

# **Evolución del deterioro cognitivo leve a demencia tipo Alzheimer en pacientes tratados con estatinas**

**Una revisión sistemática**



Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud.

Curso académico 2022-2023

**Autora:** Isabel María Simón Martínez

**Tutor:** Javier S. Burgos Muñoz

**Cotutor:** Francisco Ros Bernal

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- A $\beta$ 40:  $\beta$ -amiloide 40
- A $\beta$ 42:  $\beta$ -amiloide 42
- ADAS-Cog: Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer- Subescala cognitiva.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AIVD: Actividades Instrumentales de la vida diaria
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- APP: Proteína Precursora del  $\beta$ -amiloide
- AVD: Actividades de la vida diaria
- BHE: Barrera hematoencefálica
- CASI: Cognitive Abilities Screening Instrument
- CDR\_SOB: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes
- DCL: Deterioro Cognitivo Leve
- DSM-MD: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- FDA: Food and Drug Administration
- FSC: Flujo sanguíneo cerebral.
- FDG: Fluorodesoxiglucosa
- HMG CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- MMSE: Mini Examen de estado Mental
- LLA: Lipid Lowering Agents
- Nfl: Neurofilamento Ligero
- NIA-AA: National Institute on Aging-Alzheimer Association
- NPI: Neuropsychiatric Inventory
- OR: Odds Ratio
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PiB: Compuesto B de Pittsburgh
- RMN: Resonancia Magnética
- RR: Riesgo Relativo
- sA $\beta$ PP: Precursor soluble de la proteína  $\beta$ -amiloide
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

## ÍNDICE

A) RESUMEN .....	3
B) ABSTRACT.....	4
C) EXTENDED SUMMARY.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Enfermedad de Alzheimer.....	8
1.2. Estatinas.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	14
4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....	15
5. METODOLOGÍA .....	16
5.1. Criterios de selección de estudios.....	16
5.2. Variables medidas de resultado.....	17
5.3. Fuentes de información.....	18
5.4. Estrategia de búsqueda .....	18
5.5. Extracción de datos.....	19
5.6. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgos .....	19
6. RESULTADOS .....	21
6.1. Selección de los estudios.....	21
6.2. Características de los principales estudios incluidos .....	22
7. DISCUSIÓN .....	34
7.1. Discusión de los resultados obtenidos.....	34
7.2. Limitaciones del estudio .....	38
8. CONCLUSIONES.....	39
9. BIBLIOGRAFÍA.....	40
10. ANEXOS .....	41

## RESUMEN

**Introducción:** Las estatinas son fármacos utilizados para la reducción del colesterol. Además, se han sugerido otros beneficios asociados a sus efectos hipolipemiantes, destacando su posible relación con la modificación en la progresión clínica del deterioro cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, debido al largo periodo de incubación de esta demencia y a sus múltiples factores moduladores, se han evidenciado efectos variables de las estatinas.

**Objetivo:** Revisar de forma sistemática las publicaciones, existentes hasta la fecha, en relación con la prescripción de estatinas para proporcionar una visión crítica no sesgada del efecto sobre la evolución de enfermedad de Alzheimer.

**Métodos:** Se realiza una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas PubMed, Scopus, Cochrane y SCIELO combinando los términos MESH seleccionados y se acotan los resultados según los criterios de inclusión preestablecidos. Se elabora una tabla para extraer los datos y se evalúa la calidad metodológica mediante las escalas SIGN.

**Resultados:** Se analizan 16 artículos publicados: 1 estudio de casos y controles, 4 estudios de cohortes y 11 ensayos clínicos. Tras evaluarlos, se muestran las principales características de interés a través de tablas.

**Conclusiones:** Son necesarios más ensayos clínicos que tengan en cuenta otros factores de confusión como la variabilidad de permeabilidad de la barrera hematoencefálica humana, en qué fase se inicia el tratamiento y con qué tipo de estatina. Se prefiere el uso de estatinas lipofílicas en fases prodrómicas de la enfermedad, con el objetivo de no obtener resultados ambiguos como en la presente revisión.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, estatinas, colesterol, prevención.

## ABSTRACT

**Introduction:** Statins are drugs used for cholesterol lowering. In addition, other benefits associated with their lipid-lowering have been suggested, highlighting their possible relevance to the clinical progression of cognitive impairment and Alzheimer's disease. However, due to the long incubation period of this dementia and its multiple modulatory factors, variable effects of statins have been reported.

**Objective:** To systematically review the literature to date on statin prescription to provide an unbiased critical view of the effect on the progression of Alzheimer's disease.

**Methods:** A literature search was carried out in the main biomedical databases PubMed, Scopus, Cochrane and SCIELO combining the selected MESH terms and the results were narrowed down according to the established inclusion criteria. A chart was developed to extract the data, and the methodological quality was assessed using the SIGN scales.

**Results:** 16 published articles were analysed: 1 case-control study, 4 cohort studies and 11 clinical trials. After evaluation, the main characteristics of interest are shown in charts.

**Conclusions:** More clinical trials are needed that consider other confounding factors such as the variability of human blood-brain barrier permeability, at which stage treatment is initiated and with which type of statin. The use of lipophilic statins in prodromal phases of the disease is preferred, in order not to obtain ambiguous results as in the present review.

**Keywords:** Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, statins, cholesterol, prevention.

## EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** The importance of Alzheimer's disease (AD) lies in the fact that it is the most common cause of dementia. It is a progressive and currently incurable neurodegenerative disease and is therefore considered a global health problem with a major economic and social impact.

At the molecular level it is characterised by extracellular  $\beta$ -amyloid plaques, intraneuronal neurofibrillary tangles composed of p-Tau, synaptic degradation, and neuronal loss in certain brain areas. In reference to  $\beta$ -amyloid plaques, they have been the main aetiological hypothesis and focus of research for the treatment of this disease for the last decades. Recently, however, findings have emerged in mouse models that suggest that this molecular change is a phenomenon associated with ageing. There are two different forms of presentation: a familiar autosomal dominant inheritance and a sporadic form, which is much more frequent and associated with the *APOE* gene.

Moreover, the diagnosis of this disease requires histological confirmation at autopsy. For this reason, and thanks to a better understanding of its molecular pathogenesis, it has become possible to introduce a strategy of biomarkers of cerebral amyloid and neuronal damage that can be analysed in CSF, plasma or by imaging techniques. This may favour the use of earlier treatment strategies. Still, there is currently no effective drug for the disease so far, except for preliminary results with lecanemab. This drug is included within the disease-modifying therapies and is the only drug that has presented promising results. It was approved in January 2023 by the FDA and reductions of up to 27% in cognitive decline have been achieved in phase III trials.

Finally, the intervention to be evaluated in this systematic review is statin therapy. It is a family of lipid-lowering drugs that can be classified according to their molecular structure, which gives them their solubility characteristics. It has been observed that the administration of statins in patients with AD modifies their expression patterns of genes related to brain cholesterol synthesis. This phenomenon, together with the modulation of oxidative stress and other pleiotropic effects related to its anti-inflammatory capacity may be involved in the potential AD course modification mechanism.

**Objectives:** The main objective of this final degree project will be to systematically review the existing publications to date in the clinical field in relation to the prescription of different types of statins to provide an unbiased critical view of the effect on AD progression.

**Methods:** The bibliographic search was carried out during the months of December 2022 and January 2023 in the main biomedical databases, namely, Pubmed, Scopus, Cochrane and SCIELO, combining the MESH terms 'Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors' or 'statins' and 'Alzheimer disease'. Some articles were selected using the following inclusion criteria: cognitively normal patients or diagnosed with late-onset Alzheimer's disease in all its phases, from prodromal to severe dementia, initiating or taking statin therapy compared to placebo or other types of lipid-lowering agents. Methodological quality was assessed using the SIGN scales and a chart was prepared with data extraction.

**Results:** This review includes 17 published articles, 2 case-control studies, 4 cohort studies and 11 clinical trials. Each of them presents different objectives and measurement variables when assessing the potential effect of statins on the evolution of AD. All diagnostic studies of AD are based on criteria standardized by the Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and by the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), MMSE score and DSM IV/V. Most of the studies included in this review are randomised clinical trials. In terms of sample, 8 studies select cognitively normal statin users, 2 studies include patients with MCI and 10 studies choose patients diagnosed with AD. As for the average age of patients, it is 65 years, and the intervention is performed predominantly with simvastatin and atorvastatin. Due to the heterogeneity of variables and results of each of them, it is decided to carry out a qualitative evaluation of these studies. To do this, a grouping is carried out according to the outcome variables that are evaluated: a) biomarkers in CSF and/or serum, b) cognitive changes, c) vascular effects and d) risk of dementia.

**Conclusion:**

No firm conclusions are drawn in this review to support or reject the beneficial effect of statins on Alzheimer's disease. More clinical trials are needed that consider other confounding factors such as human blood-brain barrier permeability variability. If it is started on patients with AD, it would be advisable to show at what stage the treatment is started and, in a more exhaustive way, the type of statin and the dose of the drug. With the results obtained, the use of lipophilic statins in prodromal phases of the disease is recommended in order not to obtain ambiguous results such as the one in this review.



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Enfermedad de Alzheimer

La importancia de la enfermedad de Alzheimer (EA) radica en que es la causa más común de demencia. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y actualmente incurable; por ello se considera un problema de salud mundial con gran impacto a nivel económico y social.

#### 1.1.2 Características moleculares

Dentro de la patogénesis molecular, los rasgos distintivos de la enfermedad son las placas extracelulares, o placas seniles, compuestas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, compuestos de tau agregada e hiperfosforilada (NFT). Los cerebros con EA también presentan degradación sináptica y pérdida neuronal sobre todo en las estructuras del lóbulo temporal medial y las cortezas de asociación temporoparietal (1). Entre estos cambios neurobiológicos, las placas  $A\beta$  han sido uno de los principales focos de investigación para el tratamiento de la EA (2).

#### 1.1.2 Etiopatogenia

En cuanto a la etiología se considera una enfermedad multifactorial: se han propuesto dos hipótesis principales como causa, la colinérgica y el amiloide(3). La hipótesis amiloide, ha sido el concepto dominante en la investigación de la EA en las últimas décadas. Esta hipótesis postula que el depósito de  $A\beta$  es el agente causante de todos los demás hallazgos patológicos y clínicos, incluidos los NFT, los cambios inflamatorios, la pérdida neuronal, el daño vascular y el deterioro cognitivo. Sin embargo, existen resultados sobre modelos de ratón que indican que los depósitos de  $A\beta_{42}$ , incluidos sus oligómeros y fibrillas amiloides, no son citotóxicos (4). Los recientes avances en la obtención de imágenes de amiloide han permitido observar la acumulación de  $A\beta$  en el cerebro, descubriendo que hay muchos pacientes sin EA con depósitos de amiloide, y pacientes con EA con muy pocos depósitos de amiloide o incluso que la distribución de este puede llegar a ser similar en cerebros de pacientes con EA y pacientes sin EA. Esto sugiere que el depósito de  $A\beta$  es un fenómeno asociado al envejecimiento pudiendo no tener relación directa con la aparición de esta demencia. (4)

### 1.1.3 Clasificación

Entre las formas de presentación de la EA, la forma familiar con una herencia autosómica dominante se caracteriza por su menor frecuencia y su aparición temprana. Está causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora amiloide (APP) localizado en el cromosoma 21, y la presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2) localizadas en cromosoma 14 y 1. Combinados, estos genes son responsables de cerca del 11% de todos los casos de EA familiar y del 0'6% de todos los casos de EA (5).

Por el contrario, la EA esporádica es mucho más común, su etiología es desconocida y se encuentra causada por el envejecimiento e interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales (2). Dentro de los factores de riesgo genéticos identificados para la EA de aparición tardía, se encuentra el gen *APOE*, cuyo mecanismo exacto sigue sin estar claro. Este gen codifica una glucoproteína expresada en el hígado y en los astrocitos cerebrales y algunas microglías, y sirve como ligando de endocitosis de partículas lipoproteicas como el colesterol, que es esencial para la producción de mielina y la función cerebral. Este gen tiene tres alelos (E2, E3 y E4), siendo el alelo E4 el que aumenta el riesgo de EA y reduce la edad de inicio (5). Por ello, el metabolismo anómalo del colesterol por ApoE4 podría estar relacionado con la fisiopatología de la EA. (6).

### 1.1.4 Sintomatología

En cuanto a las fases clínicas de la EA se pueden clasificar en i) la fase preclínica, ii) estadio leve o temprano, iii) fase moderada y iv) fase tardía. La fase preclínica puede durar varios años, se caracteriza por una pérdida de memoria leve y cambios patológicos tempranos en el córtex y el hipocampo, sin deterioro funcional en las actividades cotidianas. El estadio leve o temprano es una fase con deterioro cognitivo leve (DCL) en la que empiezan a aparecer síntomas de EA, como pérdida de concentración y memoria, desorientación del lugar y el tiempo, cambios en el estado de ánimo y desarrollo de depresión. Es en la fase moderada en la que la enfermedad provoca un aumento de la pérdida de memoria con problemas para reconocer a familiares y amigos, una disfunción del control de los impulsos y dificultades para leer, escribir y hablar. Por último en la EA grave o fase tardía, la afectación engloba a toda la corteza cerebral, lo que provoca un deterioro funcional y cognitivo progresivo (3).

### 1.1.5 Diagnóstico

La ampliación del conocimiento de su fisiopatología ha permitido cambiar las estrategias de diagnóstico incluyendo el uso de biomarcadores. El objetivo de los biomarcadores es diagnosticar formas específicas de demencia en etapas tempranas o fases preclínicas de la enfermedad. Otro objetivo está relacionado con predecir la probabilidad y ritmo de progresión hacia EA. (1)

Existen dos categorías de biomarcadores de la EA: **i) marcadores de amiloide cerebral** determinados por técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o por medición de sus niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR), y **ii) marcadores de lesión neuronal** que se analizan por técnicas como la FDG-PET para la actividad metabólica o la RMN para la medición de la atrofia (3). De un modo general, se sabe que en las primeras etapas de la EA aparecen niveles más bajos de A $\beta$ 42 en el LCR junto con niveles altos de p-tau y t-tau en LCR, que correlacionan con buena precisión una EA incipiente en pacientes con DCL, llegándose incluso observar cambios en sujetos cognitivamente normales. Por su parte, el uso de biomarcadores de imagen como el compuesto B de Pittsburgh (PiB), que es un ligando específico de A $\beta$ , permite analizar in vivo tanto la carga cerebral como la distribución espacial de A $\beta$ . Del mismo modo, las imágenes FDG-PET evidencian una disminución en el metabolismo de la glucosa concordante con la disfunción sináptica (*imagen 1 disponible en anexo 1*) (7).

Además, durante 2018 el National Institute on Aging y la Alzheimer Association (NIA-AA) resaltaban la importancia de los biomarcadores plasmáticos como A $\beta$ 42/40, NfL, p-tau181 y p-tau217. Estos marcadores han mostrado un rendimiento diagnóstico muy prometedor (8), ofreciendo la posibilidad de diagnosticar la enfermedad de forma biológica, no invasiva y barata.

