

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Efecto del tratamiento con estatinas en el deterioro cognitivo y la demencia de nueva aparición en adultos mayores



Zhen Zhou, PhD,<sup>a</sup> Joanne Ryan, PhD,<sup>b</sup> Michael E. Ernst, PHARM D,<sup>c,d</sup> Sophia Zoungas, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Andrew M. Tonkin, PhD,<sup>b</sup> Robyn L. Woods, PhD,<sup>b</sup> John J. McNeil, MBBS, PhD,<sup>b</sup> Christopher M. Reid, PhD,<sup>e</sup> Andrea J. Curtis, PhD,<sup>b</sup> Rory Wolfe, PhD,<sup>b</sup> Jo Wrigglesworth, BSc(HONS),<sup>b</sup> Raj C. Shah, MD,<sup>f</sup> Elsdon Storey, MBBS, DPHIL,<sup>b</sup> Anne Murray, MD, MS,<sup>c,g,h</sup> Suzanne G. Orchard, PhD,<sup>b</sup> Mark R. Nelson, MBBS, PhD,<sup>a</sup> del grupo de investigadores del estudio ASPREE

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El efecto neurocognitivo de las estatinas en los adultos de edad avanzada continúa siendo incierto.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue investigar las asociaciones entre el empleo de estatinas y el deterioro cognitivo y la demencia de nueva aparición en adultos de edad avanzada.

**MÉTODOS** Se incluyó en este análisis a 18.846 participantes de edad  $\geq 65$  años que participaron en un ensayo aleatorizado del ácido acetilsalicílico que no habían sufrido anteriormente ningún evento cardiovascular, discapacidad física importante ni demencia en la situación inicial, y que fueron objeto de un seguimiento durante 4,7 años. Los parámetros de valoración del resultado fueron la demencia incidente y sus subclasificaciones (enfermedad de Alzheimer probable, cuadros mixtos); el deterioro cognitivo leve (DCL) y sus subclasificaciones (DCL compatible con enfermedad de Alzheimer, otros DCL); y los cambios en dominios específicos de la capacidad cognitiva, como los de capacidad cognitiva global, la memoria, el lenguaje y la función ejecutiva, la velocidad psicomotriz y la combinación de dichos dominios. Se examinaron las posibles asociaciones del empleo o no de estatinas en la situación inicial con los resultados de demencia y DCL, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y con la alteración cognitiva utilizando modelos de efectos mixtos lineales, ajustados respecto a factores de confusión. Se examinó también la repercusión de la lipofilia de las estatinas en esas asociaciones, y se identificaron los factores modificadores del efecto.

**RESULTADOS** El empleo de estatinas, en comparación con la no utilización de estos fármacos, no se asoció a la demencia, el DCL ni sus subclasificaciones, ni tampoco a la evolución de las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo ( $p > 0,05$  en todos los casos). No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros de valoración entre los individuos tratados con estatinas hidrófilas o lipófilas. La capacidad neurocognitiva inicial fue un factor modificador del efecto en cuanto a las asociaciones de las estatinas con la demencia ( $p$  para la interacción  $< 0,001$ ) y la alteración de la memoria ( $p$  para la interacción =  $0,02$ ).

**CONCLUSIONES** En los adultos de edad  $\geq 65$  años, el tratamiento con estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en dominios de capacidad cognitiva específicos. Estos resultados quedan a la espera de su confirmación en los ensayos aleatorizados actualmente en marcha. (J Am Coll Cardiol 2021;77:3145-56)  
© 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup> Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Australia; <sup>b</sup> School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; <sup>c</sup> Department of Pharmacy Practice and Science, College of Pharmacy, University of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; <sup>d</sup> Department of Family Medicine, Carver College of Medicine, University

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**3MS** = Modified Mini-Mental State Examination  
**C-LDL** = colesterol de lipoproteínas de baja densidad  
**DCL** = deterioro cognitivo leve  
**EA** = enfermedad de Alzheimer  
**ECV** = enfermedad cardiovascular  
**HR** = hazard ratio  
**IC** = intervalo de confianza

**E**l deterioro cognitivo y la demencia constituyen una preocupación importante en los pacientes de edad avanzada, y afectan a aproximadamente a un 10% de las personas de edad > 60 años (1,2). Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa ("estatinas") son una de las piedras angulares del tratamiento para la prevención de los eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) primaria y secundaria. No obstante, el uso de cualquier medicamento

comporta riesgos. La *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos hizo pública en 2012 una advertencia respecto a casos de un deterioro cognitivo observado a corto plazo con el empleo de estatinas que se habían comunicado a su sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, al tiempo que reconocía que los beneficios cardiovasculares eran superiores a esos riesgos (3).

A pesar de la advertencia de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, 2 revisiones sistemáticas recientes han llegado a la conclusión de que la evidencia existente es insuficiente para determinar los efectos de los fármacos hipolipemiantes (predominantemente estatinas) sobre la función cognitiva o la demencia (4,5). La incertidumbre tiene su origen en los resultados diversos obtenidos en estudios previos, puesto que algunos de ellos muestran un efecto neurocognitivo favorable de las estatinas (6,7) mientras que otros señalan un efecto nulo (8-10). Al mismo tiempo, existen evidencias que indican que las estatinas lipófilas e hidrófilas, clasificadas según su selectividad tisular, pueden tener efectos diversos sobre la capacidad cognitiva y la demencia (11,12). Es posible que las estatinas lipófilas, que muestran una mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que las estatinas hidrófilas, tengan una mayor probabilidad de inducir estos efectos (13). Se ha sugerido también un efecto neurocognitivo de las estatinas, que puede ser modificado por las características de los pacientes, como la edad, la raza, las comorbilidades y los factores genéticos (14-17). Así pues, resulta imprescindible que la investigación clínica caracterice los factores modificadores del efecto de las estatinas, con objeto de evitar una información equívoca en determinados grupos de pacientes (14-16).

La medicación preventiva está justificada sobre todo cuando su empleo para prevenir un trastorno no tiene como contrapartida causar o agravar otro trastorno. Es posible que las personas de edad avanzada sean más vulnerables a cualquier efecto adverso cognitivo de las estatinas, debido a su edad y a la presencia de otros factores de riesgo para los trastornos neurocognitivos. Las proyecciones de un estudio de previsión de resultados futuros realizado por Odden *et al.* (18) indicaron que incluso un pequeño aumento del riesgo del deterioro cognitivo asociado al empleo de las estatinas podría contrarrestar sus beneficios cardiovasculares en la prevención primaria en los individuos adultos de edad  $\geq 75$  años. Dado que las estatinas se han utilizado ya ampliamente en personas de edad avanzada y puesto que se prevé que la prevalencia del uso de estatinas continúe aumentando, determinar los efectos del tratamiento con estatinas sobre la capacidad cognitiva en los pacientes mayores es importante para ayudar a los clínicos a ponderar adecuadamente sus beneficios en comparación con los riesgos que comportan (19). Con el empleo de datos de función cognitiva detallados que se obtuvieron de manera sistemática en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) (20-22), hemos llevado a cabo un estudio de observación en esa cohorte amplia de personas de edad avanzada no hospitalizadas. Los objetivos del estudio fueron: 1) determinar las asociaciones prospectivas entre el uso de estatinas en la situación inicial y la demencia de nueva aparición, el deterioro cognitivo leve (DCL) y las modificaciones de la capacidad cognitiva a lo largo del tiempo; 2) evaluar el papel que desempeña la lipofilia de las estatinas en la producción de cualquier posible efecto neurocognitivo relacionado con estos fármacos; y 3) identificar los posibles factores modificadores del efecto en los cambios asociados a las estatinas.

