

COMENTARIO EDITORIAL

Estatinas y demencia: ¿mucho ruido y pocas nueces?

Manuel
Martínez-Sellés

Manuel Martínez-Sellés MD, PhD

“Que todos los acusadores entiendan que sus cargos no serán preferidos a menos que puedan ser probados por testigos probos o por documentos concluyentes, o evidencias circunstanciales que equivalgan a pruebas indubitadas y claras como el día”

Libro IV, Cláusula 25 del Código de Justiniano d.C.

La presunción de inocencia, principio que establece la inocencia como regla, parece no haberse aplicado en el caso de la posible relación estatinas-demencia. Sin ningún estudio sólido que muestre dicha asociación se ha generado una preocupación injustificada respecto a un posible efecto deletéreo de estos fármacos hipolipemiantes en la función cognitiva. Es más, incluso se ha llegado a afirmar que esto era un efecto específico de las estatinas lipofílicas. Sin embargo, la cruda realidad es que la mayoría de los estudios realizados para estudiar una posible asociación positiva o negativa de las estatinas con la función cognitiva tenían un diseño poco adecuado para detectarla. Las principales limitaciones de estos estudios han sido tamaños de muestras pequeños, plazos de seguimientos cortos, poblaciones de edad relativamente joven o una combinación de los anteriores. Además, la agrupación de estos datos en metaanálisis no ha conseguido mostrar una asociación negativa (1-3) y el uso de grandes bases nacionales con centenares de miles de pacientes incluso sugiere un efecto beneficioso (4,5) que podría ser dosis-dependiente (6) y particularmente llamativo en el caso de la demencia vascular (7).

Por todo ello el estudio de Zhou et al (8) es especialmente oportuno y, en mi opinión, viene a reafirmar un mensaje de tranquilidad para todos aquellos clínicos que prescribimos estatinas con mucha frecuencia. Los autores analizan el efecto neurocognitivo de las estatinas en 18,846 participantes de 65 ó más años de edad seguidos durante 4.7 años. Creo que el estudio tiene cuatro fortalezas importantes: el alto número de participantes, la edad

media relativamente elevada (74 años), un seguimiento de casi 5 años y una detección protocolizada y sistemática del deterioro cognitivo. Su gran limitación es que la administración, o no, de estatinas no fue aleatorizada. El principal resultado de este estudio es que el uso de estatinas frente a la no utilización de estos fármacos no se asoció ni con demencia, ni con deterioro cognitivo leve, ni con cambios en las puntuaciones de la función cognitiva a lo largo del tiempo. También es importante destacar que no se encontraron diferencias en los resultados entre los pacientes tratados con estatinas hidrofílicas y aquellos que recibieron lipofílicas.

Tengo pocas dudas de que estos hallazgos se confirmarán en los ensayos aleatorios en curso (9,10). Mientras esperamos a esos resultados ¿se podrían agarrar a algún resultado del estudio de Zhou los pocos creyentes que sigan preocupados por una posible relación estatinas-deterioro cognitivo? Mirando las varias comparaciones que realizan los autores, solo muestra una tendencia hacia una asociación, la de estatinas-enfermedad de Alzheimer (hazard ratio ajustado 1,33; intervalo de confianza al 95% 1,00-1,77). ¿Debe de ser esto un motivo de preocupación? Sinceramente no lo creo. De hecho, estudios recientes han sugerido lo contrario, un efecto protector de las estatinas frente al desarrollo de enfermedad de Alzheimer (11), particularmente fuerte en poblaciones de bajo riesgo (12), que parece tener una justificación fisiopatológica al reducir las estatinas los depósitos de beta-amiloide (13-16).

En definitiva, las estatinas son un estándar seguro y eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Los datos de los que disponemos no muestran una clara asociación de las estatinas con el riesgo de demencia y, si acaso, la balanza se inclina a que, en el caso de existir una asociación, esta sea beneficiosa.

No nos engañemos, el gran problema con las estatinas es su infrautilización (17), particularmente llamativa en los ancianos con patología cardiovascular (18). Esta infrautilización probablemente sea debida a una discrimi-

nación por edad, ageismo/etarismo tanto en prevención secundaria (19,20) como en prevención primaria en sujetos de alto riesgo (21). No prescribir estatinas cuando están indicadas en los ancianos puede tener graves consecuencias debido a la gran frecuencia de eventos cardio-

vasculares en pacientes de edad avanzada que con patología cardiovascular previa o que tienen un riesgo muy elevado de tenerla.

