relevancia científica.

#### Variables de eficacia medidas en los diferentes ensayos clínicos seleccionados

El Alzheimer se diagnostica realizando una evaluación clínica de los pacientes, que incluye una valoración cognitiva mediante una serie de pruebas rápidas y sencillas. Dichas pruebas son las variables de eficacia que se han empleado en los distintos estudios para valorar el posible uso de las estatinas:

1. **Mini Examen del Estado Mental (MMSE):** test que permite la evaluación del estado cognitivo de una persona, es el más empleado y se realiza de forma rápida. Su puntuación está comprendida entre 0 y 30 puntos; un valor de 0 significa un severo deterioro cognitivo (discapacidad) y un valor de 30 un estado normal. Se suele emplear como corte un valor límite de 26, de forma que puntuaciones inferiores sugieren deterioro. Es importante tener en cuenta a la hora de valorar los resultados, la edad del paciente, su nivel educacional y otros aspectos personales (Anexo II).
2. **Subescala Cognitiva de la Evaluación de la enfermedad del Alzheimer (ADAS-Cog):** es una escala de rastreo cognitivo, una herramienta clínica que permite evaluar la severidad de los síntomas que son característicos de las personas con Alzheimer en unos 30-45 minutos.

El rango de puntuación varía entre 0 (sin deterioro) y 70 (demencia severa). La evaluación de las funciones cognitivas dedica 3 ítems a memoria (27 puntos), 1 a orientación (8 puntos), 5 a lenguaje (25 puntos) y 2 a praxias (10 puntos).

3. **Inventario Neuropsiquiátrico (NPI):** herramienta útil y sensible empleada en numerosos estudios, que examina 12 trastornos neuropsiquiátricos habituales en la enfermedad, en función de la frecuencia con la que aparecen y de su intensidad. Estos 12 síntomas son: delirio, alucinaciones, agitación, disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición, comportamiento motor aberrante, alteraciones en el comportamiento nocturno y alteraciones en la ingesta. La información se obtiene a través de una entrevista con el paciente que se complementa con otra realizada a un cuidador.
4. **Impresión Clínica Global de Cambio (CGIC):** instrumento muy empleado en psiquiatría que permite a los médicos evaluar de forma rápida la mejoría o el empeoramiento que experimentan los pacientes con Alzheimer. El clínico evalúa al paciente con una escala comprendida entre 1 a 7, donde el 1 significa clara mejoría y, conforme se asciende en la escala, se produce un empeoramiento progresivo (Anexo III).
5. **Variables analíticas** indicativas de la enfermedad: A $\beta$ 40 en plasma y en el LCR, A $\beta$ 42 en plasma y en LCR, tau total, tau fosforilado,  $\alpha$ -SAPP,  $\beta$ -SAPP y 24-S-hidroxicolesterol.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos en las tablas de eficacia (Tabla I y Tabla II), mostrando las variables cualitativas en forma de porcentajes y las variables cuantitativas como medidas centrales (media) con medidas de dispersión (desviación estándar, rango).

Los datos fueron tabulados mediante Excel 2007.

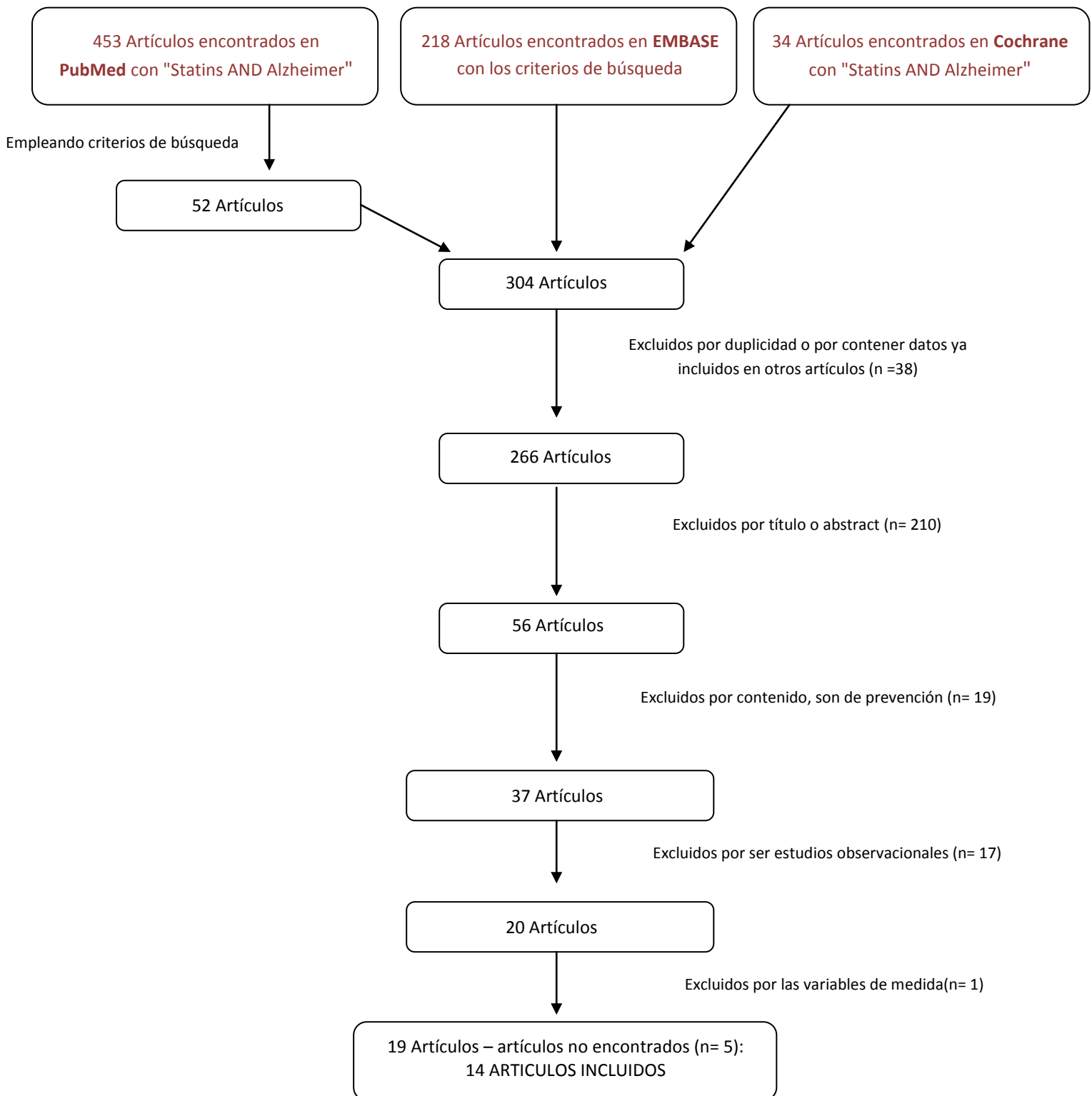
## **RESULTADOS**

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica**

Se identificaron un total de 705 artículos (453 en MEDLINE (PubMed), 218 en EMBASE y 34 en Cochrane). Tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión explicados anteriormente y eliminar los duplicados, se seleccionaron (por título y resumen) un total de 266 artículos. Se eligieron un total de 14 artículos siguiendo el proceso explicado a continuación en el diagrama de flujo (Figura 4).