**MÉTODOS**

Este estudio no requirió un examen ético ya que solamente se utilizaron datos no identificables ya existentes.

**ORIGEN DE LOS DATOS Y PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.** El estudio ASPREE fue un amplio ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, del tratamiento diario con ácido acetilsalicílico a dosis bajas

of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos; <sup>e</sup> School of Public Health, Curtin University, Perth, Australia; <sup>f</sup> Department of Family Medicine and Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; <sup>g</sup> Berman Center for Outcomes and Clinical Research, Hennepin Healthcare Research Institute, Division of Geriatrics, Department of Medicine Hennepin HealthCare, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; y <sup>h</sup> University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de marzo de 2021; original revisado recibido el 8 de abril de 2021, aceptado el 19 de abril de 2021.

(comprimidos con recubrimiento entérico de 100 mg) (20-22). La cohorte del ASPREE la formaron 19.114 participantes de edad  $\geq 70$  años ( $\geq 65$  años si se trataba de personas de minorías étnicas de los Estados Unidos), que no tenían antecedentes de eventos de ECV, demencia ni discapacidades físicas importantes y que fueron reclutados entre los años 2010 y 2014 en Australia (87% de los participantes) y los Estados Unidos (13%). Uno de los criterios de selección clave del estudio ASPREE fue que los participantes debían tener una puntuación de  $\geq 78$  en la escala *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS) en el momento de la inclusión en el ensayo (23). En el presente estudio excluimos a los participantes para los que no se disponía de los valores de puntuación de los tests de capacidad cognitiva ( $n = 222$ ) y/o de las covariables ( $n = 94$ ) en la situación inicial, con lo que quedaron 18.846 participantes que fueron incluidos en el presente análisis.

**EXPOSICIÓN A LAS ESTATINAS.** Se pidió a los participantes que trajeran a las visitas del estudio todos los medicamentos que estaban tomando en ese momento o bien una lista de todos ellos. Los datos relativos al empleo de estatinas en la situación inicial y durante el ensayo se obtuvieron predominantemente de este modo, pero en el caso de que no fuera posible, se obtuvieron mediante lo notificado por los propios participantes con una posterior confirmación a través de las historias clínicas de atención primaria. En este estudio se agrupó a los participantes en función de su empleo de estatinas en la situación inicial. Dado el papel atribuido a la lipofilia de las estatinas en los resultados neurocognitivos, realizamos también comparaciones de los participantes tratados con estatinas hidrófilas (pravastatina y rosuvastatina) con los tratados con estatinas lipófilas (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina) (24).

**VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. Demencia de nueva aparición.** La demencia se definió según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición (25). Las características diagnósticas de la demencia incluyen un deterioro de la memoria y como mínimo 1 de las siguientes manifestaciones: afasia, apraxia, agnosia y alteraciones de la función ejecutiva (evaluadas mediante una visita de evaluación de la demencia). Además, los deterioros cognitivos debían ser lo bastante graves como para causar un deterioro en la funcionalidad social y laboral y debían indicar una disminución respecto a un nivel de funcionalidad previo más alto. Los diagnósticos de demencia fueron validados ("adjudicados") por un comité de criterios de valoración al que se ocultó la asignación de los tratamientos (26).

**Subclasificaciones de la demencia.** La demencia se subclasificó de la siguiente forma: 1) enfermedad de Alzheimer (EA) probable (la causa más frecuente de demencia), diagnosticada según los criterios de 2012 de

Jack *et al.* (27); o 2) formas mixtas, es decir, otras formas de demencia que no cumplían los criterios de EA probable, y que incluían la EA posible (que cumplía los criterios básicos de la EA pero sin signos de deterioro cognitivo gradual), cuadros de etiología mixta incluidos aquellos en los que había exploraciones de neuroimagen compatibles con una patología cerebrovascular moderada o intensa e isquemia de vasos pequeños, y los que tenían causas distintas de la EA (26).

**Deterioro cognitivo leve.** Se consideró que había un DCL cuando, después de un desencadenante de la demencia, la evaluación de validación indicaba que los participantes no habían alcanzado el criterio de valoración de demencia en opinión del comité de validación de la demencia (26,28). (En el estudio ASPREE, la definición del DCL fue más equivalente al deterioro cognitivo sin demencia.) Los desencadenantes de la demencia fueron una puntuación de la 3MS de  $< 78$  o un descenso a lo largo del tiempo de más de 10,15 puntos, ajustado respecto a la edad y el nivel de estudios, o según lo registrado en la historia clínica del participante, un diagnóstico clínico de demencia o la prescripción de inhibidores de la colinesterasa (26).

**Subclasificaciones del DCL.** El DCL se subclasificó de la siguiente forma: 1) DCL compatible con la EA; o 2) otros DCL, definidos como la presencia de signos de deterioro funcional o DCL no indicativos de una EA o información insuficiente para diagnosticar una EA (26,28).

**Cambio de la función cognitiva.** La función cognitiva se evaluó en la situación inicial, en los años 1, 3 y 5, y en la visita final del estudio. Esta tuvo lugar tras la finalización prematura del ensayo en junio de 2017, y por lo tanto en uno de los años 3 a 7, en función de cuándo hubiera sido aleatorizado el participante en la fase de reclutamiento entre los años 2010 y 2014.

Se utilizó una batería de tests cognitivos, que incluía la 3MS (23) para medir la capacidad cognitiva global, el *Symbol Digit Modalities Test* (29) para medir la velocidad psicomotriz, el *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (30) como tarea de recuerdo tardío para medir la memoria episódica y el *Controlled Oral Word Association Test* de una sola letra (F) para medir la función de lenguaje y la función ejecutiva (31). Para reducir los efectos de suelo y techo y otras formas de error de medición en cada uno de los tests, se calculó una puntuación z cognitiva compuesta estandarizando la puntuación bruta de cada uno de los dominios cognitivos a una puntuación z y tomando luego la media de las puntuaciones z de los 4 tests cognitivos. En todos los tests, una puntuación más alta indica una mejor capacidad cognitiva.

**EVALUACIÓN DE LAS COVARIABLES.** Los posibles factores de confusión en la situación inicial se seleccionaron en función de las asociaciones conocidas con los resulta-

dos neurocognitivos y su posible interacción con las estatinas. Estos factores fueron los siguientes: edad, sexo, años de estudios, país, raza/origen étnico, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, antecedentes familiares de demencia, enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, número de medicaciones concomitantes empleadas (para tener en cuenta la repercusión de la polifarmacia en la capacidad cognitiva), empleo de fármacos hipolipemiantes y puntuación de depresión medida con la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (31). Los métodos empleados para la evaluación de las covariables pueden consultarse en el protocolo del estudio ASPREE (32,33).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.** Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados de demencia y de DCL con el uso de estatinas, aplicando un ajuste respecto a las covariables iniciales, las puntuaciones de los tests cognitivos de 4 dominios específicos y la intervención aplicada en el ensayo aleatorizado (ácido acetilsalicílico o placebo). Se verificaron los supuestos de riesgos proporcionales mediante la inclusión de un término de interacción entre el empleo de estatinas y el tiempo en el modelo y con las pruebas de residuos de Schoenfeld. No se halló ninguna violación del supuesto de riesgos proporcionales. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para examinar las asociaciones entre el empleo de estatinas en la situación inicial y los cambios en la función cognitiva combinada (puntuación z combinada) y en los 4 dominios cognitivos específicos. El modelo permitía realizar una comparación de la puntuación cognitiva media y de la pendiente del cambio de la puntuación cognitiva entre los individuos que tomaban estatinas y los que no las tomaban, mediante la inclusión de una variable binaria indicativa del empleo de estatinas, una variable continua para el año de la evaluación cognitiva (0 [inicial], 1, 3, 5, etc.), y una interacción entre el uso de estatinas y el año. Se realizó un ajuste de los posibles factores de confusión (incluidas las covariables iniciales y la intervención del ensayo aleatorizado de ácido acetilsalicílico o placebo) como efectos fijos; se incluyeron la ordenada en el origen y la pendiente específicas de cada participante como efectos aleatorios, para permitir la correlación secuencial entre evaluaciones repetidas de la función cognitiva en un mismo participante y las diferentes tasas de cambio de la función cognitiva en las distintas visitas.