### 1.1.6 Tratamiento

Respecto al tratamiento de la EA no existe ningún fármaco eficaz para la enfermedad hasta la fecha (a excepción de resultados preliminares con lecanemab). Los fármacos actualmente disponibles solo retrasan la aparición de los síntomas y se utilizan en combinación con terapia conductual (9). Los inhibidores de la colinesterasa generalmente son la primera intervención farmacológica (donepezilo, parche de rivastigmina o galantamina), y están indicados para el tratamiento de la EA en estadios inicial y moderado. En cuanto a los antagonistas no competitivos del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) destaca la memantina, aprobada como tratamiento único o como complemento de los inhibidores de la colinesterasa en la EA de moderada a grave. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o ciertos antidepresivos tricíclicos están indicados como tratamiento sintomático para el estado de ánimo, el comportamiento y el sueño (5).

Sin embargo, durante las últimas décadas, la mayor parte de los ensayos clínicos y desarrollo de fármacos para la patología subyacente de la EA se ha fundamentado en la hipótesis amiloide, nombrada anteriormente. Los esfuerzos iniciales se han centrado en reducir la producción o en aumentar la eliminación del amiloide, ya sea mediante la inmunización activa con vacunas antiamiloides o inmunización pasiva con anticuerpos antiamiloides (5). A pesar de ello, hasta el momento todos los intentos de desarrollar fármacos dirigidos contra A $\beta$  para tratar la EA han sido infructuosos. Esto puede justificarse por los hallazgos recientes nombrados en el apartado de fisiopatología de la enfermedad que indican que el principal factor subyacente al desarrollo y la progresión de la EA no es A $\beta$  (4). En cuanto a terapias modificadora de la enfermedad existen aprobaciones por la Administración Federal de Medicamentos (FDA) de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína A $\beta$  que causa la reducción de placas (10). No obstante, el único fármaco que hoy en día ha presentado resultados prometedores es el lecanemab, aprobado en enero de 2023 por la FDA, y del que se ha alcanzado reducciones de hasta el 27% en el deterioro cognitivo en los ensayos de fase III.

## 1.2 Estatinas

Las estatinas son el grupo de fármacos hipolipemiantes más utilizado en el mundo. Por este motivo, se recomiendan para la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares. Así mismo, desde hace muchos años, se conoce la actividad antiinflamatoria de este grupo de moléculas.

Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa o HMGCR), de este modo reducen la síntesis de colesterol. Además, aumentan el número de receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL) favoreciendo así el aclaramiento plasmático de colesterol y disminuyendo los procesos aterogénicos.

Una de las principales ventajas de estos fármacos es que tienen un alto perfil de seguridad, sin embargo, no están recomendadas en mujeres embarazadas ni en pacientes con hepatopatía. En algunos casos se han detectado alteraciones musculares graves, que se manifiestan en forma de mialgias, miositis o incluso rabdomiólisis, las cuales obligan a suspender el tratamiento con estos fármacos.

La familia de las estatinas se divide en dos categorías: **tipo 1**, naturales o semisintéticas (entre las que se encuentran la lovastatina, la simvastatina y la pravastatina), y las de **tipo 2**, también conocidas como totalmente sintéticas, como la atorvastatina y la rosuvastatina, que son capaces de interactuar más fuertemente con el HMGCR debido a su mayor capacidad de unión al centro catalítico. Las diferencias básicas entre los dos tipos de estatinas consisten en su estructura química, que dan lugar tanto a una farmacocinética diferente como a una distinta capacidad de penetración tisular. La liposolubilidad es, por tanto, una de las características más importantes ya que les atribuye una mayor capacidad de difundir de forma pasiva de la sangre a los tejidos y de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). La lovastatina, la simvastatina, la fluvastatina, la pitavastatina y la cerivastatina son más lipofílicas. Dentro de las hidrofílicas destacan la pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina (*Imagen 2 del anexo 1*) (9).

Se ha demostrado una relación entre el metabolismo del colesterol y la EA. Estudios en animales han mostrado que un nivel elevado de colesterol en sangre interrumpe la eliminación de A $\beta$  mediada por la autofagia. El colesterol se une a los péptidos de A $\beta$  y ayuda a la formación de oligómeros neurotóxicos (9). Además de su eficacia hipolipemiente, estos fármacos tienen otros efectos, algunos de los cuales podrían afectar de forma independiente al riesgo de EA. Se ha observado que la administración de estatinas a pacientes con EA modifica sus patrones de expresión génica. Los genes modulados por estatinas se relacionan con la biosíntesis cerebral del colesterol, la secreción de proteínas amiloidogénicas y no amiloidogénicas, la señalización de neuroinflamación, la modulación del estrés oxidativo y nitrosativo y la formación de autofagosomas. En este contexto destaca la autofagia defectuosa, la cual podría ser un componente importante en la patogénesis de la EA (9). El amplio espectro de acciones de estos fármacos significa que cualquier efecto que tengan sobre la incidencia o el curso de la EA puede no estar necesariamente relacionado con sus efectos reductores del nivel de colesterol (11). Además, las estatinas lipofílicas (no así las hidrofílicas) pueden inhibir la hiperfosforilación de tau a través de su capacidad antiinflamatoria (12).

Sin embargo, las estatinas individualmente difieren tanto en su estructura como en su funcionalidad, lo que podría influir en su eficacia para modificar el curso de la EA. La variable permeabilidad de las estatinas respecto a la BHE y las diferencias en los efectos bioquímicos entre estos fármacos probablemente contribuyan a la variabilidad en los resultados de los estudios observados hasta la fecha (11).

En este sentido, las estatinas podrían ser beneficiosas para ralentizar la progresión de EA en pacientes con DCL o en pacientes en fases preclínicas de EA, no solo gracias a su efecto hipolipemiente. Entre sus mecanismos intervienen i) modulación de transcripción de proteínas precursoras amiloidogénicas y no amiloidogénicas, y de proteínas moduladoras de la neuroinflamación y ii) la propia intervención que realizan sobre los niveles de colesterol circulante. Las estatinas no tienen efectos cognitivos adversos en la mayoría de los estudios bien diseñados, pero las pruebas de los beneficios del tratamiento con estatinas sobre los cambios clínicos en la EA no suelen ser significativas.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo final de grado será revisar de forma sistemática las publicaciones, existentes hasta la fecha, del ámbito clínico en relación con la prescripción de diferentes tipos de estatinas para proporcionar una visión crítica no sesgada acerca de su efecto sobre la evolución de la EA.

Como objetivo secundario se establece el análisis crítico de los ensayos clínicos realizados usando estatinas en diferentes etapas de la evolución de la EA.

## **3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

Las preguntas de investigación que definen el objetivo principal son:

- En pacientes en fases preclínicas o tempranas de EA, ¿son las estatinas capaces de influir en la evolución del desarrollo de EA en comparación con otros tratamientos hipolipemiantes o placebo?

Según los resultados obtenidos a través de esta revisión sistemática se pretende responder del mismo modo a otra serie de preguntas relevantes respecto a este tema:

- ¿Existe algún tipo de estatina que obtenga un mejor efecto sobre las demás en la EA?
- ¿En qué etapa se obtiene mayor beneficio clínico, en pacientes ya diagnosticados de EA en fase clínica o en pacientes en fases pre-clínicas de la enfermedad?

#### 4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

Hay más de 50 millones de personas con demencia en el mundo (13). Esta incidencia tiene una previsión de aumento en los próximos años, debido al incremento del número de adultos de 65 años o más, el grupo de edad con mayor riesgo de padecer EA. Esta demencia tiene un gran impacto tanto en la calidad de vida como en la carga emocional para el enfermo y su entorno. Por tanto, el costo de abordar a un paciente con EA debería incluir, al igual que los aspectos farmacológicos, un enfoque social. Del mismo modo se ha de tener en cuenta que, al tratarse de una patología crónica de años de evolución, sin tratamiento eficaz, con un curso progresivo y cada vez más demandante de recursos económicos, se invierten en ella gran parte de recursos de manera anual, incluyendo costes sanitarios directos e indirectos que se generan a nivel poblacional. Con el objetivo de poner cifras a estas afirmaciones se estima que el coste para la sociedad es de más de 1'3 billones de dólares, del cual, el 50% están relacionados con los cuidados. Además, se prevé que este coste se duplique en 2030 (13).

La mejor forma de abordar este problema de salud es la prevención y la búsqueda de estrategias farmacológicas que disminuyan los costos socioeconómicos de las familias afectadas. En este punto, se han acumulado numerosas pruebas a favor de la hipótesis de que los niveles elevados de colesterol aumentan el riesgo de desarrollar la EA o de experimentar un deterioro cognitivo más rápido que los que tienen medidas de colesterol normales, al igual que los portadores de un alelo *APOE4*. En consecuencia, en las últimas décadas se ha propuesto el uso de los hipolipemiantes como agentes preventivos o terapéuticos frente a la EA. Debido a la experiencia en su uso y a la amplia gama de mecanismos de acción junto con sus efectos pleiotrópicos (reducción de inflamación y de estrés oxidativo y mejora de la función endotelial) se escogen a las estatinas como fármaco hipolipemiente para esta revisión, con el objetivo de determinar si pueden ser un tratamiento eficaz, ya sea de manera preventiva o de ralentización de la progresión de la EA.



## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Criterios de selección de estudios

Para la selección de artículos en esta revisión, se establecieron los siguientes **criterios de inclusión**:

- Pacientes cognitivamente normales o diagnosticados de EA de inicio tardío en todas sus fases, desde prodrómica hasta demencia severa.
- Ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales, incluyendo series de casos, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles y estudios de cohortes.
- Acceso a texto de artículo completo y original.
- Idioma: inglés o castellano.
- Intervención basada en el tratamiento con estatinas comparado con placebo u otro tratamiento hipolipemiante.
- Fecha de publicación: desde enero de 2000 hasta enero 2023.

En ningún momento se establecieron filtros por país de residencia de la población de estudio ni por tamaño muestral.

Por otro lado, se descartaron los artículos que reunían al menos uno de los **criterios de exclusión**:

- Los diseños de opiniones de expertos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios realizados en pacientes con EA de inicio precoz o de presentación familiar, se evalúa mediante variables de ajuste como genotipo *APOE* y ausencia de antecedentes familiares de EA precoz.
- Estudios publicados antes del año 2000.
- Estudios de baja evidencia científica.
- Estudios que hagan referencia a otras enfermedades neurodegenerativas o a otro tipo de tratamiento que no sea hipolipemiante.

## 5.2 Variables medidas de resultado

La EA requiere la evaluación clínica de los pacientes que englobe una valoración cognitiva. A través de distintas pruebas se obtienen las variables de eficacia que se han empleado en los distintos estudios para valorar el posible uso de las estatinas:

- A. **Medidas de asociación:** Odds ratio (OR) y riesgo relativo (RR)
- B. **Mini Examen de estado Mental (MMSE):** test para evaluar el estado cognitivo de una persona. Su puntuación está comprendida entre 0 y 30 puntos; se emplea como valor de corte 27 de forma que valores inferiores son indicativos de mayor grado de deterioro cognitivo y valores iguales o superiores a 27 refieren un estado cognitivo dentro de la normalidad. (Anexo 2).
- C. **Subescala Cognitiva de la Evaluación de la enfermedad del Alzheimer (ADAS-Cog):** escala cognitiva de evaluación de la EA a nivel clínico, que permite evaluar la severidad de los síntomas que son característicos de las personas con EA. El rango de puntuación es de 0-70, correlacionándose la a mayor puntuación con un mayor grado de disfunción. La evaluación de las funciones cognitivas dedica 3 ítems a memoria (27 puntos), 1 a orientación (8 puntos), 5 a lenguaje (25 puntos) y 2 a praxias (10 puntos). (Anexo 3)
- D. **CDR\_SOB** (Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes) es una escala de 5 puntos utilizada para caracterizar el rendimiento cognitivo y funcional de la EA evaluando los siguientes ítems: Memoria, Orientación, Juicio y Resolución de Problemas, Asuntos Comunitarios, Hogar y Aficiones, y Cuidado Personal. La información necesaria para realizar cada valoración se obtiene mediante una entrevista semiestructurada al paciente y a un informador fiable. (Anexo 4).

Como variables secundarias a estudio:

- A. Cuantificación de cognición en función de niveles de colesterol o genotipo *APOE*.

### 5.3. Fuentes de información

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica imparcial a través de términos MeSH en las principales bases de datos de publicaciones de los últimos 23 años (desde enero del 2000 hasta la enero 2023). Se seleccionan para consultar, en primer lugar, una base de datos multidisciplinar Scopus; y en segundo lugar bases de datos especializadas en ciencias de la salud: MEDLINE (PubMed), Cochrane Library (en la que se obtienen resultados cuyas fuentes se corresponden a Embase y Pubmed) y SCIELO.

Tras obtener un resultado en la base de datos Cochrane Library de un ensayo clínico aún no publicado, se realiza búsqueda de información de ensayos clínicos en Clinicaltrials.gov, donde se encuentra dicho artículo.

### 5.4 Estrategia de búsqueda de artículos

Durante los meses de diciembre 2022 y enero 2023, a través de las palabras clave establecidas al inicio de esta revisión sistemática se realiza la búsqueda de términos MESH y se enlazan mediante operadores booleanos (tabla 1). Los operadores utilizados han sido AND y OR buscando aumentar la especificidad y sensibilidad. El resultado obtenido fue ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors" OR "Statins") AND "Alzheimer Disease" mediante el cual, se identificaron un total de 316 artículos entre todas las bases de datos. En la base de datos de Pubmed, se prueban distintas combinaciones para reducir los resultados de la búsqueda. Se descartan las opciones 2 y 3 por un número demasiado restrictivo de artículos tras aplicar los filtros en base a los criterios de inclusión. Del mismo modo, se descarta la búsqueda número 4 por obtener resultados que incluyen enfermedades neurológicas varias (otros tipos de demencias, neurofibromatosis y esclerosis múltiple, entre otras). Finalmente, la seleccionada fue la número 5 reflejada en la **tabla 1** con el empleo "Major topic", de manera que se obtienen resultados cuyo tema principal es el que interesa en esta revisión sistemática.

Base de datos	Búsqueda realizada	Resultados
<b>PUBMED</b>	<b>1)</b> ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	334
	<b>2)</b> ("AlzheimerDisease/therapy"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	260
	<b>3)</b> ("Alzheimer Disease/therapy"[Majr]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	176
	<b>4)</b> (("Cognitive Dysfunction"[Majr]) OR "Alzheimer Disease"[Majr]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	324
	<b>5)</b> ("Alzheimer Disease"[Majr]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	279
<b>Cochrane</b>	[Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees AND [Alzheimer Disease] explode all trees	29
<b>Scopus</b>	[Alzheimer Disease] AND [Statins].	3
<b>SciELO</b>	[Alzheimer Disease] AND [Statins]	4
<b>Clinicaltrials.gov</b>	Extraído de la base de datos <b>Cochrane</b>	1

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Scopus, SciELO. Se inserta además un resultado de literatura no publicada encontrado en Clinicaltrials.gov extraído de la base de datos Cochrane.

