

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

CURSO 2019-2020

USO DE ANTIHIPERTENSIVOS EN LA PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIAS

ALUMNA:

María Morales Ruiz

TUTORES:

Ibrahim González Marrero

Luis García Hernández-Abad

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS | 2 |
| ABSTRACT | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1.1. Hipertensión arterial (HTA) | 3 |
| 1.2. Clasificación de la HTA | 4 |
| 1.3. Tratamiento de la HTA | 4 |
| 1.3.1. Prevalencia y uso de antihipertensivos en España | 5 |
| 1.4. El cerebro como órgano diana de la HTA | 6 |
| 1.4.1. Cambios en la estructura cerebrovascular | 6 |
| 1.4.2. Alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE) | 7 |
| 1.4.3. Cambios en los mecanismos de autorregulación cerebral. | 7 |
| 1.5. Relación entre HTA, deterioro cognitivo y diferentes tipos de demencia | 8 |
| 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS | 11 |
| 3. METODOLOGÍA | 11 |
| 4. RESULTADOS | 12 |
| 5. DISCUSIÓN | 15 |
| 6. CONCLUSIONES | 16 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 17 |

ABREVIATURAS

HTA: Hipertensión arterial

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

ESC/ESH: Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y European Society of Hypertension (ESH)

ACV: Accidente cerebrovascular:

IAM: Infarto agudo de miocardio

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II

ECV: Enfermedad cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

DHD: Dosis diaria definida por habitante y día

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

EA: Enfermedad de Alzheimer

SNC: Sistema Nervioso Central

BHE: Barrera Hematoencefálica

DC: Deterioro cognitivo

DV: Demencia vascular

DCL: Deterioro cognitivo leve

ABSTRACT

High blood pressure is a public health problem that affects millions of people around the world. Controlling blood pressure numbers can be a major factor in preventing cardiovascular disease. Hypertension causes a series of alterations at a vascular level that are related to different types of dementia and even suffering from Alzheimer's disease. For this reason, antihypertensive treatment can be beneficial not only for controlling blood pressure, but also for preventing cognitive decline.

This review aims to compile studies that relate high blood pressure to cognitive impairment and the possible benefit of some antihypertensive treatments against others.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Hipertensión arterial (HTA).

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) las enfermedades cardiovasculares suponen 17 millones de muertes al año, siendo la HTA responsable de 9,4 millones de muertes (World Health Organization, 2013). La prevalencia mundial de la HTA basada en mediciones de presión arterial (PA) en consulta se estima en 1130 millones en 2015 y las cifras en Europa central y oriental superan los 150 millones, según la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Hipertensión (ESC/ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA publicado en 2018.

El control de la PA es uno de los factores de riesgo modificables más importantes de las enfermedades cardiovasculares, aspecto que queda reflejado en la multitud de investigaciones y nuevos tratamientos que surgen continuamente con el objetivo de optimizar su control y mejorar la calidad de vida de la población.

1.2. Clasificación de la HTA.

La HTA es una enfermedad que se produce por un aumento sostenido de las cifras de PA por encima de los límites establecidos. La PA es la fuerza que la sangre ejerce contra las paredes de los vasos sanguíneos. El resultado que se obtiene tras la medición de la PA son las cifras de presión arterial sistólica (PAS), fuerza que ejerce el corazón cuando se contraen los ventrículos, y presión arterial diastólica (PAD), presión que se ejerce cuando el corazón se relaja y entra la sangre.

La HTA se define como una PAS mayor o igual a 140 mmHg o una PAD mayor o igual a 90 mmHg. Se consideran valores de presión normales cifras de PAS y PAD menores de 130 y 80 mmHg respectivamente. La última edición de la ESC/ESH establece la siguiente clasificación (Tabla 1).

| CATEGORÍA | PRESIÓN SISTÓLICA (mmHg) | PRESIÓN DIASTÓLICA (mmHg) |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Óptima | <120 | <80 |
| Normal | 120-129 | 80-84 |
| Normal-alta | 130-139 | 85-89 |
| HTA grado 1 | 140-159 | 90-99 |
| HTA grado 2 | 160-179 | 100-109 |
| HTA grado 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |
| HTA sistólica aislada | ≥ 140 | <90 |

Tabla1. Clasificación de la presión arterial. (Guía ESC/ESH sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, 2018).