Con objeto de investigar la repercusión de la lipofilia de las estatinas en los efectos neurocognitivos relacionados con estos fármacos, se repitieron los análisis principales para las comparaciones de los participantes tratados con estatinas hidrófilas con los tratados con estatinas lipófilas. Para identificar los factores modificados

del efecto en las asociaciones entre el empleo de estatinas y los resultados, se realizaron análisis por subgrupos según la edad, el sexo, la capacidad cognitiva inicial (puntuación z cognitiva combinada), la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y el tratamiento asignado aleatoriamente en el ensayo de ácido acetilsalicílico o placebo (con objeto de examinar la posible interacción farmacológica entre las estatinas y el ácido acetilsalicílico).

Continúa existiendo una controversia respecto a si los niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) tienen o no un efecto adverso en la función cognitiva (34). Para dar respuesta a esta pregunta, se llevaron a cabo 2 análisis complementarios. En primer lugar, investigamos si había un efecto diferente de las estatinas en participantes con distintos niveles de C-LDL inicial (por cuartiles), y luego determinamos la asociación entre el C-LDL inicial y todos los criterios de valoración del resultado en los individuos tratados con estatinas y en los no tratados, respectivamente.

En los análisis de sensibilidad, volvimos a analizar los datos de tiempo transcurrido hasta el evento con el empleo de 2 enfoques alternativos: Modelos de riesgos competidores de Fine y Gray para tener en cuenta los eventos de riesgos competidores y modelos de regresión de Cox con ponderación inversa de probabilidad del tratamiento para introducir un control respecto al ajuste por factores de confusión. También repetimos los análisis principales con la exclusión de los participantes en los que se inició un tratamiento con estatinas durante el período de seguimiento. No se excluyó a los participantes que interrumpieron de manera transitoria o definitiva el tratamiento durante el seguimiento (11,6%), con objeto de evitar la causalidad inversa.

Todos los valores de p fueron bilaterales. Se aplicó la corrección de Bonferroni para 5 tests de la función cognitiva, de tal manera que se consideró que un valor de  $p < 0,01$  indicaba la significación estadística. Para los análisis de tiempo transcurrido hasta el evento y para las pruebas de interacción, se consideró que un valor de  $p < 0,05$  indicaba la significación estadística para reducir el error de tipo II. Los análisis se realizaron con el programa Stata/SE versión 15.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS INICIALES.** En la **tabla 1** se presentan las características de los participantes y el empleo de estatinas en la situación inicial. De los 18.846 participantes aptos para la inclusión (mediana de edad 74,0 años; rango intercuartílico: 71,6 a 77,7 años; 56,4% de mujeres) que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 4,7 años, 5.898 (31,3%) estaban tomando estatinas en la situación inicial. Los participantes que tomaban

**TABLA 1. Características iniciales de los participantes en el estudio según el uso de estatinas en la situación inicial**

	Total (N = 18.846)	Sin estatinas (n = 12.948 [68,7%])	Con estatinas (n = 5898 [31,3%])	Valor de p
<b>Parámetros demográficos</b>				
Edad, años	74,0 (71,6-77,7)	74,0 (71,6-77,8)	74,0 (71,6-77,5)	0,23
Mujeres	10.622 (56,4)	7032 (54,3)	3590 (60,9)	< 0,001
<b>País</b>				
Australia	16.458 (87,3)	11.384 (87,9)	5074 (86,0)	< 0,001
Estados Unidos	2388 (12,7)	1564 (12,1)	824 (14,0)	
<b>Origen étnico/raza</b>				
Blancos	17.202 (91,3)	11.932 (92,2)	5270 (89,4)	< 0,001
Negros	892 (4,7)	570 (4,4)	322 (5,5)	
Hispanos/Latinos	482 (2,6)	292 (2,3)	190 (3,2)	
Otros	270 (1,4)	154 (1,2)	116 (2,0)	
Estudios ≥ 12 años	10.477 (54,8)	7388 (56,3)	3089 (51,6)	< 0,001
<b>Características clínicas</b>				
<b>Tabaquismo</b>				
Nunca han fumado	10.447 (55,4)	7230 (55,8)	3217 (54,5)	0,25
Exfumadores	7678 (40,7)	5230 (40,4)	2448 (41,5)	
Fumadores actuales	721 (3,8)	488 (3,8)	233 (4,0)	
<b>Consumo de alcohol</b>				
Nunca	3278 (17,4)	2159 (16,7)	1119 (19,0)	< 0,001
Anterior	1121 (6,0)	745 (5,8)	376 (6,4)	
Actual	14.447 (76,7)	10.044 (77,6)	4403 (74,7)	
<b>Categorías de IMC</b>				
Peso insuficiente	356 (1,9)	303 (2,3)	53 (0,9)	< 0,001
Normal	4555 (24,2)	3472 (26,8)	1083 (18,4)	
Sobrepeso	8373 (44,4)	5736 (44,3)	2637 (44,7)	
Obesidad	5562 (29,5)	3437 (26,5)	2125 (36,0)	
Antecedentes familiares de demencia	4727 (25,1)	3325 (25,7)	1402 (23,8)	0,005
<b>Enfermedad renal crónica</b>				
Ninguna	12.858 (68,2)	9066 (70,0)	3792 (64,3)	< 0,001
Sí	4671 (24,8)	2969 (22,9)	1702 (28,9)	
Incierto	1317 (7,0)	913 (7,1)	404 (6,9)	
<b>Diabetes</b>				
Ninguna	16.833 (89,3)	12.121 (93,6)	4712 (79,9)	< 0,001
Sí (con medicación)	1147 (6,1)	366 (2,8)	781 (13,2)	
Si (sin medicación)	866 (4,6)	461 (3,6)	405 (6,9)	
<b>Hipertensión</b>				
Ninguna	4919 (25,8)	3858 (29,4)	1061 (17,7)	< 0,001
Sí (con medicación)	10.036 (52,5)	5959 (45,4)	4077 (68,2)	
Si (sin medicación)	4153 (21,7)	3310 (25,2)	843 (14,1)	
<b>Número de medicaciones concomitantes utilizadas</b>				
0 o 1	6136 (32,1)	4894 (37,3)	1242 (20,7)	< 0,001
2-4	8744 (45,8)	5829 (44,4)	2915 (48,7)	
≥ 5	4234 (22,2)	2404 (18,3)	1830 (30,6)	
Otros fármacos hipolipemiantes	860 (4,5)	483 (3,7)	377 (6,3)	< 0,001
Puntuación de CES-D	3,2 ± 3,3	3,1 ± 3,3	3,3 ± 3,4	0,002

