

# Efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, poder antioxidante total e isoprostanos séricos

Marcia Gabriela Ibáñez-Hernández,<sup>a\*</sup> Miguel Ángel Macías-Islas,<sup>a</sup> Ana Bertha Zavalza-Gómez,<sup>b</sup> Fermín Paul Pacheco-Moisés<sup>c</sup> y Genaro Gabriel Ortiz<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Clínica de Demencias, Hospital de Especialidades y <sup>b</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>c</sup>Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

<sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 21 de mayo de 2008

Aceptado: 06 de junio de 2008

## RESUMEN

**Introducción:** Existen estudios controvertidos sobre la prevención de la enfermedad de Alzheimer y el uso de antiinflamatorios no esteroideos. El objetivo fue evaluar el efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, poder antioxidante total (PAT) e isoprostanos (8-iso-PGF<sub>2</sub>á) séricos.

**Material y métodos:** Entre abril de 2004 y febrero de 2006, a 18 mujeres mayores de 55 años de edad se les realizó escrutinio con la Prueba Mínima del Estado Mental de Folstein (MMSE); Prueba Corta para la Evaluación de la Memoria y la Atención, Syndrome Kurtz Test (SKT) y Escala de Depresión Geriátrica de Yasevage. Fueron asignadas aleatoriamente para recibir 400 mg/día de ibuprofeno (n=9) o 500 mg/día de ácido acetilsalicílico (n=9) durante un año. En la visita basal, seis meses y al año se determinó PAT y 8-iso-PGF<sub>2</sub>á séricos.

**Resultados:** A un año de intervención, en cinco mujeres (55.6%) el MMSE aumentó cuatro puntos con ácido acetilsalicílico comparado con tres (33.3%) de ibuprofeno (p=0.028). El PAT aumentó (p=0.01) y disminuyeron los 8-iso-PGF<sub>2</sub>á (p=0.01) en ambos grupos en comparación con los valores basales.

**Conclusiones:** Ambos medicamentos mejoraron el estado cognitivo y el perfil oxidativo en la población estudiada.

## Palabras clave:

Ácido acetilsalicílico, deterioro cognitivo, ibuprofeno, isoprostanos, poder antioxidante total

## SUMMARY

**Background:** There is controversy about the prevention of Alzheimer's disease with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Our objective was to evaluate the effect of ibuprofen and acetylsalicylic acid on cognitive impairment, serum total antioxidant power (TAP) and isoprostane (8-iso-PGF<sub>2</sub>á).

**Methods:** We applied from April 2004 to February 2006 a Folstein mini-mental state (MMSE), Syndrome Kurtz Test (SKT) and a geriatric depression scale (Yasevage) to eighteen eligible women. They were 55 years and older. All women (n=18) with normal cognitive state were randomized to ibuprofen 400 mg per day (n=9) and acetylsalicylic acid 500 mg per day (n=9) for one year. Serum TAP and 8-iso-PGF<sub>2</sub>á were performed at baseline, after six months and one year of treatment.

**Results:** After one year of treatment with acetylsalicylic acid five women (55.6%) raised their score 4 points in MMSE compared with 3 points increased (33.3%) showed by the ibuprofen group. TAP increased (p=0.01) and 8-iso-PGF<sub>2</sub>á reduced (p=0.01) in both groups compared with baseline.

**Conclusions:** Both drugs improved the cognitive state and oxidative status of our population.

## Key words:

Acetylsalicylic acid, cognitive impairment, ibuprofen, isoprostane, serum total antioxidant power

## Introducción

El envejecimiento exitoso es un estado cognitivo similar al de sujetos de mediana edad, aunque con algunas reducciones subclínicas en la memoria secundaria, la rapidez en las habilidades perceptivo-motoras, el cálculo numé-

rico y la capacidad visoespacial. Estos cambios solamente se evidencian en pruebas neuropsicológicas, particularmente en personas mayores de 50 años.<sup>1</sup> Aproximadamente 40 % de las personas mayores de 65 años tiene problemas de memoria (en Estados Unidos cerca de 1% progresará a demencia cada año).<sup>2</sup>

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Marcia Gabriela Ibáñez-Hernández. Joaquín Fernández de Lizardi 2983, Col. Jardines la Paz, 44860 Guadalajara, Jalisco, México. Correo electrónico: marciagabrielaibanez@yahoo.com.mx

Trabajo realizado en la Clínica de Demencias del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, con apoyo financiero por parte del Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) IMSS-2004/054.

