



## TEMA 2 -2018:

### Más allá del riesgo cardiovascular: Rol de la Simvastatina en enfermedades neurodegenerativas

Recibido: 17/08/2018

Aceptado: 15/09/2018

<sup>1</sup> Carlos Mario Sequeira Quesada

<sup>2</sup> Daniel Andrés Casares Fallas

<sup>1</sup> Médico Residente de Neurología. Hospital San Juan de Dios. [carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr](mailto:carlos.sequeiraquesada@ucr.ac.cr)

<sup>2</sup> Médico Residente de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.

#### Resumen

Las estatinas son derivados de productos microbianos, que inhiben de forma competitiva a la 3-hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa lo cual evita la conversión de HMG-CoA en mevalonato, produciendo sus efectos hipolipemiantes, función más reconocida de estas drogas. La reducción en los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés), ha sido una de las piedras angulares en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Las estatinas son de los fármacos más populares, efectivos y de mayor uso para lograr dicho objetivo, no solo por sus características hipolipemiantes sino por sus efectos pleiotrópicos. El redireccionamiento de la industria farmacéutica y la falta de respuestas terapéuticas frente a enfermedades neurodegenerativas, apoyado por el mecanismo biológico de acción de la simvastatina han motivado a la investigación de esta droga como opción terapéutica para la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple secundaria progresiva. Mucho éxito se ha alcanzado en estudios de caso control, cohorte y fase II, sin embargo a pesar del optimismo que plantea el mecanismo de acción del fármaco y su efectividad in vitro e in vivo sobre diferentes biomarcadores, estos resultados positivos no se han logrado replicar en estudios fase III. La investigación en el campo continúa activa.

#### Abstract

Statins are derived from biological products, that inhibit 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG- CoA) reductase stopping the conversion of HMG-CoA to mevalonate and producing a descent in serum cholesterol, its most renown effect. Reduction in serum levels of low density lipoproteins (LDL) has been a cornerstone in cardiovascular disease prevention. Statins are amongst the most popular, effective and used medicines towards that goal, not only for its effect in lipids but for its pleiotropic properties. The redirecting of the pharmaceutical industry and the lack of therapeutic resources against neurodegenerative diseases, supported by the biological mechanism of action of simvastatin has motivated research of this drug as an option for treating Alzheimer's disease and secondary progressive multiple sclerosis. Successful results have been achieved in case control, cohort and phase II studies, however despite the optimism by the mechanism of action and its in vitro and in vivo effectiveness over different biomarkers, these positive results haven't been replicated in a phase III study. Investigation on the topic remains very active.

#### Palabras clave

estatina; simvastatina; esclerosis múltiple; Alzheimer; DCL

#### Key words

statin; simvastatin; multiple sclerosis; Alzheimer; MCI

## Introducción

Las estatinas, fármacos ampliamente utilizados por millones de personas alrededor del mundo, son drogas cuyo mecanismo es la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, dicha enzima es el paso limitante en la síntesis del colesterol. Su efecto está basado en que el grupo lateral de las estatinas es semejante en su estructura a la HMG-CoA. Las estatinas fueron aisladas inicialmente del moho *Penicillium citrinum*, sin embargo fue hasta 1976 que se reconoció su efecto como inhibidores del metabolismo del colesterol. La lovastatina, la primer estatina aprobada en Estados Unidos fue derivado de *Aspergillus terreus*, la Simvastatina a su vez es producto de una modificación química de este primer fármaco<sup>1</sup>.

La inhibición de la síntesis hepática de colesterol aumenta la expresión génica de los receptores para las lipoproteínas de baja densidad y se incrementa el catabolismo de estas lipoproteínas, esto debido a que se separan las proteínas ligadoras del elemento regulador de esterol (SREBP por sus siglas en inglés), haciendo que los factores de transcripción se liguen al elemento “esterol-reactivo” del gen del receptor de LDL<sup>1</sup>.

El producto final agregado es el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés), una merma de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés) y triglicéridos plasmáticos<sup>(2)</sup>. Además, esta familia de fármacos posee efectos pleiotrópicos de mejorar la función endotelial, disminuir la inflamación en la placa coronaria, inhibir la agregación plaquetaria y efectos anticoagulantes<sup>(3-4)</sup>.

En la actualidad las estatinas se clasifican según su poder hipolipemiante con base en el porcentaje de reducción esperado de LDL en alta ( $\geq 50\%$ ), media o moderada (30-50%) y baja ( $< 30\%$ ). En el primer grupo tenemos la Atorvastatina 40-80mg y Rosuvastatina 20-40mg. Cabe destacar que una misma estatina puede estar en diferentes clases de intensidad hipolipemiante según su dosis, en el caso de la Simvastatina una dosis de 20 a 40mg es de moderada intensidad y la dosis de 10mg es de baja intensidad (Stone et al, 2013). En el segundo grupo (intensidad media) también se puede citar: Lovastatina 40mg, Atorvastatina 10-20mg y Rosuvastatina 5-10mg. En el último grupo tenemos a Lovastatina 20mg y Pravastatina 10-20mg por mencionar 2 casos más.<sup>5</sup>

La Simvastatina es un derivado metilado de la lovastatina, ambos a diferencia de las demás son profármacos lactónicos, lo que los hace menos solubles en agua, en comparación con las otras estatinas que tienen un comportamiento más hidrofílico. Antes de ejercer su función el primer fármaco debe ser transformado por el hígado en ácido simvastatínico. La biodisponibilidad de la Simvastatina es de 5% secundario al metabolismo de primer paso; los niveles séricos pico se alcanzan en 1.3 a 2.4 h. La unión a proteínas plasmáticas es de 95%, en cuanto a su excreción, se da tanto por la bilis (60%) como por la orina (13%)<sup>(1-2)</sup>.