Finalmente, un total de 14 artículos fueron incluidos en nuestro estudio: 7 ensayos clínicos, 2 meta-análisis y 5 revisiones sistemáticas.

## Diagrama de flujo



**Figura 4** Diagrama de flujo del proceso de selección de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la eficacia de las estatinas en el Alzheimer



## Descripción de los meta-análisis

En esta revisión se han incluido dos meta-análisis, cuyas principales características se muestran en la Tabla I, expuesta a continuación.

Ensayo	Nº de estudios	Nº de pacientes	Criterios de selección	Variable medida	Resultados	P
Pandey R.D y cols.	Cinco estudios: PROSPER 2002, Simons 2002, ADCLT 2005, LEADe 2008, Sano 2011	6958	Ensayos aleatorizados, sujetos con un historial o riesgo de padecer la enfermedad	ADAS-Cog MMSE CGIC	<b>ADAS-Cog:</b> ADCLT, LEADe, Simons, Sano -0.18 (-1.03, 0.66). Los valores estadísticos indican que los datos son homogéneos. <b>MMSE:</b> Simons PROSPER, ADCLT, Sano -0.921 (-1.84, 0.0055). Los valores estadísticos indican que los datos son heterogéneos. <b>CGIC:</b> ADCLT, LEADe → -0.26 (-3.11, 2.58).	ADAS-Cog: n.s MMSE: s CGIC: n.s
Gizachew S. y cols.	Trece estudios a) 4 ensayos clínicos b) 9 estudios observacionales.	a) Pacientes de los ensayos 1153 b) Sujetos de los estudios observacionales 21819	a) Ensayos aleatorizados, los participantes eran pacientes diagnosticados con Alzheimer. b) Pacientes diagnosticados de Alzheimer o en riesgo de padecerlo.	a) Ensayos: ADAS-Cog, MMSE, NPI b) Observ.: Odds Ratio (OR) y Hazard Ratio (HR)	a) <u>Ensayos</u> → <b>ADAS-Cog:</b> -0.57 [-1.39, 0.25] <b>MMSE:</b> 0.57 [-0.36, 1.50] <b>NPI:</b> -0.77 [-1.59, 0.06] b) <u>Observacionales:</u> 4 de los 9 estudios ( <i>Arvanitakis 2008, Higdon 2004, Li 2010, Rotterdam study 2009</i> ) emplearon el <b>HR</b> → 0.69 [0.542, 0.882] 4 de los 9 estudios ( <i>Hajjar 2002, Masse 2005, Peter 2005, Rockwood 2002</i> ) emplearon el <b>OR</b> → 0.447 [0.229, 0.668] El restante estudio ( <i>Murali 2004</i> ) empleó valores de MMSE	a) ADAS-Cog: n.s MMSE: n.s NPI: n.s b) HR: s p= 0.003 OR: s p<0.001 MMSE: n.s p= 0.429

Tabla 1 Descripción de los meta-análisis seleccionados

### Resultados de los meta-análisis

En el primer meta-análisis, llevado a cabo por *Pandey y cols.*, se incluyeron un total de cinco ensayos clínicos aleatorizados, tal como se muestra en la Tabla I, obteniendo una muestra poblacional total de 6958 pacientes.

En estos ensayos se midieron tres variables de eficacia: el ADAS-Cog, el CGIC y el MMSE. En las distintas Figuras que se exponen a continuación se observa cómo tan solo en el MMSE (Figura 7), se han conseguido resultados significativos entre el grupo tratado con estatinas y el grupo placebo, mientras que en los parámetros ADAS-Cog y CGIC (Figura 5 y 6 respectivamente), los resultados entre ambos brazos de tratamiento no fueron significativos.