El deterioro cognitivo es un estado entre la cognición normal y la demencia, caracterizado por importantes deficiencias en la memoria y el aprendizaje no atribuibles a la edad, nivel educativo o enfermedad médica.<sup>2-4</sup> Los estudios sugieren que cada año 10 a 15% de estos individuos tiende a progresar a enfermedad de Alzheimer (EA) clínicamente probable.<sup>5</sup> El declive de la capacidad cognitiva asociado a la edad muestra mayor riesgo de desarrollar discapacidades funcionales, principales factores de riesgo para la pérdida de independencia y dificultad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria. La alteración cognitiva del anciano tiene una repercusión significativa en sus actividades domésticas, ocupacionales y sociales.<sup>1</sup> La demostración del deterioro cognitivo a través de diferentes pruebas psicométricas, complementa la exploración del estado mental y funcional del paciente. Las pruebas más frecuentemente usadas para estatificar la demencia son la *Clinical Dementia Rating* (CDR) y *Global Deterioration Scale* (GDS), que permiten discernir entre normalidad y demencia leve (CDR 0.5 y GDS 2, respectivamente). Estas escalas valoran el deterioro cognitivo mediante una exploración neuropsicológica sistematizada; contienen preguntas para evaluar praxis, lenguaje y concentración. Se les considera instrumentos específicos y sensibles para valorar los diversos componentes de los procesos involucrados en la adquisición, almacenamiento y evocación de la información.<sup>6,7</sup> Otras pruebas útiles en la predicción de la evolución de los pacientes son la Prueba Mínima del Estado Mental de Folstein (MMSE), escala que permite detectar el deterioro cognitivo, evaluar su gravedad y establecer un seguimiento de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo;<sup>8</sup> Prueba Corta para la Evaluación de la Memoria y la Atención Síndrome Kurtz Test (SKT), que documenta la evolución de una enfermedad que causa un deterioro en la función cerebral y disminución del rendimiento cognitivo, y permite medir el deterioro en la atención y la memoria;<sup>9</sup> y la Escala de Yasevage, que evalúa la presencia de depresión en personas ancianas.<sup>10</sup>

El estrés oxidativo está involucrado en la etapa temprana de la cascada patológica. Las neuronas se enfrentan a una carga de estrés oxidativo y metabólico que podría ser la característica universal del proceso de envejecimiento. El cerebro es especialmente vulnerable al daño por radicales libres debido a su alto contenido de ácidos grasos insaturados, alto índice de consumo de oxígeno y escasas enzimas antioxidantes. Los individuos con deterioro cognitivo y EA leve muestran:<sup>11</sup>

1. Niveles altos de peroxidación lipídica; oxidación de ácidos nucleicos en tejido cerebral *post mortem*, líquido cefalorraquídeo, plasma, orina y leucocitos periféricos.
2. Bajos niveles de antioxidantes plasmáticos y, por lo tanto, baja capacidad antioxidante plasmática total.

La generación de oxidantes produce daño a proteínas, lípidos y nucleótidos, lo que contribuye significativamente a la disfunción neuronal y degeneración asociada a la edad y enfermedades neurodegenerativas.<sup>12,13</sup> Los 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  son moléculas isoméricas de la ciclooxygenasa derivados de la prostaglandina F<sub>2</sub> alfa, son producidos exclusivamente

por peroxidación catalizada del ácido araquidónico por los radicales libres. También son químicamente estables, lo que los hace atractivos como biomarcadores cuantitativos de la peroxidación lipídica.<sup>14</sup> Se ha informado que los 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  poseen diversas actividades biológicas, incluyendo estimulación de la vasoconstricción e inducción de la mitogénesis en las células del músculo liso.<sup>15</sup>

Se sabe que la respuesta inflamatoria es componente principal de la EA y se ha propuesto que el tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede reducir el riesgo de adquirir la enfermedad, retardar su inicio, reducir la severidad sintomática y enlentecer el declive cognitivo.<sup>16-24</sup> Los mecanismos de acción atribuibles a los AINEs son: a) proteger las neuronas reduciendo la respuesta celular al glutamato;<sup>16,25</sup> b) disminuir la cantidad de proteína  $\beta$ -amiloide circulante derivada de plaquetas; c) proteger contra el daño endotelial a través de la inhibición de la ciclooxygenasa; d) preservar la función cognitiva reduciendo el riesgo de infartos y ataques cerebrales isquémicos transitorios; e) sustentar el flujo cerebral.<sup>17,18,22,24,26-28</sup> No hay estudios que demuestren el efecto del tratamiento antiinflamatorio en población cognitivamente normal como parte de una prevención primaria para el desarrollo de la enfermedad demencial. Por ello hemos realizado este ensayo clínico con asignación al azar, ciego simple, para determinar el efecto del ibuprofeno y ácido acetilsalicílico sobre el deterioro cognitivo, PAT e 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  a un año de tratamiento.