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o media ± DE. Las diferencias de las características iniciales entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas se compararon con pruebas de t de Student para muestras independientes o con la prueba de suma de rango de Wilcoxon para las variables continuas y la prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas. El origen étnico/raza de "otras" incluye los aborígenes australianos/habitantes de islas del estrecho de Torres, nativos estadounidenses, más de una raza, nativos de Hawái/islas del Pacífico y los que no eran hispanos y los que no informaron de su origen étnico/raza. El IMC se calculó mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados y se clasificó como peso insuficiente (< 20 kg/m<sup>2</sup>), normal (20 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). La diabetes se definió según lo declarado por el propio participante o una glucosa en ayunas ≥ 126mg/dl o el empleo de cualquier medicación hipoglucemiante en la situación inicial. La enfermedad renal crónica se definió como una filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un cociente de albúmina-creatinina en orina ≥ 3mg/mmol. Los participantes para los que no se disponía de los valores para definir la enfermedad renal crónica fueron asignados a la categoría de "incierto". La hipertensión se definió como una presión arterial de > 140/90 mm Hg o el empleo de cualquier medicación reductora de la presión arterial en la situación inicial. El número de medicaciones concomitantes utilizadas se definió como el número de medicaciones de prescripción concomitantes tomadas por los participantes en la situación inicial (no se tuvieron en cuenta las estatinas).

CES-D = Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale; IMC = índice de masa corporal.

estatinas era más probable que fueran mujeres, que tuvieran un nivel medio de estudio más bajo y presentaran una puntuación más alta de la escala *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, que tomaran más medicamentos en la situación inicial y que mostraran una prevalencia superior de obesidad, enfermedad renal crónica, diabetes e hipertensión. Era, en cambio, menos probable que fueran blancos, consumidores actuales de alcohol o que tuvieran antecedentes familiares de demencia.

**USO DE ESTATINAS Y DEMENCIA DE NUEVA APARICIÓN.** Durante un total de 85.557 personas-año de seguimiento, se registraron 566 casos incidentes de demencia (EA probable, n = 235; formas mixtas, n = 331). En comparación con la ausencia de empleo de estatinas, el tratamiento con estos fármacos no se asoció al riesgo de demencia de cualquier causa (HR: 1,16; IC del 95%: 0,97 a 1,40; p = 0,11), EA probable (HR: 1,33; IC del 95%: 1,00 a 1,77; p = 0,05) o formas mixtas de demencia (HR: 1,06; IC del 95%: 0,82 a 1,35; p = 0,67) (tabla 2).

**USO DE ESTATINAS Y DCL.** Hubo un total de 380 casos incidentes de DCL (DCL compatible con una EA, n = 84; otros DCL, n = 296). En comparación con la ausencia de empleo de estatinas, el tratamiento con estos fármacos no se asoció al riesgo de DCL (HR: 0,97; IC del 95%: 0,77 a 1,22; p = 0,81), DCL compatible con una EA (HR: 1,44; IC del 95%: 0,90 a 2,29; p = 0,13) u otros DCL (HR: 0,86; IC del 95%: 0,66 a 1,12; p = 0,26) (tabla 3).

**USO DE ESTATINAS Y CAMBIO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA A LO LARGO DEL TIEMPO.** En la situación inicial, los participantes tratados con estatinas mostraron unas puntuaciones significativamente inferiores de la capacidad cognitiva global (medida con la 3MS), la memoria episódica (*Hopkins Verbal Learning Test-Revised* para el recuerdo tardío) y la capacidad cognitiva combinada, en comparación con los no tratados con estatinas. A lo largo del período de seguimiento, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la capacidad cognitiva combinada ni en ninguno de los dominios cognitivos evaluados entre los 2 grupos (p > 0,01 en todos los casos) (tabla 4).

**CAMBIO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y DEMENCIA CON EL USO DE ESTATINAS HIDRÓFILAS EN COMPARACIÓN CON LAS LIPÓFILAS.** No se observaron diferencias significativas en ninguno de los resultados de interés entre los participantes que tomaban estatinas hidrófilas y los que tomaban estatinas lipófilas (tablas 2, 3 y 4).

**MODIFICADORES DEL EFECTO EN LAS ASOCIACIONES DEL EMPLEO DE ESTATINAS CON LA FUNCIÓN COGNITIVA Y LA DEMENCIA.** Observamos efectos de interacción entre la capacidad cognitiva inicial y el tratamiento de estatinas para todos los resultados relativos a la demencia (p para la interacción < 0,05 en todos los casos). Con objeto de visualizar el efecto modificador,

**TABLA 2. Riesgo de demencia de nueva aparición y sus subclasificaciones entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas**

	Demencia			Demencia, probable enfermedad de Alzheimer			Demencia, formas mixtas		
	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p
Sin estatinas	382/12.948 (6,48)	Referencia	0,11	156/12.948 (2,65)	Referencia	0,05	226/12.948 (3,84)	Referencia	0,67
Con estatinas	184/5898 (6,91)	1,16 (0,97-1,40)		79/5898 (2,97)	1,33 (1,00-1,77)		105/5898 (3,94)	1,06 (0,82-1,35)	
Estatina lipófila	132/4051 (7,14)	Referencia	0,75	57/4051 (3,08)	Referencia	0,75	75/4051 (4,06)	Referencia	0,84
Estatina hidrófila	51/1842 (6,27)	0,95 (0,68-1,32)		22/1842 (2,71)	0,92 (0,56-1,53)		29/1842 (3,57)	0,95 (0,62-1,48)	

\* Tasa de eventos por 1000 personas-año. † Se realizó un ajuste para todas las covariables iniciales enumeradas en la tabla 1, para las puntuaciones de 4 tests cognitivos específicos y para el tratamiento asignado aleatoriamente (ácido acetilsalicílico o placebo) en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*).

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

**TABLA 3. Riesgo de DCL y sus subclasificaciones entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas**

	DCL			DCL compatible con enfermedad de Alzheimer			Otros DCL		
	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p	Casos/total (tasa de incidencia*)	HR ajustada (IC del 95%)†	Valor de p
Sin estatinas	262/12.948 (4,48)	Referencia	0,81	51/12.948 (0,87)	Referencia	0,13	211/12.948 (3,60)	Referencia	0,26
Con estatinas	118/5.898 (4,47)	0,97 (0,77-1,22)		33/5898 (1,24)	1,44 (0,90-2,29)		85/5898 (3,21)	0,86 (0,66-1,12)	
Estatina lipófila	82/4051 (4,47)	Referencia	0,72	25/4051 (1,36)	Referencia	0,38	57/4.051 (3,10)	Referencia	0,40
Estatina hidrófila	36/1842 (4,47)	1,07 (0,72-1,61)		8/1842 (0,99)	0,69 (0,30-1,58)		28/1842 (3,47)	1,22 (0,77-1,94)	

\* Tasa de eventos por 1000 personas-año. † Se realizó un ajuste para todas las covariables iniciales enumeradas en la tabla 1, para las puntuaciones de 4 tests cognitivos específicos y para el tratamiento asignado aleatoriamente (ácido acetilsalicílico o placebo) en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*).

DCL = deterioro cognitivo leve; otras abreviaturas como en la tabla 2.