Con el nivel de riesgo actual asociado al desarrollo de nuevas drogas y la cantidad de banderas rojas rodeando el proceso, es poco probable que la industria farmacéutica modifique su modelo industrial actual, a pesar de las falencias que hoy en día se hacen más latentes. Un gran número de compañías farmacéuticas han cerrados sus puertas o han creado sociedades con centros de investigación y academia para atenuar el riesgo de la inversión del desarrollo de nuevas drogas en áreas y enfermedades donde el precio de fallar es grande y las respuestas tardan mucho en llegar, como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple. Es un tema de mucha consternación e interés el financiamiento, o falta del mismo, para los estudios fase 3 necesarios para aprobar diferentes drogas novedosas. Toman entonces fuerza corrientes como el repropósito de drogas ya existentes a la terapéutica de enfermedades distintas a su indicación original. En este trabajo analizaremos el caso de la simvastatina, una droga concebida como hipolipemianta, y la evidencia que la propone como posible opción terapéutica en la demencia tipo Alzheimer y la esclerosis múltiple en su variante progresiva, a falta de estudios fase 3 definitorios, pero con mucha evidencia promisoria para colarse en la terapéutica de las enfermedades mencionadas, actualmente carentes de terapias modificadoras de enfermedad<sup>6</sup>.

## Simvastatina en la prevención cardiovascular

Debemos separar las indicaciones de prevención cardiovascular según su contexto, es decir, si se trata de prevención primaria o prevención secundaria. El riesgo de cada paciente de presentar un evento cardiovascular es el que hace la indicación de recibir cierta intensidad de estatina.

Con base en las recomendaciones para tratar el colesterol sanguíneo para reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular en los adultos de acuerdo con las guías de ACC/AHA 2013 se identifican 3 grupos que se benefician de terapia estatínica en prevención primaria: el primer grupo son los individuos  $\geq 21$  años de edad con colesterol LDL  $\geq 190\text{mg/dL}$ , a los cuales se les debe dar una estatina de alta intensidad sin importar el riesgo de ECVA (enfermedad cardiovascular aterosclerótica), a menos que haya alguna contraindicación; por lo que en este grupo la Simvastatina queda muy limitada<sup>(5,7)</sup>.

En el segundo grupo, los individuos con diabetes mellitus y colesterol LDL entre 70 y 189mg/dL siempre y cuando el riesgo estimado de ECVA a 10 años plazo  $<7.5\%$ , debe iniciarse o continuarse la terapia de intensidad moderada, en cuyo caso la Simvastatina sería una de las elecciones. Cuando el riesgo estimado de ECVA a 10 años plazo es  $\geq 7.5\%$ , es razonable una estatina de alta intensidad<sup>(5,7)</sup>.

El último grupo, individuos sin diabetes mellitus y colesterol LDL entre 70 y 189mg/dL, y un riesgo estimado de ECVA a 10 años plazo  $\geq 7.5\%$  deben ser tratados con estatinas de moderada o alta intensidad, de nuevo siendo la estatina de esta revisión una opción. Además, es razonable una estatina de moderada intensidad si este riesgo estimado de ECVA a 10 años entre 5% y 7.5%<sup>(5,7)</sup>.

En pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, es decir, en un contexto de prevención secundaria, las estatinas de moderada intensidad como la Simvastatina tienen un rol de segunda línea en caso de que la terapia de alta intensidad esté contraindicada o existan características que predispongan a efectos adversos<sup>(5,7)</sup>.

### **Simvastatina en la enfermedad de Alzheimer**

La demencia es un término sindrómico que engloba un decline en las habilidades cognitivas con una severidad de suficiente gravedad para interferir en las actividades de la vida diaria, partiendo este descenso cognitivo desde un nivel funcional superior. La definición de este padecimiento requiere compromiso de por lo menos dos dominios neuropsiquiátricos o cognitivos que no se puedan explicar por otras condiciones sistémicas, no degenerativas o entidades psiquiátricas primarias. La enfermedad de Alzheimer, reportada por primera vez en 1906 por

Alois Alzheimer, es la etiología más frecuente de los cuadros de demencia, causando de manera global un 60% de los casos. El principal factor de riesgo para esta enfermedad es la edad, por lo que la prevalencia del Alzheimer está aumentando dramáticamente como daño colateral del envejecimiento poblacional a nivel mundial. Se estima que en los Estados Unidos para el año 2013 cerca de 5.2 millones de personas habían sido diagnosticadas con esta enfermedad. A nivel mundial se estimaban 47 millones de personas con Alzheimer, y con proyecciones de ver incrementado este número a 75 millones en el 2030 y 131 millones en el 2050. A modo general se habla que 11% de la población de 65 años presenta demencia. A los 85 años este porcentaje es prácticamente triplicado. Se comprende hoy en día a la enfermedad de Alzheimer como una enfermedad con patología de proteinopatía doble, definida por la coexistencia de agregados extracelulares de A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40 que conformar las llamadas placas de amiloide, así como agregados intracelulares de tau hiperfosforilado, conformando los denominados husos neurofibrilares<sup>(8-10)</sup>.