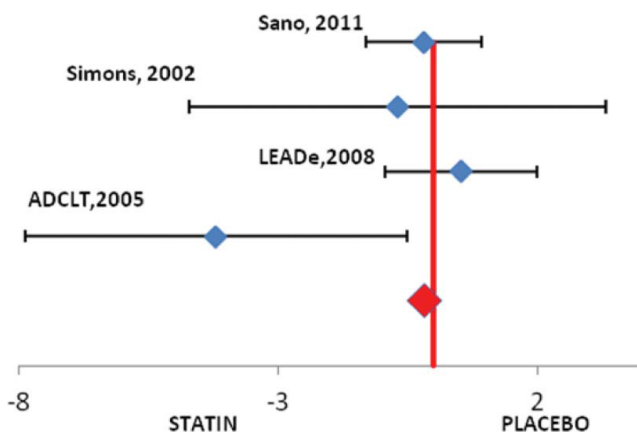


Figura 5 Diagrama de la puntuación del ADAS-Cog

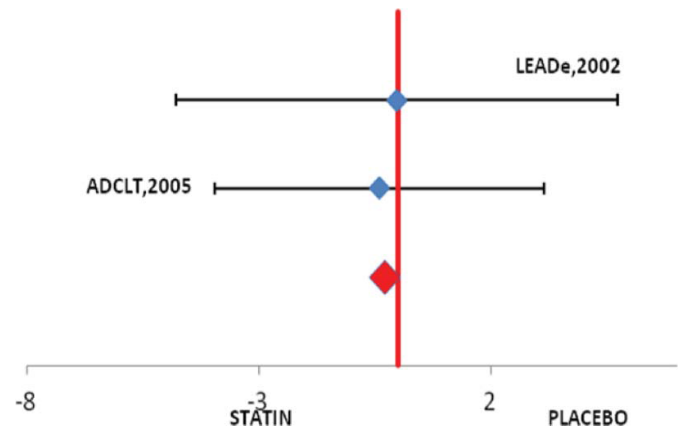


Figura 6 Diagrama de la puntuación del CGIC

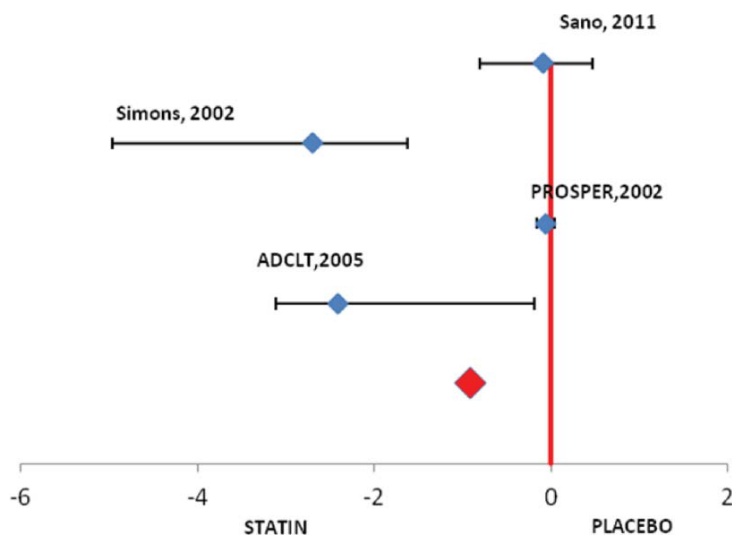


Figura 7 Diagrama de la puntuación del MMSE

Tras analizar los resultados de los ECAs, los autores concluyeron que era necesario realizar un estudio más amplio y más exhaustivo para valorar realmente la efectividad de estos fármacos en el tratamiento del Alzheimer. Además, subrayaron el hecho de que, los estudios analizados emplearon distintos tipos de estatinas, por lo que, para comparar los resultados de forma correcta y más acertada, debería administrarse a los participantes la misma clase de estatina en todos los ensayos, para lograr así, disminuir el posible sesgo por variabilidad.

El segundo meta-análisis contemplado en esta revisión fue realizado por *Gizachew y Makonnen*, e incluyeron un total de 13 estudios; 4 eran ECAs y 9 eran estudios observacionales.

Los 4 ensayos clínicos revisados fueron Simons 2002, ADCLT 2006, LEADe 2010 y Sano 2011; todos ellos midieron los cambios en el ADAS-Cog en un periodo comprendido entre 26 y 72 semanas. Cuando los resultados de los 4 estudios se combinaron, no se encontraron resultados significativos entre el grupo tratado con estatinas y el grupo placebo ( $p = 0.17$ ).

Estos 4 ensayos también valoraron el MMSE y, para esta variable, tampoco se lograron resultados significativos al comparar las puntuaciones de los distintos brazos de tratamiento de los ensayos clínicos mencionados ( $p = 0.23$ ).

Tres de los ensayos (ADCLT 2006, LEADe 2010 y Sano 2011) midieron también el NPI de los pacientes y, nuevamente, los resultados obtenidos tras combinar los distintos estudios no fueron significativos ( $p = 0.07$ ).

Ante estos hallazgos, los autores concluyeron que las estatinas no demuestran ser significativamente eficaces en el tratamiento del Alzheimer.

En cuanto a los 9 estudios observacionales incluidos en el meta-análisis, 8 de ellos midieron el OR y el HR. Los valores obtenidos reflejaron que las estatinas tienen un efecto protector significativo contra el Alzheimer, aunque el restante estudio (Murali 2004) mostró resultados contradictorios respecto a los anteriores. La hipótesis de los autores para explicar este hecho, es que el estudio de Murali tenía una muestra de pacientes muy pequeña, por lo que tendría poca validez.

Esta revisión sugiere también que, el uso de estatinas, está asociado a un menor riesgo de padecer la enfermedad en aquellos estudios observacionales donde la población tenía una edad inferior a los 80 años, pero no ocurría lo mismo en estudios con pacientes mayores de 80.

Por todo lo mencionado, los autores concluyeron que no había suficientes evidencias para recomendar el empleo de las estatinas como tratamiento del Alzheimer debido a que, aunque los estudios observacionales mostraban un efecto protector, en los ECAs, los resultados no han sido significativos, por lo que determinaban que era necesario efectuar e impulsar la ejecución de un mayor número de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para poder obtener más información.



Sjogren y cols. (2003)	Ensayo abierto	19 pacientes con posible o probable Alzheimer 64-84 años MMSE 12-26	20 mg/día de <b>Simvastatina</b> durante 12 semanas	<b>Niveles de Aβ42 en plasma</b> <b>Niveles de Aβ42, tau total, tau fosforilado, α-SAPP y β-SAPP en LCR</b> ADAS-Cog	<b>α-SAPP:</b> Base: 2264 (543) Fin: 1986 (557) <b>β-SAPP:</b> Base: 945 (133) Fin: 830 (83) <b>Tau total:</b> Base: 658 (352) Fin: 638 (306) <b>Tau- fosforilado:</b> Base: 95 (43) Fin: 92 (37) <b>Aβ42 LCR:</b> Base: 460 (172) Fin: 472 (160) <b>Aβ42 plasma:</b> Base: 75 (80) Fin: 80 (88) <b>ADAS-Cog</b> Base: 16.6 (7.8) Fin: 19.3 (8.0)	s s n.s n.s n.s s
<b>Simons y cols. (2002)</b>	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo (26 semanas)	44 pacientes con probable Alzheimer MMSE 12-26: 24 con Simvastatina y 20 con placebo	40 mg/día durante 4 semanas y 80 mg/día de <b>Simvastatina</b> durante las 22 semanas restantes. Igual con placebo	<b>Niveles de Aβ40, Aβ42 y 24-S-OCH</b> ADAS-Cog MMSE	<b>MMSE 12-20</b> Aβ40: Simv: -2.8 (10.3) Placebo: 4.3 (14.2) Aβ42: Simv: 2.3 (15.2) Placebo: 4.0 (9.0) 24-S-hidroxicolesterol Simv: -7.8 (13.5) Placebo: 1.7 (10.1) <b>MMSE 20-26</b> Aβ40: Simv: -5.7 (6.5) Placebo: 6.8 (13.2) Aβ42: Simv: -5.6 (9.5) Placebo: -0.9 (9.7) 24-S-hidroxicolesterol Simv: -15.2 (12.6) Placebo: 6.2 (16.3) <b>ADAS-Cog:</b> Simv: 4.1 (6.5) Placebo: 3.4 (7.0) <b>MMSE:</b> Simv: -0.6 (0.2) Placebo: -2.7 (0.7)	n.s n.s n.s s n.s s n.s s
Friedhoff y cols. (2001)	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	172 pacientes 21-70 años	Formulación de liberación controlada de <b>Lovastatina:</b> 10, 20, 40 ó 60 mg/día o placebo, 3 meses.	Niveles de β-amiloide en suero.	Media β-amiloide: Placebo: 37.4% 40 mg: -23.6% 60 mg: -21.3% Mediana β-amiloide Placebo: -1.1% 40 mg: -38.6% 60 mg: -31.7%	s s s s