## 5.5 Extracción de datos

La extracción de información de los artículos se realiza mediante una tabla (anexo 5) que incluye los siguientes aspectos:

- Autor principal y fecha de publicación.
- Base de datos consultada para su hallazgo.
- Tipo de estudio.
- Descripción de la muestra: tamaño muestral y edad media de los participantes.
- Exposición/intervención: método de medida de la exposición a la que se someten los participantes.
- Resultados: principales hallazgos de los estudios.
- Variables de ajuste: otros parámetros que se consideraron para el análisis estadístico.
- Evaluación de calidad metodológica y nivel de evidencia científica: clasificación según la propuesta del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

## 5.6 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgos.

Para llevar a cabo la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión, se ha utilizado los criterios SIGN cuyos resultados se adjuntan en la tabla 3. Se ha seguido el algoritmo (anexo 6) que proporciona SIGN para clasificar el diseño del estudio y aplicar de manera correcta las listas de verificación a cada artículo (anexo 7). La calidad del estudio se clasifica en:

- Alta calidad (++) : Se cumplen la mayoría de los criterios. Poco o ningún riesgo de sesgo.
- Aceptable (+) : Se cumplen la mayoría de los criterios. Algunos defectos en el estudio con riesgo de sesgo asociado.
- Calidad baja (-) : No se cumplen la mayoría de los criterios o hay defectos significativos relacionados con aspectos clave del diseño del estudio.
- Rechazo (0) : Estudio de baja calidad con defectos significativos.
- No aplicable: según el algoritmo no se requiere una lista de verificación.

Del mismo modo para llevar a cabo la evaluación del nivel de evidencia se lleva a cabo los criterios establecidos por SIGN (tabla 2). Los resultados se incluyen junto con los de evaluación de calidad metodológica en la tabla 3.

NIVEL DE EVIDENCIA	
<b>1<sup>++</sup></b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>+</sup></b>	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
<b>1<sup>-</sup></b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con alto riesgo de sesgo.
<b>2<sup>++</sup></b>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>+</sup></b>	Estudios de cohortes o casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2<sup>-</sup></b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

**Tabla 2.** Escala SIGN para nivel de evidencia de los estudios

ESTUDIO	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	NIVEL DE EVIDENCIA
<b>Baskin et al. 2007</b>	+	1 <sup>++</sup>
<b>Bettermann et al 2012</b>	+	2 <sup>++</sup>
<b>Buxbaum et al. 2002</b>	++	1 <sup>+</sup>
<b>Carlsson 2012</b>	+	1 <sup>+</sup>
<b>De Oliveira et al. 2022</b>	++	2 <sup>++</sup>
<b>Dias et al. 2015</b>	+	2 <sup>+</sup>
<b>Feldman et al. 2010</b>	++	1 <sup>+</sup>
<b>Höglund, et al. 2006</b>	+	1 <sup>-</sup>
<b>Kemp et al. 2020</b>	+	2 <sup>+</sup>
<b>Li et al. 2004</b>	++	2 <sup>-</sup>
<b>Riekse, et al. 2006</b>	+	1 <sup>+</sup>
<b>Padala et al 2012</b>	+	2 <sup>-</sup>
<b>Sano et al. 2011</b>	+	1 <sup>+</sup>
<b>Sparks et al. 2003</b>	+	1 <sup>-</sup>
<b>Sparks et al. 2006</b>	+	1 <sup>-</sup>
<b>Sparks et al. 2010</b>	+	1 <sup>-</sup>
<b>Vega et al. 2003</b>	-	1 <sup>-</sup>

**Tabla 3.** Niveles de evidencia y calidad metodológica del SIGN

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Selección de estudios de la búsqueda

Siguiendo el proceso explicado a continuación en el diagrama de flujo según la declaración PRISMA se seleccionaron (por título y resumen) un total de 17 artículos:

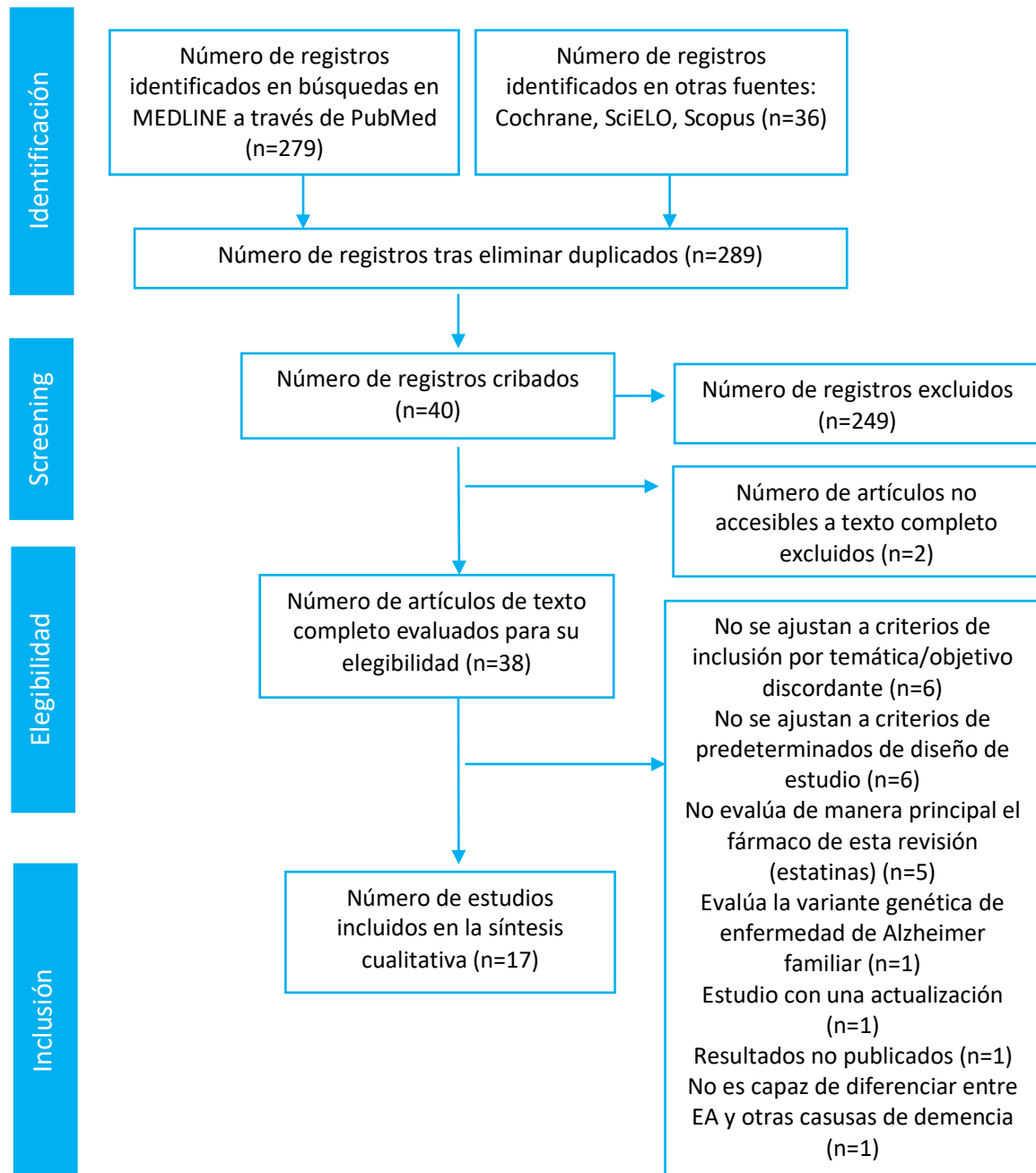


Figura 1. Diagrama de flujo según la declaración PRISMA

## 6.2. Características principales de los estudios incluidos

En esta revisión, se incluyen 17 artículos publicados, 2 estudios de casos y controles, 4 estudios de cohortes y 11 ensayos clínicos. Cada uno de ellos presenta objetivos y variables de medida distintos a la hora de evaluar el potencial efecto de las estatinas sobre la evolución de la EA. En todos los estudios el diagnóstico de EA se basa en los criterios estandarizados por el *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), MMSE score y DSM IV/V. Debido a la heterogeneidad de variables y resultados de cada uno de ellos, se decide llevar a cabo una evaluación cualitativa de estos estudios. Para ello se lleva a cabo una agrupación según las variables de resultado que se evalúan.

### A. BIOMARCADORES EN LCR Y/O SUERO

Se comparan en cuatro estudios con cuatro intervenciones distintas, obteniéndose resultados variables sobre los biomarcadores en LCR y suero. Como biomarcadores se analizan A $\beta$  en suero y su patrón específico en la enfermedad, tau fosforilada y 24-hidroxicolesterol.

En el ensayo clínico llevado a cabo por **Buxbaum et al., 2002** (14) sobre 172 pacientes de 21-70 años con hipercolesterolemia, se utiliza como intervención lovastatina a dosis de 10, 20, 40 o 60mg durante 3 meses. Como resultados se obtiene una reducción de A $\beta$  en suero estadísticamente significativa con todas las dosis. Al analizar las dosis de 60 y 40 mg se observó que esta reducción de A $\beta$  aumentó en sujetos que recibieron mayor dosis. No es posible la determinación del mecanismo de reducción planteándose así las tres posibilidades i) menor producción, ii) mayor eliminación y iii) menor liberación de A $\beta$  de sus lugares de producción al suero. Por otra parte, sobre un cultivo de células se observa una disminución de colesterol asociada al tratamiento con las formas hidroxilactona e hidroxilactona de la lovastatina. Ambas consiguen una reducción de A $\beta$  del 40-60% y menor del 20% respectivamente. Ampliando el estudio sobre estas células, la disminución de A $\beta$  extracelular no se explica por una menor secreción de A $\beta$ , sino por una menor formación de A $\beta$  a partir del procesamiento del APP.



En otro ensayo clínico llevado a cabo por **Höglund et al., 2006** (15) sobre 24 pacientes con diagnóstico de EA sin antecedentes familiares sugestivo de HAD, se lleva a cabo un análisis sobre el quinteto de péptido A $\beta$  específico para la enfermedad: A $\beta$  1-37/38/39/40/42. En este caso la intervención con simvastatina 20mg durante 12 meses no muestra cambios en el patrón específico de A $\beta$  en el LCR. Por otro lado, sí se observaron correlaciones favorables entre los péptidos A $\beta$  1-40 y 1-38 y ADAS-Cog y MMSE. En el caso de A $\beta$  1-40 también se observó una correlación entre la disminución de colesterol y la reducción de este péptido.

En un tercer ensayo clínico llevado a cabo por **Riekse, et al., 2006** (16) sobre 24 pacientes de 34-87 años con nivel cognitivo normal, no solo se limitan el análisis a A $\beta$ , sino que amplían a otros biomarcadores como la fosforilación tau (p-tau181) en LCR de los sujetos. Como conclusiones obtienen que el tratamiento con simvastatina durante 14 semanas (estatina de alta penetrancia en SNC) consigue reducir la fosforilación de tau en LCR en sujetos cognitivamente normales. Este mismo hecho no se consigue demostrar con pravastatina (estatina de baja penetrancia en SNC). Estos resultados pueden sugerir la reducción de especies neurotóxicas (fosforilaciones de tau) en el SNC. No se producen cambios significativos en los niveles de tau total, A $\beta$  42, A $\beta$ 40, sA $\beta$ pp- $\alpha$ , sA $\beta$ pp- $\beta$  (soluble amyloid-b protein precursor) o isoprostano (marcador de estrés oxidativo en el SNC).

**Vega et al., 2003** (17) realizan un ensayo clínico sobre 61 pacientes con diagnóstico de EA cuyo objetivo es examinar el efecto de tres estatinas (simvastatina, pravastatina y lovastatina) y un agente hipolipemiante no perteneciente al grupo de las estatinas (niacina) sobre los niveles plasmáticos de hidroxicolesterol y apoE en pacientes con EA. Este objetivo está basado en la hipótesis de que el colesterol en el cerebro es convertido a 24-hidroxicolesterol por las neuronas dañadas. Como resultados se observan que las estatinas reducen en un 20% los niveles de 24S-hidroxicolesterol, colesterol LDL y latoesterol mientras que niacina los reduce en un 10%. En cuanto a los niveles de oxiesteroles las estatinas los reducen en un 46'2%, mientras la niacina no muestra efecto significativo. En conclusión, las estatinas no parecen modificar los niveles de apoE, sin embargo, sí reducen los productos derivados del metabolismo de colesterol en el SNC y

en mayor medida que otros agentes hipolipemiantes, y esta reducción se explica parcialmente por la disminución de su transportador la proteína LDL.

ESTUDIO	MUESTRA	Intervención	CONCLUSIONES
<b>Buxbaum et al 2002.</b>	172 pacientes de 21-70 años con hipercolesterolemia	Lovastatina de 10-60 mg /día 3 meses	Reducción de A $\beta$ en suero con todas las dosis.
<b>Höglund, et al. 2006</b>	24 pacientes con diagnóstico de EA sin AF de EA sugestiva de HAD	20 mg/día de simvastatina 12 meses	No muestra cambios en el patrón A $\beta$ 1-37/38/39/40/42
<b>Riekse, et al. 2006</b>	24 pacientes 34-87 años con nivel cognitivo normal	40mg/ día simvastatina, 80mg/día pravastatina 3'5 meses	Reduce la fosforilación de tau en LCR
<b>Vega et al. 2003</b>	61 pacientes sin datos de edad con diagnóstico de EA	40 mg de lovastatina, simvastatina o pravastatina o 1g de niacina de liberación prolongada al día. 1'5 meses	Las estatinas redujeron los niveles de 24S-hidroxicolesterol sin afectar a los niveles de apoE.

**Tabla 5.** Resumen de resultados del efecto de estatinas sobre los biomarcadores.

## B. CAMBIOS COGNITIVOS

Se comparan siete estudios cuyas principales variables de resultado hacen referencia al estado cognitivo del paciente. Entre ellas, las variables analizadas más frecuentemente son las escalas ADAS-Cog y MMSE.

En primer lugar, **Sano et al., 2011** (18) realizan un ensayo clínico aleatorizado para determinar si el tratamiento con 20mg de simvastatina durante 6 semanas y luego 40mg durante 18 meses o placebo idéntico, es capaz de ralentizar la progresión de los síntomas cognitivos de la EA. La muestra seleccionada es de 406 individuos mayores de 50 años con MMSE 12-26 y niveles normales de lípidos. Las variables de resultado principal es la tasa de cambio en la escala ADAS-Cog. En un segundo plano se evalúa el cambio clínico global, cognición, función y comportamiento (MMSE, ADCS-CGIC NPI y ADCS-ADL) y la medición del uso de recursos a través de número de horas de asistencia

al día de los cuidadores principales (ADCS-RUI). Como resultado, ADAS-Cog no difirió entre los grupos de tratamiento ( $p=0'25$ ; IC del 95%: 0'0462 a 0'1680), el cambio anual de puntuación en esta escala fue 5'25 para el grupo placebo y de 6'28 para el grupo tratamiento. Tampoco se observaron cambios significativos al estratificar según si iniciaba el estudio con una puntuación MMSE baja o elevada. Del mismo modo, tampoco se observaron cambios en el resto de las variables, por ello la simvastatina no mostró ningún beneficio sobre la progresión clínica de EA, a pesar de la reducción de colesterol.