En la actualidad se comprende la demencia como el punto evolutivo final de un continuo cognitivo, que existe desde el envejecimiento normal, pasando por el denominado deterioro cognitivo leve y culminando con la entidad mencionada. Muchos estudios han mostrado que los procesos patofisiológicos que finalmente culminan en demencia comienzan décadas antes de que se noten clínicamente síntomas cognitivos. Un entendimiento cada vez superior sobre este espectro y fundamentalmente de los estadios preclínicos han resultado en un interés cada vez mayor en centrarse la etapa preclínica como una posible ventana terapéutica, impactando el paciente antes de que este desarrolle la forma más florida de la enfermedad. Diferentes estudios de prevención han evidenciado y resaltado la posibilidad de enfocarse en factores de riesgo para el Alzheimer así como factores protectores para retardar el inicio del cuadro<sup>(8-10)</sup>.

El número cada vez mayor de individuos con Alzheimer genera de forma substancial un aumento en el uso de tratamientos farmacológicos. Actualmente, las drogas con aprobación para uso en esta etiología son los inhibidores de colinesterasa (donepezil, galantamina y rivastigmina), así como la memantina, antagonista del receptor de N-metil-D-asparato. Todos estos fármacos están indicados para

pacientes con demencia manifiesta, ya sea en estadios leve a severo o moderadamente severo a severo. Sin embargo, los estudios que ha derivado la evidencia apoyando el uso de estos fármacos es de máximo 6 meses. De esto se concluye que no existe actualmente una terapia efectiva de uso continuo a largo plazo, y de igual manera, ninguna de las drogas mencionadas, en ningún lapso de tiempo, ha demostrado modificar el curso de la enfermedad de manera definitiva. Por todo lo anterior, y centrándose en el amiloide y la proteína tau como objetivo terapéutico final, se han desarrollado muchísimos estudios utilizando una gran gama de drogas buscando validación como opción terapéutica, dentro de la cual se encuentra la simvastatina<sup>(8-10)</sup>.

Un posible rol para el colesterol en la enfermedad de Alzheimer fue arrojado por observaciones en 1990 de la neuropatología de esta entidad en individuos relativamente jóvenes sin historia de demencia, pero con enfermedad coronaria. Trabajos tempranos han documentado también una relación entre niveles elevados de colesterol y niveles reducidos de proteína precursora de amiloide fragmentadas (APP) por alfa y gama secretasa en la denominada vía no amiloidogénica, la cual parece ser más neuroprotectora al ser comparada contra la vía amiloidogénica (fragmentación secuencial del APP por las beta y gama secretasas). Trabajos subsecuentes lidiando con escenarios *in vivo* sugirieron que la generación del amiloide cerebral es dependiente de colesterol. En modo general se afirma que niveles altos de colesterol incrementan la formación y depósito del amiloide. Aparentemente, la unión entre el colesterol y el procesamiento amiloidogénico del APP se centra en microdominios especializados de la membrana celular ricos en esfingolípidos y colesterol. Otro factor vinculante importante es la asociación entre el alelo ApoE ε4 con el Alzheimer esporádico. Esto es significativo en el contexto del metabolismo del colesterol, en que el ApoE actúa como transportador de colesterol en el cerebro. Además, se une al péptido Aβ e influye en la fibrilogenesis y su aclaramiento en la barrera hematoencefálica, así como estar involucrado en la regulación de la conversión del Aβ a formas insolubles. La isoforma de este alelo correlaciona con un riesgo incrementado a presentar placas de amiloide y de ateroma. Otro factor involucrado en incrementar el riesgo de presentar Alzheimer lo constituye presentar variantes genéticas en la enzima

limitante de la síntesis de colesterol, la HMG-CoA reductasa<sup>(11,12)</sup>.

A pesar que las reservas de colesterol central y periféricos están separadas, y que prácticamente la totalidad del colesterol cerebral es sintetizado localmente y no transferido al plasma debido a la función de la barrera hematoencefálica, diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre hipercolesterolemia y una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer, principalmente en pacientes de edad media y de manera independiente al riesgo generado por la presencia o no del alelo ApoE ε4<sup>12</sup>.

Resultados de un análisis temprano de bases de datos en el Reino Unido indicaron que en individuos mayores de 50 años que habían recibido estatinas se evidenciaba un menor riesgo a desarrollar demencia. Diferentes estudios de tipo caso control subsecuentes han encontrado una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer entre los pacientes que utilizan estatinas, y estudios cohorte prospectivos han encontrado que la medicación con estatinas predice una incidencia reducida de demencia o un deterioro cognitivo más lento, así como una menor tasa de hospitalizaciones debido a la demencia, especialmente en aquellos que habían recibido simvastatina por períodos mayores a los 6 meses. En el año 2002, un ensayo clínico en Alemania utilizando simvastatina como tratamiento logró disminuir tanto el colesterol como los niveles de beta amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con Alzheimer. Esto fue seguido por un trabajo en el mismo país en el que se documentan disminución en sangre del 24-S-hidroxcolesterol, lo cual era un indicador que la simvastatina afectaba la producción cerebral de colesterol. En el 2003 un estudio sueco de 19 pacientes por su parte reportó cambios en los metabolitos de APP y una señal de mejoramiento cognitivo en respuesta a tratamiento por 3 meses con la simvastatina, a pesar de que en resultados posteriores con tratamiento prolongado a 12 meses no se lograba documentar cambios claros en los niveles séricos o en LCR del amiloide, esto a pesar de si haberse cambiado el metabolismo del colesterol cerebral. Esta evidencia llevó a grupos de trabajo a centrarse en el verdadero efecto de las estatinas sobre la fisiopatología del Alzheimer, así como su posible eficacia en estudios aleatorizados. Es conocido que las estatinas poseen efectos