Tabla 2 Descripción de los ECAs seleccionados con estatinas

## **Resultados de los ensayos clínicos**

Los ensayos clínicos de mayor relevancia realizados hasta la actualidad, y por tanto, contenidos en prácticamente todas las revisiones sistemáticas y meta-análisis encontradas e incluidas en la presente revisión, son los siguientes:

Ensayo realizado por *Sano y cols.*; en el que se afirma que la Simvastatina logra disminuir los niveles de lípidos pero no genera cambios en el ADAS-Cog ni tampoco en los parámetros secundarios. En este ensayo también se controlaron los niveles de CRP, un marcador inflamatorio del plasma que se encuentra elevado en los casos de Alzheimer, así como los valores de la aspartato transaminasa y de la alanina transaminasa.

No encontraron evidencias de un aumento de los eventos adversos en aquellos pacientes que fueron tratados con Simvastatina respecto a los tratados con el placebo.

Concluyeron que, el tratamiento con Simvastatina durante 18 meses, no tenía efecto en la progresión de los síntomas en los individuos con Alzheimer, en grado medio o moderado.

Por lo tanto, los resultados de este ensayo no apoyan el uso de la Simvastatina para el tratamiento de esta enfermedad.

En el estudio realizado por *Feldman y cols.*, no se detectaron diferencias significativas en las principales variables medidas, ADAS-Cog y CGIC, ni tampoco en los parámetros secundarios.

La Atorvastatina, por lo general, fue bien tolerada. Este ensayo concluye que el empleo de esta estatina no está asociado con un beneficio significativo en el tratamiento del Alzheimer.

*Sparks y cols.*, eligieron la Atorvastatina como tratamiento base de su estudio, ya que atraviesa la BHE y permite obtener efectos directos en el SNC.

Es importante mencionar que, además de los parámetros principales medidos descritos en la Tabla II, se evaluaron también los niveles de colesterol circulante.

Según los autores, la administración diaria de 80 mg de Atorvastatina cálcica reduce rápidamente los niveles circulantes de colesterol; sin embargo, este estudio refleja un deterioro en las primeras 13 semanas de tratamiento, tanto en los valores del MMSE, cuya puntuación disminuye, como en los valores del ADAS-Cog, cuyos valores aumentan; este deterioro es similar tanto en el grupo tratado con Atorvastatina como en el grupo placebo.

A esto le sigue una mejora significativa en los valores del MMSE en el grupo tratado con la estatina respecto a los valores iniciales, mientras que el grupo placebo siguió deteriorándose 1 punto.

El ADAS-Cog también experimentaba una mejoría tras los 6 meses de tratamiento, el valor disminuía 1.5 puntos, en comparación con los valores iniciales. Además, el grupo placebo sufre un deterioro de 2.5 puntos; esto se traduce en resultados significativos entre el grupo tratado y el placebo. Sin embargo, no todos los sujetos tratados mostraron dicha mejora, por lo que los

autores contemplaron la posibilidad de que existan algunos factores que hagan que las estatinas sean beneficiosas para algunos sujetos y para otros no; es por ello que, decidieron estudiar como influía el tratamiento con la estatina teniendo en cuenta los niveles de colesterol iniciales de los participantes y el genotipo de su apolipoproteína E.

En el ensayo de *Simons y cols.*, donde se efectuó un tratamiento con Simvastatina, los pacientes con Alzheimer leve (MMSE 20-26) experimentaron cambios significativos en los niveles de A $\beta$ 40 y 24-S-hidroxicolesterol del LCR; sin embargo, no se observaron dichos cambios en los pacientes con Alzheimer moderado (MMSE 12-20) para estos mismos parámetros. La hipótesis dada por los autores del ensayo para explicar este hecho fue que los pacientes que tienen un Alzheimer leve tienen una cantidad de placa inferior que aquellos que sufren un Alzheimer más avanzado, y es por eso que el péptido  $\beta$ -amiloide puede pasar al LCR más fácilmente.

Además, la reducción de los niveles de A $\beta$ 40 está relacionada con la disminución de los valores de 24-S-hidroxicolesterol (metabolito implicado en la síntesis del colesterol), y ésto puede significar que cuanto mayor sea la inhibición en la *síntesis de novo* del colesterol, más se logra la disminución de los valores de  $\beta$ -amiloide, y dado que un aumento de los niveles de este péptido está íntimamente relacionado con la patogenia de la enfermedad, su reducción puede suponer un avance para el retraso de la misma.

Se obtuvo un beneficio significativo en los valores del MMSE, pero no en los del ADAS-Cog, donde el grupo tratado con Simvastatina sufrió un deterioro de 4.1 puntos y el tratado con placebo de 3.4 puntos.

### **Descripción y resultados de las revisiones sistemáticas**

La revisión de *Sun Y y cols.*, examina los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que emplearon Atorvastatina para el tratamiento del Alzheimer. La búsqueda incluyó los estudios publicados hasta mayo del 2011 y algunas de las palabras claves que se usaron en dicha búsqueda fueron “Alzheimer”, “demencia” y “Atorvastatina”.

Los criterios de inclusión aplicados fueron:

- Ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciegos y controlados con placebo en el tratamiento del Alzheimer.
- Ensayos donde la Atorvastatina fuese administrada durante más de un día, sin importar la dosis empleada.
- Adultos de 50 años o mayores, diagnosticados de probable o posible Alzheimer.

