

Estatinas y enfermedad de Alzheimer: ¿son concluyentes los estudios actuales?

J.M. Mostaza y C. Lahoz

Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo crónico caracterizado por un deterioro cognitivo progresivo y por una pérdida creciente de la memoria. Si bien su etiología es desconocida, diversos estudios han demostrado que la fisiopatología de la enfermedad muestra numerosas conexiones con el metabolismo lipoproteico. En este mismo sentido, estudios experimentales y el análisis retrospectivo de grandes cohortes indican que las estatinas podrían interferir en la evolución natural de la enfermedad y reducir su incidencia. Los resultados procedentes de ensayos clínicos no parecen, sin embargo, apoyar estos hallazgos e indican que la acción beneficiosa de estos fármacos podría estar limitada al retraso de su progresión en sujetos con enfermedad ya establecida. Son necesarios nuevos estudios específicamente diseñados para evaluar esta nueva acción.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer. Estatinas. Inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa. Deterioro cognitivo. A β amiloide.

STATINS AND ALZHEIMER'S DISEASE: ARE CURRENT STUDIES CONCLUSIVE?

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative process characterized by progressive cognitive deterioration and memory loss. Although its etiology is unknown, several

studies have demonstrated that the physiopathology of the disease shows numerous connections with lipoprotein metabolism. Experimental studies and retrospective analyses of large cohorts indicate that statins could influence the natural history of the disease and reduce its incidence. However, the results of clinical trials do not seem to support these findings and indicate that the beneficial effects of these drugs could be limited to delaying progression in subjects with already established disease. Further studies specifically designed to evaluate this new effect are required.

Key words:

Alzheimer's disease. Statins. HMG-CoA reductase inhibitors. Cognitive deterioration. β -Amyloid.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer es un proceso crónico neurodegenerativo que se caracteriza por una progresiva pérdida de la memoria y un gradual deterioro de la función cognitiva, lo que se traduce en crecientes limitaciones para realizar funciones habituales de la vida diaria y en alteraciones del comportamiento¹. La enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente en los ancianos. En Estados Unidos se estima que su prevalencia es del 1% en sujetos de 60 años y alcanza el 35% en individuos de 85 años de edad. La prevalencia en nuestro país es variable según los estudios, con una oscilación del 6-15% en mayores de 64 años en función de los criterios diagnósticos utilizados, y no difiere significativamente de la de otros países europeos².

No hay un tratamiento curativo para esta enfermedad, si bien algunos estudios aleatorizados y ciegos han demostrado que la utilización de vitamina E, selegilina, memantina y/o los inhibidores de la colinesterasa retrasan en mayor o menor me-

Este trabajo ha sido financiado con la ayuda de la Fundación para el Fomento y Desarrollo de la Investigación Clínica.

Correspondencia: Dr. J.M. Mostaza.

Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.

Sinesio Delgado, 12. 28029 Madrid. España.

Correo electrónico: jmostaza.hciii@salud.madrid.org

dida su evolución¹. Además de estas medidas, la intervención va dirigida a fomentar la realización de actividades que permitan mantener la capacidad funcional del paciente, y al control sintomático de las alteraciones del comportamiento.

La etiología de la enfermedad de Alzheimer es desconocida, aunque parece que la producción y acumulación cerebral de betaamiloide (A β -amiloide) es el factor primordial para el desarrollo y la progresión de la enfermedad. El A β -amiloide es un péptido de 39-42 aminoácidos que deriva de una proteína de membrana denominada proteína precursora de amiloide por la acción proteolítica de dos enzimas, la β -secretasa y la γ -secretasa. El A β -amiloide, junto con la apolipoproteína E, los proteoglicanos y otras proteínas, se acumula en placas neuríticas que son neurotóxicas y que favorecen un proceso inflamatorio local que conduce a la apoptosis celular.