## Material y métodos

### *Diseño general del estudio*

Entre abril de 2004 y febrero de 2006 se realizó una campaña de detección oportuna de EA a todas las personas que acudieron a la consulta externa de la Clínica de Demencias del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México. En dicha campaña se aplicó el MMSE a 350 personas de diferentes edades con alteración subjetiva de la memoria. Se invitó a participar en el presente estudio a 134 sujetos mayores de 55 años sin deterioro cognitivo pero con riesgo de desarrollarlo. De los 134 sujetos, solo 18 mujeres cumplieron con todos los criterios de inclusión siguientes: edad entre 55 y 65 años, puntuación en el MMSE entre 25 y 30 puntos, SKT de 0-4 puntos, Escala de Depresión Geriátrica (Yasevage) de 0-5 puntos, escolaridad mínima de seis años, de uno u otro sexo, no estar ingiriendo ibuprofeno ni ácido acetilsalicílico al tiempo de iniciar el ensayo clínico, sin demencia (de cualquier tipo) y que accedieran a otorgar por escrito consentimiento previa información de los propósitos del estudio. No se incluyeron sujetos que tuvieran enfermedad ácido péptica activa, discrasias sanguíneas, tratamiento con tetraciclinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,  $\beta$ -bloqueadores y estatinas; aquellos que dos meses antes al inicio del estudio hubieran ingerido AINEs por más de dos semanas, individuos con condiciones comórbidas que respondan a AINEs, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, enfermedades

**Cuadro I.** Distribución de los sujetos reclutados (n=134) para el estudio clínico

Total de candidatos(n)	Participantes en el estudio clínico (%)	Excluidos por padecer HTA (%)	Excluidos por uso crónico de AINEs (%)	Excluidos por Enf. ácido péptica (%)	Excluidos por presentar otras patologías (%)
134	14	41	24	16	5

endocrino-metabólicas que pudiesen cursar con demencia durante su evolución, procesos infecciosos capaces de provocar demencia, pacientes con accidente vascular cerebral, portadores de enfermedad cardiovascular y condiciones que pudieran interferir con la evaluación de las pruebas psicométricas. Tampoco se incluyeron pacientes a quienes el uso prolongado de AINEs les condicionara un riesgo para la salud (alergias, sangrado previo de tubo digestivo, etcétera). Durante el proceso de selección se excluyó a 86% de los sujetos por tener hipertensión arterial sistémica, condiciones comórbidas que respondían al tratamiento con AINEs, enfermedad ácido péptica y otras patologías (Figura 1, Cuadro I).

El nivel neuropsicológico se evaluó mediante MMSE, SKT y la Escala de Depresión Geriátrica de Yasevage de 15 ítems.

Posterior a firmar un consentimiento bajo información, las candidatas fueron asignadas de manera aleatoria a un grupo de tratamiento: 400 mg/día de ibuprofeno (n=9) o 500 mg/día de ácido acetilsalicílico (n=9). Las evaluaciones psicométricas, determinación de PAT e 8-iso-PGF2á, química sanguínea, biometría hemática, perfil de lípidos y pruebas funcionales hepáticas, se realizaron en la etapa basal, a los seis meses y al año. Cada mes se efectuó una visita de control para indagar y registrar reacciones adversas al tratamiento, apego al mismo y un examen físico completo. El cumplimiento del tratamiento se llevó a cabo mediante el recuento de tabletas o cápsulas de gel sobrantes devueltas, y el registro en un calendario de la toma del medicamento de estudio diariamente. A cada paciente se le proporcionó el medicamento en cantidades controladas.

Los 8-iso-PGF2á presentes en suero se purificaron mediante extracción en fase sólida usando columnas de Silica Sep Pak (Waters; WAT043400) y columnas C18 Sep Pak (Waters; WAT043395). Su determinación se realizó mediante

inmunoensayo enzimático competitivo (kit EA 84 de Oxford Biomedical Research, Oxford, MI), en donde el 15-isoprostano F2t presente en la muestra compete con el 15-isoprostano F2t conjugado a la peroxidasa de rábano para unirse a un anticuerpo policlonal específico para 15-isoprostano F2t cubierto sobre una microplaca. La actividad de la peroxidasa de rábano desarrolla un color cuando el sustrato se adhiere; la intensidad del color es proporcional a la cantidad de 15-isoprostano F2t unido e inversamente proporcional a la cantidad de 15-isoprostano F2t presente en la muestra experimental.<sup>29</sup>

Para la determinación del PAT se utilizó un kit comercial TA O1 de Oxford Biomedical Research (Oxford, MI). Los antioxidantes presentes en el suero oxidan al Cu<sup>++</sup> en Cu<sup>+</sup> generando un complejo estable con la batocuproína, que tiene un máximo de absorbancia a 490 nm. Los valores de absorbancia obtenidos de las muestras se comparan con una curva estandarizada usando ácido úrico como reductor típico.<sup>30</sup>

El ensayo clínico fue revisado y aprobado por los Comité de Ética y de Investigación Clínica del Hospital donde se desarrolló.