pleiotrópicos, incluyendo potencialmente aumentar el aclaramiento de amiloide en el cerebro. Estudios en modelos de animales han evidenciado que las estatinas son capaces de disminuir los niveles intracelulares y secretores de beta-amiloide in vitro, así como en tejido cerebral. Se ha hipotetizado que uno de los mecanismos por el cual esto ocurre es a través la familia de proteínas de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La actividad de LDLR in vitro se ha evidenciado significativamente aumentada, especialmente a nivel de los astrocitos, al utilizar estatinas. La acción de este fármaco sin embargo no se limita únicamente al amiloide y los efectos sobre este previamente discutidos. Diferentes estudios han mostrado también efectividad disminuyendo la fosforilación de tau, y otros trabajos han evidenciado que en las biopsias de pacientes con previo uso de estatinas se evidenciaba una menor carga lesional de husos neurofibrilares. El mecanismo preciso a través del cual sucede esto no está totalmente claro, pero estudios han encontrado que el colesterol modula el proceso descrito en neuronas cultivadas, así como mayor carga lesional de tau en modelos animales con hipercolesterolemia<sup>11, (13-21)</sup>.

Diferentes estudios en modelos animales han objetivado diferentes mecanismos de acción de la simvastatina sobre el modelo amiloidogénico. Se ha demostrado conservación de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, efectos dosis dependiente sobre el factor 1alfa inducible por hipoxia así como sobre la enzima BACE. La simvastatina actúa además modulando la expresión de miR-106b lo cual impacta sobre los marcadores de inflamación, y aumenta la presencia de la proteína anti-envejecimiento klotho y la neprilisina, enzima degradante de insulina<sup>(22-26)</sup>.

Los ensayos clínicos de eficacia un poco más antiguos han arrojado de momento una falta de resultados positivos de la terapia con estatinas en general en pacientes con Alzheimer, posiblemente debido a que estas drogas no son capaces de revertir el daño neuronal asociado a la progresión a demencia sintomática. Una revisión de Cochrane del 2014 identificó cuatro estudios, incluyendo el famoso estudio CLASP, con un total de 1154 participantes todos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer probable o posible y la mayoría en tratamiento con un inhibidor de la colinesterasa. Se utilizó como punto final primario cambios del basal en escalas cognitivas

específicas para el Alzheimer (ADAS-Cog) y en la examinación con la prueba de mini-mental (MME). Al analizar la información conjunta, no hubo beneficios significativos en su punto final principal ni en el MME. Tampoco se obtuvo diferencias en comportamiento, función global o actividades en la vida diaria entre los grupos con estatinas vs placebo. Todo lo anterior arrojó que el grupo de expertos concluyera que no había beneficio en el uso de estatinas. Se reconoció sin embargo en ese análisis el aspecto que no fue posible analizar si había diferencia entre estatinas lipofílicas e hidrofílicas. A lo largo del espectro de los estudios analizados no solo la simvastatina fue utilizada, sino que otras drogas como la atorvastatina fueron evaluadas, siendo inclusive punto de debate la capacidad de esta última de penetrar o no la barrera hematoencefálica<sup>(12,27)</sup>.

Sin embargo, como fue mencionado, la demencia representa el punto final de un continuo de cambios cognitivos. En líquido cefalorraquídeo existen biomarcadores para el proceso patológico subyacente en la enfermedad de Alzheimer, concisamente beta amiloide, tau total y tau fosforilado, los cuales empiezan a presentar variaciones en sus niveles mucho antes de que clínicamente se pueda documentar la presencia de un síndrome demencial. En el 2006 se demostró que 14 semanas de tratamiento con simvastatina, mas no la pravastatina, se asociaba con una reducción significativa del tau fosforilado en LCR de pacientes con hipercolesterolemia y cognitivamente íntegros. Este efecto visto se atribuyó a la capacidad de la simvastatina de penetrar la barrera hematoencefálica. Modelos animales más recientes han mostrado que a este nivel la interacción entre la proteína clusterina, células endoteliales, PPA y el metabolismo del colesterol son impactados por la simvastatina. Resultó este hallazgo importante debido a que sugería un posible efecto modificador de enfermedad, previo a la instauración de la demencia clínica. Estos resultados se intentaron reproducir por un grupo de trabajo estadounidense en pacientes cognitivamente sanos, pero con niveles normales de colesterol sérico. Se medicó a los individuos con 40mg al día de simvastatina por 12 meses, y se registraron los niveles de los biomarcadores previamente indicados al inicio y final de ese período de tiempo. A pesar de que no se evidenció cambios significativos entre los grupos de placebo e intervención para ningún biomarcador de LCR, si se notó una interacción significativa entre

el grupo de tratamiento, el nivel basal de LDL y el tau fosforilado, mostrándose un mayor descenso en esta proteína en los individuos con niveles de LDL basales superiores, sugiriendo que las concentraciones de tau fosforilado en LCR podrían estar modulados directamente por el colesterol tipo LDL<sup>(16,28-31)</sup>.