1.3. Tratamiento de la HTA.

Existen 5 grupos de fármacos antihipertensivos, que incluyen una gran variedad de principios activos. Difieren en sus mecanismos de acción, así como contraindicaciones y reacciones adversas. A la hora de prescribir es necesario tener en cuenta posibles comorbilidades. En la Tabla 2 se recogen los grupos de antihipertensivos y las condiciones en las que se utilizan.

| FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO | INDICACIÓN |
|--------------------------------|--|
| <i>DIURÉTICOS</i> | <ul style="list-style-type: none"> • HTA esencial • Edema de origen cardiaco, hepático, renal • Diabetes insípida • Insuficiencia cardiaca • Raza negra |
| <i>BETABLOQUEANTES</i> | <ul style="list-style-type: none"> • IAM • Angina de pecho • ICC • Fibrilación auricular • Embarazo |
| <i>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</i> | <ul style="list-style-type: none"> • HTA esencial • Angina de pecho • Fibrilación auricular • Raza negra |
| <i>IECA</i> | <ul style="list-style-type: none"> • HTA • Prevención y tratamiento de ICC • Nefropatía diabética • IAM • ECV o DM |
| <i>ARA II</i> | <ul style="list-style-type: none"> • HTA (≥ 6 años) • ICC • Nefropatía diabética • Prevención ACV • Alternativa a IECA |

Tabla 2. Indicaciones más comunes de los fármacos antihipertensivos

1.3.1. Prevalencia y uso de fármacos antihipertensivos en España.

La HTA tiene una alta prevalencia a nivel mundial, pero con el fin de estimar las cifras en España, se publica un estudio en 2016, en el que se recogieron datos de 5048 participantes, todos mayores de 18 años. Se extrajo que un 42,6% de la población sufre HTA (49,9% varones y 37,1% mujeres), de los cuales un 37,4% desconocía su situación de hipertenso. Los participantes con HTA en tratamiento, en mayor medida tomaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), seguidos de la combinación de diurético + antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y por último ARA II en monoterapia. Sin embargo, apenas un 26,6% de los individuos tratados, tenían controladas sus cifras de PA (Menéndez et al., 2016).

Se ha observado que en periodos posteriores se ha mantenido la tendencia descrita. Según datos obtenidos de la AEMPS, los agentes con actividad sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) siguen siendo los más empleados durante el periodo 2000-2012, con un incremento que ronda el 80% (Merchán et al., 2015)

El último informe publicado por la AEMPS sobre el consumo de fármacos utilizados en hipertensión abarca el periodo 2010-2018 e incluye receta oficial y mutualidades. La dosis diaria definida por habitante y día (DHD) total, para el año 2018 es 296'97. Un 61'3% de las DHD totales está representado por fármacos que actúan a nivel de SRAA. El Enalapril fue el fármaco más consumido en este año, seguido de Ramipril y Valsartán (AEMPS, 2018).

1.4. El cerebro como órgano diana de la HTA.

El cerebro es uno de los órganos diana de la hipertensión, por lo que se relaciona con el desarrollo de daño cerebral, demencias, entre ellas enfermedad de Alzheimer (EA) y otras alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Algunos estudios de neuroimagen post mortem han reflejado enfermedad cerebrovascular en un tercio de los pacientes con EA. Mediante Resonancia Magnética es posible detectar alteraciones en la sustancia blanca, microinfartos silentes, microsangrados y cierto grado de atrofia en las fases aun asintomáticas de HTA, que se han asociado a un mayor riesgo de ictus y deterioro cognitivo (López y Jiménez-Jáimez, 2011).

1.4.1. Cambios en la estructura cerebrovascular.

Las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales sufren una remodelación estructural consecuencia de la HTA. Se producen lesiones ateroscleróticas, responsables de eventos trombóticos, la luz del vaso se estrecha como consecuencia del engrosamiento de las paredes. La deposición de colágeno, fibronectina y la pérdida de elastina son mecanismos implicados en este engrosamiento y rigidez de los grandes vasos (Faconti et al., 2015).

También SRAA tiene un papel regulador en esta hipertrofia vascular, sin embargo, no se ha establecido el mecanismo preciso. Se ha postulado que la Angiotensina II pueda promover la aterosclerosis y, por otro lado, estar implicada en el metabolismo de la proteína beta amiloide (Chan et al., 2013; Faraco et al., 2016).