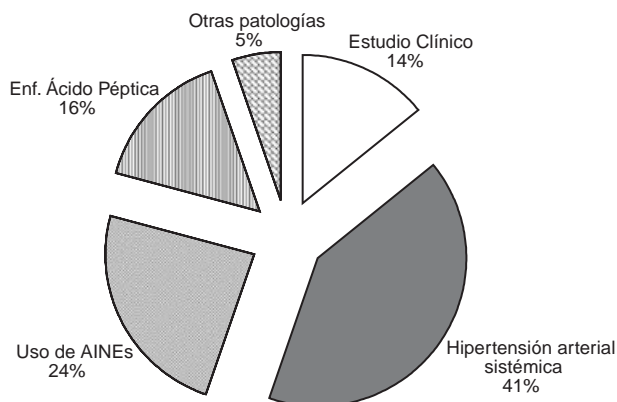
### Análisis estadístico

El examen estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 10.0. Los valores se presentan en promedios y desviación estándar o en medianas y rangos. La comparación entre los dos grupos se analizó mediante U de Mann-Whitney, y la evolución en cada uno de los tratamientos entre el nivel basal y los valores finales y a seis meses mediante la prueba de pares igualados de Wilcoxon. Las variables cualitativas y dicotómicas se analizaron mediante  $\chi^2$ . Se consideró un nivel de significación a una  $p < 0.05$ .

## Resultados

Todas las participantes incluidas finalizaron el estudio. En el estado basal no se observaron diferencias entre los grupos en relación a la edad, índice de masa corporal, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, perfil de lípidos, pruebas neuropsicológicas, 8-iso-PGF2á y PAT (Cuadro II). En el grupo con ácido acetilsalicílico el MMSE aumentó cuatro puntos en cinco mujeres (55.6%) al comparar el resultado de la prueba basal con la anual (Figura 2). En el grupo con ibuprofeno no se observaron cambios significativos (Figura 3).

El cambio en el PAT fue significativo en ambos grupos de intervención y en todos los tiempos dentro de los grupos ( $p=0.01$ , Figura 4); se observó reducción en la cuantificación

**Figura 1.** Distribución de los participantes del estudio (n=134).

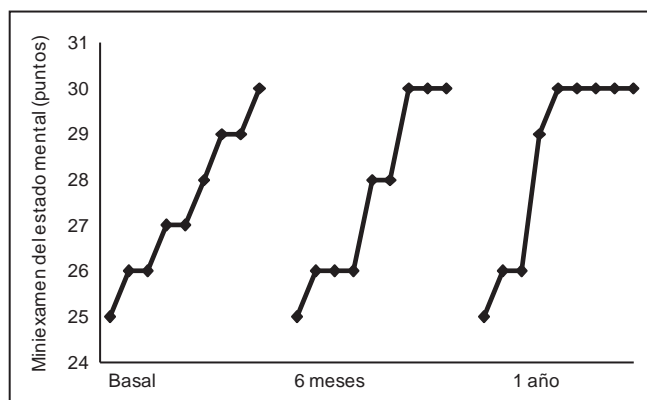
**Cuadro II.** Características clínicas, neuropsicológicas y bioquímicas basales de los grupos de estudio