A pesar de la diversidad de resultados tanto positivos como negativos, el estudio de las estatinas como tratamiento del continuo de alteraciones cognitivas continúa siendo altamente activo. Quizá entre los estudios más relevantes se debe resaltar el estudio SIMaMCI. Este ensayo clínico aleatoriamente randomizado repartirá cerca de 520 personas diagnosticadas con deterioro cognitivo leve tipo amnésico a un tratamiento con placebo o con 60mg de simvastatina al día. El objetivo del estudio será medir el tiempo que tardan los pacientes en presentar progresión de su deterioro cognitivo leve a demencia manifiesta, siendo esta conversión definida como un incremento a más de 0.5 en el Clinical Dementia Rating. Otro estudio actualmente activo de una forma o la otra es el trabajo de la Universidad de Massachusetts valorando el efecto de la simvastatina dada junto a otras tres drogas por 4 meses en incrementar el flujo sanguíneo cerebral a nivel regional, con la hipótesis que los vasos sanguíneos pequeños secretan substancias que mantienen la integridad del cerebro y podrían prevenir la muerte neuronal vista en la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, existe el estudio SHARP, cual se inició en el 2009 para valorar los efectos de la simvastatina sobre el beta amiloide y la perfusión cerebral en adultos con riesgo de desarrollar Alzheimer, fungiendo como estudio de seguimiento al denominado ESPRIT, el cual de 2005 a 2009 comparó simvastatina contra placebo para lograr cambios en los niveles de beta amiloide en LCR, así como marcadores del metabolismo de colesterol e inflamación. El estudio incluyó a su vez resonancia magnética para valorar la perfusión cerebral, así como pruebas cognitivas. Los autores encontraron beneficio en los aspectos referentes a la función cognitiva, mas no así en los niveles de biomarcadores. Se esperaba el SHARP aclarará más estos resultados sin embargo en este momento para que el estudio se ha detenido. Una revisión en 2016 de Cochrane, actualizando los hallazgos descritos más temprano en este texto, mantienen la posición que el tratamiento

con estatinas tardío en la vida de las personas no previene la demencia o decline cognitivo, a pesar de que se acepta que biológicamente parece factual que las estatinas podrían tener ese efecto y la evidencia de los estudios observaciones continúa siendo muy promisoria<sup>(10,17,32-35)</sup>.

### **Simvastatina en la Esclerosis Múltiple**

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune mayor, que afecta el sistema nervioso central (SNC), con una etiología compleja y multifactorial incluyendo interacciones entre aspectos genéticos del individuo y el medio ambiente que le rodea. En la fisiopatología de esta entidad se citan factores como agentes infecciosos, tabaquismo, bajos niveles de vitamina D así como la ubicación latitudinal del individuo. La esclerosis múltiple es caracterizada por lesiones desmielinizantes diseminadas en tiempo y espacio, comprometiendo principalmente la sustancia blanca, en ausencia de una mejor explicación para el cuadro clínico, asociando además gliosis y pérdida neuronal. La misma naturaleza multifocal de esta entidad desmielinizante explica lo variado que puede ser su cuadro clínico, y lo diversas que son las manifestaciones de la mismas, las cuales varían entre lo abrupto y lo insidioso, lo trivial y lo discapacitante. A pesar de lo anterior, las lesiones desmielinizantes presentan una predilección por ciertas partes del sistema nervioso central, permitiendo reconocer como distintivas de esclerosis múltiple a determinados complejos de síntomas, signos y patrones en los estudios de imágenes. Los síntomas y hallazgos físicos de esta entidad incluyen neuritis óptica, afectación de las vías oculomotoras y otros pares craneales, alteraciones sensitivas, manifestaciones motoras, ataxia cerebelosa, compromiso de los esfínteres y las funciones sexuales, fatiga, compromiso a nivel cognitivo y desórdenes afectivos. Alrededor del 85% de los casos de esclerosis múltiple tienen una presentación inicial en forma de brotes con remisión, en donde se presentan eventos clínicos de focalización neurológica, con recuperación parcial o total y recurrencia en otro momento, en el mismo sitio neuroanatómico o en otro diferente. Con el paso del tiempo, en la mayoría de los pacientes los brotes van dejando gliosis en el SNC por lo que se va acumulando la discapacidad, reemplazándose la aparición de brotes por un cuadro caracterizado principalmente por degeneración y atrofia. Este paciente se reconoce

como con una forma clínica secundaria progresiva. El restante 10-15% de los casos pueden presentarse como una forma progresiva de deterioro neurológico por lesiones desmielinizantes, sin francos eventos singulares desmielinizantes, a esta forma se le conoce como esclerosis múltiple primaria progresiva. Son estas últimas dos formas de la enfermedad las que le dan la naturaleza de enfermedad neurodegenerativa que se abordará en esta sección<sup>(8,36-38)</sup>.

Los mecanismos patogénicos que desencadenan la progresión de la esclerosis múltiple progresiva no están completamente dilucidados, e incluso existen dudas sobre una posible sobreposición entre las formas primaria y secundaria de la enfermedad. Actualmente el consenso dicta que las diferencias clínicas, imagenológicas y patológicas entre ambas entidades son más relativas que absolutas. A diferencia de lo visto en la etapa brote-remisión de la enfermedad, las lesiones inflamatorias locales con acumulación linfocitaria perivenular, disrupción de barrera hematoencefálica, desmielinización y transección axonal aguda no son prominentes, predominando más la patología difusa en sustancia gris y sustancia blanca con activación de la microglía y neurodegeneración. La importancia clínica de la patología en sustancia gris a nivel de corteza, estructuras profundas, cerebelo y cordón espinal es reconocida cada vez con mayor importancia. Referente a la neurodegeneración, muchos mecanismos han sido propuestos, entre ellas la susceptibilidad a lesiones de axones desmielinizados por agentes como mediadores inflamatorios, radicales libres de oxígeno y hierro reactivas. En algunos axones se genera una acumulación de sodio en el citoplasma axonal debido a la conducción eléctrica nerviosa continua que se instaura. Una operación reversa del intercambiador sodio-calcio podría por ende además acumular calcio intracelular activando vías apoptóticas. Otro agente de daño axonal es la disfunción mitocondrial, propiciada por malfuncionamiento en el transporte intramitocondrial<sup>39</sup>