Se extrajeron 264 artículos, de los cuales 254 fueron excluidos porque no cumplían los requisitos explicados anteriormente, o porque había animales involucrados en el estudio. De los 10 artículos inicialmente seleccionados, 8 fueron excluidos por diferentes razones, por lo que finalmente tan solo 2 ensayos clínicos fueron incluidos en esta revisión: *Sparks y cols., (2005)* y *Feldman y cols., (2010)*

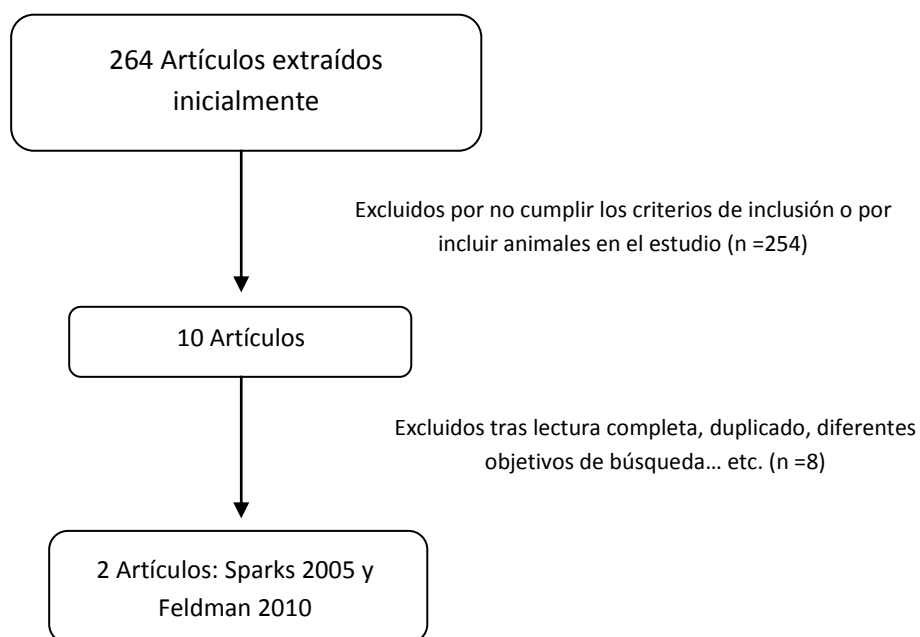


Figura 8 Diagrama de flujo de la revisión de Sun Y y cols.

Las principales variables medidas fueron el ADAS-Cog (función cognitiva), el MMSE (función cognitiva), el CGIC (función global) y el NPI (comportamiento).

No se encontraron diferencias significativas en los valores de función global, función cognitiva ni en el comportamiento; por lo que los autores concluyeron que no existían evidencias determinantes para recomendar el empleo de la Atorvastatina en el tratamiento del Alzheimer leve o moderado, y que no había mejoría en ninguna de las variables medidas.

La revisión realizada por *Richardson K y cols.*, encontró un total de 4157 artículos y, tras aplicar una serie de criterios de búsqueda, se seleccionaron 57 de ellos. Finalmente, sólo 27 de los mismos fueron incluidos en el estudio (3 ensayos clínicos, 16 estudios de cohortes, 4 estudios casos-control y 4 estudios transversales).



Estos 27 estudios se clasificaron en tres grupos en función de la patología principal que abordaban: la demencia, la enfermedad del Alzheimer o el impedimento cognitivo. Dado que este trabajo se centra específicamente en el Alzheimer, se tratarán exclusivamente aquellos que estudian dicha enfermedad, siendo un total de 14 artículos, de los cuales 10 son estudios de cohortes con una población total de 759.553 pacientes, 3 son estudios de casos-control y 1 es un estudio transversal.

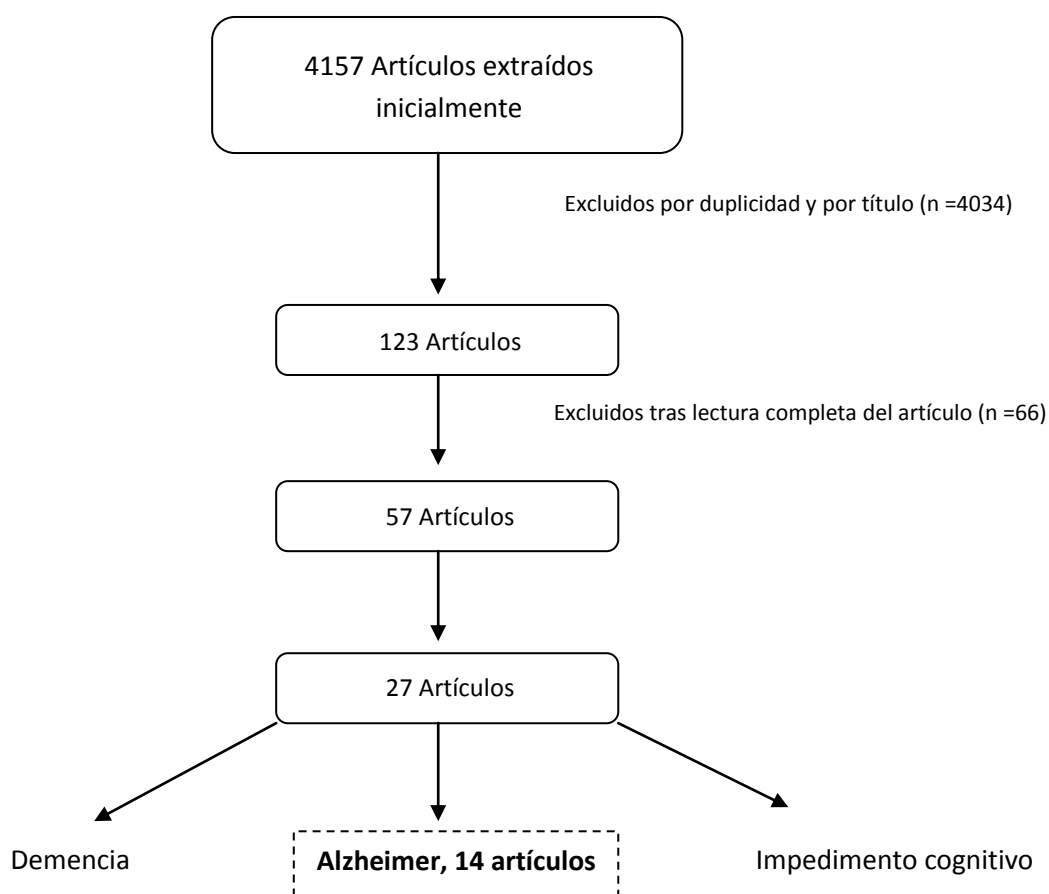


Figura 9 Diagrama de flujo de la revisión de Richardson K y cols.

Los estudios de cohortes sugerían que las estatinas están asociadas a una disminución del riesgo de padecer la enfermedad (RR: 0.79 [0.63, 03.99]); los estudios casos-control demostraron una menor incidencia de desarrollar la enfermedad en aquellos pacientes que toman las estatinas (OR: 0.56 [0.41, 0.78]) y el estudio transversal reveló una menor prevalencia de Alzheimer entre los pacientes que consumen estos fármacos (OR: 0.45 [0.35, 0.58]).