Variables	ASA (n=9)		Ibuprofeno (n=9)		p
Edad (años)	60 ± 5	(60, 55-67)	58 ± 3	(56, 55-65)	0.30
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 5	(30, 27-32)	29 ± 4	(30, 26-31)	0.49
Presión arterial media (mmHg)	96 ± 17	(97, 67-128)	88 ± 14	(90, 67-105)	0.29
MMSE (puntos)	27 ± 2	(27, 25-30)	29 ± 2	(29, 25-30)	0.15
SKT (puntos)	2 ± 3	(2, 0-10)	0.7 ± 0.87	(0, 0-2)	0.11
Escala de depresión (Yasevage)	4 ± 3	(3, 0-9)	2 ± 2	(3, 0-5)	0.37
Glucosa (mg/dl)	88 ± 7	(82, 80-93)	90 ± 10	(78, 76-95)	0.39
HDL-c (mg/dl)	45 ± 15	(33, 28-42)	40 ± 12	(30, 35-40)	0.46
LDL-c (mg/dl)	129 ± 34	(134, 125-180)	120 ± 20	(128, 98-150)	0.99
Triglicéridos (mg/dl)	152 ± 67	(147, 120-175)	162 ± 57	(110-156)	0.75
Colesterol total (mg/dl)	202 ± 36	(150, 145-176)	197 ± 44	(176, 167-199)	0.64
TGO (U/l)	29 ± 7	(27, 19-44)	31 ± 12	(29, 22-40)	0.34
TGP (U/l)	28 ± 16	(24, 19-34)	31 ± 11	(26, 23-32)	0.85
Creatinina (mg/dl)	0.88 ± 0.27	(0.8, 0.5-0.9)	0.86 ± 0.25	(0.7, 0.4-0.9)	0.47
Isoprostanos (ng/dl)	0.91 ± 0.06	(0.91, 0.78-0.99)	0.93 ± 0.04	(0.91, 0.90-0.99)	0.69
Poder antioxidante total (μmol)	589 ± 151	(633, 305-764)	639 ± 202	(713, 131-793)	0.31

IMC=índice de masa corporal, MMSE=Minixamen del Estado Mental de Folstein, SKT=prueba corta para evaluar la memoria y la atención, HDL-c=colesterol de lipoproteínas de alta densidad, LDL-c=colesterol unido a proteínas de baja densidad, TGO=transaminasa glutámico oxalacética, TGP=transaminasa glutámico pirúvica. Promedio±DE (mediana, rango).

de 8-iso-PGF<sub>2</sub>α con ácido acetilsalicílico al comparar el año *versus* seis meses ( $p=0.04$ ); así mismo, en el grupo con ibuprofeno se modificó en todos los tiempos: basal, a los seis meses y un año ( $p=0.01$ ,  $p=0.01$  y  $p=0.05$ , respectivamente), como se observa en la figura 5. No hubo al respecto diferencia entre los grupos.

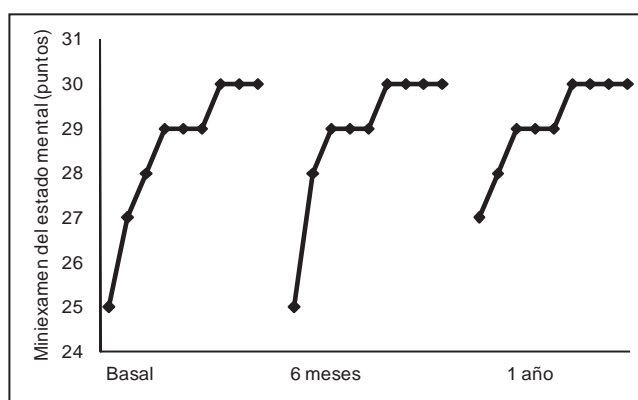
El cumplimiento del tratamiento a lo largo del estudio fue mayor de 95% en ambos grupos. En relación a la presencia de eventos adversos no observamos diferencia estadística entre los grupos. Con la administración de ácido acetilsalicílico fue más frecuente el dolor epigástrico y la cefalea (89%) y con el ibuprofeno, la sensación de plenitud gástrica (78%). Ningún paciente abandonó el estudio por eventos adversos al tratamiento. No se observaron cambios en las pruebas de función hepática o en las cifras de creatinina sérica respecto a la basal con ninguno de los fármacos utilizados durante el estudio (Cuadro II).



**Figura 2.** Aumento en la puntuación del MMSE en cada participante con la administración de 500 mg/día de ácido acetilsalicílico. Graficado de manera individual ( $p=0.028$ ).

## Discusión

Veld y colaboradores estudiaron la asociación entre el uso de AINEs, la EA y la demencia vascular en 6989 sujetos mayores de 55 años. El riesgo de adquirir EA se estimó en relación al uso acumulado de los AINEs. El diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y salicilatos se encuentran entre los AINEs que utilizaron para este estudio. Encontraron que el riesgo relativo para EA fue de 0.95 (IC 95%=0.70-1.29) para los sujetos con un mes o menos de uso acumulado; de 0.83 (IC 95%=0.62-1.11) para los que tenían más de un mes pero menos de 24 meses; y de 0.20 (IC 95%=0.05-0.83) para los que usaron AINEs por 24 meses o más. Concluyeron que sus resultados sugerían que el uso de AINEs tiene un efecto benéfico sobre el riesgo de padecer EA y recomendaron la realización de ensayos clínicos en el área de prevención primaria para confirmar este hallazgo y demostrar si los beneficios de tal