1.4.2. Alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE).

La hipertensión crónica tiene efectos profundos en el BHE y se asocia con la alteración de esta en modelos animales y en humanos. La pérdida de la integridad puede ser un evento temprano de distintas patologías. En ratas genéticamente hipertensas, se han descrito alteraciones de la permeabilidad y pérdida de la integridad, además de lesiones en la sustancia blanca (Iadecola et al, 2016).

1.4.3. Cambios en los mecanismos de autorregulación cerebral.

La HTA compromete la función de las células endoteliales (liberación de factores vasoactivos, como óxido nítrico), de manera que se pierde la capacidad para regular el flujo microvascular. En personas normotensas, la circulación cerebral se autorregula dentro de los límites de 50-150 mmHg, con el objetivo de mantener constante el flujo sanguíneo, lo cual ayuda a mantener la integridad de la BHE. Este proceso está regulado por el calibre de las pequeñas arterias y arteriolas, que se contraen para aumentar la PA y se dilatan cuando esta disminuye. La remodelación vascular que acompaña a la HTA crónica desplaza la curva de autorregulación hacia la derecha evitando el riesgo de hiperperfusión a presiones elevadas, si estos cambios se mantienen durante un tiempo prolongado se produciría un aumento del colágeno y elastina en la arteria, lo cual conlleva a engrosamiento y la pérdida de estos mecanismos de autorregulación cerebral (Sierra, 2020).

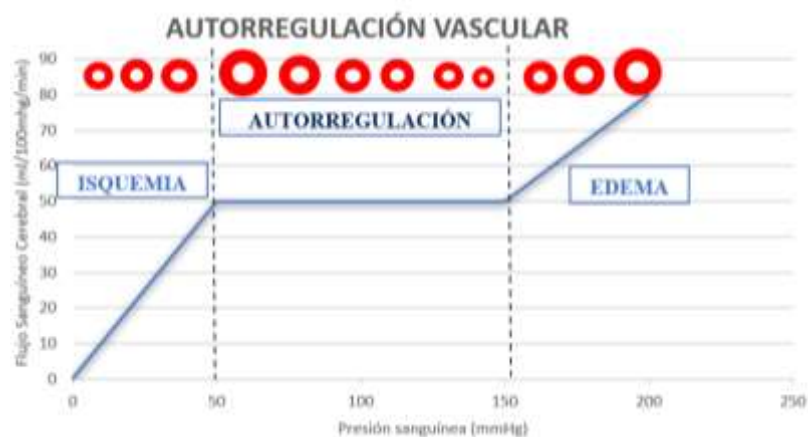


Figura 1. Mecanismo de autorregulación de la vasculatura cerebral.

1.5. Relación entre HTA, deterioro cognitivo y diferentes tipos de demencia.

Se ha descrito por numerosos autores los efectos a largo plazo de la presión arterial elevada con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (DC) en el envejecimiento, el cual se considera un paso previo para el posible desarrollo de demencia.

A continuación, se describen una serie de estudios longitudinales que describen asociaciones positivas o negativas entre la HTA, la demencia vascular (DV) y la EA. Las muestras poblacionales son dispares entre unos ensayos y otros, así como el periodo de tiempo en el que se estudió a los participantes y la medición de los parámetros, tanto las cifras tensionales como los marcadores cognitivos (Tabla 3).

En el estudio de envejecimiento Honolulu-Asia, año 2000, se estudió la asociación de la PA en la mitad de la vida con la DV y la demencia tipo Alzheimer en la vejez. Los participantes del estudio eran varones y se evaluó el riesgo entre los hipertensos tratados y no tratados. Finalizado el estudio, concluyen que cifras altas de PA en pacientes no tratados podían estar relacionados con mayor riesgo a padecer DV y EA (Launer et al., 2000).

En el año 2001 en Finlandia, Kivipelto llevó a cabo un estudio prospectivo en el que pudo establecer una relación entre HTA y EA. Pacientes con cifras de PAS \geq 160 mmHg tenían un riesgo significativo de padecer Alzheimer. La PAD no se asoció con demencia tipo EA (Kivipelto et al., 2001).