Para concluir, la revisión sugiere que existe un efecto neutro sobre los resultados cognitivos de los pacientes, y añade que son necesarios estudios de mayor calidad para poder determinar la efectividad de este tratamiento en la enfermedad del Alzheimer.

*Xiong y cols.*, llevaron a cabo una revisión sistemática, en la que emplearon los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos, aleatorizados y controlados, que pueden ser tanto paralelos como cruzados.
- Estudios donde los pacientes son tratados con estatinas: Simvastatina, Lovastatina y Pravastatina.

Finalmente, tras la búsqueda realizada, se incluyeron un total de 9 ensayos clínicos, cuya duración abarcaba desde 3 semanas hasta 5 años, y donde la muestra poblacional total estaba comprendida entre 22 y 20000 pacientes.

Cuatro de los ensayos, emplearon como tratamiento **Lovastatina** o **Pravastatina** frente a placebo; tres de ellos no obtuvieron diferencias significativas en las pruebas cognitivas al comparar entre sí los diferentes tratamientos. El otro estudio sí logró una reducción significativa en la atención en aquellos pacientes tratados con Lovastatina, pero no se consiguieron estos mismos resultados en los tratados con Pravastatina o con el placebo.

Dos de los ensayos seleccionados consistían en la administración de **Simvastatina** frente a **Pravastatina**, pero ninguno de ellos encontró diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los distintos grupos de tratamiento.

Uno de los ensayos, basado en el empleo de **Lovastatina** frente a placebo, encontró una leve mejoría en los pacientes tratados con placebo en las pruebas de atención y velocidad psicomotora, y una mejoría moderada en el grupo tratado con Lovastatina en relación a la recuperación de la memoria.

Los autores concluyeron que no existían suficientes evidencias que demostrasen la eficacia de las estatinas para el tratamiento de la enfermedad.

Como refleja la Tabla III, *Miller y cols.* en su revisión se centraron básicamente en 10 estudios, explicándolos detalladamente. De los seleccionados, 7 de ellos poseían menor validez científica, dado que eran estudios casos-control, de cohortes o transversales; y únicamente los 3 restantes eran ensayos clínicos, aleatorizados, controlados por placebo y doble ciego, por lo que sus resultados sí tenían una mayor relevancia científica.

Estudios experimentales	Ensayos clínicos	<b>Simons M y cols. (2002)</b> <b>Ensayo CLASP</b> <b>Alzheimer's Disease Lipitor treatment trial</b>
Estudios no experimentales	E. prevalencia	Wolozin y cols., 2000
	E. cohortes	Rockwood y cols., 2002; Yaffe y cols., 2002; Locatelli y cols., 2002
	E. caso-control	Jick y cols., 2000; Hajjar y cols., 2002; Green y cols., 2002

Tabla 3 Estudios incluidos en la revisión de Miller y cols.

Los autores determinaron que la revisión de la literatura realizada no aportaba los datos suficientes para poder afirmar la efectividad de las estatinas y que, se requería de la realización de un mayor número de ensayos clínicos que aportasen resultados más fiables.

En la revisión de *McGuinness y cols.*, se seleccionaron ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble-ciegos, cuyo tratamiento se basaba en el empleo de estatinas durante, al menos, seis meses en pacientes diagnosticados de probable o posible Alzheimer.

Se identificaron un total de 4 estudios (ADCLT 2005, LEADe 2010, Simons 2002 y Sano 2011), con una muestra poblacional de 1154 participantes, cuyas edades estaban comprendidas entre los 50 y los 90 años.

Las principales variables medidas fueron el ADAS-Cog y el MMSE; cuando se combinaron los resultados del ADAS-Cog de los distintos ensayos, éstos indicaron que no existían diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo placebo (-0.26 [-1.05, 0.52]).

También se observaron los cambios generados en el MMSE y, al combinar nuevamente los resultados correspondientes de cada estudio, tampoco se obtuvieron resultados significativos (-0.32 [-0.71, 0.06]).

En cuanto a los valores obtenidos en los ensayos ADCLT y LEADe, donde se midió el CGIC, los resultados volvieron a ser no significativos para este parámetro (Tabla IV).

Patients: patients with dementia Setting: community Intervention: statin medication Comparison: placebo			
Outcomes	Absolute difference in means (95% CI)	Number of participants (studies)	GRADE Quality of evidence - Comments
Change in ADAS-Cog	-0.26 (-1.05 to 0.52)	1110 (4)	High -
Change in MMSE	-0.32 (-0.71 to 0.06)	1127 (4)	High -
Change in CGIC	-0.02 (-0.14 to 0.10)	660 (2)	High -
Change in NPI	-1.11 (-2.10 to -0.12)	983 (3)	High -

**Tabla 4** Resultados de las variables principales medidas en la revisión de McGuinness y cols.

El ensayo ADCLT 2005 mostró evidencias que indicaban que existía un mejor efecto cognitivo en aquellos pacientes cuyos niveles de colesterol eran más altos al comenzar el ensayo y, en aquellos que tenían mayor puntuación del MMSE y poseían el alelo de la apolipoproteína ε4. Sin embargo, el ensayo de Sano 2011, no obtuvo dicho efecto en aquellos pacientes con MMSE elevado o que tenían la Apo E.

En el ensayo LEADe se evaluó el uso de las estatinas como tratamiento en pacientes con Alzheimer de leve a moderado, empleando para ello Atorvastatina más Donazepilo y, no se obtuvieron resultados beneficiosos tras las 72 semanas de duración. En el ensayo realizado por Sano se empleó otra estatina, la Simvastatina, y en dicho ensayo tampoco se obtuvieron resultados que avalasen el uso de este fármaco como tratamiento. Cuando los resultados de dos ensayos de menor tamaño, Simons y ADCLT, se combinaron no se lograron resultados beneficiosos en las variables principales medidas, ADAS-Cog y MMSE.

Los autores también concluyeron que, no era posible determinar si las estatinas lipofílicas eran más eficaces que las hidrofílicas, puesto que los 4 estudios incluidos en su revisión emplearon estatinas de carácter lipófilo (Simvastatina o Atorvastatina).

Por lo tanto, determinaron que no existían evidencias convincentes de que la Simvastatina o la Atorvastatina tuviesen efectos beneficiosos sobre aspectos cognitivos para el tratamiento del Alzheimer.

## DISCUSIÓN

El Alzheimer es una patología cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años y, este incremento, se espera que continúe en un futuro. Actualmente, no existe un tratamiento plenamente efectivo contra la enfermedad, sino que actúa solamente contra los síntomas.