El tratamiento de la esclerosis múltiple ha tenido una revolución importante en las últimas dos décadas, comenzando con la introducción del interferón B como primera droga dirigida para modificar el curso natural de esta enfermedad, y dando inicio a un desarrollo subsecuente de nuevas opciones terapéuticas, siendo este un campo que ha progresado rápidamente, brindando a los galenos

y pacientes una amplia gama de opciones para el manejo de la enfermedad. En la actualidad un total de 11 fármacos tienen aprobación de parte de la FDA, sin embargo, persiste una preocupación sobre la adherencia terapéutica y la eficacia de las mismas, además es dudoso en este momento si estas drogas tienen eficacia deteniendo o enlenteciendo la neurodegeneración, aspecto de la esclerosis múltiple cada vez más reconocido. Recientemente avances referentes a la forma primaria progresiva se han realizado, con la aprobación del ocrelizumab con esta indicación terapéutica, así como la pendiente aprobación de la cladribina en mercados europeos. Se espera que esta sea para la forma brote-remisión pero su eficacia evitando atrofia cerebral invita a ponderar sobre una eventual utilidad en las formas progresivas.<sup>(40-44)</sup>

La forma secundaria progresiva de la esclerosis múltiple es actualmente intratable, habiendo incluso fallado estrategias neuroprotectoras directas. Las estatinas, como se mencionó en la sección anterior, poseen efectos pleiotrópicos inmunomoduladores y antiinflamatorios los cuales parecen ser debido a la inhibición de la isoprenilación de las proteínas fijadoras de GTP. En modelos murinos, las estatinas han mostrado capacidad de inhibir la presentación de antígenos por MHC clase II, causando una regulación a la baja de la activación y proliferación de células T, produciendo un cambio en el fenotipo de los linfocitos pasándolos de Th1 a Th2. Este efecto sobre MHC clase II se observa tanto en linfocitos T como B y células dendríticas. En el modelo experimental animal por excelencia, la encefalomielitis experimental autoinmune, basado en patología inmune mediada por células CD4. Durante el desarrollo de este modelo, estas células con perfil Th1 y Th17 infiltrarán el sistema nervioso central promoviendo inflamación local, quimiotaxis y destrucción tisular. La simvastatina, al promover una respuesta tipo Th2 como fue descrito, se comprobó efectiva en estos modelos. Las estatinas también bloquean la expresión de moléculas de adhesión e inhiben la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica, modificando la disponibilidad de LFA-1 para la unión con ICAM-1. Las estatinas también interfieren con la extravasación de células inflamatorias al inhibir la secreción de MMP-9 por parte de los leucocitos. Las estatinas son además capaces de disminuir la actividad de la sintasa de óxido nítrico inducible y muestra propiedades

protectoras de la célula y mejora la hemodinamia cerebrovascular por lo que las estatinas, se hipotetizó, podrían ser beneficiosas tanto en estadios de esclerosis múltiple tempranos como tardíos con disfunción parenquimatosa cerebral sobreñadida y afectación vasculocerebral. Este último factor es importante debido a que la comorbilidad vascular incrementa la discapacidad de los pacientes con esclerosis múltiple. Además, este efecto vascular junto a la reducción de daño oxidativo y la modulación de la respuesta inflamatoria periférica contribuyen a un efecto neuroprotector de las estatinas. Este beneficio es notable principalmente en las formas lipofílicas como la simvastatina, siendo clave en lo mismo la inactivación de Rho mediante la isoprenilación ya mencionada<sup>(45-48)</sup>.

A pesar de que no será ampliado en este trabajo, la simvastatina también ha sido estudiada en la forma brote-remisión demostrando resultados conflictivos de moderado a no beneficio, así como en tratamiento de la neuritis óptica. Referente a la forma secundaria progresiva de la enfermedad, el estudio quizá de mayor relevancia realizado al respecto es el MS-STAT, ensayo fase 2 randomizado a doble ciego de 24 meses de duración en el que se tomó pacientes en la etapa secundaria progresiva de la enfermedad exclusivamente. Se separó la población de 140 pacientes en dos grupos, uno recibiendo tratamiento con 80mg de simvastatina y otro con placebo. El punto predefinido final del estudio fue establecido como la tasa de atrofia cerebral total basada en mediciones en resonancia magnética secuencia T1 y comparadas al basal, 12 y 25 meses. Con casi la misma periodicidad se valoraba el nivel de discapacidad mediante diferentes escalas, así como la frecuencia de recaídas. Además de todo lo anterior, el MS-STAT también valoraba la expresión intracelular de citoquinas en células T CD3+, específicamente para interferón gamma, interleuquina 4 y 15, además de interleuquina 10 en células T no estimuladas, y finalmente la coexpresión en células T reguladores de FoxP3 e interleuquina 10. De todo lo anterior, el punto más importante es precisamente la reducción en atrofia cerebral, la cual fue significativamente menor en el grupo intervenido con estatina. Referente a los marcadores inmunológicos no se generó una diferencia significativa entre grupos. Este beneficio en volumen cerebral no se obtuvo a costa de

