

## 1. Caso clínico y pregunta

Un paciente de 63 años concurre a la consulta acompañado por su hijo. El paciente tiene diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. El motivo principal de consulta era el progresivo deterioro cognitivo observado en los últimos 3 a 4 años, puesto en evidencia por la pérdida de la memoria reciente, que no había afectado la independencia funcional hasta ese momento.

Un médico psiquiatra había sugerido iniciar tratamiento con vitamina E a dosis de 2000 UI/día. Un neurólogo sugirió que la única opción terapéutica probada, el donepezil, no se le podía administrar dado el antecedente de asma.

El paciente efectivamente tenía antecedentes de asma severa e hipertensión arterial. Se le realizó un examen físico en el cual se lo halló normotenso sin signos extrapiramidales y con un Mini Mental Test de 23 para 15 años de educación. Se revisaron los estudios complementarios que apoyaban el diagnóstico, llegando a la conclusión que el paciente tenía una probable enfermedad de Alzheimer.

## 2. Pregunta que generó el caso

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve (población), la administración de vitamina E (intervención) retrasa el deterioro cognitivo (resultado)

## 3. Estrategia de búsqueda

Se implementó una estrategia de búsqueda de revisiones sistemáticas en la base de datos de la librería Cochrane con los términos "Alzheimer disease AND vitamin E". Se halló una revisión sistemática de selegilina y enfermedad de Alzheimer que incluía un ensayo clínico controlado de tratamiento de selegilina y vitamina E<sup>1</sup>. Se complementó la búsqueda en MedLine con los mismos términos de búsqueda limitado a ensayos clínicos en humanos, obteniendo como resultado el mismo artículo incluido en la revisión sistemática de selegilina.

## 4. Resumen de la Evidencia

El estudio identificado es un ensayo clínico controlado multicéntrico, de diseño factorial\*, doble ciego, aleatorizado en bloque según centro con análisis por intención de tratar.

Se enrolaron 341 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada según la Clinical Dementia Rating Scale.

Grupo control: 84 pacientes fueron asignados al tratamiento con placebo (84 analizados).

Grupo experimental: un total de 257 pacientes de los cuales 87 fueron asignados al tratamiento con selegilina 10 mg/día (87 analizados), 85 al tratamiento con alfa-tocoferol 1000 UI dos veces por día (85 analizados) y 85 pacientes al tratamiento combinado (85 analizados)

El estudio se prolongó por dos años con visitas regulares a intervalos de 3 meses. Se experimentó una pérdida del seguimiento de 7% en el grupo control y de 20% en el grupo experimental (5% para selegilina, 9% para alfa-tocoferol y 6% para el tratamiento combinado). La adherencia con el tratamiento se evaluó a través de niveles séricos de alfa-tocoferol y metabolitos urinarios de la selegilina, y se consideró adherentes a aquellos pacientes que tuvieran positivas un porcentaje mayor al 75% de las muestras extraídas. Las muestras séricas para vitamina E estuvieron disponibles para 332 de los 341 pacientes enrolados (97.36%) con una proporción de pacientes con test positivos del

93% para el grupo de tratamiento con vitamina E y un 12 % para el grupo placebo.

El punto final combinado se definió en función del tiempo a la ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: muerte, institucionalización, pérdida en la capacidad de realizar funciones de la vida diaria o incremento en la severidad de la enfermedad.

## Comparación entre los grupos

El score del Mini Mental State Examination (MMSE) mostró una diferencia basal cercana a la significación estadística entre los grupos ( $p=0,071$ ). Una mayor cantidad de pacientes menos severamente enfermos se enrolaron en el grupo placebo que en los restantes grupos de tratamiento.

El análisis del punto final primario *no ajustado* por el score del MMSE no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron alfa-tocoferol o placebo ( $RR=0,72$ ,  $p=0,077$ ). Sin embargo, el análisis ajustado por el valor del MMSE basal, sobre la base de un modelo de Cox, mostró un riesgo relativo de 0.47 con una  $p=0,001$  a expensas de un mayor tiempo de vida libre de institucionalización en el análisis discriminado y un incremento de la sobrevida de 230 días para esta rama de tratamiento.

Para los eventos finales secundarios, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el deterioro cognitivo. El mismo se evaluó en el cambio de la media de los valores del Mini Mental State Examination y el Alzheimer's Disease Assessment Scale.