Metabolismo lipoproteínico y enfermedad de Alzheimer

Diversos estudios han demostrado que la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer presenta numerosas conexiones con el metabolismo lipoproteínico. Si bien el recambio de colesterol a través de la barrera hematoencefálica es escaso, su recambio entre las células cerebrales parece mucho mayor y en él participan diversas proteínas necesarias para la señalización y captación del colesterol, como la apolipoproteína E y la proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El balance neto de esteroides entre las neuronas se relaciona con la tasa de conversión de la proteína precursora de amiloide hacia A β -amiloide³. Desde un punto de vista teórico, en aquellas situaciones en las que la cifra de colesterol plasmático se encuentre elevada y, por tanto, aumente el recambio cerebral de colesterol, la tasa de formación de A β -amiloide y la formación de placas neuríticas podrían ser mayores. Sin embargo, la relación entre colesterol plasmático y desarrollo de enfermedad de Alzheimer muestra resultados contradictorios, con datos tanto a favor^{4,5} como en contra⁶. Un marcador adecuado de la tasa de recambio cerebral de colesterol es la concentración del 24-hidroxicolesterol en plasma. El 24-hidroxicolesterol es un metabolito que procede de la transformación del colesterol cerebral por la acción de la 24-hidroxilasa (CYP46). Éste es transportado en la sangre por las LDL y es eliminado por vía hepática. Se ha demostrado que los sujetos con enfermedad de Alzheimer presentan concentraciones elevadas de esta sustancia en el plasma⁷.

El alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Un 65% de los sujetos con un diagnóstico necrópsico de enfermedad de Alzheimer presenta al menos un alelo $\epsilon 4$ ⁸, y el riesgo de enfermedad de Alzheimer atribuible a este alelo es de un 70%⁹. En el estudio de Framingham, un 55% de los sujetos homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ había desarrollado enfermedad de Alzheimer a los 80 años de edad¹⁰ (fig. 1). La apolipoproteína E parece estar implicada en la conversión de A β -amiloide a su forma fibrilar y, por tanto, en la formación de placas neuríticas; esta acción está más acelerada en los animales que expresan apo E4¹¹.

Otros polimorfismos relacionados con el metabolismo lipoproteico e implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se localizan en el gen de la proteína relacionada con el receptor de LDL y en el gen del CYP46¹².

Estatinas y enfermedad de Alzheimer

Estudios experimentales

Diversos estudios experimentales han demostrado que las estatinas presentan acciones que podrían traducirse en un beneficio clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Las estatinas reducen la concentración plasmática de 24-hidroxicolesterol^{13,14}, lo que implicaría una reducción del recambio cerebral de colesterol y, como se ha comentado con anterioridad, de la conversión de la proteína precursora de amiloide en A β -amiloide. Estas acciones han sido observadas en experimentos realizados *in vitro* y en animales de experimentación, donde el

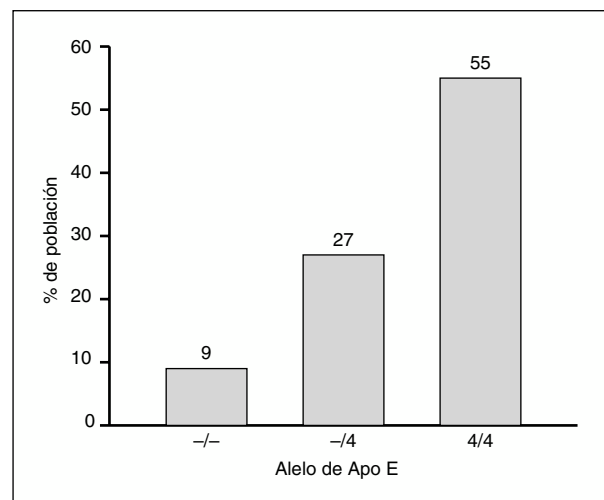


Figura 1. Porcentaje de sujetos que desarrollan enfermedad de Alzheimer a los 80 años de edad en la población de Framingham en función del alelo $\epsilon 4$.

tratamiento con estatinas ha implicado una reducción significativa en la producción de A β -amiloide¹⁵. Los resultados en humanos no son, sin embargo, concluyentes. Aunque Sjogren et al¹⁶ han observado que el tratamiento con estatinas reduce la concentración de proteína precursora de amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR), otros autores no han encontrado ningún efecto sobre otros marcadores de la enfermedad¹⁷⁻¹⁹. Simons et al¹⁷ realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 44 pacientes con enfermedad de Alzheimer a los que administraron 80 mg diarios de simvastatina o placebo durante 26 semanas. El tratamiento no redujo significativamente la concentración de A β -amiloide en el LCR, aunque en el análisis *post hoc* se observó una reducción de estos niveles en los pacientes que presentaban formas más leves de la enfermedad. Más recientemente, Hoglund et al¹⁸ e Ishii et al¹⁹ han demostrado que la concentración plasmática de A β -amiloide tampoco se modifica con la utilización de simvastatina, atorvastatina o pravastatina.