**TABLA 4. Cambios de la capacidad cognitiva combinada y de dominios específicos a lo largo del tiempo entre los pacientes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas y entre los tratados con estatinas hidrófilas y lipófilas**

	Situación inicial			Cambio de la función cognitiva a lo largo del tiempo		
	$\beta^*$	EE	Valor de p†	$\beta^\ddagger$	EE	Valor de p†
<b>Tratados con estatinas frente a no tratados con estatinas</b>						
3MS (función global)	-0,303	0,067	< 0,001	0,006	0,021	0,79
SDMT (velocidad psicomotriz)	0,053	0,142	0,71	0,033	0,028	0,24
COWAT (lenguaje, función ejecutiva)	-0,050	0,069	0,47	0,020	0,017	0,22
HVLT-R recuerdo tardío (memoria episódica)	-0,166	0,043	< 0,001	-0,005	0,010	0,62
Puntuación z combinada	-0,033	0,010	0,001	0,003	0,002	0,13
<b>Estatinas hidrófilas frente a estatinas lipófilas</b>						
3MS (función global)	-0,095	0,118	0,42	-0,001	0,041	0,98
SDMT (velocidad psicomotriz)	-0,159	0,248	0,52	-0,009	0,052	0,86
COWAT (lenguaje, función ejecutiva)	-0,222	0,119	0,06	-0,005	0,030	0,87
HVLT-R recuerdo tardío (memoria episódica)	-0,063	0,073	0,39	0,030	0,019	0,12
Puntuación z combinada	-0,024	0,018	0,18	0,000	0,003	0,97

Los datos se ajustaron con el empleo de modelos mixtos lineales para investigar los cambios de las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estos fármacos. El año de evaluación de la capacidad cognitiva (año 0 indica situación inicial) se trató como una variable continua indicativa del tiempo. Los modelos se elaboraron introduciendo el uso de estatinas en la situación inicial, el año, la interacción de estatinas  $\times$  año, las covariables iniciales (variables enumeradas en la **tabla 1** más el tratamiento asignado aleatoriamente en el estudio [ácido acetilsalicílico o placebo]), ordenada en el origen aleatoria y pendiente aleatoria respecto al tiempo.\* El coeficiente ( $\beta$ ) del efecto principal de las estatinas se interpretó como la diferencia de puntuaciones cognitivas entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas en la situación inicial. † El criterio de significación fue un valor de  $p < 0,01$  basándose en la corrección de Bonferroni. ‡ El coeficiente ( $\beta$ ) de la interacción de estatina  $\times$  año se interpretó como la diferencia media en la tasa anual de cambio de las puntuaciones de la función cognitiva entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas.

3MS = Modified Mini-Mental State Examination; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; EE = error estándar; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; SDMT = Symbol Digit Modalities Test.

calculamos los valores de HR para la demencia y sus subclasificaciones para el uso de estatinas por separado, en los subgrupos de participantes estratificados según el cuartil de su puntuación z cognitiva combinada inicial. Los datos indican que los valores de HR de cada criterio de valoración se reducían de manera escalonada en los cuartiles crecientes sucesivos (**ilustración central**).

Se observó también una modificación del efecto similar según la capacidad cognitiva combinada inicial para la asociación entre el empleo de estatinas y el cambio de la memoria episódica ( $p$  para la interacción = 0,02). Para visualizar el efecto modificador, se elaboró la **figura 1** que ilustra la trayectoria ajustada a lo largo del tiempo de los cambios de la capacidad cognitiva combinada y de cada uno de los dominios cognitivos en los participantes tratados y no tratados con estatinas, según las puntuaciones cognitivas combinadas iniciales dicotomizadas con el empleo de la mediana. No se observaron otros efectos de interacción entre el empleo de estatinas y los factores seleccionados (**tablas 1 a 3 del suplemento**).

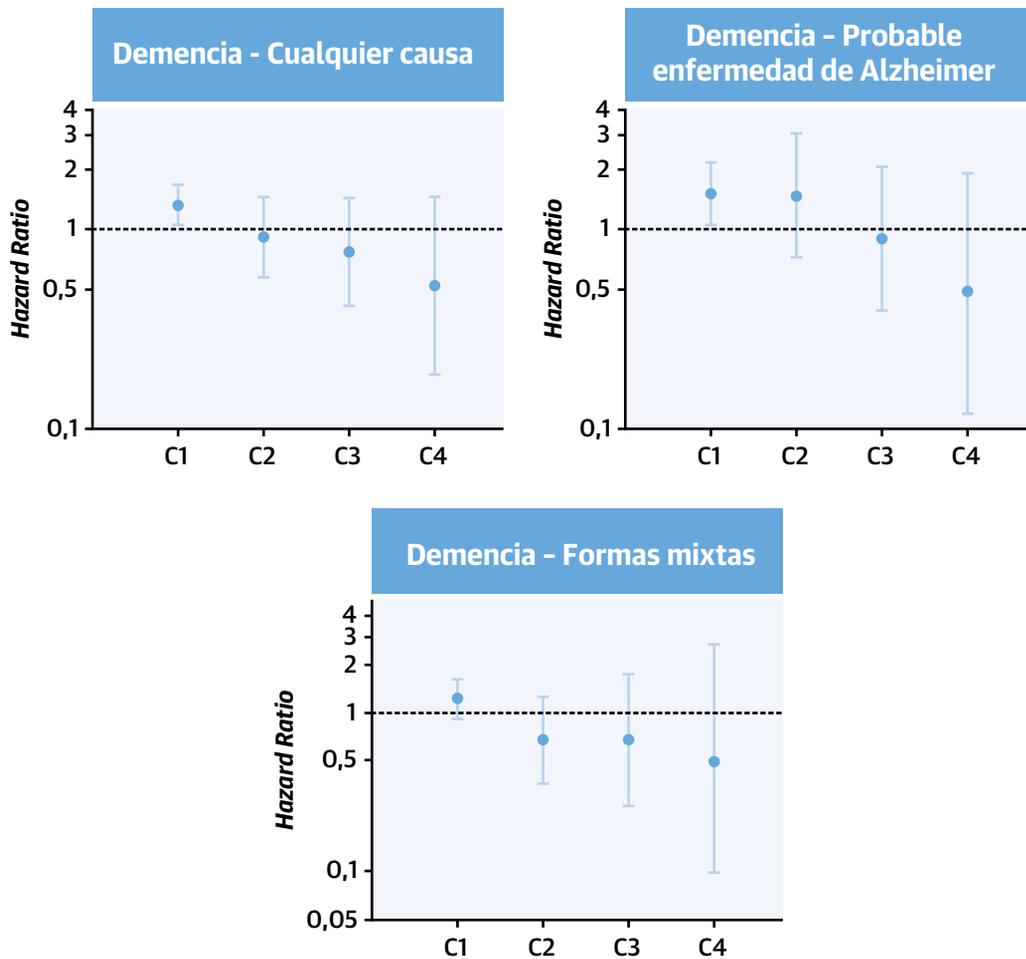
**C-LDL, CAPACIDAD COGNITIVA Y DEMENCIA.** Las asociaciones entre el empleo de estatinas y los resultados evaluados no mostraron diferencias significativas entre los diversos cuartiles del C-LDL inicial (**tablas 4 a 6 del suplemento**). En comparación con el cuartil de C-LDL más bajo, los cuartiles superiores del C-LDL no se asociaron a un riesgo superior ni inferior para ninguno de los criterios de valoración (**tablas 7 y 8 del suplemento**).

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.** Con el empleo de los modelos de riesgos competidores de Fine y Gray o de los

modelos de regresión de Cox con ponderación inversa de probabilidad del tratamiento para analizar los datos de tiempo transcurrido hasta el evento, se obtuvieron resultados coherentes con los de nuestros análisis principales (**tablas 9 y 10 del suplemento**). Hubo un 13,2% de participantes no tratados con estatinas en la situación inicial (1708 de 12.948) que comenzaron un tratamiento con estatinas durante el período de seguimiento. Con la exclusión de estos participantes de la cohorte del estudio, se obtuvieron unos resultados similares a los de nuestros análisis principales (**tablas 11 a 13 del suplemento**).