**Sparks et al., 2010** (19) llevan a cabo un ensayo clínico con el objetivo de evaluar si los niveles de colesterol están asociados con el rendimiento cognitivo y determinar si el uso de estatinas, el cuál fue electivo por el paciente, altera el rendimiento cognitivo tras la aparición de DCL. Para ello se selecciona una cohorte del estudio ADAPT (Ensayo de Prevención Antiinflamatoria de la EA) que evalúa una intervención aleatorizada del uso de AINES. El análisis del uso de estatinas se realiza sobre 31 sujetos con DCL que optaron por recibir la intervención con 80mg de atorvastatina durante 40 meses. Se evalúan en este caso como variables de resultado MMSE, lista de palabras Hopkins y párrafo de Rivermead y se correlacionan con el colesterol total, LDL y HDL. Como resultados, se observa una correlación positiva ( $p=0'0002$ ) entre el colesterol HDL y la puntuación MMSE, una correlación negativa entre el colesterol LDL ( $p<0'002$ ) o el colesterol total ( $p<0'003$ ) y el recuerdo temprano y tardío del párrafo de Rivermead en pacientes con DCL. En referencia a la puntuación MMSE, no se observan cambios significativos entre los sujetos tratados y no tratados con estatinas antes de la conversión a DCL. Estos resultados concluyen que tras el inicio de DCL, el uso electivo de estatinas produjo una señal positiva en las variables cognitivas pudiendo reducir el riesgo de EA incidente sin reducir el riesgo de DCL.

**Feldman et al., 2010** (20) realizan un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo sobre 640 pacientes, con el objetivo de evaluar el efecto sintomático de atorvastatina 80mg durante 72 semanas, en pacientes con puntuación MMSE 13-25 de entre 50 y 90 años. Las variables de resultado fueron ADAS-Cog, MMSE y función global (CGIC y NPI). A pesar de que la atorvastatina fue bien tolerada, como resultado no se obtuvo un beneficio clínico de su uso en las variables resultado. Estos resultados indicarían que la

reducción del colesterol en pacientes con EA leve a moderada sin colesterol LDL elevado y con bajo riesgo de eventos isquémicos no se asocia con una mejor preservación de la cognición o la función.

**Padala et al 2012.** (21) en este estudio prospectivo de 12 semanas de duración se plantean como objetivo evaluar el impacto sobre la cognición de la interrupción y de reintroducción de estatinas en pacientes con EA que se encuentra en tratamiento con estatinas al inicio de este. Como variables resultado se evaluaron MMSE, la batería neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la EA (CERAD), escalas de vida diaria e instrumental de vida diaria (AVD y AIVD). Como resultados en la cognición se obtuvo una mejoría en MMSE ( $\Delta 1'9$  [ $3'0$ ],  $p=0'014$ ) con la interrupción de estatinas y empeoramiento MMSE ( $\Delta 1'9$  [ $2'7$ ],  $p=0'007$ ) tras la reintroducción junto con una mejoría AVD y AIVD con la interrupción de estatinas, sin cambios con la reutilización. El colesterol total aumentó con la interrupción de las estatinas ( $p=0'0003$ ) y disminuyó con la reexposición ( $p = 0'0007$ ). La evaluación de CERAD de memoria verbal mejoró con la retirada de estatinas ( $p=0'04$ ). Estos resultados concluyen que las estatinas pueden tener un efecto negativo sobre la cognición. Este hecho se apoya en i) la reducción del colesterol en SNC hasta niveles críticos por parte de las estatinas lipofílicas causando lesiones neuronales, ii) efecto proinflamatorio demostrado en monocitos humanos y leucocitos de ratón *in vitro*. Debido a un tamaño muestral bajo ( $n=18$ , de los cuales 6 consumen estatinas lipofílicas y 12 hidrofílicas) no se pudo demostrar estas hipótesis planteadas.

**Bettermann et al., 2012** (22) en un estudio de cohortes prospectivo incluyen 3.069 ancianos cognitivamente sanos, con el objetivo de evaluar si los fármacos hipolipemiantes, especialmente las estatinas, pueden retrasar el deterioro y la demencia en individuos con y sin DCL. Los sujetos fueron evaluados durante 72 meses. La medida de resultado primaria fue el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la fase de demencia de la EA, secundariamente se evaluaron las puntuaciones del MMSE y ADAS-Cog. Al inicio del estudio no se observó asociación con el uso de hipolipemiantes y la función cognitiva (ADAS-Cog  $p=0'81$  y MMSE  $p=0'71$ ). Las puntuaciones en ADAS-Cog y MMSE mejoraron significativamente tras el inicio del tratamiento con estatinas,

entre los pacientes sin DCL, mientras la tasa de cambio al tercer año de seguimiento fue para el MMSE de -0'9 (IC 95% -0'13 a -0'6) y para el ADAS Cog de 0'03 (IC 95% 0'01 a 0'05). Como resultado, este estudio confirma la protección de las estatinas en pacientes sin DCL frente al desarrollo de EA (HR: 0'46 IC 95%:0'29-0'74  $p < 0'001$ ). Sin embargo, esta asociación no se confirmó en pacientes con DCL. En cuanto al tipo de estatina, las estatinas lipofílicas tendieron a reducir más el riesgo de demencia EA frente a las no lipofílicas.

**Kemp et al., 2020** (23) desarrolla un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo que evalúa en 1629 personas el uso de estatinas con el objetivo de estudiar longitudinalmente su asociación con el cambio cognitivo, así como el tiempo hasta la conversión diagnóstica durante 24 meses de seguimiento. Se estratifica la muestra según su estado cognitivo y se compone de: 418 pacientes con cognición normal (CN), DCL 308 temprano (EDCLM), 561 DCL tardío (DCLM) y 342 demencia EA. En cuanto a las variables resultado se miden la puntuación ADAS-Cog, el rendimiento de memoria (ADNI-Mem) y la función ejecutiva (ADNI-EF). En referencia al resultado de estas variables: i) no se encontraron asociaciones entre el uso de estatinas y el cambio cognitivo en los pacientes con CN, DCLM, EA demencia ii) el uso de estatinas se asoció con una tasa significativamente más lenta de declive de la memoria (ADNI-Mem), pero en ninguna otra medida cognitiva, iii) el uso de estatinas no se asoció al tiempo para la conversión diagnóstica en ningún grupo diagnóstico. En conclusión, este estudio no apoyó una asociación entre el uso de estatinas y el cambio cognitivo, aunque pueden estar justificados ensayos clínicos aleatorizados adicionales de estatinas en fases tempranas de la enfermedad. Del mismo modo, el uso de estatinas tampoco se asoció con la conversión a una categoría diagnóstica de mayor grado.

De nuevo el estudio realizado por **Höglund et al., 2006** (15), que incluye 24 pacientes evalúa, junto con el patrón de péptidos A $\beta$ , el impacto sobre la cognición del paciente. Para ello la intervención utilizada son 20mg de simvastatina durante 12 meses en pacientes con diagnóstico de EA. Las variables resultado a destacar en este apartado son la puntuación MMSE y ADAS-Cog, las cuales, al inicio del estudio se relacionan significativamente ( $p=0'043$ ) con el cambio en A $\beta$  1-40 y A $\beta$  1-38 ( $p=0'039$ ). Estos

resultados muestran que un estado cognitivo más afectado al inicio del tratamiento (ADAS-Cog alto y MMSE bajo) está relacionado con una alteración más pronunciada en A $\beta$  1-38 y A $\beta$  1-40. Además, aquellos pacientes en tratamiento con estatinas que no deterioraron tanto en los 12 meses tuvieron una disminución más pronunciada de estos péptido A $\beta$ .

**Baskin et al., 2007** (24) describe un ensayo clínico aleatorizado sobre 38 pacientes con EA probable que reciben tratamiento con pravastatina, simvastatina o lovastatina comparadas con niacina durante 26 semanas. Este estudio se basa en que las plaquetas, al igual que las neuronas, contienen APP y que su proporción se reduce en las plaquetas de pacientes con EA, pero no en pacientes control de la misma edad sin EA. Los hipolipemiantes normalizaron los cocientes de APP de plaquetas a las 6 semanas de inicio de tratamiento. La disminución de este cociente se correlaciona con la disminución en MMSE. Como resultado 29 de 38 pacientes presentaron un aumento de los cocientes APP, donde las desviaciones estándar del cociente APP plaquetario medio de cada sujeto fue del 4%. Los pacientes con estatinas mostraron mayores aumentos de los cocientes APP plaquetarios que los asignados a niacina, pero de manera no significativa. En conclusión, los pacientes a los que se administró estatinas mostraron una menor pérdida cognitiva que los sujetos control.

**Sparks et al. 2006** (25) describe un ensayo clínico aleatorizado con atorvastatina 40mg controlado con placebo. Como objetivo pretende determinar si existe beneficio en el rendimiento ADAS-Cog por el tratamiento con atorvastatina sobre 63 pacientes con puntuaciones de MMSE entre 12-28. Como medida utiliza la subescala ADAS-Cog, puntuaciones MMSE y colesterol circulante. Tras 6 meses de tratamiento, se produjo un efecto significativo ( $p < 0.003$ ) a favor del tratamiento con estatinas sobre la puntuación ADAS-Cog en comparación con placebo, viéndose incrementada la puntuación en esta escala en individuos que comenzaron con puntuaciones en MMSE más elevadas, niveles de colesterol superiores a 200mg/dl o si son portadores de un alelo *APOE4*.

**De Oliveira et al** (12) realizaron un estudio prospectivo de 190 pacientes con EA de inicio tardío, para investigar las asociaciones de tres genes implicados en el metabolismo del

colesterol: i) HMGCR, ii) el receptor X hepático beta, también denominado LXR- $\beta$  o NR1H2, y iii) la proteína de transferencia de éster de colesterol, también denominada CETP con los cambios cognitivos y funcionales en la EA. Se realizó una estratificación según el estado de ser portador de *APOE4* y el tratamiento hipolipemiente con estatinas lipofílicas sobre pacientes ambulatorios con EA de inicio tardío. Para ello, los sujetos fueron examinados durante un año con pruebas cognitivas, mientras que los cuidadores puntuaron la funcionalidad y las valoraciones globales. Como resultado, los portadores de *APOE4*: *CETP* el alelo GG protegía del deterioro cognitivo; *CETP* variante alélica AA causaba un deterioro cognitivo más rápido; los portadores de LXR- $\beta$  o NR1H2 o *CETP* variante alélica AA eran más susceptibles a los efectos cognitivos perjudiciales de las estatinas lipofílicas; los portadores de *CETP* variante alélica GG o *CETP* variante alélica AG tenían beneficios funcionales cuando utilizaban estatinas lipofílicas. Los no portadores de *APOE4* resistieron cualquier efecto cognitivo o funcional de las estatinas lipofílicas, mientras que la invariabilidad de *HMGCR* impidió la evaluación de sus efectos. Cuando se evaluaron únicamente los haplotipos *CETP*: la variante alélica GG protegió del deterioro cognitivo y funcional, independientemente del tratamiento con estatinas lipofílicas; las estatinas lipofílicas generalmente causaron daños cognitivos y funcionales a los portadores de *CETP* variante alélica A; las estatinas lipofílicas beneficiaron la cognición y la funcionalidad de los portadores de *CETP* variante alélica G.

ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	CONCLUSIONES
<b>Sano et al. 2011</b>	406 individuos mayores de 50 años con MMSE 12-26 y niveles normales de lípidos	Simvastatina, 20 mg/día, durante 1'5 meses y luego 40 mg al día durante 18 meses	Simvastatina no mostró ningún beneficio sobre la progresión clínica de EA, a pesar de la reducción de colesterol
<b>Sparks et al 2010</b>	31 pacientes tras el diagnóstico de DCL	Atorvastatina o placebo 80 mg/día 40 meses	Correlación positiva entre el colesterol HDL y la puntuación MMSE, una correlación negativa entre el colesterol LDL y el recuerdo temprano y tardío del párrafo de Rivermead en pacientes con DCL

<b>Feldman et al. 2010</b>	640 pacientes de 50-90 años, MMSE 13-25, Donepezilo 10 mg/día durante 3 meses antes y LDL 95-195 mg/dl	Atorvastatina 80 mg/día durante 18 meses, seguido de 2 meses de retirada	Atorvastatina no mostró ningún beneficio sobre la preservación de la cognición.
<b>Padala et al 2012</b>	De los 310 individuos, 68 cumplen criterios y finalmente 18 sujetos de edad avanzada completan estudio. Todos ellos diagnosticados de EA.	Tratamiento con estatinas  1'5 meses de retirada y 1'5 meses de reintroducción	Estatinas pueden tener un efecto negativo sobre la cognición
<b>Bettermann et al. 2012</b>	3.069 ancianos sin deterioro cognitivo, 75 años o más. Seguimiento 6 años	Tratamiento con estatinas lipofílicas o no, en comparación con otros LLA o pacientes sin tratamiento LLA.  72 meses	Como resultado se observó un menor riesgo de demencia por EA 0.57 (IC 95% 0'39-0'85 p<0'005) en pacientes sin DCL. Este efecto no se reprodujo en pacientes con DCL.  Los usuarios de estatinas mostraron una tasa de declive más lenta para el MMSE y ADAS-Cog
<b>Kemp et al. 2020</b>	629 adultos de 48 a 91 años con estado CN, DCL temprano, DCL tardío, o EA al inicio	Uso de cualquier estatina ya incluida en su lista de medicación a cualquier dosis  24 meses	i) No se asocia el uso de estatinas y el cambio cognitivo en los pacientes con CN, DCLM, EA demencia  ii) el uso de estatinas se asoció con una tasa significativamente más lenta de declive de la memoria (ADNI-Mem) en pacientes en estadio temprano de la enfermedad  iii) El uso de estatinas no se asoció al tiempo para la conversión diagnóstica en ningún grupo diagnóstico.



<b>Höglund et al 2006</b>	24 pacientes con diagnóstico de EA sin AF de EA sugestiva de HAD	20 mg/día de simvastatina 12 meses	Concluye una relación entre la disminución de los péptidos A $\beta$ 1-38 y 1-40 y la progresión más lenta del deterioro cognitivo
<b>Baskin et al 2007</b>	38 pacientes con EA probable	40 mg/día de lovastatina, pravastatina o simvastatina o 1.000 mg/día de ácido nicotínico  6'5 meses	La disminución de colesterol se asocia a una normalización de los cocientes APP plaquetarios y esta a su vez con una ralentización en el deterioro medido por MMSE. Se sugieren los cocientes APP en plaquetas como índice de gravedad biológica de la EA.
<b>Sparks et al. 2006</b>	63 pacientes con medio- moderado Alzheimer MMSE (12-28)	Atorvastatina o placebo 80 mg/día  12 meses	El tratamiento con atorvastatina puede ser beneficioso en los pacientes con EA, este beneficio puede depender del genotipo <i>APOE</i> , niveles elevados de colesterol o tratamiento previo.
<b>De Oliveira et al. 2022</b>	190 pacientes con EA de inicio tardío en tratamiento con atorvastatina o simvastatina.	Simvastatina o atorvastatina  12 meses	CETP, NR1H2 y HMGCR están íntimamente implicados en el metabolismo del colesterol. Las variantes supuestamente protectoras de CETP y NR1H2 ralentizaron el deterioro cognitivo y funcional en particular de los portadores de <i>APOE4</i> , e independientemente de las variaciones del colesterol, mientras que la terapia con estatinas lipofílicas podría afectar a los portadores de variantes genéticas específicas.