Estudios clínicos

Diversos estudios epidemiológicos han evaluado la relación entre el tratamiento con estatinas y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Woloizin et al²⁰ analizaron 3 bases de datos hospitalarias y compararon la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en el total de la población, en los sujetos que recibían tratamiento con estatinas y en los que recibían tratamiento antihipertensivo o con cualquier otro fármaco con acción cardiovascular. La prevalencia de enfermedad de Alzheimer fue un 70% menor en los sujetos tratados con estatinas en comparación con el total de la población, y un 73, 64 y 57% menor que la de los pacientes que recibían tratamiento con bloqueadores beta, captopril o furosemida, respectivamente. En este estudio, sin embargo, no se controló de forma adecuada la interacción de numerosos factores de confusión. De hecho, los resultados fueron significativos para los sujetos tratados con lovastatina o pravastatina, pero no para los tratados con simvastatina.

En varios estudios de casos y controles se ha evaluado la relación entre la enfermedad de Alzheimer y el tratamiento con estatinas²¹⁻²⁴. Jick et al²¹ realizaron un estudio de casos y controles anidado sobre una amplia cohorte seguida durante 6 años. Identificaron a 284 sujetos que desarrollaron demencia durante este período y los compararon con un grupo control de 1.080 individuos emparejados por edad y sexo. Los autores encontraron que el riesgo de desarrollar demencia fue un 71% inferior en los sujetos que recibieron estatinas, con inde-

pendencia del tipo de estatina utilizada. Además, cabe destacar que este efecto no se observó con el consumo de otros hipolipemiantes. Zamrini et al²² compararon 309 casos de enfermedad de Alzheimer con 3.088 controles en una cohorte de sujetos atendidos en un hospital de veteranos. La incidencia fue un 39% inferior en los sujetos que recibían estatinas, aunque esta acción estaba limitada a los pacientes con historia previa de enfermedad vascular y/o de hipertensión. Rockwood et al²³, en otro estudio de casos y controles anidado en la cohorte del Canadian Study of Health and Aging, y sobre un total de 326 casos incidentes de enfermedad de Alzheimer, encontraron que tras controlar para diversos factores de confusión, el riesgo de demencia fue un 73% inferior en los individuos < 80 años que recibían estatinas. Hajjar et al²⁴ han obtenido resultados similares en una población de sujetos ancianos controlados en el ámbito de la atención primaria. Todos estos estudios, sin embargo, presentan diseños inadecuados para evaluar el efecto de las estatinas en el desarrollo de enfermedad de Alzheimer; dado que no permiten descartar la presencia de un sesgo de prescripción. Los pacientes de edad avanzada con mejor estado de salud, mayor nivel educativo y económico, más preocupados por su futuro y con mayores expectativas vitales son los que exigen un mayor número de medidas encaminadas a prevenir complicaciones cardiovasculares y, por tanto, los más susceptibles de recibir tratamiento con estatinas. Este tipo de sujetos son los que con menor frecuencia evolucionan hacia enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, los sujetos con un deterioro cognitivo incipiente, fase previa al desarrollo de la demencia, suelen elaborar menos planteamientos sobre su futuro y, por tanto, son menos candidatos a recibir medidas preventivas. Estudios epidemiológicos y de intervención dirigidos a obviar este sesgo demuestran que estos resultados no son repetibles.

En un estudio prospectivo de cohortes en el que se evaluaba la incidencia de demencia en 2.356 sujetos de menos de 65 años y sin deterioro cognitivo previo²⁵, 312 desarrollaron demencia, 168 de ellos una probable enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con estatinas no se asoció a una reducción del riesgo de Alzheimer; aunque en el subgrupo de pacientes que recibía estatinas y tenía al menos un alelo $\epsilon 4$ se observó una menor incidencia, no significativa, de demencia. Cuando los autores analizaron estos mismos datos como si se tratara de un estudio de casos y controles, la probabilidad de estar utilizando estatinas fue un 45% inferior en los sujetos con demencia. Los autores concluyen que no

hay una asociación causal entre la administración de estatinas y la incidencia de enfermedad de Alzheimer; y que los datos favorables obtenidos en estudios previos eran el resultado de un diseño erróneo. En este mismo sentido, dos ensayos clínicos con estatinas, el Heart Protection Study (HPS)²⁶ y el Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)²⁷, que incluían entre sus objetivos la evaluación de la eficacia de las estatinas para reducir el deterioro cognitivo, han presentado resultados negativos. En el estudio HPS²⁶ se incluyó a 20.536 sujetos de 40-80 años de edad con un diagnóstico previo de diabetes o enfermedad vascular. Los participantes recibieron de forma aleatoria tratamiento con 40 mg diarios de simvastatina o placebo durante 5 años. Ni la evaluación clínica, ni la realizada mediante tests específicos de deterioro cognitivo demostraron diferencias entre ambos grupos. En el estudio PROSPER²⁷ se evaluó la eficacia de 40 mg diarios de pravastatina frente a placebo para retrasar el deterioro cognitivo en una población de 5.804 sujetos de 70-82 años de edad con un elevado riesgo cardiovascular. Después de 3 años no se comprobó que el tratamiento redujera la progresión del deterioro cognitivo evaluado mediante el Mini Mental Test y otros tests psicométricos.