## DISCUSIÓN

En este estudio de observación *post hoc* se incluyeron los datos de 18.446 participantes en el estudio ASPREE de edad  $\geq 65$  años que no tenían antecedentes previos de eventos de ECV, demencia o discapacidad física importante, y que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 4,7 años. En comparación con la ausencia de uso de estatinas, el empleo de estos fármacos en la situación inicial no se asoció con la demencia de nueva aparición ni con el DCL y sus subclasificaciones; tampoco hubo una asociación entre el empleo de estatinas y los cambios a lo largo del tiempo en la capacidad cognitiva combinada o de sus componentes, incluidas la capacidad cognitiva global, la memoria episódica, el lenguaje y la función ejecutiva, y la velocidad psicomotriz. Estos resultados no mostraron diferencias en función de la lipofilia de las estatinas empleadas. Sin embargo, las asociaciones del uso de estatinas con los resultados de demencia y con el

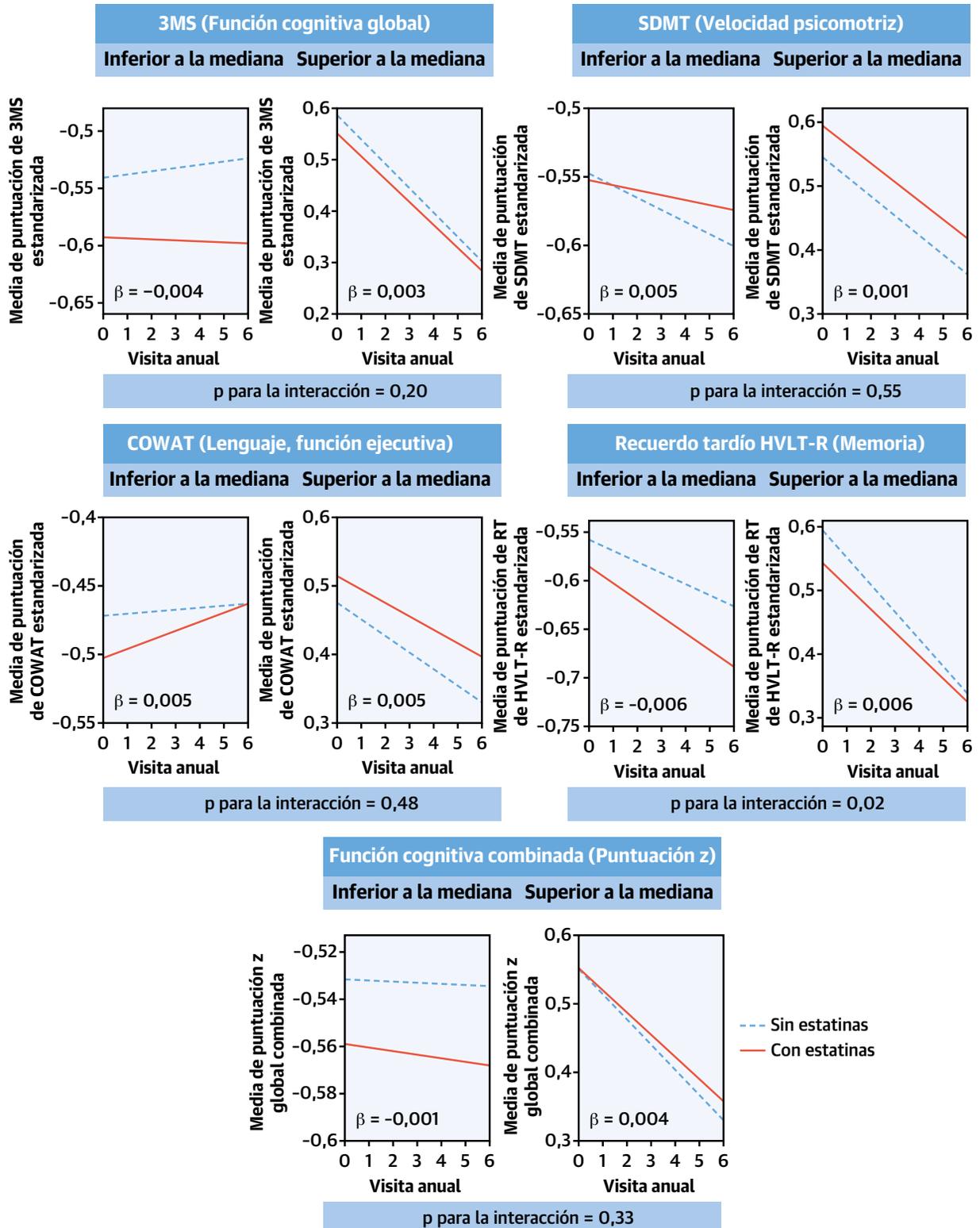
**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Uso de estatinas, demencia y sus subclasificaciones, según la capacidad cognitiva combinada en la situación inicial

Cuartiles de puntuación z cognitiva combinada (rango)	Demencia HR (IC del 95%)*	Demencia-Probable EA HR (IC del 95%)*	Demencia-Formas mixtas HR (IC del 95%)*
Cuartil 1 (-2,68 a -0,48)	1,34 (1,07-1,68)	1,53 (1,07-2,18)	1,23 (0,92-1,64)
Cuartil 2 (-0,48 a 0,04)	0,92 (0,58-1,47)	1,50 (0,73-3,07)	0,67 (0,36-1,26)
Cuartil 3 (0,04 a 0,51)	0,78 (0,42-1,46)	0,90 (0,39-2,07)	0,67 (0,26-1,75)
Cuartil 4 (0,51 a 2,51)	0,53 (0,19-1,49)	0,49 (0,12-1,94)	0,50 (0,10-2,69)
<b>p para la interacción entre el empleo de estatinas y la función cognitiva combinada inicial (tratada como variable continua)</b>			
	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,007</b>

Zhou, Z. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(25):3145-56.

En la tabla y las figuras se muestran las asociaciones del uso de estatinas en la situación inicial con la demencia y sus subclasificaciones, con una estratificación según los cuartiles de las puntuaciones z cognitivas combinadas iniciales. \*Se realizó un ajuste para todas las covariables iniciales enumeradas en la **tabla 1**, para las puntuaciones de 4 tests cognitivos específicos y para el tratamiento asignado aleatoriamente (ácido acetilsalicílico o placebo) en el ensayo ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*). EA = enfermedad de Alzheimer; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza.

**FIGURA 1.** Empleo de estatinas y cambios en la puntuación cognitiva combinada y de dominios específicos



cambio de la memoria fueron diferentes en los participantes con distintos niveles de capacidad cognitiva combinada en la situación inicial, de tal manera que el riesgo de los resultados evaluados con el uso de estatinas aumentaba a medida que disminuía el nivel inicial de capacidad cognitiva. No se observó ninguna modificación del efecto en función de la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo y la asignación aleatorizada del tratamiento con ácido acetilsalicílico o placebo en el estudio ASPREE.