**Tabla 6.** Resumen de resultados del tratamiento con estatinas sobre los cambios cognitivos

### C. EFECTOS VASCULARES

Se realiza un análisis de dos estudios que evalúan aspectos vasculares, en uno el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y en el otro cómo afectan los productos de oxidación lipídica (desencadenantes inflamatorios) a la microvasculatura.

En un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por **Carlsson et al., 2012** (26), se utiliza atorvastatina 40mg o placebo en 16 adultos cognitivamente sanos durante 4 meses. En él se realiza un análisis del FSC, el cual, al inicio del estudio se encuentra reducido en áreas cerebrales relacionadas con la memoria y el aprendizaje (putamen, circunvolución fusiforme, hipocampo bilateral y corteza insular) en pacientes con un HDL bajo ( $p < 0.03$ ). Al cuarto mes de tratamiento los cambios en FSC a nivel global no fueron significativamente diferentes entre atorvastatina y placebo. Finalmente, la atorvastatina aumentó el FSC en personas con riesgo de EA, siendo la correlación HDL y FSC significativa, mientras que el nivel de LDL no se relacionó con el FSC. Es necesario completar el estudio para saber si la mejora de la perfusión cerebral se asocia a beneficios cognitivos.

Un estudio de casos y controles realizado por **Días et al., 2015** (27) incluye 20 adultos varones de 40-60 años con un MMSE  $> 27$  que inician tratamiento con simvastatina 20mg durante 3 meses. En el seguimiento de la demencia e hipercolesterolemia se observa un aumento de la oxidación de las partículas LDL (oxLDL) y la nitración, por ello se investigó la hipótesis de que la intervención con estatinas en la mediana edad mitiga los efectos inflamatorios de oxLDL en la microvasculatura. Las LDL aisladas de los sujetos hiperlipidémicos sin estatinas con EA estaban más oxidadas (contenido de carbonilo proteico y 8-isoprostano F<sub>2α</sub>) en comparación con los sujetos de control. La intervención con estatinas redujo los carbonilos proteicos ( $2.5 \pm 0.4$  frente a  $3.95 \pm 0.2$  nmol/mg;  $p < 0.001$ ) y el 8-isoprostano F<sub>2α</sub> ( $30.4 \pm 4.0$  pg/ml frente a  $43.5 \pm 8.42$  pg/ml;  $p < 0.05$ ). Con células endoteliales humanas se imitó la microvasculatura y estas se expusieron a las LDL de pacientes y de sujetos control. La exposición de estas células a lípidos LDL procedentes de sujetos hiperlipidémicos con EA deterioró la expresión de la unión estrecha endotelial y disminuyó los niveles totales de glutatión (EA;  $18.61 \pm 1.3$  nmol/mg de proteína) en comparación con las células no tratadas ( $23.8 \pm 1.2$  vs nmol/mg de

proteína). La secreción basolateral de IL-6 aumentó en los lípidos LDL de los grupos hiperlipidémico ( $78'4 \pm 1'9$  pg/ml) y EA ( $63'2 \pm 5'9$  pg/ml) en comparación con los lípidos de sujetos sanos ( $18'6 \pm 3'6$  pg/ml). Los lípidos LDL aislados tras la intervención con estatinas no afectaron a la función endotelial.

ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	CONCLUSIONES
<b>Carlsson et al. 2012</b>	16 adultos sin deterioro cognitivo y de 38 a 66 años	Atorvastatina 40mg / día o placebo en dosis equivalente  4 meses	Atorvastatina aumentó el FSC en regiones que intervienen en aprendizaje y memoria en personas con riesgo de EA.
<b>Días et al. 2015</b>	20 adultos varones de 40-60 años, (edad media 46,9 años), MMSE > 27	En sujetos con cognición normal e hiperlipidemia 40 mg de simvastatina/día  3 meses.	La intervención in vivo con estatinas reduce los efectos perjudiciales de los LDL-lípidos sobre las células endoteliales humanas in vitro.

**Tabla 7.** Resumen en los resultados de las estatinas a nivel vascular.

#### D. RIESGO DE DEMENCIA

EL riesgo de demencia fue evaluado en dos estudios, un ensayo clínico aleatorizado y un estudio observacional de cohortes, obteniendo resultados opuestos entre sí.

**Sparks et al. 2003** (28) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 2.233 individuos que consumen de manera electiva estatinas. El objetivo era evaluar si el uso de estatinas se asocia con un menor riesgo de EA incidente entre los participantes de ADAPT (*AD Antiinflammatory Prevention Trial*). Como resultado se observa que el uso de estatinas se asoció con un riesgo significativamente menor de EA incidente después del ajuste por edad, sexo, educación y genotipo *APOE*. Las estatinas redujeron en un 67% el riesgo de EA (IC 95% 2% a 89%) mientras que al evaluar el riesgo de desarrollar DCL se obtuvieron resultados no significativos.

**Li et al., 2004** (29) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo que evalúa la asociación del tratamiento con estatinas y el riesgo de desarrollar EA. Sobre una cohorte de 2.356 personas cognitivamente intactas de 65 o más años. Como resultado se obtuvo

un HR de 0'90 (IC 95% 0'54 a 1'51) sin ajustar y de 0'82 (IC 95% 0'46 a 1'46) una vez ajustado. Como conclusión no se encuentra una asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de EA.

ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	CONCLUSIONES
<b>Sparks et al. 2003</b>	2233 individuos que usan de manera electiva las estatinas de los 2528 que se incluyen en el estudio ADAPT	Estatinas y LLA a dosis desconocidas	Como resultado se observa que el uso de estatinas se asoció con un riesgo significativamente menor de EA incidente.
<b>Li et al. 2004</b>	2.356 personas con cognición normal evaluado mediante Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) 65 años o más cuando comenzó el estudio	Simvastatina, lovastatina, pravastatina y atorvastatina. Se compara con otros LLA: niacina, colestiramina, colestipol, gemfibrozilo y clofibrato.	No se encuentra una asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de EA.

**Tabla 8.** Resumen de resultados de riesgo de demencia.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Discusión de los resultados obtenidos

La EA se considera actualmente una preocupación sanitaria mundial; cuyo tratamiento sigue siendo sintomático e incapaz de alterar el pronóstico de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que la modificación de los hábitos de vida, como la dieta y el ejercicio, puede mejorar la salud cerebral y retrasar la EA sin intervención médica, y se considera una intervención de primera línea para todos estos pacientes. Las terapias en desarrollo de fases clínicas avanzadas se basan fundamentalmente en la modulación de la vía de A $\beta$  como propuesta de tratamiento modificador de la enfermedad. Es el caso de fármacos como solanezumab, bapineuzumab, semagacestat, avagacestat y tarenflurbil, que no han logrado demostrar una eficacia suficiente en las fases clínicas

finales. En este sentido, se siguen investigando otros, como los dirigidos contra A $\beta$  y tau, como aducanumab, gantenerumab, lecanemab, crenezumab y tideglusib (3).

En las últimas décadas se ha propuesto el uso de estatinas como método preventivo para la aparición de la EA, aunque al realizar esta revisión sistemática concluimos que su importancia clínica no está clara. Esto se debe a que los estudios revisados aquí muestran resultados muy variables, por ello es difícil obtener una conclusión firme.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión son ensayos clínicos aleatorizados. En cuanto a la muestra, 8 estudios seleccionan a usuarios de estatinas cognitivamente normales (14,16,22,23,26–29), 2 estudios incluyen a pacientes con DCL (20,23) y 9 estudios escogen a pacientes con diagnóstico de EA (15,17,18,20,21,23–25,30). En cuanto a la edad media de los pacientes es de 65 años. Además, conforme aumentaba la edad aumentaban las comorbilidades y el riesgo cardiovascular de los pacientes, por lo que algunas inclusiones en estos estudios se basaban en la revisión de las bases de datos farmacológicas y en la selección de aquellos pacientes que ya tenían prescritas estatinas.

En cuanto a los resultados de estos estudios se puede observar que a nivel de los biomarcadores las estatinas pueden obtener un beneficio según Buxbaum et al., Riekse et al y Vega et al (14,16,17). Respecto a este resultado dos de los tres estudios se realizan en etapas tempranas (antes de que aparezca afectación cognitiva) y consiguen mejorar los biomarcadores Tau y A $\beta$  (14,16). En el tercer estudio, se muestra la reducción de 24S-hidroxicolesterol y oxiesteroles, los cuales son productos del metabolismo de colesterol en SNC (17). En cuanto al cuarto estudio sobre marcadores de EA llevado a cabo por Höglund (15), no se evidencian cambios significativos en el patrón A $\beta$  específico de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados de EA, pero sí se observa una disminución de los péptidos A $\beta$  1-38 y 1-40, lo que correlaciona con una progresión más lenta del deterioro cognitivo.

En relación a los resultados en referencia a los cambios cognitivos, 7 estudios apoyan el uso de estatinas como medida para ralentizar el deterioro cognitivo (15,19,22–25,30).

En el caso de Sparks 2010 (19) se inicia sobre paciente con DCL y se obtiene una correlación positiva entre el colesterol HDL y la puntuación MMSE, una correlación negativa entre el colesterol LDL y el recuerdo temprano y tardío del párrafo de Rivermead. En el caso de Bettermann (22) sobre pacientes cognitivamente sanos los usuarios de estatinas mostraron una tasa de declive más lenta para el MMSE y ADAS-Cog. Los demás, en su mayoría, se inician sobre pacientes con EA y se observa que el uso de estatinas se asoció con una tasa significativamente más lenta de declive de la memoria (ADNI-Mem) en pacientes en estadio temprano de la enfermedad (23), en las puntuaciones ADAS-Cog y MMSE (25), normalización de los cocientes APP plaquetarios y esta a su vez se asocian con una ralentización del deterioro medido por MMSE. (24). El beneficio observado en estos estudios no se detecta en todos los pacientes, lo cual puede deberse a la influencia de algunos factores presentes sólo en ciertos individuos, por lo que es necesario seguir realizando nuevos ensayos clínicos. Dichos factores pueden ser la fase de la EA en la que se administraron las estatinas, las diferentes permeabilidades de estas a la barrera hematoencefálica y los efectos metabólicos pleiotrópicos de esta familia farmacológica. En referencia a estos factores es necesario realizar especial mención al estudio de Oliveira et al. (30) sobre la farmacogenética, el estudio de la respuesta a los fármacos en función de las características del ADN, potencialmente capaz de explicar la diversidad de resultados en los estudios de estatinas lipofílicas en la EA: se han descrito efectos adversos sobre la memoria, pero también efectos nulos, así como beneficios cognitivos y funcionales mediados por variantes genéticas.

Continuando con el efecto de las estatinas sobre la cognición, tres estudios llevados a cabo por Padala et al., Feldman et al. y Sano et al. (18,20,21), no asocian ningún beneficio a las estatinas. Los tres tienen en común el inicio del tratamiento con estatinas sobre pacientes con demencia EA; en cuanto al uso de estatinas varía entre simvastatina, atorvastatina o estatinas ya incluidas en su lista de medicación. Cabe destacar el efecto que muestra el estudio llevado a cabo por Padala et al.(21), donde se atribuye a las estatinas un posible efecto negativo sobre la cognición. Una cuestión clave que se desprende de estos tres estudios es la del momento óptimo del tratamiento con una estatina para lograr un beneficio en la EA. Aunque podemos considerar que estos

estudios poseen tamaños muestrales adecuados con respecto a otros de menor potencia estadística, la inclusión de pacientes con EA avanzada puede haber causado la pérdida de la ventana terapéutica consecuencia del avance en la cascada patogénica de la EA, por lo que cabe discutir si un período de intervención más temprana podría haber sido más eficaz.

Continuando con los efectos de las estatinas a nivel vascular, tanto Días et al. Como Carlsson (26,27) muestran beneficios del uso de atorvastatina y simvastatina, respectivamente, sobre pacientes que no han desarrollado la fase de demencia de la EA. En ellos se extraen conclusiones como la mejoría del FSC en áreas que implican la memoria y aprendizaje, o la reducción de los efectos inflamatorios perjudiciales por parte de los lípidos LDL en la microvasculatura. Esta última afirmación, aunque muestra potenciales beneficios, debería demostrarse *in vivo*. Los tamaños muestrales de estos dos estudios son demasiado pequeños para extraer conclusiones determinantes, pero abren un camino a la investigación de beneficios a este nivel.

Finalmente, las conclusiones que hacen referencia al riesgo del desarrollo de demencia son contradictorias. Los estudios de Sparks et al. 2003 y Li et al. (28,29) se llevan a cabo sobre pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad, pero los resultados son contradictorios. Mientras que en el de Sparks et al. sí observan una disminución del riesgo de EA incidente y la relaciona con el uso de estatinas, el de Li et al. no puede confirmar esta afirmación.

Por tanto, se recomienda la realización de más ensayos clínicos sobre el posible efecto terapéutico o preventivo de las estatinas que tengan en cuenta las características individuales del paciente como sus permeabilidades de la barrera hematoencefálica para las estatinas a la hora de analizar los resultados, que incluyan a pacientes con EA en sus fases prodrómicas y no una vez diagnosticada la enfermedad, ya que son los que tienen más posibilidades de modificar el curso de esta. Este último aspecto es apoyado por los estudios realizados por Feldman (20) sobre pacientes con la EA establecida, y Bettermann (22), el cuál si muestra un posible beneficio clínico del uso de estatinas en

pacientes sin DCL pero no en pacientes que han iniciado la fase sintomática de la enfermedad.

## **7.2. Limitaciones del estudio**

Al tratarse de un trabajo de final de grado la búsqueda sistemática y selección de los estudios, evaluación de la calidad metodológica y extracción y análisis de los resultados solamente fue llevado a cabo por un investigador. Por ello, debido a la gran cantidad de publicaciones existentes se han aplicado unos criterios de inclusión estrictos. Además, aunque la primera estatina fue aprobada en 1987 por la FDA, han sido incluidos exclusivamente artículos en inglés o en español desde el año 2000. Del mismo modo, debido a esta metodología, se lleva a cabo un sesgo de publicación, el cual es inevitable.

En cuanto a los datos de los estudios, la información relativa a la exposición a los fármacos del estudio era incompleta, el tipo de estatina, las fechas y la duración de la exposición en relación con la aparición de la demencia no siempre están bien definidas, por lo que puede favorecer la variabilidad de resultados.

Por otra parte, en esta revisión destaca un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados con enmascaramiento, aun así, Vega et al (17) lleva a cabo un diseño abierto con posible sesgo de clasificación, Höglund et al.(15) no lleva a cabo aleatorización por lo que su riesgo de sesgo es elevado. En cuanto a los estudios observacionales que se analizan en esta revisión, aunque son la minoría deben tenerse en cuenta por su mayor riesgo de sesgo.