efectos adversos, teniéndose perfiles de seguridad similares en ambas poblaciones. Los resultados de este estudio son suficientes para generar interés en un estudio fase 3, en el cual se pueda centrar el punto final del mismo en cambios en la escala de discapacidad EDSS. Estudios subsecuentes sobre la misma población, pero enfocándose en disfunción cognitiva, evaluando el desempeño en diferentes pruebas de funcionamiento del lóbulo frontal se documentó en las mismas un mejor desempeño en el grupo que había recibido tratamiento con estatinas, además de notarse niveles más altos de calidad de vida física. Estos resultados, además de invitar a analizar la relación entre disfunción cognitiva, atrofia cerebral y la función de lóbulo frontal, propone que además del EDSS se usen parámetros cognitivos como objetivos finales primarios en futuros estudios<sup>(45,47-50)</sup>.

## Conclusión

La Simvastatina es un profármaco inhibidor de la HMG-CoA reductasa que tiene una intensidad baja y moderada para disminuir el LDL, según su dosis. En cuanto a prevención primaria cardiovascular la simvastatina se limita a los grupos de diabéticos y no diabéticos con un LDL entre 70 y 189mg/dL con un riesgo estimado de ECVA a 10 años plazo <7.5% para los primeros y ≥7.5% para los segundos. En prevención cardiovascular secundaria no son estatinas de elección, ya que se prefieren las de alta intensidad hipolipemiante.

La industria ha intentado el repropósito de este fármaco intentando incluirlo en la terapéutica de diversas enfermedades neurodegenerativas en los que actualmente hay un faltante de enfermedades modificadoras de enfermedad, como el Alzheimer y la variante secundaria progresiva de la esclerosis múltiple. En ambas entidades se ha encontrado que según los efectos sobre la fisiopatología de estas entidades la simvastatina podría tener un rol lógico sobre ellas, y diferentes estudios tipo caso control y cohorte en el caso de la enfermedad de Alzheimer, así como un estudio fase II en la esclerosis múltiple progresiva han mostrado resultados favorables. Sin embargo, estos no han sido todavía reproducibles en estudios clínicos aleatorizados fase III, evitando su completa incorporación al esquema terapéutico de estas enfermedades neurodegenerativas.

La investigación sigue abierta en ambas enfermedades, aún motivada por los innegables efectos de la simvastatina en diferentes de los marcadores moleculares de las enfermedades tanto en modelos animales como pacientes humanos. En los próximos años, según los resultados de un eventual estudio fase III partiendo de la brecha abierta por el MS-STAT y los resultados de SIMaMCI, podríamos tener la evidencia definitiva para la incorporación de este fármaco a la escasa gama terapéutica para abordar estas cada vez más frecuentes entes neurodegenerativas.

## Referencias Bibliográficas

1. Bersot T. (2011). "Farmacoterapia de la hipercolesterolemia y la dislipidemia". Obtenido de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1882&sectionid=138612427>.
2. Rodriguez C, Obrador G. (2013) "Antihiperlipidémicos o hipolipemiantes". Obtenido de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1510&sectionid=98010951>.
3. de Denus S, Spinler S. (2002). "Early Statin Therapy for Acute Coronary Syndromes". Ann Pharmacother. 36(11):1749-58.
4. Ray K, Cannon C. (2005). "The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes". J Am Coll Cardiol. 8(46):1425-1433.
5. Stone N, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. (2013). "ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation".
6. Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. (2015). "The problem with repurposing: Is there really an alternative to Big Pharma for developing new drugs for multiple sclerosis? Multiple Sclerosis and Related disorders" 4(1): 3-5.
7. Arguedas J. (2014). "Aplicación de las nuevas guías de colesterol a una muestra basada en la población. Actualización Médica Periódica". 155-04-14-AM.
8. Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J et al. (2016). "Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition. Chapter 95: Alzheimer and other Dementias". Elsevier; 1380-1399.
9. Elahi F, Miller B. (2017). "A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia". Nature Reviews Neurology. 13: 457-476.
10. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S et al. (2016). "Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society". The Lancet Neurology. 15 (5): 455-496.
11. Fassbender K, Simons M, Bergmann C. (2001). "Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease B-amiloid peptides AB42 and AB40 in vitro and in vivo". Proc Natl Acad Sci U S A. May 8; 98(10): 5856-5861.
12. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. (2014). "Statins for the treatment of dementia". Cochrane Database Syst Rev. Jul 8;(7):CD007514
13. Chen J, Chang C, Chang T et al. (2014). "Effects of statins on Incident Dementia in Patients with Type 2 DM: A population based retrospective cohort study in Taiwan". PLoS One.9(2): e88434.
14. Cooper S, Ademola T, Caslake M et al. (2016). "Towards onset prevention of cognition decline in adults with Down syndrome (The TOP-COG study): A pilot randomized controlled trial". Trials. 17: 370.
15. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F. (2013). "Long Term Use of statins reduces the risk of hospitalization for dementia. Atherosclerosis". 230 (2): 171-176.
16. Li G, Mayer C, Morelli D et al. (2017) "Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults". Neurology. 89. 1-6.
17. Alzforum. Simvastatin. (2017). Obtenido de: <http://www.alzforum.org/therapeutics/simvastatin>.
18. Simons M, Schwärzler F, Lütjohann, D et al. (2002). "Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial". Ann Neurol. Sep;52(3):346-50.
19. Locatelli S, Lütjohann D, Schmidt H et al. (2002). "Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain". Arch Neurol. Feb;59(2):213-6.
20. Sjögren M, Gustafsson K, Syversen S et al. (2003). "Treatment with simvastatin in patients with Alzheimer's disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein". Dement Geriatr Cogn Disord. 16(1):25-30.