“In dubio pro reo”, no condenemos a las estatinas ni a nuestros pacientes a no recibirlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Ying H, Wang J, Shen Z, Wang M, Zhou B. Impact of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering medicines on cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:153-166.
3. Kyriakos G, Quiles-Sánchez LV, Diamantis E, Farmaki P, Garmis N, Damaskos C, Savvanis S, Patsouras A, Stelianidi A, Voutyritsa E, Georgakopoulou VE, Garmpi A. Lipid-lowering Drugs and Neurocognitive Function: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34:3109-3114.
4. Kim MY, Jung M, Noh Y, Shin S, Hong CH, Lee S, Jung YS. Impact of statin use on dementia incidence in elderly men and women with ischemic heart disease. *Biomedicines*. 2020;8:30.
5. Lee JW, Choi EA, Kim YS, Kim Y, You HS, Han YE, Kim HS, Bae YJ, Kim J, Kang HT. Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2020 Dec;288:689-698.
6. Jeong SM, Shin DW, Yoo TG, Cho MH, Jang W, Lee J, Kim S. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationships. *Sci Rep*. 2021;11:15280.
7. Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, Barth S, Kostev K. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels, statin use, and dementia in patients followed in German general practices. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:37-46.
8. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, McNeil JJ, Reid CM, Curtis AJ, Wolfe R, Wrigglesworth J, Shah RC, Storey E, Murray A, Orchard SG, Nelson MR; ASPREE Investigator Group. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3145-3156.
9. ClinicalTrials.gov. A clinical trial of Statin therapy for reducing events in the elderly (STAREE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123> (accessed Sep 11, 2021).
10. O'Neill D, Stone NJ, Forman DE. Primary prevention statins in older adults: personalized care for a heterogeneous population. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:467-473.
11. Barthold D, Joyce G, Diaz Brinton R, Wharton W, Kehoe PG, Zissimopoulos J. Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229541.
12. Kim JH, Lee HS, Wee JH, Kim YH, Min CY, Yoo DM, Choi HG. Association between Previous Statin Use and Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Brain Sci*. 2021;11:396.
13. Zheng L, Cai Y, Qiu B, Lan L, Lin J, Fan Y. Rosuvastatin improves cognitive function of chronic hypertensive rats by attenuating white matter lesions and beta-amyloid deposits. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4864017.
14. Rahman SO, Hussain S, Alzahrani A, Akhtar M, Najmi AK. Effect of statins on amyloidosis in the rodent models of Alzheimer's disease: Evidence from the preclinical meta-analysis. *Brain Res*. 2020;1749:147115.
15. Dehnavi S, Kiani A, Sadeghi M, Biregani AF, Banach M, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Targeting AMPK by Statins: A Potential Therapeutic Approach. *Drugs*. 2021;81:923-933.
16. Langness VF, van der Kant R, Das U, Wang L, Chaves RDS, Goldstein LSB. Cholesterol-lowering drugs reduce APP processing to A β by inducing APP dimerization. *Mol Biol Cell*. 2021 Feb 1;32:247-259.
17. Gamboa CM, Safford MM, Levitan EB, Mann DM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Rosenson R, Farkouh M, Muntner P. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am J Med Sci*. 2014;348:108-14.
18. Viscogliosi G, Donfrancesco C, Lo Noce C, Vanuzzo D, Carle F, Giampaoli S, Palmieri L. Prevalence and Correlates of Statin Underuse for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults 65-79 Years of Age: The Italian Health Examination Survey 2008-2012. *Rejuvenation Res*. 2020;23:394-400.
19. Gnani R, Migliardi A, Demaria M, Petrelli A, Caprioglio A, Costa G. Statins prescribing for the secondary prevention of ischaemic heart disease in Torino, Italy. A case of ageism and social inequalities. *Eur J Public Health*. 2007;17:492-6.
20. Jacobson TA. Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia: a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf*. 2006;29:421-48.
21. Sarraju A, Spencer-Bonilla G, Chung S, Gomez S, Li J, Heidenreich P, Palaniappan L, Rodriguez F. Statin use in older adults for primary cardiovascular disease prevention across a spectrum of cardiovascular risk. *J Gen Intern Med*. 2021 Sep 10. doi: 10.1007/s11606-021-07107-7. Epub ahead of print. PMID: 34505981.