## 8. CONCLUSIONES

1. A pesar de que algunos ensayos clínicos de calidad muestran que las estatinas pueden lograr mejoría en las variables resultado valoradas, otros estudios siguen rechazando esta posibilidad. Esta ambigüedad es atribuible a la influencia de las características individuales del paciente: farmacogenética y características individuales de la barrera hematoencefálica entre otras.
2. Según la mayoría de los resultados positivos sobre la intervención con estatinas y su efecto sobre la cognición, se apoya el uso de estos fármacos en pacientes en etapas tempranas de la EA o que incluso no se haya objetivado el inicio de deterioro cognitivo, con el objetivo de obtener un mayor beneficio clínico.
3. No se apoya el uso de estatinas sobre pacientes con EA establecida en sus fases avanzadas.
4. En cuanto al tipo de estatina, atorvastatina y simvastatina son las más evaluadas en esta revisión sistemática. No obstante, muchos estudios utilizan la comparación entre varios tipos de estatinas o evalúan directamente la que el paciente tiene incluida previamente en su lista de medicación. Es por ello por lo que se necesitan llevar a cabo más ensayos clínicos que evalúen la dosis y el tipo de estatina de forma más exhaustiva durante períodos de tiempo mayores.

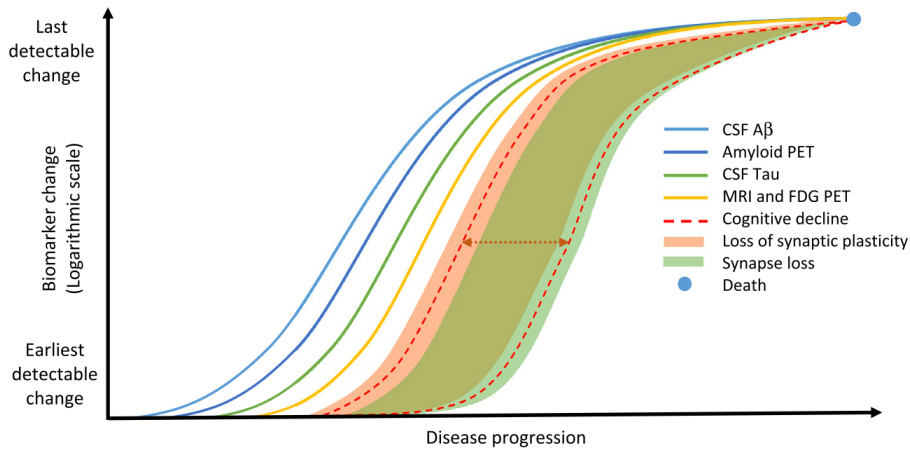
## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Dis Model Mech.* 2018;11(5): dmm031781.
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2006;368(9533):387-403.
3. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24):5789.
4. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:25.
5. Soria-Lopez JA, Gonzalez H, Leger C. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255.
6. Jeong W, Lee H, Cho S, Seo J. ApoE4-Induced Cholesterol Dysregulation and Its Brain Cell Type-Specific Implications in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Mol Cells.* 2019;42(11):739-46.
7. Lloret, Esteve, Lloret, Cervera-Ferri, Lopez, Nepomuceno, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5536.
8. Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia (Internet); 2022 (actualizado 22 diciembre 2022). Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
9. Lee J, Park S, Kim Y, Kim HM, Oh CM. Exploring the genetic associations between the use of statins and alzheimer's disease. *J Lipid Atheroscler.* 2022;11(2):133.
10. Padda IS, Parmar M. Aducanumab. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 8 de diciembre de 2022].*
11. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2011;68(11).
12. de Oliveira FF, Bertolucci PHF, Chen ES, Smith MC. Pharmacogenetic Analyses of Therapeutic Effects of Lipophilic Statins on Cognitive and Functional Changes in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;87(1):359-72.
13. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. *Neurol Argent.* 2019;11(1):19-26.

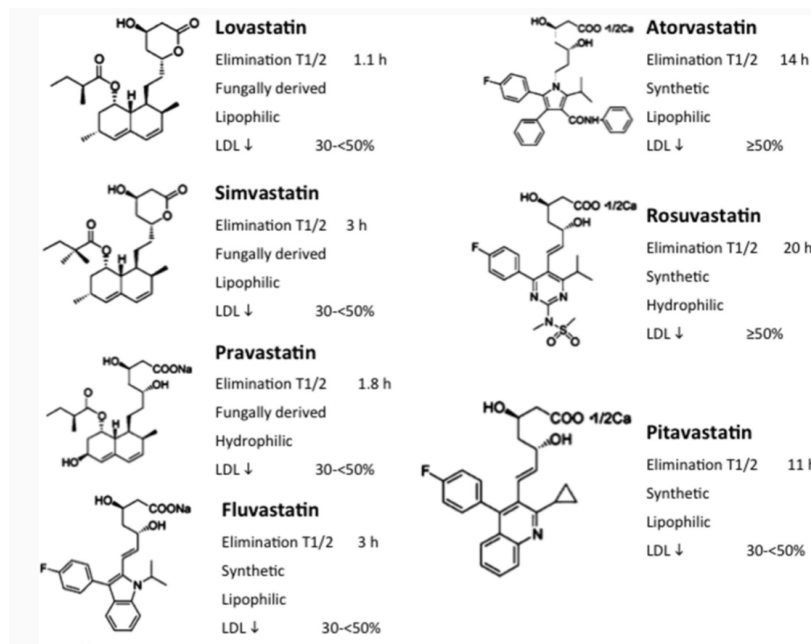
14. Buxbaum JD. Pharmacological concentrations of the HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin decrease the formation of the Alzheimer beta -amyloid peptide em in vitro em and in patients. *Front Biosci.* 2002;7(1): a50-59.
15. Höglund K, Syversen S, Lewczuk P, Wallin A, Wiltfang J, Blennow K. Statin treatment and a disease-specific pattern of beta-amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Exp Brain Res.* 2005;164(2):205-14.
16. Riekse RG, Li G, Petrie EC, Leverenz JB, Vavrek D, Vuletic S, et al. Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis.* 2006;10(4):399-406.
17. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von Bergmann K, Lutjohann D, Moore C, et al. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60(4):510-5.
18. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;77(6):556-63.
19. Sparks DL, Kryscio RJ, Connor DJ, Sabbagh MN, Sparks LM, Lin Y, et al. Cholesterol and Cognitive Performance in Normal Controls and the Influence of Elective Statin Use after Conversion to Mild Cognitive Impairment: Results in a Clinical Trial Cohort. *Neurodegener Dis.* 2010;7(1-3):183-6.
20. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology.* 2010;74(12):956-64.
21. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Cognition in Patients With Alzheimer's Dementia: A Prospective Withdrawal and Rechallenge Pilot Study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(5):296-302.
22. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, Risk of Dementia, and Cognitive Function: Secondary Analysis of the Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(6):436-44.
23. Kemp EC, Ebner MK, Ramanan S, Godek TA, Pugh EA, Bartlett HH, et al. Statin Use and Risk of Cognitive Decline in the ADNI Cohort. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(5):507-17.

24. Baskin F, Rosenberg RN, Fang X, Hynan LS, Moore CB, Weiner M, et al. Correlation of statin-increased platelet APP ratios and reduced blood lipids in AD patients. *Neurology*. 2003;60(12):2006-7.
25. Sparks DL, Connor DJ, Sabbagh MN, Petersen RB, Lopez J, Browne P. Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(s185):3-7.
26. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciuk RL, et al. Effects of Simvastatin on Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognition in Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(2):187-97.
27. Dias HKI, Brown CLR, Polidori MC, Lip GYH, Griffiths HR. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1195-206.
28. Sparks DL, Lopez J, Connor D, Sabbagh M, Seward J, Browne P. A Position Paper: Based on Observational Data Indicating an Increased Rate of Altered Blood Chemistry Requiring Withdrawal from the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment Trial (ADCLT). *J Mol Neurosci*. 2003;20(3):407-10.
29. Li G, Mayer CL, Morelli D, Millard SP, Raskind WH, Petrie EC, et al. Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults. *Neurology*. 2017;89(12):1251-5.
30. de Oliveira FF, Bertolucci PHF, Chen ES, Smith MC. Pharmacogenetic Analyses of Therapeutic Effects of Lipophilic Statins on Cognitive and Functional Changes in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(1):359-72.

**ANEXO 1: Imágenes 1 y 2 de la introducción.**



**Imagen 1.** El deterioro cognitivo acompaña a los cambios en la plasticidad sináptica y probablemente precede a la pérdida sináptica. En la gráfica se muestra de qué modo, los cambios en los biomarcadores nombrados anteriormente (RMN, FDG-PET, LCR Tau, PET amiloide y LCR Aβ) preceden al deterioro cognitivo (5).



**Imagen 2.** Propiedades y estructura de las estatinas. Imagen adaptada de (11)

## ANEXO 2 MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

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

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

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

a.e.g.(1999)

# ANEXO 3

## Test ADAS-COG

### Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer

Nombre: ..... Edad: ..... Años escolaridad: .....

Fecha: ..... Núm. Historia: ..... Evaluador: .....

#### Normas generales

Se inicia el test con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable (si el paciente tiene un cierto déficit de memoria) o de lo que se observa durante la prueba. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta. Una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 significa una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

#### Conducta cognitiva

##### 1. Recuerdo de palabras

Se presentan 10 palabras escritas en tarjetas independientes, cada 2 segundos, que el paciente tiene que leer en voz alta. Inmediatamente el paciente tiene que decir las que recuerda. Se repiten 3 intentos en total de lectura y de recuento. Las puntuaciones equivalen al número medio de palabras no recordadas en los 3 intentos, sumadas y divididas por los 3 intentos (responder por exceso).

<i>Primer intento</i>	<i>Segundo intento</i>	<i>Tercer intento</i>
Palo	Playa	Billete
Carta	Carta	Palo
Mantequilla	Brazo	Cabina
Reina	Cabina	Brazo
Brazo	Palo	Carta
Playa	Billete	Playa
Hierba	Motor	Reina
Cabina	Hierba	Mantequilla
Billete	Mantequilla	Hierba
Motor	Reina	Motor

Puntuación:  $\frac{\text{Palabras no recordadas}}{\text{Primer intento} + \text{Segundo} + \text{Tercero}} / 3$

PUNTUACION TOTAL

##### 2. Ordenes

Se evalúa la capacidad del paciente para realizar órdenes de uno a cinco pasos. Cada elemento subrayado representa un paso simple. Cada orden se puede repetir, en toda su extensión, una vez si es necesario. Cada orden se evalúa globalmente. Las puntuaciones corresponden a la orden de nivel más complejo que el paciente haya hecho correctamente.

- 1. Cierre el puño.
- 2. Señale al techo y luego al suelo.
- 3. Ponga el lápiz sobre la tarjeta y después vuélvalo a dejar donde estaba antes.
- 4. Ponga el reloj al otro lado del lápiz y dele la vuelta a la tarjeta.
- 5. Dese dos golpes a cada hombro con dos dedos, manteniendo los ojos cerrados.

Puntuación:

- 0= Cinco pasos correctos.
- 1= Cuatro pasos correctos.
- 2= Tres pasos correctos.
- 3= Dos pasos correctos.
- 4= Un paso correcto.
- 5= No puede hacer ni un paso correctamente.

PUNTUACION TOTAL

### 3. Denominación de objetos y dedos

El paciente tiene que denominar los dedos de su mano dominante. Posteriormente tiene que denominar 12 objetos reales que el paciente no puede manipular presentados en orden aleatorio y que tienen diferente valor de frecuencia (alto, medio y bajo).

SI	NO		SI	NO	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pulgar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Armónica
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tijeras
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Silbato
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Meñique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Billetero
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Embudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lápiz
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Careta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Estetoscopio/fonendoscopio
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sonajero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Puntuación:

- 0= Todo correcto, un dedo incorrecto y/o un objeto incorrecto.
- 1= Dos-tres dedos y/o 2 objetos incorrectos.
- 3= Tres o más dedos incorrectos y/o 6-7 objetos incorrectos.
- 4= Tres o más dedos incorrectos y/u 8-9 objetos incorrectos.
- 5= Todo incorrecto.

PUNTUACION TOTAL

### 4. Praxis constructiva

Se pide al paciente que haga la copia en una hoja de papel de 4 figuras geométricas que se le enseñarán. Se dice al paciente: "¿Ve esta figura? Pues haga una que se le parezca en esta hoja." Se permiten dos intentos.

SI NO

- 1. Círculo. Figura curva cerrada.
- 2. Dos rectángulos superpuestos. Las formas tienen que tener 4 lados y estar superpuestas de manera similar a la del modelo. Los cambios de tamaño no se evalúan.
- 3. Rombo (diamante). La figura tiene que tener 4 lados que tienen que estar orientados de forma oblicua y el tamaño de cada lado tiene que ser parecido. Se miden cuatro datos.
- 4. Cubo. La forma tiene que ser tridimensional con la cara frontal con la orientación correcta, las líneas interiores tienen que estar correctamente colocadas en los ángulos. Si los lados opuestos de las caras no son paralelos en más de 20°, se considera que el dibujo es incorrecto.

Puntuación:

- 0= Cuatro dibujos correctos.
- 1= Un dibujo incorrecto.
- 2= Dos dibujos incorrectos.
- 3= Tres dibujos incorrectos.
- 4= *Closing in* (dibuja sobre o alrededor del modelo o utiliza partes del modelo); 4 dibujos incorrectos.
- 5= Hace garabatos, palabras en lugar de figuras o partes de figuras. No hace ningún dibujo.

PUNTUACION TOTAL



### 5. Praxis ideatoria

Se le da al paciente una hoja de papel y un sobre. Se pide al paciente que utilice el sobre y el papel como si se enviara una carta a sí mismo. Tiene que poner el papel doblado dentro del sobre, cerrarlo, escribir su dirección (nombre, calle, ciudad/población y provincia) y poner el sello. Si el paciente olvida alguna parte se le repiten las instrucciones.

SI NO

- 1. Doblar el papel.
- 2. Poner el papel dentro del sobre.
- 3. Cerrar el sobre.
- 4. Escribir la dirección en el sobre.
- 5. Poner el sello en el sobre.

Puntuación:

- 0= Realiza correctamente todas las instrucciones.
- 1= Dificultad y fallo en un componente.
- 2= Dificultad y/o fallos en dos componentes.
- 3= Dificultad y/o fallos en tres componentes.
- 4= Dificultad y/o fallos en cuatro componentes.
- 5= Dificultad y/o fallos en los cinco componentes.

PUNTUACION TOTAL

### 6. Orientación

Preguntar al paciente sobre los aspectos siguientes y dar un punto por cada respuesta incorrecta (máximo 8). Se admite la equivocación en un día para la fecha, una hora para la hora, nombre parcial para el lugar, error en una semana para la estación del año siguiente y de dos-tres semanas para la estación del año pasada.

SI NO

- 1. Nombre completo.
- 2. Mes del año.
- 3. Día del mes (fecha).
- 4. Año.

SI NO

- 5. Día de la semana.
- 6. Estación del año.
- 7. Lugar donde estamos.
- 8. Hora del día aproximada.

PUNTUACION TOTAL

Puntuación: un punto por cada respuesta incorrecta

### 7. Reconocimiento de palabras

El paciente tiene que leer en voz alta 12 palabras que se le presentan por escrito una detrás de otra. Después se mezclan con 12 palabras nuevas (distractoras). Se presentan las 24 palabras al paciente que tienen que responder SI o NO ha visto antes la palabra. Se aceptan como buenas respuestas las autocorrecciones espontáneas.

Es importante que la respuesta del paciente sea SI o NO. Contar el número de respuestas incorrectas (palabras en negrita) en los tres intentos y hacer el promedio.