21. Li G, Larson E, Sonnen J. (2007). "Starting therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease". *Neurology*. Aug 28;69(9):878-85.
22. Huang W, Li Z, Zhao L. (2017). "Simvastatin ameliorate memory deficits and inflammation in clinical and mouse model of Alzheimer's disease via modulating the expression of miR-106b". *Biomed Pharmacother*. Aug;92:46-57.
23. Adeli S, Zahmatkesh M, Tavoosidana G et al. (2017). Simvastatin enhances the hippocampal klotho in a rat model of streptozotocin-induced cognitive decline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jan 4;72:87-94.
24. Yamamoto N, Fujii Y, Kasahara R et al. (2016). "Simvastatin and atorvastatin facilitates amyloid B-protein degradation in extracellular spaces by increasing neprilysin secretion from astrocytes through activation of MAPK/Erk1/2 pathways". *Glia*. Jun;64(6):952-62.
25. Heon J, Sun K, Young J et al. (2015). "Dose-specific effect of simvastatin on hypoxia-induced HIF-1alpha and BACE expression in Alzheimer's disease cybrid cells". *BMC Neurol*. 15: 127.
26. Wang C, Chen T, Zhou L et al. (2015). "Simvastatin prevents β-amyloid(25-35)-impaired neurogenesis in hippocampal dentate gyrus through α7nAChR-dependent cascading PI3K-Akt and increasing BDNF via reduction of farnesyl pyrophosphate". *Neuropharmacology*. Oct;97:122-32.
27. Clinical Trials. (2009). "Cholesterol Lowering Agent to slow progression (CLASP) of Alzheimer's Disease Study". Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053599?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=3>
28. Riekse R, Li G, Petrie E et al. (2016) "Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid". *J Alzheimers Dis*. 10: 399–406.
29. Clinical Trials. (2017) "Effects of simvastatin on Biomarkers (SimBio)". Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01142336?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=4>
30. Clinical trials. (2010). "Do HMG CoA Reductase inhibitors affect Abeta levels?" Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00303277?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=6>
31. Zandl L, Danesh E, Sun Y. (2017). "Regulatory effects of simvastatin and apoJ on APP processing and amyloid B clearance in blood-brain barrier endothelial cells". *Biochim Biophys Acta*. Sep 20. pii: S1388-1981(17)30201-9.
32. Clinical Trials. (2017). "Endothelial Facilitation in Alzheimer's Disease". Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01439555?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=1>
33. Clinical Trials. (2015). "Evaluating Simvastatin's Potential Role in Therapy (ESPRIT)". Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486044?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=2>
34. Clinical Trials. (2017) "Statin effects on beta-amyloid and cerebral perfusion in adults at risk of alzheimer's disease (SHARP)". Obtenido de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939822?term=simvastatin&cond=Alzheimer+Disease&rank=5>
35. McGuinness B, Bullock R, Craig D. (2016). "Statins for the prevention of dementia". *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 4;(1):CD003160
36. Valverde A, Vargas R, Parajeles A et al. (2015). "Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple". *Neuroeje*. 28 (2): 69-120.
37. Hauser L, Stephenson A. (2017). "Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 4th Edition. Chapter 45: Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases". McGrawHill Education. 513-532.
38. Rooper A, Samuels M, Klein J. (2014). "Adams and Victor's Principles of Neurology. Chapter 36: Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases". McGraw-Hill education. 915-945.
39. Ontaneda D, Thompson A, Fox R. (2017). "Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function". *Lancet*; 389: 1357–66.
40. Montalban X, Hauser S, Kappos L (2017). "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis". *N Engl J Med*. 376(3): 209-220.
41. Roche. (2017). "Media Release: FDA approves Roche's OCREVUS™ (ocrelizumab) for relapsing and primary progressive forms of multiple sclerosis". Obtenido de: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-03-29.htm>
42. FDA. (2017). "FDA Approves new drug to treat multiple sclerosis". Obtenido de <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549325.htm>

43. Kim W, Edler M, Kim S et al. (2015). "Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis". *J ClinNeurol.* Jan; 11(1): 9–19.
44. Paul F. (2013). "Cladribine in múltiple sclerosis: pitfalls in a new treatment landscape. Expert Opinion on Pharmacotherapy". 14(1)
45. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi et al. (2014). "Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial". *Lancet.* Jun 28;383(9936):2213-21.
46. De Oliveira D, de Oliveira E, Ferrari F et al. (2015). "Simvastatin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th1/Th17 response and cellular infiltration". *Inflammopharmacology.* Dec;23(6):343-54.
47. Filippi M, Rocca M. "Simvastatin and cognition in multiple sclerosis". *Lancet Neurology;* 16 (8): 572-573.
48. Ciurleo R, Bramanti P, Marino S. (2014). "Role of statins in the treatment of multiple sclerosis". *Pharmacol Res.* Sep;87:133-143.
49. Chan D, Binks S, Nicholas J et al. (2017). "Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial". *Lancet Neurol.* Aug;16(8):591-600.
50. Generali J, Cada D. (2015). "Simvastatin: Multiple Sclerosis". *Hosp Pharm.* Jun; 50(6): 464–466.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no se dieron situaciones de conflicto de interés en este reporte.