Este trabajo realiza una revisión sistemática actualizada sobre la evidencia disponible acerca de la posible eficacia de las estatinas en la enfermedad del Alzheimer, dado que en los últimos años ha habido numerosas investigaciones centradas en este tema, aunque con resultados controvertidos. Por ello, se encontró oportuno efectuar una nueva revisión que valorase exclusivamente los estudios de una elevada evidencia científica.

Los primeros ensayos clínicos elaborados en humanos se realizaron en base a pruebas previas, llevadas a cabo en cultivos celulares y en animales de experimentación. Estos estudios indicaban que la reducción de los niveles de colesterol disminuía la acción de las  $\beta$ -secretasas y la producción del  $\beta$ -amiloide, por lo tanto, se lograría actuar sobre el mecanismo fisiopatológico que causaba la enfermedad.

Basándonos en los estudios llevados a cabo hasta la actualidad e incluidos en la presente revisión, el primero fue realizado por Friedhoff y cols., en el 2001, y en él se obtuvo una reducción de los valores de  $\beta$ -amiloide, lo que abrió el camino a una investigación más exhaustiva del posible uso de estos fármacos para lograr combatir la enfermedad, ya que este resultado podría traducirse en una menor formación de las placas de ateroma, características de esta patología, pudiendo lograr detener el deterioro cognitivo.

Un año después, en el 2002, Simons y cols., consiguieron una pequeña disminución en los niveles de  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ , aunque es cierto que estos resultados solo fueron significativos en aquellos pacientes que tenían un Alzheimer más leve y no en aquellos que poseían un estadio más avanzado de la enfermedad. Se logró también una mejoría en la puntuación del MMSE, por lo que estos resultados eran alentadores para seguir investigando el posible uso de estos fármacos, realizando ensayos clínicos más complejos, puesto que en este caso la muestra poblacional empleada era demasiado pequeña para considerarse determinante.

En el 2003, Sjorgen y cols., también efectuaron un ensayo con la misma estatina, y sus resultados apuntaban a que este tipo de fármacos podría guardar una relación directa con el metabolismo de la APP en pacientes que poseen un Alzheimer esporádico; sin embargo, el número de participantes seguía siendo insignificante y además, no todas las variables medidas en el estudio mostraron resultados positivos, puesto que la puntuación en el ADAS-Cog

aumentó, lo que se traduce a un mayor deterioro cognitivo, por ello, los resultados no fueron concluyentes.

Continuando en esta línea, en el año 2006 Sparks y cols., realizaron un ensayo empleando una nueva estatina, la Atorvastatina de calcio. Esta vez, se midieron exclusivamente variables de eficacia tales como el ADAS-Cog, el MMSE y el CGIC, logrando resultados significativos en las dos primeras. Sin embargo, esta mejoría no se reflejó en todos los pacientes, por ello los autores dedujeron que podría deberse a la influencia de algunos factores, presentes sólo en ciertos individuos, y que por tanto era necesario realizar nuevos ensayos clínicos.

En el 2010, se llevaron a cabo dos ensayos con muestras poblacionales más amplias; el primero, realizado por Feldman y cols., poseía un número de participantes adecuado y considerable en comparación con la población de todos los ensayos efectuados anteriormente. Sin embargo, los autores concluyeron que el uso de las estatinas no resultaba eficaz para tratar la patología en cuestión. En el segundo, llevado a cabo por Sano y cols., tampoco se encontró una mejoría. Por lo tanto, estos dos ensayos clínicos que se consideran de mayor calidad por poseer una muestra de pacientes más amplia y por ser los más recientes, determinaron que las estatinas no lograban una mejora en el deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados con Alzheimer, por lo que a día de hoy, no se aconseja el empleo de estos fármacos como tratamiento eficaz contra la enfermedad.

En resumen, los 14 artículos incluidos en el trabajo han sido analizados y, tras unificar las distintas conclusiones obtenidas en los estudios, se podría determinar que ninguno ha mostrado una mejoría concluyente en los pacientes tratados con estatinas en comparación con aquellos a los que se les administró un placebo. Sin embargo, sí se podría dejar la puerta abierta a una nueva investigación en la que se empleen estos fármacos como tratamiento preventivo de la enfermedad, ya que los estudios que tratan esta cuestión no han sido incluidos en esta revisión y las pequeñas mejoras observadas en algunos ensayos clínicos coinciden con pacientes que poseen un Alzheimer leve, recién manifestado.

Finalmente, queremos hacer mención a las limitaciones de este estudio. Se han aplicado unos criterios de inclusión muy concisos, sin embargo, era necesario establecerlos debido a la enorme cantidad de publicaciones existentes sobre el tema y a la variabilidad de las mismas en cuanto a su calidad. Por otra parte, han sido incluidos exclusivamente artículos en inglés o en español, pero ya que un elevado porcentaje de los artículos son en inglés, dicho sesgo tiene importancia relativa. Finalmente, se acotó la fecha de búsqueda, desde el 2000

hasta la actualidad, de manera que, teniendo en cuenta que las primeras estatinas fueron autorizadas por la AEMPS a finales de los noventa, la mayoría de los trabajos publicados sobre dichos fármacos son posteriores a esa fecha y quedarían incluidos en la búsqueda.

## **CONCLUSIONES**

1. Aunque algunos ensayos clínicos de menor escala y calidad parecen indicar que las estatinas logran cierta mejoría en los parámetros de eficacia valorados, lo cierto es que, los ensayos más recientes y de mayor relevancia científica no ofrecen evidencias que apoyen el empleo de estos fármacos en el tratamiento del Alzheimer.
2. Los dos meta-análisis revisados comprenden cuatro y cinco ECAs respectivamente y la muestra poblacional abarca miles de pacientes. En ambos casos, los resultados obtenidos no muestran mejoría significativa, por lo que no apoyan el empleo de estos fármacos.
3. Por último, las cinco revisiones sistemáticas estudiadas no han obtenido resultados concluyentes que aseguren la eficacia de las estatinas, por lo que tampoco podría resultar aconsejable su uso.