PRIMER INTENTO

SI NO OMISION

- Silencio**
- Codo
- Hija**
- Polvo
- Canal
- Frente**
- Tigre**
- Crepúsculo**
- Dragón
- Habitación
- Hermana
- Pobre**

SI NO OMISION

- Eco**
- Sobrino
- Obligación
- Villa**
- Esquina**
- Oliva
- Música
- Valor**
- Medida**
- Cinta
- Objeto**
- Cuello

SEGUNDO INTENTO

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |                 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Burbuja         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Esquina</b>  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Joya            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ducha           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Villa</b>    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Frente</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Silencio</b> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Tigre</b>    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Encuentro       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Medida</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Motor           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cebolla         |

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |                   |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Pobre</b>      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Aviso             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Eco</b>        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Valor</b>      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Hija</b>       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Objeto</b>     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Organo            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Licor             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fregadero         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Chaqueta          |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Crepúsculo</b> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Alcalde           |

TERCER INTENTO

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |                   |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mono              |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Silencio</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Isla              |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Estación          |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Crepúsculo</b> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Aguja             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Eco</b>        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ganado            |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Esquina</b>    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Reino             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Tigre</b>      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Objeto</b>     |

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |               |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Pobre</b>  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fuente        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Villa</b>  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Gente         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cazador       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Frente</b> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Jarrón        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Medida</b> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Hija</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <b>Valor</b>  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ostra         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lirio         |

PUNTUACION TOTAL

Puntuación:

Palabras no recordadas= primer intento + Segundo intento + Tercer intento/3

**8. Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria**

Se evalúa la capacidad del paciente para recordar las consignas de la prueba de reconocimiento. En cada intento de reconocimiento se le pregunta al paciente sobre las dos primeras palabras, "¿Ha visto antes esta palabra o es una palabra nueva?" A partir de la tercera palabra, se le pregunta al paciente, "¿Y ésta?" Si el paciente contesta adecuadamente "SI" o "NO", se considera que el recuerdo de las instrucciones es preciso. Si el paciente falla al responder, significa que ha olvidado las instrucciones. Entonces se tienen que repetir las instrucciones. El procedimiento utilizado para la tercera palabra se repite para las palabras 4-24. Se puntúa cada vez que el paciente no recuerda la instrucción.

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |            |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Silencio   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Codo       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Hija       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Polvo      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Canal      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Frente     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Tigre      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Crepúsculo |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dragón     |

- | SI                       | NO                       | OMISION                  |            |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Eco        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Sobrino    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Obligación |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Villa      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Esquina    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Oliva      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Música     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Valor      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Medida     |

- Habitación
- Hermana
- Pobre

- Cinta
- Objeto
- Cuello

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, se olvida una vez.
- 2= Leve, se le tiene que recordar dos veces.
- 3= Moderado, se le tiene que recordar 3 ó 4 veces.
- 4= Moderadamente grave, se le tiene que recordar 5 ó 6 veces.
- 5= Grave, se le tiene que recordar 7 o más veces.

PUNTUACION TOTAL

### 9. Capacidad en el lenguaje hablado

Se evalúa globalmente la calidad del habla, claridad expresiva, es decir la dificultad en hacerse comprender. No se evalúa la cantidad.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderada, dificultad en un 25-50 por 100 de las ocasiones.
- 4= Moderadamente grave, el paciente tiene dificultad un 50 por 100 del tiempo.
- 5= Grave, expresiones de 1 ó 2 palabras, fluente pero vacío, mutismo.

PUNTUACION TOTAL

### 10. Comprensión del lenguaje hablado

Este ítem evalúa la capacidad del paciente para comprender el lenguaje. No se incluyen las respuestas a órdenes.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderado.
- 4= Moderadamente grave, requiere varias repeticiones y reexplicaciones.
- 5= Grave, el paciente raramente responde adecuadamente a las preguntas sin ser debido a la pobreza del discurso.

PUNTUACION TOTAL

### 11. Dificultad en encontrar las palabras adecuadas

El paciente tiene dificultad en encontrar las palabras adecuadas durante el discurso teniendo en cuenta que este problema lo puede compensar con la utilización de circuloquios, frases explicativas o sinónimos. No incluir la prueba de denominación de dedos u objetos en esta puntuación.

Puntuación:

- 0= Ninguna dificultad.
- 1= Muy leve, dificultad en una o dos ocasiones sin significación clínica.
- 2= Leve, circunloquios evidentes o sustitución por sinónimos.
- 3= Moderado, de vez en cuando ocasional falta de palabras sin compensación.
- 4= Moderadamente grave, frecuentes faltas de palabras sin compensación.
- 5= Grave, pérdida casi total de palabras de contenido, discurso vacío, producciones de una o dos palabras.

PUNTUACION TOTAL

PUNTUACION TOTAL ADAS COGNITIVO=

# ANEXO 4

## Escala clínica de la demencia (CDR)

	Saludable CDR 0	Demencia Cuestionable CDR 0,5	Demencia Ligera CDR 1	Demencia Moderada CDR 2	Demencia Severa CDR 3
Memoria	No hay pérdida de memoria u olvidos ligeros e inconsistentes.	Olvidos consistentes ligeros; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos".	Pérdida de memoria moderada, más marcada para eventos recientes; interfiere en las actividades diarias.	Pérdida severa. Sólo se retiene el material altamente aprendido. El material nuevo se pierde rápidamente.	Pérdida severa; sólo quedan fragmentos.
Memoria(tick level)Orientación		Completamente orientado.	Alguna dificultad en relación con el tiempo. Orientado en lugar y persona durante el examen, pero puede estar geográficamente desorientado.	Usualmente desorientado en tiempo; a menudo en lugar.	Orientado solamente en persona.
Orientación(tick level)Juicio y solución de problemas	Soluciona bien los problemas diarios. El juicio es bueno comparado con el pasado.	Daño dudoso en solución de problemas, similitudes y diferencias.	Dificultad moderada en el manejo de problemas complejos. Juicio social usualmente mantenido.	Daño severo en el manejo de problemas, similitudes y diferencias. Juicio social dañado.	Incapaz de hacer juicios o resolver.
Función en la comunidad	Funciona independientemente a nivel usual en el trabajo, compras, negocios y asuntos financieros; tiene grupos sociales y voluntarios.	Daño dudoso o ligero en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en estas actividades, aunque podría involucrarse en algunas. Podría parecer normal a la inspección casual.	No puede funcionar independientemente fuera del hogar.	No puede funcionar independientemente fuera del hogar.
Comunidad(tick level)Hogar y pasatiempos	La vida en el hogar, pasatiempos e interés intelectual bien mantenidos.	Estos intereses están bien mantenidos o ligeramente dañados.	Daño ligero pero definitivo de las funciones en el hogar. Tareas difíciles abandonadas, al igual que pasatiempos o intereses complicados.	Sólo se preservan tareas simples; intereses muy restringidos se sostienen pobremente.	No tiene función significativa en la casa, fuera de su habitación.
Hogar y pasatiempos(tick level)Cuidado personal	Capaz de cuidado personal.	Necesita ayuda ocasional.	Requiere asistencia en el vestirse, en la higiene y mantenimiento de efectos personales.	Requiere mucha ayuda con su cuidado personal.	Requiere mucha ayuda con su cuidado personal.

Valores como 0,5; 1, 2 y 3 sólo si el daño es debido a pérdida cognitiva.

Fuente: Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules [see comments]. *Neurology* 1993, 43:2412-2414.

ANEXO 5: Tabla de Extracción de datos de los estudios revisados sistemáticamente.

Autor, Año de publicación	Base de datos	Tipo de estudio	Descripción de la muestra	Exposición / intervención	Resultados	Variables de ajuste	Calidad metodológica	Evidencia
Baskin et al. 2006-2007	MEDLINE	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego	38 pacientes con EA probable	40 mg/día de lovastatina, pravastatina o simvastatina o 1.000 mg/día de ácido nicotínico  6'5 meses	Reducción del colesterol total, de forma proporcional al aumento cocientes APP (DE 4%). Esta relación fue más marcada en usuarios de estatinas (tendencia no significativa). Los cocientes plaquetarios medios aumentaron 0'22.	Análisis APP plaquetario  Colesterol total en sangre	ACEPTABLE	1++
Bettermann et al. 2012	MEDLINE	Estudio cohortes prospectivo	3.069 ancianos sin deterioro cognitivo, 75 años o más.	Tratamiento con estatinas lipofílicas o no, en comparación con otros LLA o pacientes sin tratamiento LLA.  72 meses	Usuarios de estatinas sin DCL presentaron menor riesgo de EA (HR: 0'57; IC del 95%, 0'39-0'85; p= 0'005).  Usuarios de estatinas lipofílicas tendieron a reducir más el riesgo de demencia: tasa de cambio lineal a los 3 años MMSE - 0'09 (IC 95% -0'13, -0'06). ADAS-Cog 0,03 (IC 95%: 0'01, 0'05).	Tiempo transcurrido hasta la demencia EA Escalas MMSE y ADAS-Cog. Ajuste por edad, sexo, raza, educación, clínica, APOE4, antecedentes de enfermedad coronaria o cerebral vascular.	ACEPTABLE	2++
Buxbaum et al. 2002	MEDLINE	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	172 sujetos 21-70 años	Formulación de liberación controlada de Lovastatina de 10-60 mg /1 vez al día o placebo equivalente  3 meses	<b>Media <math>\beta</math>-amiloide:</b> Placebo: +37'4% 40 mg: -23'6% 60 mg: -21'3% <b>Mediana <math>\beta</math>-amiloide</b> Placebo: -1'1% 40 mg: -38'6%. 60 mg: -31'7%  Sobre células de cultivo se evidencia una disminución de colesterol asociada al tratamiento con las formas hidroxilactona de	Niveles de $\beta$ -amiloide en suero.	ALTA	1+

					lovastatina. Ambos consiguen una reducción de A $\beta$ del 40-60% y < 20% respectivamente			
Carlsson et al. 2012	MEDLINE	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	16 adultos sin deterioro cognitivo, 38 a 66 años	Atorvastatina 40mg / día o placebo en dosis equivalente  4 meses	Aumento del FSC en áreas de aprendizaje y memoria de manera no significativa respecto a placebo. Reducción de CT (-30%), triglicéridos (-37%) y cLDL (-49%). El cLDL no se relacionó significativamente con el FSC. La disminución de HDL sí se relacionó significativamente con una reducción del FSC regional	FSC regional mediante RMN con marcaje de spin arterial y la función endotelial mediante ecografía de la arteria braquial.	ACEPTABLE	1+
de Oliveira. 2022	MEDLINE	Cohortes prospectivo	190 pacientes con EA de inicio tardío	Simvastatina o atorvastatina  12 meses	Las estatinas lipofílicas generalmente causaron daños cognitivos y funcionales a los portadores de rs5882-A y/o rs708272-A.  Las estatinas lipofílicas beneficiaron la cognición y la funcionalidad de los portadores de rs5882-G y/o rs708272-G.  El genotipo APOE influyó en el efecto protector de las estatinas.	MMSE  GENOTIPO APOE4, HMGCR (rs3846662), NR1H2 (rs2695121) o CETP (rs5882&rs708272)  Cuidadores Index of Independence in ADL  CDR-SOB	ALTO	2++
Dias et al. 2015	MEDLINE	Estudio de casos y controles	20 adultos varones, 40-60 años, (edad media 46'9 años) MMSE > 27.	En sujetos con cognición normal e hiperlipidemia 40 mg de simvastatina/día.  3 meses.	En pacientes con estatinas, se reducen carbonilos proteicos (2'5 $\pm$ 0'4 frente a 3'95 $\pm$ 0'2nmol/mg; P<0'001) y 8-isoprostano F2 $\alpha$ (30'4 $\pm$ 4'0 pg/ml frente a 43'5 $\pm$ 8'42 pg/ml; P<0'05). IL6 en EA: 80'8 $\pm$ 1pg/ml. IL6 en sanos: 18'6 $\pm$ 3'6 pg/ml.	Productos de oxidación lipídica (desencadenantes inflamatorios): isoprostano F2 $\alpha$ , carbonilos proteicos. Secreción IL6 proinflamatoria.	ACEPTABLE	2+

Feldman et al. 2010	MEDLINE	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego controlado, multicéntrico paralelo	640 pacientes 50-90 años MMSE 13-25 usuarios de donepezilo 10 mg/día y LDL 95-195 mg/dl	Atorvastatina 80 mg/día o placebo durante 18 meses, seguido de 2 meses de retirada  20 meses	No hubo diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo para ADAS-Cog, CGIC, NPI, MMSE, CDR-SB	ADAS-Cog MMSE Función global (CGIC) NPI	ALTA	1+
Höglund, et al 2006	MEDLINE	Ensayo clínico no aleatorizado	24 pacientes con diagnóstico de EA sin AF de EA sugestiva de HAD	20 mg/día de simvastatina  12 meses	ADAS-Cog inicial y Aβ1-38 (p=0'036). Aβ1-40 influyó en ADAS-Cog (p=0'040). MMSE y Aβ1-40 (p=0'043) Aβ1-38 influyó en MMSE (p=0'039).  Colesterol en plasma influyó en el cambio de Aβ1-40 (p=0'031).	Péptidos Aβ (Aβ1-40, Aβ1-38, Aβ1-39, Aβ1-37, Aβ1-42) en LCR y plasma. Niveles en plasma de CT, HDL; LDL, ApoE, Triglicéridos ADAS-Cog, MMSE, edad y sexo	ACEPTABLE	1-
Kemp et al. 2020	EMBASE	Estudio de cohortes multicéntrico Seguimiento prospectivo	1629 adultos de 48 a 91 años con estado CN, DCL temprano, DCL tardío, o EA al inicio	Uso de cualquier estatina ya incluida en su lista de medicación a cualquier dosis  24 meses	<b>Grupos CN, LMCI, Demencia EA</b> no muestran diferencias significativas entre los usuarios y no usuarios de estatinas en ADAS-Cog, CDRsb, alelos <i>APOE4</i> , cuestionarios de memoria y función ejecutiva. <b>Grupo ECMI:</b> Los consumidores de estatinas presentan puntuaciones más elevadas de CDRsb. El uso de estatinas se asoció con una tasa más lenta de disminución de rendimiento de memoria. El uso de estatinas no se asoció con el tiempo de conversión a DCL o EA-demencia	ADAS -Cog, rendimiento de memoria y función ejecutiva.  Ajuste por CDRsb, el número de alelos <i>APOE4</i> , comorbilidades CV, edad, sexo y educación.	ACEPTABLE	2+