Los estudios previos se han dirigido hacia la evaluación del efecto de las estatinas en la incidencia de enfermedad de Alzheimer; sin embargo, apenas se ha estudiado su eficacia en sujetos que ya presentaban la enfermedad. Hajjar et al²⁴ realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con enfermedad de Alzheimer atendidos de forma ambulatoria. Después de un seguimiento medio de 10 meses encontraron que los sujetos que recibían estatinas mejoraron en diferentes escalas que evaluaban el grado de deterioro cognitivo y que los que no las recibían empeoraron. Datos iniciales aún no publicados procedentes de un ensayo clínico realizado en 63 sujetos mayores de 50 años con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer sugieren también que la progresión del deterioro cognitivo es menor en los sujetos que reciben estatinas²⁸. Dada la conocida acción antiinflamatoria y neuroprotectora de estos fármacos, no puede descartarse que éste sea el mecanismo por el cual ejercen esta acción beneficiosa, aunque no se ha demostrado que el tratamiento con fármacos antiinflamatorios modifique la evolución de la enfermedad¹.

Conclusión

Aunque hay bases teóricas que sugieren que las estatinas podrían retrasar la aparición de enferme-

dad de Alzheimer o enlentecer su progresión, la evidencia clínica disponible no es concluyente. Los datos parecen indicar que estos fármacos no reducen la incidencia de enfermedad de Alzheimer. Los estudios que han revelado resultados favorables carecen de un diseño adecuado. Por el contrario, los ensayos clínicos realizados no han encontrado resultados positivos. Sin embargo, es preciso realizar nuevos estudios que permitan conocer si su utilización en los pacientes con un diagnóstico ya establecido retrasa la progresión del deterioro cognitivo.

Bibliografía

- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.
- López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Epidemiología de las demencias en España. *Rev Gerontol*. 1995;5:28-33.
- Simons M, Keller P, De SB, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:6460-4.
- Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17:14-20.
- Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, Schellenberg GD, Yu C, Larson EB. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995;45:1092-6.
- Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2004;61:705-14.
- Kolsch H, Lutjohann D, Von BK, Heun R. The role of 24S-hydroxycholesterol in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2003;7:37-41.
- Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 1998;338:506-11.
- Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Norton MC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*. 1999;53:321-31.
- Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. 1996;46:673-7.
- Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL, et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol*. 2001;50:468-75.
- Kolsch H, Ptak U, Mohamed I, Schmitz S, Rao ML, Maier W, et al. Association of the C766T polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet*. 2003;121B:128-30.
- Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH, Otto C, Beisiegel U, Von BK. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol*. 2002;59:213-6.
- Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von BK, Lutjohann D, Moore C, et al. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:510-5.
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Aβ42 and Aβ40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:5856-61.

16. Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, Olsson A, Edman A, Davidsson P, et al. Treatment with simvastatin in patients with Alzheimer's disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16:25-30.
17. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, Von BK, Beyreuther K, Dichgans J, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol*. 2002; 52:346-50.
18. Hoglund K, Wiklund O, Vanderstichele H, Eikenberg O, Vanmechelen E, Blennow K. Plasma levels of beta-amyloid (1-40), beta-amyloid (1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Arch Neurol*. 2004;61:333-7.
19. Ishii K, Tokuda T, Matsushima T, Miya F, Shoji S, Ikeda S, et al. Pravastatin at 10 mg/day does not decrease plasma levels of either amyloid-beta (A β) 40 or A β -42 in humans. *Neurosci Lett*. 2003; 350:161-4.
20. Wolozen B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439-43.
21. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356:1627-31.
22. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 2004;23:94-8.
23. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Veerault R, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 2002;59:223-7.
24. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, Wieland D, Eleazer GP. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M414-8.
25. Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen MK, Tsuang D, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*. 2004;63:1624-8.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
27. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1623-30.
28. Octavo simposium internacional Montreal/Springfield sobre avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. 4 A.D. abril; 2004.