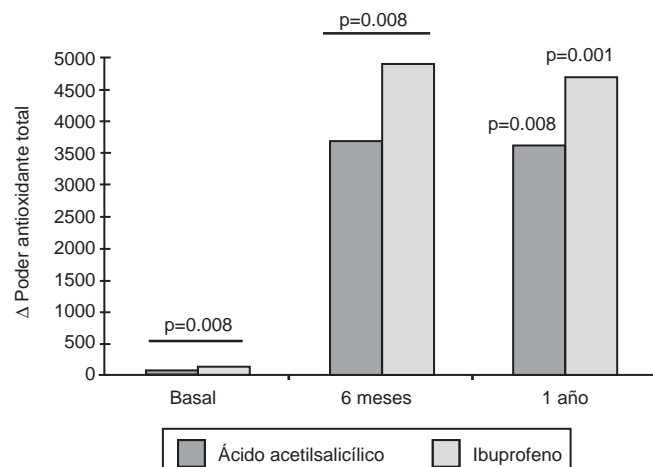
**Figura 3.** Aumento en la puntuación del MMSE en cada participante con la administración de 400 mg/día de ibuprofeno. Graficado de manera individual ( $p=0.028$ ).

terapia sobrepasan los riesgos potenciales.<sup>16</sup> Kang y colaboradores investigaron el uso regular de AINEs y la función cognitiva en 16 128 mujeres entre los 70 y 81 años de edad; se incluyeron AINEs tales como acetaminofeno, aspirina e ibuprofeno. En ese estudio, el riesgo relativo global fue de 0.93 (IC 95%=0.68-1.26) para las usuarias de aspirina a largo plazo (más de cinco años) y de 0.77 (IC 95%=0.57-1.05) para las usuarias a largo plazo del ibuprofeno.<sup>18</sup>

En los pacientes con EA se presenta una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por activación de la microglia, astrocitos reactivos, factores de complemento e incremento en la expresión de citocinas inflamatorias asociado a depósitos de proteína beta amiloide, evidencia que muestra que esta inflamación contribuye a la patogénesis de la EA.<sup>31</sup> Los estudios epidemiológicos proveen información general de que los agentes antiinflamatorios podría retrasar el inicio y enlentecer la progresión de la EA. Con base en ello, realizamos el presente estudio en donde se seleccionó a 18 mujeres mayores de 55 años cognitivamente normales y se les asignó de manera aleatoria 500 mg/día de ácido acetilsalicílico o 400 mg/día de ibuprofeno por un año, y se analizó la actividad oxidativa mediante pruebas bioquímicas de PAT y determinación de 8-iso-PGF2 $\alpha$  séricos.

El uso de 500 mg diarios de ácido acetilsalicílico por un año mostró incremento significativo en la calificación del MMSE en las usuarias. En contraste, la administración de 400 mg diarios de ibuprofeno durante el mismo lapso no produjo efecto sobre estas mediciones. En este aspecto es importante señalar que una de las debilidades del estudio es el error tipo beta debido al tamaño de la muestra.

El MMSE es una prueba que permite detectar deterioro cognitivo y evaluar su gravedad, además de ser sensible a los cambios a través del tiempo. Por ello, la *American Geriatric Society* lo recomienda como instrumento de elección para la evaluación cognitiva en población geriátrica,



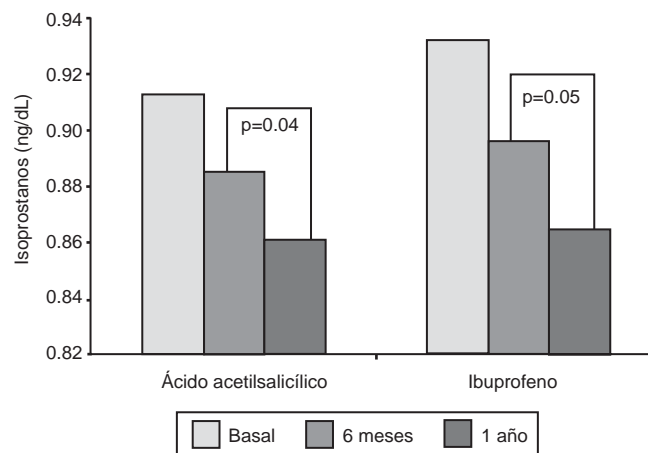
**Figura 4.** Incremento del PAT desde la visita basal al año de administración de ibuprofeno ( $639 \pm 202 \mu\text{mol}$ ) o ácido acetilsalicílico ( $589 \pm 151 \mu\text{mol}$ ). La significancia estadística se obtiene al comparar la determinación de seis meses *versus* basal, la de un año *versus* seis meses, y un año *versus* basal.