<p>Li et al. 2004</p>	<p>EMBASE</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo 1994-2002</p>	<p>2.356 personas con cognición normal evaluados mediante CASI</p> <p>65 años o más cuando comenzó el estudio</p>	<p>Simvastatina, lovastatina, pravastatina y atorvastatina. Se compara con otros LLA: niacina, colestiramina, colestipol, gemfibrozilo y clofibrato.</p> <p><i>Los datos de dosis farmacológica se extraen de la base de datos de su farmacia.</i></p>	<p>Edad media inicio EA 82'5 (DE 5'4) años. HR para usuarios de estatinas 0.90 (IC: 0'54 a 1'51).</p> <p>Subgrupo de edad de 80 años usuarios de estatinas HR 0.33 (IC: 0'10 a 1'04). Alelo APOE4 se asocia con mayor riesgo de demencia HR 2'24 (IC 95%: 1'75 a 2'85) y EA probable HR 2'57 (IC 95%: 1'85 a 3'56)</p>	<p>CASI para el diagnóstico de demencia.</p> <p>Edad de inicio de EA probable</p> <p>Ajuste por sexo, APOE4, y nivel de educación</p>	<p>ALTA</p>	<p>2-</p>
<p>Padala, et al. 2012</p>	<p>MEDLINE</p>	<p>Estudio prospectivo abierto de 12 semanas</p>	<p>De los 310 individuos, 68 cumplen criterios y finalmente 18 sujetos de edad avanzada completan estudio. Todos ellos con diagnóstico de EA.</p>	<p>Tratamiento con estatinas</p> <p>1'5 meses de retirada y 1'5 meses de reintroducción</p>	<p>Mejoría en MMSE (<math>\Delta 1'9</math> [3'0], p 0'014) con la interrupción de estatinas y empeoramiento MMSE (<math>\Delta 1'9</math> [2,7], p 0'007) tras la reintroducción.</p> <p>CT aumentó con la interrupción de las estatinas (P 0'0003) y disminuyó con la reexposición (P 0'0007).</p> <p>Mejoría AVD y AIVD con la interrupción de estatinas, sin cambios con la reutilización.</p> <p>Mejora de memoria verbal (CERAD) con la retirada de estatinas (p 0'04)</p>	<p>MMSE</p> <p>Batería neuropsicológica CERAD</p> <p>Escalas AVD y AIVD</p> <p>Colesterol en ayunas</p>	<p>ACEPTABLE</p>	<p>2-</p>

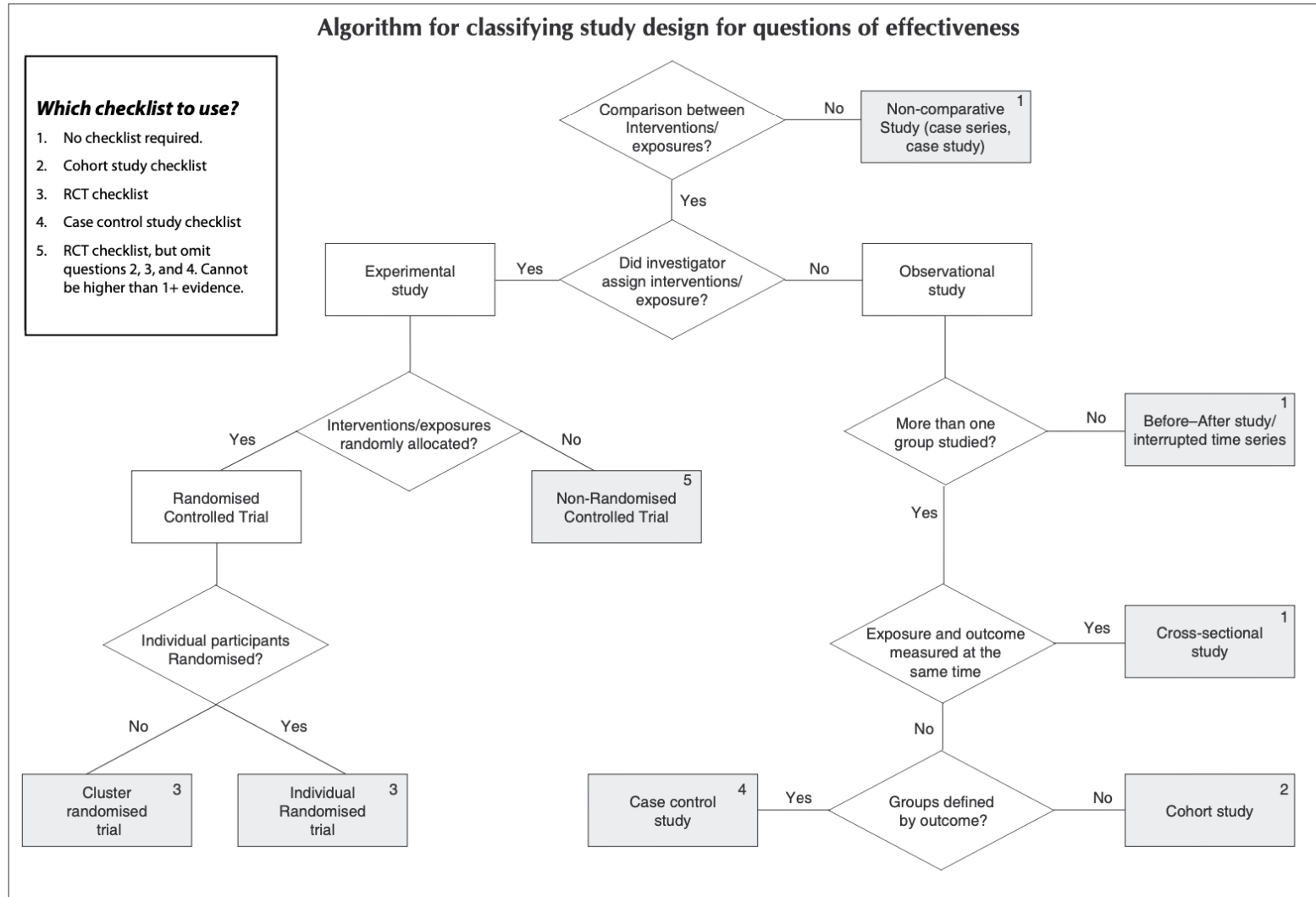


Riekse, et al. 2006	MEDLINE	Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado	24 pacientes 34-87 años con nivel cognitivo normal	40mg/ día Simvastatina, 80mg/día pravastatina  3'5 meses	Simvastatina reduce p-tau 181: mediana se redujo de 48'1 (37'0-62'5) pg/ml a 46'9 (36'3-61'8) pg/ml (Wilcoxon z = 1 m 2'80, p< 0'01). No se obtuvo reducción con pravastatina. No se observan cambios significativos con estas estatinas en niveles Aβ42, Aβ40, sAβPPα en LCR.	MMSE, CDR para evaluación inicial del paciente.  Niveles en LCR de biomarcadores EA  Ajuste por genotipo APOE	ACCEPTABLE	1+
Sano et al. 2011	MEDLINE	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	406 individuos mayores de 50 años con MMSE 12-26 y niveles normales de lípidos	Simvastatina, 20 mg/día, durante 1'5 meses y luego 40 mg al día durante 18 meses o placebo idéntico.  20 meses	ADAS-Cog no difirió entre los grupos de tratamiento (p 0'25; IC del 95%: 0'0462 a 0'1680). Tampoco difirió al dividir según la puntuación de MMSE baja o elevada.	ADAS-Cog, ADCS-ADL, MMSE, NPI	ACCEPTABLE	1+
Sparks et al. 2003	MEDLINE	Ensayo clínico controlado aleatorizado sobre una cohorte del estudio: Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial	2233 individuos que usan de manera electiva las estatinas de los 2528 que se incluyen en el estudio ADAPT	Estatinas y LLA a dosis desconocidas	<b>Estatinas:</b> Reducción 67% del riesgo de EA (IC 95% 2% a 89%). Reducción Riesgo de DCL no significativo.  <b>LLA (estatinas o no):</b> reducción del 67% riesgo EA (IC del 95%: 11% a 88%). Reducción del riesgo de DCL no significativo.  Las diferencias en <b>MMSE</b> no son significativas con estatinas u otros LLA.	Niveles de colesterol y estado cognitivo.  Ajuste por edad, sexo, educación y genotipo de APOE.	ACCEPTABLE	1-

Sparks et al. 2006	MEDLINE	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	63 pacientes con medio-moderado Alzheimer MMSE (12-28)	Atorvastatina cálcica o placebo 80 mg/día  12 meses	ADAS-Cog mejoría (p<0'003) con atorvastatina.  Esta mejoría se acentúa si los niveles de colesterol > 100mg/dl o alberga un alelo <i>APOE4</i>	ADAS-Cog, APOE	ALTA	1+
Sparks et al. 2010	MEDLINE	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	31 pacientes tras el diagnóstico de DCL	Atorvastatina o placebo 80 mg/día  40 meses	Correlación positiva significativa entre MMSE y HDL (p = 0'0002).  Correlación negativa entre colesterol total y LDL y párrafo de Rivermead (CT, p <0'003, y LDL, p < 0'02).	MMSE, Lista de palabras de Hopkins, Párrafo de Rivermead	ACEPTABLE	1+
Vega et al. 2003	MEDLINE	Ensayo clínico paralelo secuencial, abierto	61 pacientes con diagnóstico de EA  Sin datos de edad	40 mg de lovastatina, simvastatina o pravastatina sódica o 1g de niacina de liberación prolongada al día  1'5 meses	<b>Los niveles de ApoE, transaminasas y glucosa</b> no se afectan de manera significativa con ninguna de las intervenciones. <b>Niveles de 24S-hidroxicolesterol, colesterol LDL y latoesterol:</b> Estatinas -20% mayor reducción que Niacina -10%. <b>Niveles de oxisteroles:</b>  Estatinas -46'2% y niacina no tiene efecto significativo.	Niveles en plasma de colesterol total y triglicéridos HDL, LDL apoE, transaminasas y glucosa  Catabolismo cerebral de colesterol mediante 24S-hidroxicolesterol y oxisteroles en plasma.	BAJA	1-

**Tabla 9:** Artículos incluidos en la revisión. **ADAS-Cog:** Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer-Subescala Cognitiva. **ADCLT:** Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment **ADCS-CGIC:** Impresión Clínica Global del Cambio del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer. **ADL:** Activities of Daily Living. **AF:** Antecedente familiar. **AIVD:** escala instrumental de AVD. **AVD:** Actividades de la Vida Diaria. **APP:** Proteína precursora amiloide. **CASI:** Instrumento de Cribado de Capacidades Cognitivas. **CERAD:** Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer. **CDRsb:** Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes. **CN:** cognitively normal status. **CT:** Colesterol total. **CV:** Cardiovascular. **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve. **EMCI:** early MCI. **FSC** flujo sanguíneo cerebral. **HAD:** herencia autosómica dominante. **HR:** Hazard Ratio. **LLA:** lipid lowering agents. **LMCI:** late MCI. **RMN:** Resonancia Magnética.

## ANEXO 6: Algoritmo de clasificación del diseño del estudio a evaluar



Adapted from NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

# ANEXO 7



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Baskin et al. 2007

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> <b>Acceptable (+) X</b> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Sí
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No <b><i>baja potencia estadística</i></b>
2.4	<b>Notes. <i>Baja potencia estadística</i></b>	

## Methodology Checklist 3: Cohort studies

Study identification Bettermann et al. 2012

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

**Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.**

### Section 1: Internal validity

***In a well conducted cohort study:***

***Does this study do it?***

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Can't say	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> <b>Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/></b> Unacceptable – reject 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes. ESTUDIO PROSPECTIVO.</b>		



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification: Buxbaum et al. 2002

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	1%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> <b>Does not apply <input checked="" type="checkbox"/></b>



**SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	<b>High quality (++)</b> X Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Sí
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No
2.4	<b>(Notes) Conclusión:</b> Se produce una disminución de $\beta$ -amiloide en suero estadísticamente significativa con el tratamiento de Lovastatina dependiente de la dosis utilizada.	



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Carlsson et al. 2012

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	14%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) Acceptable (+) <b>X</b> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No
2.4	<b>Notes.</b> Baja potencia estadística por bajo tamaño muestral	

SIGN		<b>Methodology Checklist 3: Prospective</b>	
Study identification Inhibidores de la CoA reductasa sobre la cognición en pacientes con demencia de Alzheimer: un estudio piloto prospectivo de retirada y reexcitación Padala, et al. 2012 Estados Unidos			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b><i>In a well conducted cohort study:</i></b>		<b><i>Does this study do it?</i></b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	6%	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) Unacceptable – reject 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b>		

SIGN		Methodology Checklist 4: Case-control studies	
Study identification: Dias et al. 2015			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF <b>YES</b> complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<i>In an well conducted case control study:</i>			<i>Does this study do it?</i>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes X Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls.	Yes Can't say X	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Can't say	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.	Yes Can't say	No X
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.	Yes X Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases.	Yes X Can't say	No
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes X Can't say	No Does not apply
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes Can't say X	No
STATISTICAL ANALYSIS			

1.11	Confidence intervals are provided.	<u>Yes</u>	No <b>X</b>
------	------------------------------------	------------	-------------

## Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <b>X</b> Unacceptable – reject 0	
-----	--	---	--

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <b>Can't say</b>	No
-----	--	-------------------------	----

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes	<b>No</b>
-----	--	-----	-----------

2.4	<b>Notes</b>		
-----	--------------	--	--



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identificación Feldman et al. 2010

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomized controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>



## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Sí
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No
2.4	<b>Notes.</b>	



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Höglund, et al 2006

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	11%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	NO
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	NO
2.4	<b>Notes</b> Baja potencia estadística	

## Methodology Checklist 3: Cohort studies

Study identification. Kemp et al 2020.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

**Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.**

### Section 1: Internal validity

*In a well conducted cohort study:*

*Does this study do it?*

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Can't say	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> <b>Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/></b> Unacceptable – reject 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes Estudio Prospectivo.</b>		

## Methodology Checklist 3: Cohort studies

Study identification: Li et al. 2004.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

**Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.**

### Section 1: Internal validity

*In a well conducted cohort study:*

*Does this study do it?*

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	37.56%	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	<b>High quality (++)</b> <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes. ESTUDIO PROSPECTIVO. CONCLUSIÓN:</b> Empleando un modelo de riesgos proporcionales dependiente del tiempo, los autores no encontraron ninguna asociación significativa entre el uso de estatinas y la demencia incidente o la EA probable. Por el contrario, cuando los datos se analizaron, inapropiadamente, como un estudio de casos y controles, los autores encontraron una OR de 0,55 para EA probable, indicando falsamente un efecto protector de las estatinas. El diseño del estudio y los métodos analíticos pueden explicar la discrepancia entre los resultados nulos actuales y los anteriores.		



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Riekse, et al. 2006.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

### *In a well conducted RCT study...*

### *Does this study do it?*

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY



2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	<b>High quality (++)</b> Acceptable (+) <b>X</b> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No.
2.4	<b>Notes.</b> Baja potencia estadística.	

SIGN		Methodology Checklist 3: Prospective	
Study identification Padala, et al. 2012.			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b><i>In a well conducted cohort study:</i></b>			<b><i>Does this study do it?</i></b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	8%	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes. ESTUDIO PROSPECTIVO.</b>		



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Sano et al. 2011

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> X Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No
2.4	<b>Notes</b>	



# Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Sparks et al. 2003.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

## SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	22%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> X Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Sí.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No.
2.4	<b>Notes.</b>	



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Sparks et al. 2006.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>



## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	<b>High quality (++) X</b> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No.
2.4	<b>Notes.</b>	



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Study identification Sparks et al. 2010

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Can't say	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No.
2.4	<b>Notes.</b>	



## Methodology Checklist 2: Controlled Trials

Vega et al. 2003.

Guideline topic:

Key Question No:

Reviewer:

**Before** completing this checklist, consider:

1. Is the paper a **randomised controlled trial** or a **controlled clinical trial**? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a **controlled clinical trial** questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question  2. Other reason  (please specify):

### SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	28%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) X Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	No
2.4	<b>Notes.</b>	