Con la prescripción creciente de estatinas a las personas de edad avanzada, se ha generado un interés creciente por sus efectos a largo plazo en el riesgo de deterioro cognitivo y de demencia. Todo efecto neurocognitivo de las estatinas podría modificar el beneficio neto de estos fármacos en las personas de edad avanzada, en especial las que tienen una función cognitiva baja en la situación inicial. Los estudios previos en los que se han investigado los resultados neurocognitivos asociados al empleo de estatinas han producido resultados poco uniformes (9,10,35-37). Las principales limitaciones de estos estudios son su diseño transversal, la medición puntual de la capacidad cognitiva y la medición de un solo dominio cognitivo, la falta de validación de los resultados de trastornos neurocognitivos principales y la corta duración del seguimiento, que fue insuficiente para captar los eventos ocurridos a largo plazo. Además, en muchos de los estudios se extraen conclusiones a partir de la población general, que no pueden extrapolarse a la población de edad avanzada, en la que el riesgo de una demencia de nueva aparición se dobla cada 10 años a partir de la edad de 65 años (38). Es muy probable que los adultos más jóvenes sean mucho menos vulnerables a los posibles efectos neurotóxicos de medicamentos como las estatinas. Con el empleo de datos de capacidad cognitiva obtenidos de forma sistemática en diversos puntos temporales en todos los participantes de una amplia cohorte contemporánea y bien caracterizada de participantes no hospitalizados, el presente estudio se suma a la investigación previa al sugerir que el empleo de estatinas en la situación inicial no se asoció a una posterior incidencia de demencia ni de deterioro cognitivo a largo plazo en las personas de edad avanzada. La fiabilidad de los resultados del estudio está respaldada por las evaluaciones cognitivas detalladas y repetidas a lo largo del tiempo, la

validación de los casos de demencia incidente por un comité de criterios de valoración y los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad que fueron coherentes con los de los análisis principales del estudio.

Nuestros resultados principales respecto a los efectos neurocognitivos globales asociados a las estatinas son coherentes con los de múltiples estudios previos (8-10,17,39-42). En un metanálisis de 25 ensayos aleatorizados con un total de 46.836 pacientes de 20 a 86 años de edad no se registró ningún efecto de las estatinas en ninguno de los dominios cognitivos evaluados (función global, atención, función ejecutiva, memoria, velocidad de procesamiento y memoria operativa) en participantes que tenían inicialmente una función cognitiva normal (10). Un análisis Cochrane en el que se agruparon los datos de 2 ensayos aleatorizados (PROSPER [*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*] y HPS [*Heart Protection Study*]) con un total de 26.340 participantes se indicó que las estatinas no redujeron el riesgo de demencia incidente en comparación con el placebo (9). Un reciente estudio de cohorte de personas ancianas no hospitalizadas observó que el uso de estatinas no se asoció con cambios de la memoria, la capacidad cognitiva global ni la estructura cerebral a lo largo de 6 años (17).

En los análisis complementarios, nuestros datos mostraron también asociaciones de riesgo similares entre las estatinas y los resultados evaluados en el estudio en los distintos subgrupos estratificados según el cuartil del C-LDL inicial, y también efectos similares del C-LDL en los distintos cuartiles de C-LDL inicial en los participantes tratados con estatinas y en los no tratados con estos fármacos. Estos datos fueron coherentes con los resultados del ensayo EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects*) (34). A lo largo de 19 meses, el cambio de la función cognitiva en los distintos subgrupos de participantes estratificados según el valor más bajo de C-LDL alcanzado fue similar en los grupos de intervención con una estatina más evolocumab o con una estatina en monoterapia.

Teniendo en cuenta que los efectos neurocognitivos de las estatinas pueden producirse a través de la lipofilia de los fármacos y diferir en participantes con distintas características (12,14-17,43), hemos realizado varios análisis secundarios. En la comparación de la incidencia

#### FIGURA 1. Continuación

La figura muestra la trayectoria ajustada de los cambios de las puntuaciones de la función cognitiva combinada y de cada dominio específico en los participantes tratados con estatinas (línea continua roja) en comparación con los no tratados con estatinas (línea continua azul), con estratificación según la mediana de la puntuación  $z$  de la función cognitiva combinada en la situación inicial. Para permitir la realización de comparaciones directas de los diversos tests cognitivos, estandarizamos las puntuaciones brutas del test cognitivo para obtener las puntuaciones  $z$ .  $\beta$  es el coeficiente de la interacción entre estatinas y año, e indica la diferencia media entre los participantes tratados con estatinas y los no tratados con estatinas en el cambio de las puntuaciones de dominios cognitivos específicos, en los grupos de participantes situados por debajo y por encima de la mediana, por separado. El valor de  $p$  para la interacción corresponde al efecto de interacción del empleo de estatinas en la situación inicial y la puntuación  $z$  de función cognitiva combinada inicial (tratada como variable continua) en el cambio de un determinado dominio cognitivo. 3MS = *Modified Mini-Mental State Examination*; COWAT = *Controlled Oral Word Association Test*; HVL-R = *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*; SDMT = *Symbol Digit Modalities Test*.

de eventos observada en los participantes tratados con estatinas hidrófilas frente a los tratados con estatinas lipófilas, observamos que la lipofilia de la estatina no desempeña ningún papel en la asociación con ninguno de los resultados cognitivos evaluados. Este resultado es coherente con los obtenidos en algunos otros estudios (7,12). Dado que en este estudio no se registró la dosis de las estatinas, es posible que este resultado deba ser validado por una mayor investigación en el futuro.

También observamos que la capacidad cognitiva de los participantes en la situación inicial modificaba la asociación entre las estatinas y la demencia, en el sentido de que esta asociación pasaba de positiva a nula al pasar de los cuartiles de función cognitiva más bajos a los más altos. Los resultados de las subclasificaciones de la demencia sugieren también que el aumento del riesgo de demencia con el empleo de estatinas observado en los participantes con una función cognitiva inicial más baja era atribuible principalmente al aumento del riesgo de la EA. En consonancia con esta observación, esta modificación del efecto se observó también para la asociación entre el empleo de estatinas y el cambio de la memoria episódica que se ha considerado tradicionalmente una manifestación fundamental de la EA. Es posible que el aumento del riesgo de demencia observado con el empleo de estatinas en el cuartil más bajo de función cognitiva reflejara una causalidad inversa o un sesgo de indicación por el que a los participantes con una menor capacidad cognitiva se les habían prescrito estatinas con la esperanza de prevenir un deterioro del componente vascular de la demencia. También es posible que los participantes con una función cognitiva inferior pudieran haber iniciado su tratamiento con estatinas demasiado tarde para obtener alguna mejora funcional medible, y que, de hecho, si la enfermedad está ya presente, la estatina pueda acentuarla aún más. En cambio, en los subgrupos de los cuartiles de capacidad cognitiva superiores, en los que fue menos probable que la función cognitiva se viera afectada, el efecto nulo observado de las estatinas podría ser consecuencia de los efectos beneficiosos de estos fármacos en los infartos cerebrovasculares y la enfermedad microvascular, de tal manera que ello compensara o neutralizara sus efectos neurotóxicos. Estos resultados sugieren que es posible que la conclusión general sobre los efectos neurocognitivos relacionados con las estatinas en poblaciones de edad avanzada no sea generalizable a determinados grupos de pacientes.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Como todos los estudios de observación, este estudio puede tener un sesgo por factores de confusión residuales, además del posible sesgo de indicación antes descrito. No obtuvimos datos sobre la duración del uso previo de las estatinas. En el estudio ASPREE no se registró la dosis de las estatinas, y