para seguimiento de la evolución natural y para documentar la respuesta de un individuo al tratamiento. Una calificación de 30 a 25 puntos es considerada normal.<sup>8</sup> Los estudios de confiabilidad *test-retest* del MMSE demuestran que satisfacen los requerimientos de estabilidad de las puntuaciones para intervalos cortos de tiempo, en condiciones clínicas estables.<sup>31</sup> El SKT evalúa las alteraciones cerebrales asociadas al envejecimiento y tiene alta sensibilidad para detectar deterioro en las capacidades mentales (como atención y memoria). Para su calificación existen ocho tablas normativas: con dos grupos de edad (55 a 65 años y 66 a 85 años) y cuatro niveles de escolaridad (nula, uno a cuatro años, cinco a nueve años y más de 10 años.). El SKT es una prueba que se encuentra validada y estandarizada para población mexicana y cuando se obtiene una calificación de cero a cuatro puntos muestra que no hay insuficiencia del rendimiento cerebral en el sujeto.<sup>9</sup>

Tanto el ácido acetilsalicílico como el ibuprofeno aumentaron significativamente el PAT y disminuyeron los 8-iso-PGF2 $\alpha$  durante el seguimiento de los pacientes. El aumento del PAT fue significativo en ambos grupos de intervención en todos los tiempos dentro de los grupos ( $p=0.01$ , Figura 4); se observó una reducción en la cuantificación de 8-iso-PGF2 $\alpha$  con ácido acetilsalicílico al comparar el año *versus* seis meses ( $p=0.04$ ); así mismo, en el grupo con ibuprofeno se modificó en la basal *versus* un año ( $p=0.01$  y  $p=0.05$ , respectivamente). Como se muestra en la Figura 5, no hubo diferencia entre grupos.

Lo anterior, junto con el resultado obtenido en las escalas neuropsicológicas, podría apoyar la hipótesis propuesta por McGeer, Halliday y Lim de que el uso de AINEs reduce o previene el deterioro cognitivo al disminuir los factores que promueven la inflamación en el sistema nervioso central.<sup>21,23,32</sup>

El potente efecto antiinflamatorio de estos fármacos hace pensar que pudiesen favorecer la prevención primaria del declive cognitivo en sujetos de menos de 65 años de edad con factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas con componente inflamatorio.



**Figura 5.** Disminución en la concentración de 8-iso-PGF2 $\alpha$  en los grupos de estudio durante un año de administración de ibuprofeno o ácido acetilsalicílico.



Sin embargo, el grupo en el que debería usarse esta prevención de acuerdo a nuestros resultados presenta características especiales. En primer lugar, debe considerarse el potencial riesgo de sangrado de tubo digestivo que estos tratamientos de prevención pudiesen provocar.<sup>33</sup> En este grupo etario, la segunda precaución que debemos tomar en cuenta es la baja reserva renal y que el uso crónico de AINEs puede provocar complicaciones serias y permanentes.<sup>34</sup>

Los AINEs están asociados a numerosos problemas gastrointestinales, que van desde síntomas dispépticos leves a severos hasta el desarrollo de úlcera gástrica o duodenal, hemorragia o perforación, y otros eventos, los cuales podrían llevar a la hospitalización o la muerte.<sup>35</sup> Huerta y colaboradores hacen referencia del riesgo de una primera admisión al hospital por un infarto del miocardio asociado a uso frecuente de AINEs; dicho riesgo es de 1.3 (IC 95%=1.1 a 1.6). Los autores concluyen que el aumento de riesgo, aunque discreto, puede resultar en un impacto considerable para la salud pública, particularmente en la población de mayor edad.<sup>36</sup>

El uso crónico de AINEs tiene efectos colaterales importantes que pudieran verse potenciados por las características fisiológicas propias del envejecimiento, y debido a que su administración tendría que iniciarse a una edad temprana y de manera crónica es posible un aumento en casos de hemorragias del tubo digestivo, hipertensión arterial, cefalea y vértigo.<sup>37</sup> Tomando en cuenta estos aspectos se protegería la mucosa gastrointestinal de los candidatos a tal intervención o preferir el uso de ibuprofeno para minimizar dichas complicaciones.

En el presente estudio, la principal limitante fue encontrar sujetos mayores de 55 años con envejecimiento "exitoso", es decir, libres de enfermedades relacionadas a la edad, enfermedades crónico-degenerativas o comórbidas que respondieran al tratamiento con AINEs, para tener un tamaño de muestra adecuado e incluir un grupo control. Otra limitante fue que solo se incluyeron en el estudio sujetos del sexo femenino, por lo que no fue posible analizar cómo se comportarían las variables de eficacia secundaria en sujetos del sexo masculino.