**ANEXO I**

PUBMED	EMBASE	COCHRANE
<p><i>("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])</i></p>	<p><i>#1 "Statins"            #2 "Alzheimer"            #3 "efficacy" OR "safety"            #4 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))            #5 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta'NEXT/3 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic'NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))            #6 #5 AND (2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py)            #7 #1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5) AND #6 AND [embase]/lim</i></p>	<p><i>"Statins" and "Alzheimer"</i></p>



ANEXO II

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)**

*Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)*

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_ Núm. Historia: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b> (máx. 5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b> (máx. 5)	
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias <b>FIJACIÓN RECUERDO</b> inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		<b>ATENCIÓN CÁLCULO</b> (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		<b>RECUERDO DIFERIDO</b> (máx. 3)	
<p><b>DENOMINACIÓN.</b> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1.</p> <p><b>REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1.</p> <p><b>ÓRDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1.</p> <p><b>LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1.</p> <p><b>ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1.</p> <p><b>COPIA.</b> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.</p>		<b>LENGUAJE</b> (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b> (máx. 30 puntos)	



## BIBLIOGRAFIA

### Artículos

Bjorkhem I, Lutjohann D, Diczfalusy U, Stahle L, Ahlborg G, Wahren J. La homeostasis del colesterol en el cerebro humano: el movimiento del 24S-hidroxicolesterol y la evidencia del origen cerebral de la mayoría de este esteroide en la circulación. *J Lipid Res.* 1998; 39: 1594-1600.

Dickson D.W. Diagnóstico neuropatológico de la enfermedad del Alzheimer: una perspectiva de los estudios clínico-patológicos longitudinales. *Neurobiol Aging.* 1997; 18 (supl. 4): S21-6.

Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P et al. La Simvastatina reduce fuertemente los niveles de los péptidos  $\beta$ -amiloide  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{40}$  en la enfermedad del Alzheimer *in vitro* e *in vivo*. *PNAS.* 2001; 98 (10): 5856-5861.

Feldman H.H, Doody R.S, Kivipelto M, Sparks D.L, Waters D.D, Jones R.W, et al. Un estudio controlado y aleatorizado de Atorvastatina en la enfermedad del Alzheimer de moderada a media: LEADe. *Neurology.* 2010; 74: 956-964.

Friedhoff L.T, Cullen E.I, Geoghagen N.S.M, Buxbaum J.D. *Int J Neuropsychoph.* 2001; 4: 127-130.

Gizachew S, Makonnen E. El papel de las estatinas en la enfermedad del Alzheimer: un meta-análisis. *Afr J Neurol Sci.* 2012; 31(2).

Jick H, Zornberg G.L, Jick SS, Seshadri S, Drachman D.A. Las estatinas y el riesgo de demencia. *Lancet.* 2000; 356: 1627-1631.

McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Estatinas para el tratamiento de la demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 7. Art. No: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub3.

Miller L.J, Chacko R. El papel del colesterol y las estatinas en la enfermedad del Alzheimer. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 91-98

Pandey R.D, Gupta P.P, Jha D, Kumar S. El papel de las estatinas en la enfermedad del Alzheimer: un meta-análisis retrospectivo sobre los parámetros clínicos comúnmente investigados en los ensayos clínicos. *Int J Neurosci.* 2013; 123 (8): 521-525

Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid C.A, Mitchell M.D, Arnold S.E et al. Las estatinas y la función cognitiva. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 688-697.

Sano M, Bell K.L, Galasko D, Galvin J.E, Thomas R.G, van Dyck C.H et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la Simvastatina para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. *Neurology*. 2011; 77: 556-563.

Sean C Sweetman. Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª edición. Barcelona: Pharma editores; 2006: 1056, 3.

Serrano-Pozo A, Vega G.L, Lutjohann D, Locascio J.J, Tennis M.K, Deng A, et al. Efecto de la Simvastatina en el metabolismo del colesterol y en los biomarcadores de la enfermedad del Alzheimer. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010; 24 (3): 220-226.

Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti C.G, Simons K. El agotamiento del colesterol inhibe la generación de  $\beta$ -amiloide en las neuronas del hipocampo. *Proc. Natl, Acad. Sci (USA)*. 1998; 95: 6460-6464.

Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J et al. Tratamiento con estatinas en pacientes con el colesterol normal y con la enfermedad del Alzheimer: un ensayo de 26 semanas, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. *Ann Neurol*. 2002; 52: 346-350.

Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, Olsson A, Edman A, Davidsson P et al. El tratamiento con Simvastatina en pacientes con la enfermedad del Alzheimer disminuye tanto las  $\alpha$  como las  $\beta$ -secretasas precursoras de la proteína amiloide. *Dement Geriatr Cogn*. 2003; 16 (1): 25-30.

Sparks D.L, Connor D.J, Sabbagh M.N, Petersen R.B, Lopez J, Browne P. Los niveles circulantes de colesterol, el genotipo de la apolipoproteína E y la gravedad de la demencia influyen en el beneficio del tratamiento con Atorvastatina en la enfermedad del Alzheimer: resultados del ensayo en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer con fármacos que bajan el colesterol (ADCLT). *Acta Neurol Scand*. 2006; 114 (185): 3-7.

Sparks D.L, Sabbagh M.N, Connor D, Soares H, Lopez J, Stankovic G et al. La terapia con estatinas en la enfermedad del Alzheimer. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (185): 78-86.

Sun Y, Wang G, Pan Z, Chen S. Una revisión sistemática de la Atorvastatina para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. *Neural Regen Res*. 2012; 7(17): 1344-1351.

Wolozin B, Kellman W, Ruosseau, Celesia G.G, Siegel G. Disminución en la prevalencia de la enfermedad del Alzheimer asociado a los inhibidores 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. *Arch Neurol*. 2000; 54: 1439-1443.

Wolozin B. Una conexión de fluidos: el colesterol y el A $\beta$ . PNAS. 2001; vol 98 (10): 5371-5373.

Xiong G.L, Benson A, Doraiswamy P.M. Las estatinas y la cognición: ¿qué podemos aprender de los ensayos aleatorizados existentes? CNS Spectrums. 2005; vol 10 (11): 867-875.

#### Bases de datos y webs

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (en línea). (Consultado en Febrero 2016). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Alzheimers Disease International 2013; Alzheimers Disease International. Dementia statistics. [www.alz.co.uk/research/statics](http://www.alz.co.uk/research/statics) (acceso 16 de junio 2014).

Micromedex. Intelligent Informatio for Clinicians (en línea). (Consultado en Marzo 2016). Disponible en: <http://www.micromedex.com/>

<http://medmol.es/revisiones/59/>

[http://www.alz.org/espanol/signs\\_and\\_symptoms/las\\_10\\_senales.asp](http://www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp)

<http://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/tratamiento-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=statins+and+alzheimer&Search=Search>

<http://www.fundaciondelcorazon.com/informacionparapacientes/tratamientos/estatinas.html>

<http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadprofesional/ep006.htm>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/statins.html>