



Publicación N.º 1: Enero'24

Comentario del experto:

**Dr. Pedro Armario. MD, PhD.**

Àrea Atenció Integrada Riesgo Vascular. Director Docencia Consorci Sanitari Integral.

Professor Agregat de Medicina. Universitat de Barcelona Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi.

## Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis

Jean K Ho, Frank Moriarty, Jennifer J Manly, Eric B Larson, Denis A Evans, Kumar B Rajan, Elizabeth M Hudak, Lamiaa Hassan, Enwu Liu, Nobuyuki Sato, Naoyuki Hasebe, Danielle Laurin, Pierre-Hugues Carmichael, Daniel A Nation

PMID: 34148364 PMCID: PMC9009861 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17049

### Resumen:

Un pequeño número de estudios ha sugerido además que los fármacos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que cruzan la barrera hematoencefálica (BHE), podrían tener un mayor beneficio sobre el riesgo de demencia, en comparación con sus homólogos que no pasan la BHE. Este metaanálisis ha evaluado los posibles beneficios cognitivos de los fármacos antihipertensivos que inhiben el SRAA, que cruzan la BHE, respecto a los que no pasan la BHE. Se analizaron datos longitudinales de 12 849 participantes de 14 cohortes de seis países (Australia, Canadá, Alemania, Irlanda, Japón y Estados Unidos), para un total de 12 849 personas al inicio del estudio, y se evaluaron siete dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, lenguaje, aprendizaje de la memoria verbal, recuerdo, estado mental y velocidad de procesamiento), utilizando ANCOVA (ajustado por edad, sexo y educación) y metaanálisis. Los sujetos tratados con fármacos inhibidores del SRAA que cruzan la BHE mostraron un mejor nivel en el recuerdo de la memoria, durante hasta tres años de seguimiento, en comparación con aquellos tratados con fármacos que no cruzaban la BHE. Entre los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) que pasan la BHE estarían el candesartán y el telmisartán, y entre los inhibidores de la ECA, captopril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril y trandolapril.

En el apartado de discusión de este artículo, los autores comentan que solo hay tres estudios publicados previamente que hayan examinado las asociaciones entre el potencial de los fármacos antihipertensivos que cruzan la BHE y su relación con la función cognitiva. Los resultados de estos estudios han mostrado que el uso de antihipertensivos que pasan la BHE se relacionó con un menor deterioro cognitivo y que la memoria se preservó mejor a lo largo del tiempo, en comparación con el uso de fármacos que no pasan la BHE:

- Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, Yasar S, Atkinson H, Robbins M, Psaty B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:1195–1202. doi: 10.1001/archinternmed.2009.175
- Xie W, Zhu D, Ji L, Tian M, Xu C, Shi J. Angiotensin-(1-7) improves cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res.* 2014;1573:44–53. doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.019
- Ho JK, Nation DA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:33. doi: 10.1186/s13195-017-0255-9

Por otra parte, ninguno de los muchos estudios empíricos que examinan la relación entre HTA y alteración cognitiva han considerado las propiedades farmacocinéticas de estos medicamentos, y el beneficio potencial no es una consideración que se tenga en cuenta al prescribir.

## Comentario personal:

El papel del SRAA y sus efectos han sido estudiados a nivel cardiovascular y renal.

Además de los componentes característicos del SRAA periférico –las enzimas renina, la enzima convertidora de angiotensina [ECA] y ECA2 y el angiotensinógeno y sus péptidos derivados Ang I, Ang II, Ang [1-7] –, en el cerebro existen también las formas angiotensina III (Ang III) y angiotensina IV (Ang IV), que son exclusivas de este órgano. Estaría además involucrado en las funciones clásicas de carácter cardiovascular, pero también en funciones de neuroprotección y función cognitiva, por lo que podría ser una diana terapéutica capaz de influir en la progresión de enfermedades neurovasculares y degenerativas (*Molina-Van den Bosch M, Jacobs-Cachá C, Vegara A, Serón D, Soler MJ. El rol del sistema renina angiotensina a nivel cerebral. Hipertens Riesgo Vasc 2021;38:125-132*).

Aunque podría ser especulativo que algunos fármacos antihipertensivos fueran más eficaces que otros para prevenir el deterioro cognitivo, existe alguna evidencia al respecto. Un trabajo publicado hace unos años mostró, en experimentación animal, que el candesartán tenía efectos beneficiosos en animales con hipoperfusión cerebral crónica, en la preservación de la función cognitiva y en la prevención de la pérdida de volumen cerebral. (*Ahmed HA, Ishrat T, Pillai B, Bunting KM, Patel A, Vazdarjanova A et al. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animal- A randomized double. Blind pre-clinical study. Behav Brain Res 2018;346:29-40*).

Los autores de este del metaanálisis aquí comentado, y publicado en 2021, proponen que se deberían realizar futuros estudios que evalúen la relación entre el tratamiento de la HTA y la función cognitiva, en los que se consideren las propiedades farmacocinéticas del fármaco, además de la clase de fármaco y el mecanismo de acción.

Con posterioridad a este metaanálisis, se ha publicado un interesante estudio llevado a cabo en 403 participantes con una edad media de  $74 \pm 7,3$  años, seguidos durante tres años. Se observó que, en los pacientes con alteración cognitiva leve, los ARA II se asociaban a una menor progresión hacia la demencia que otros antihipertensivos, incluso cuando se compararon los resultados con los observados en hipertensos tratados con inhibidores de la ECA (*Deng Z, Jiang J, Wang J, Pan D, Zhu Y, Li H et al. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower risk of progression from mild cognitive impairment to dementia. Hypertension 2022;79: 2159-2169*).