ello hace que no puedan explorarse de forma completa sus efectos. En los análisis no se introdujo un ajuste respecto a los genotipos de la apolipoproteína E, ya que en una proporción significativa (aproximadamente un 35%) de los participantes no se dispuso de esta información. Los análisis de subgrupos pueden generar un poder estadístico tan solo modesto para detectar asociaciones, así como las posibles interacciones entre el uso de estatinas y las variables de estratificación. Dado que en todos los participantes en el estudio ASPREE se estableció la inexistencia de demencia en el momento de la inclusión en el estudio, nuestros datos no permiten extraer conclusiones respecto a si las estatinas empeoran la función cognitiva o los síntomas de demencia en esos pacientes. Por último, dado que los participantes en el estudio ASPREE habían sido muy seleccionados, con pocas comorbilidades, intolerancias a medicamentos y con una menor fragilidad y uso de menos fármacos concomitante, en comparación con las personas de edad avanzada de la población general, es posible que los resultados de nuestro estudio no sean generalizables a poblaciones ancianas más amplias y no seleccionadas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, serán necesarios futuros ensayos clínicos que aporten una evidencia más robusta. Actualmente se están realizando dos ensayos aleatorizados de las estatinas en prevención primaria en poblaciones de edad avanzada, que incluyen la demencia como una de las variables de valoración y tiene el poder estadístico necesario para poder extraer conclusiones sólidas respecto a todo posible efecto de estos fármacos: el ensayo australiano STAREE (*Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) (44) y el ensayo estadounidense PREVENTABLE (*Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults*) (45).

## CONCLUSIONES

En los adultos de edad  $\geq 65$  años, el uso de estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en dominios de capacidad cognitiva específicos o la combinación de estos. Estos resultados no mostraron diferencias en función de la lipofilia de las estatinas, mientras que la función cognitiva inicial sí evidenció un efecto modificador de las asociaciones de las estatinas con los resultados de demencia y con el cambio en la memoria. Los resultados del estudio deben interpretarse con precaución dado el carácter observacional de la investigación realizada, y deberán ser confirmados mediante ensayos clínicos aleatorizados diseñados para explorar los efectos neurocognitivos de las estatinas en poblaciones de edad avanzada.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias a los participantes en el estudio ASPREE que dedicaron su va-

liso tiempo a participar en el ensayo, a los médicos generales involucrados, a las organizaciones que lo respaldaron, al grupo de investigadores del ASPREE y a todos los miembros del equipo del estudio ASPREE.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo ASPREE fue financiado por una subvención (U01AG029824) del National Institute on Aging y el National Cancer Institute de los National Institutes of Health, por subvenciones (334047 y 1127060) del National Health and Medical Research Council of Australia, y por la Monash University y la Victorian Cancer Agency. El Dr. Tonkin ha recibido apoyo para investigación u honorarios de Merck, Pfizer y Amgen; ha recibido financiación de Bayer para materiales empleados en el ensayo ASPREE; y ha recibido apoyo de subvención del National Health and Medical Research Council (NHMRC) para el ensayo STAREE. La Dra. Zoungas ha recibido financiación de investigación del NHMRC y de la Australian Heart Foundation como investigadora principal del ensayo STAREE; y ha recibido pagos a su centro (Monash University) de Eli Lilly Australia, Boehringer-Ingelheim, Merck Sharp & Dohme Australia, AstraZeneca, Novo Nordisk, Sanofi y Servier por labores de consultoría sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Nelson ha recibido honorarios de Sanofi y Amgen; ha recibido apoyo de Bayer para materiales del estudio ASPREE; y ha recibido subvenciones del NHMRC para el estudio STAREE. El Dr. Reid cuenta con financiación a través de una Beca de Investigación Principal del NHMRC. El Dr. Shah es miembro no remunerado del consejo de directores de la Alzheimer's Association, Capítulo de Illinois; recibe apoyo para investigación para su centro, el Rush University Medical Center, por su actuación como investigador principal de centro o subinvestigador de centro en ensayos clínicos iniciados por la industria y estudios de investigación de la EA

patrocinados por Amylyx Pharmaceuticals, Eli Lilly, Genentech, Lundbeck, Merck, Navidea Biopharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals, Roche Holdings y Takeda Development Center Americas; y forma parte del comité de dirección del ensayo clínico PREVENTABLE. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Zhen Zhou, Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, 17 Liverpool Street, Hobart, TAS 7000, Australia. Correo electrónico: zhen.zhou@utas.edu.au.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los adultos de edad > 65 años, el tratamiento con estatinas no se asoció a la demencia de nueva aparición, el DCL ni deterioros en la capacidad funcional y en dominios de capacidad cognitiva específicos.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios ensayos aleatorizados para esclarecer los efectos neurológicos del tratamiento con estatinas en las poblaciones de edad avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017;135:1979-81.
- Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019;92:e1435-46.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA consumer health information: FDA expands advice on statin risks. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>. Accessed April 6, 2021.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-18.
- Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:39-51.
- Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:345-58.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008;70:1795-802.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD003160.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348-58.
- Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener* 2018;7:5.
- Sinyavskaya L, Gauthier S, Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S, Brassard P. Comparative effect of statins on the risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2018;90:e179-87.
- Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs* 2014;28:411-9.
- Alsehli AM, Olivo G, Clemensson LE, Williams MJ, Schiöth HB. The cognitive effects of statins are modified by age. *Sci Rep* 2020;10:6187.
- Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017;74:225-32.
- Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-8.
- Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of statins on memory, cognition, and brain volume in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2554-68.
- Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:533-41.
- Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Statin use and adverse effects among adults > 75 years of age: insights from the Patient and Provider

- Assessment of Lipid Management (PALM) registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008546.
20. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
21. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
22. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508.
23. Ryan J, Woods RL, Britt C, et al. Normative performance of healthy older individuals on the Modified Mini-Mental State (3MS) examination according to ethno-racial group, gender, age, and education level. *Clin Neuropsychol* 2019;33:779-97.
24. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an up-date. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
25. Gmitrowicz A, Kucharska A. [Developmental disorders in the fourth edition of the American classification: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV—optional book)]. *Psychiatr Pol* 1994;28:509-21.
26. Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology* 2020;95:e320-31.
27. Jack CR Jr., Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7: 257-62.
28. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
29. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239-41.
30. Abeare CA, Hurtubise JL, Cutler L, et al. Introducing a forced choice recognition trial to the Hopkins Verbal Learning Test-Revised. *Clin Neuropsychol*. In press.
31. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Measurement* 1977;1:385-401.
32. ASPREE Protocol Version 9. Available at: [https://aspree.org/usa/wp-content/uploads/sites/3/2014/04/ASPREE-Protocol-Version-9\\_-Nov2014\\_FINAL.pdf](https://aspree.org/usa/wp-content/uploads/sites/3/2014/04/ASPREE-Protocol-Version-9_-Nov2014_FINAL.pdf). Accessed April 6, 2021.
33. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1624-9.
34. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-43.
35. Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between use of statin and risk of dementia: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology* 2020;54:214-26.
36. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:817-24.
37. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005;65:1388-94.
38. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS, et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. *Arch Neurol* 2003;60:185-9.
39. Adhikari A, Tripathy S, Chuzi S, Peterson J, Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *J Clin Lipidol* 2021;15:22-32.e12.
40. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62: 1047-51.
41. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:217-24.
42. Winblad P, Jelic V, Kershaw P, Amatniek J. Effects of statins on cognitive function in patients with Alzheimer's disease in galantamine clinical trials. *Drugs Aging* 2007;24: 57-61.
43. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21: 436-44.
44. Lazris A, Roth AR. Overuse of statins in older adults. *Am Fam Physician* 2019;100:742-3.
45. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.

---

**PALABRAS CLAVE** edad avanzada, función cognitiva, demencia, inhibidores de hidroximetilglutaril CoA reductasa, estatinas

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.