En cuanto a los eventos adversos, siempre refiriéndose sólo a la rama de tratamiento con vitamina E, los resultados fueron los siguientes:

Eventos adversos a 2 años	TEC	TEE	RR*	IRR*	IRA*	NNH*
<b>Caída</b>	0,05	0,14	2,80	180,00	9,00	11,11
IC 95%			1,60-4,88			
<b>Síncope</b>	0,04	0,07	1,75	75,00	3,00	33,33
IC 95%			0,87-3,48			

TEC= Tasa Eventos Grupo Control; TEE= Tasa Eventos Grupo Intervención; RR= Riesgo Relativo; IRR= Incremento del RR; IRA= Incremento Riesgo Absoluto; NNH= Número Necesario para Dañar

\*Cifras calculadas sobre la base de los datos publicados

No se consignan datos sobre las consecuencias de las caídas y del síncope, si bien las mismas no afectaron la continuidad de los pacientes en el protocolo.

## 5. Validez de los resultados

La enfermedad de Alzheimer es la primer causa neurodegenerativa de demencia. Su fisiopatología podría estar relacionada al estrés oxidativo y la acumulación de radicales libres llevando a la excesiva peroxidación lipídica y la degeneración neuronal en el cerebro. La vitamina E (alfa-tocoferol) es una vitamina liposoluble que interactúa con las membranas celulares, atrapando radicales libres e interrumpiendo la reacción en cadena que daña las células.

El presente ensayo clínico utilizó un método de aleatorización válido, el seguimiento fue adecuado y el análisis se realizó efectivamente sobre la base del grupo originalmente asignado. Llama la atención que el resultado final varíe al ajustarlo por una



covariable que no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, sino sólo una "tendencia" y dicha variable es a la vez una medición de la severidad de la enfermedad en estudio que condiciona la elegibilidad del sujeto para ser enroldado. El análisis de los datos sin tomar en cuenta este último criterio de severidad no mostró ventajas respecto del placebo para ninguna de las cuatro ramas de tratamiento. Si asumiéramos que los pacientes en el grupo placebo tenían Mini Mental State Examination más elevados que los pacientes en el grupo experimental, es decir eran más sanos o menos dementes, aquel resultado podría estar verdaderamente subestimando el beneficio del tratamiento y dicho ajuste sería apropiado.

## 6. Aplicación clínica

En el caso particular de nuestro paciente, primero se buscó evidencia que sustentara la no-indicación de donepezil como posible tratamiento. En una revisión sistemática de los 4 ensayos clínicos realizados hasta la fecha, hallada en la base de datos Cochrane bajo los términos de búsqueda "Alzheimer disease AND donepezil", 3 de los mismos tuvieron como criterios de exclusión la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva o asma y del restante no se contaba con dichos datos. Aparentemente, el aumento en la disponibilidad de acetilcolina en el espacio sináptico, asociada a la inhibición de la acetilcolinesterasa, aumentaría la broncoreactividad de la vía aérea en los pacientes con este tipo de patología, contraindicando su administración.

Asumiendo la validez de los resultados y sobre la base de los gráficos publicados, se podría calcular en forma estimativa el NNT para el análisis ajustado de la rama de tratamiento con Vitamina E. El mismo muestra que a dos años el 47% de los pacientes alcanzaron algún punto final primario en la rama de tratamiento para vitamina E, mientras que el 79% lo hicieron para el grupo placebo. Esto nos indica que los pacientes bajo tratamiento tenían 32% menos de deterioro funcional a dos años, por lo que habría que tratar 3 pacientes durante dos años para evitar un deterioro funcional.

Nuestro paciente presentaba una severidad de enfermedad leve, tanto sea definida por el Mini Mental State Examination como por el Clinical Dementia Rating Scale y una edad menor al promedio de la población del estudio. El motivo particular de la consulta era la preocupación por el deterioro cognitivo, que en el análisis de los puntos finales secundarios, no mostró diferencias para ninguno de los grupos de tratamiento.

Sobre la base de la perspectiva médica, considero que existe evidencia no del todo contundente que sustente la indicación de tratamiento con vitamina E en el caso particular de este paciente, ya que se trata de un solo estudio controlado con algunas objeciones metodológicas y con una población de pacientes estudiada diferente al nuestro. De todas maneras, habría que incorporar las expectativas del paciente y sus familiares para poder llegar a una decisión final lo más racional posible y estar atentos a la aparición de nuevos ensayos que aporten mayor evidencia acerca de la eficacia/efectividad de tratamientos de la enfermedad de Alzheimer.

**Dr. Víctor Francisco Herrera** [ Clínica Médica y Geriatria ]

### Bibliografía Recomendada

1- A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. NEJM 1997 336 1216-22