Nuestros hallazgos requieren confirmación posterior en investigaciones futuras y determinar el tiempo de inicio y necesario para aprovechar los efectos benéficos del ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico al tratar de prevenir o enlentecer el deterioro cognitivo.

## Referencias

1. **Ardila A.** El proceso de envejecimiento normal. En: Arango JC, Fernández S, Ardila A, editores. Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: El Manual Moderno; 2003. pp. 3-7.
2. **Small GW.** What we need to know about age related memory loss. *BMJ* 2002;324:1502-1505.
3. **Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC.** Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006;66:828-832.
4. **Greenaway MC, Lacritz LH, Binegar D.** Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cog Behav Neurol* 2006;19:79-84.
5. **Grundman M, Petersen RC, Ferris SH.** Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004;61:59-66.

6. **Fernández S.** Evaluación neuropsicológica de las demencias. En: Arango JC, Fernández S, Ardila A, editores. Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: El Manual Moderno; 2003. p. 143.
7. **Mohr E.** Diseño de ensayos clínicos en la época de los tratamientos de la demencia: dificultades y opciones. En: Gauthier S, Scheltens P, Cummings JL, editores. Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados. Barcelona, España: Ars Medica; 2006. pp. 119-120.
8. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** Minimal state: A practical guide for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
9. **Ostrosky F.** Determination of normative criteria and validation of the SKT for its use in spanish population. *J Int Psychogeriatr* 1999;2:1-11.
10. **Agudo C.** Adaptación y validación al castellano de la versión abreviada de la Geriatric Depression Scale (GDS) de Yesavage. *Aten Primaria* 2000; 26(Supl 1):328.
11. **Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X.** Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(7):631-641.
12. **Head E, Liu J, Hagen M.** Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J Neurochem* 2002;82:375-381.
13. **Dorado C, Rugeiro C, Rivas S.** Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(6):229-235.
14. **Montine TJ, Beal MF, Cudkovic ME.** Increased CSF F<sub>2</sub> – isoprostane concentration in probable AD. *Neurology* 1999;52(3):562-565.
15. **Mark RJ, Fuson KS, May PC.** Characterization of 8-epi prostaglandin F<sub>2</sub>(alpha) as a marker of amyloid [beta]-peptide-induced oxidative damage. *J Neurochem* 1999;72(3):1146-1153.
16. **Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
17. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000;57:1586-1591.
18. **Kang JH, Grodstein F.** Regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function in aging women. *Neurology* 2003;60:1591-1597.
19. **Crean AJ, Gussekloo J, Vrijzen B.** Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol* 2005;161:114-120.
20. **Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G.** Microglial activation and -amyloid deposits reduction caused by nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice. *J Neurosci* 2002;22(6):2246-2254.
21. **McGeer PL, Schuzer M, McGeer EG.** Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47(2):425-432.
22. **Reines SA, Block GA, Morris JC.** Rofecoxib No effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
23. **Halliday GM, Shepherd CE, McCann HD.** Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(6):831-836.
24. **Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE.** NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target  $\gamma$ -secretase and lower A $\beta$ 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003;112:440-449.
25. **Sugaya K, Uz T, Kumar V.** New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 2000;82:85-94.
26. **Bradbury J.** New mechanism proposed for NSAIDs reduction of Alzheimer's disease incidence. *Lancet* 2001;358:1616.
27. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000;57(11):1586-1591.
28. **Etminan M, Gill S, Samii A.** Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128-131.
29. Oxford Biomedical Research. Enzyme immunoassay for isoprostane. Product No. EA 84.
30. Oxford Biomedical Research. Colorimetric microplate assay for total antioxidant power. Product No. TA 01.
31. **Cockrell JR, Folstein MF.** Minimal state examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:689-692.
32. **Lim GP, Yang F, Chu T.** Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000;20(15):5709-5714.
33. **Sung JJY, Russell RI, Yeomans N, Chan FKL, Chen SL, Fock KM.** Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;(Suppl):G58-G68.
34. **Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP.** Physiological features of aging persons. *Arch Surg* 2003;138:1068-1076.
35. **Russell RI.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage – problems and solutions. *Postgraduate Med J* 2001;77(904):82-88.
36. **Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Rodriguez LA.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;92(11):1610-1615.
37. **Insel PA.** Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. En: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 8<sup>th</sup> edition. Republic of Singapore: Maxwell Macmillan International Editions; 1991. pp. 638-681.