Uno de los estudios que no encontró asociación positiva entre HTA y demencia fue el publicado por Morris en 2001. A pesar de los 13 años que duró el estudio, los investigadores no pudieron establecer un nexo entre cifras de PA y el riesgo de EA. (Morris et al., 2001).

En contraposición, Kuo y colaboradores en el año 2005 concluyen que la HTA está asociada a deterioro cognitivo. Para evaluar la función cognitiva, se sometió a los pacientes, individuos mayores e independientes, a pruebas de memoria, razonamiento, etc. Por otro lado, se estudió el rendimiento físico. Los individuos normotensos obtuvieron puntuaciones más altas (Kuo et al., 2005).

Hayden en 2006 publica un estudio que analiza factores de riesgo vascular en DV y EA. Compararon entre sexos y diferentes tipos de demencia, sentenciando que la HTA aumenta el riesgo de DV (Hayden et al., 2006).

Qiu y colaboradores analizaron varios perfiles de riesgo vascular en personas mayores. Sus resultados concluían que los factores vasculares, tanto ateroscleróticos con cifras altas de PA como los asociados a hipoperfusión cerebral estaban relacionados con un mayor riesgo a desarrollar diferentes tipos de demencias, incluida EA (Qiu et al., 2010).

El estudio prospectivo de Bermejo-Pareja en 2010 encontró una asociación positiva entre la HTA, la demencia y la EA. A los participantes se les evaluó durante una media de 3 años y se pudo observar cómo los pacientes hipertensos no tratados tenían un riesgo significativamente mayor de padecer demencia y EA que aquellos individuos normotensos (Bermejo-Pareja et al., 2010).

Mediante un estudio de cohorte longitudinal, Goldstein y colaboradores, buscaban determinar la vinculación entre cifras altas de PA y el detrimento de la función cerebral en individuos con deterioro cognitivo leve (DCL). Evaluaron mediante pruebas cognitivas a los participantes y asociaron que los valores altos de PA se correspondían con un mayor deterioro cognitivo (Goldstein et al., 2013).

Lattanzi publica un estudio en el que relacionaba la variabilidad en la PA sobre el riesgo a padecer deterioro cognitivo y EA. Sus datos muestran como la fluctuación en la PAS contribuía al deterioro cognitivo en pacientes con EA (Lattanzi et al., 2014).

Alpérovitch y colaboradores en 2014 publicaron un estudio de cohortes en el que evaluaron durante 8 años a la muestra poblacional. Concluyeron que la HTA media no se asocia a un mayor riesgo de demencia. No obstante, oscilaciones en los niveles de PA sí se asociaron positivamente (Alpérovitch et al., 2014).

Murray y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo en el que analizaron a más de un millar de individuos afroamericanos, población susceptible a cifras tensionales altas. En comparación con los participantes hipertensos no tratados, los tratados tenían un riesgo significativamente menor de demencia (Murray et al., 2018).

El estudio coreano liderado por Yoo trabajó con un elevado número de individuos sin antecedentes de demencia. Se encontró una asociación positiva entre cifras fluctuantes de PA y DV y EA (Yoo et al., 2020).

| <i>ESTUDIO</i> | N | EDAD BASAL | SEGUIMIENTO | DETERIORO COGNITIVO | DEMENCIA VASCULAR | ENFERMEDAD DE ALZHEIMER |
|------------------------------------|----------|-------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <i>Launer et al., 2000</i> | 3703 | 50 | 25 | | + | + |
| <i>Kivipelto et al., 2001</i> | 1449 | 53 | 21 | | | + |
| <i>Morris et al., 2001</i> | 634 | >65 | 13 | | | - |
| <i>Kuo et al., 2005</i> | 2802 | ≥65 | 2 | + | | |
| <i>Hayden et al., 2006</i> | 3264 | ≥65 | - | | + | |
| <i>Qiu et al., 2010</i> | 1270 | 81 | 4'7 | | + | + |
| <i>Bermejo-Pareja et al., 2010</i> | 3824 | ≥65 | 3'2 | | | + |
| <i>Goldstein et al., 2013</i> | 1385 | >60 | 2 | + | | |
| <i>Lattanzi et al., 2014</i> | 371 | >65 | 5 | | | + |
| <i>Alpérovitch et al., 2014</i> | 6506 | >65 | 8 | | - | - |
| <i>Murray et al., 2018</i> | 1236 | ≥ 65 | 2-3 | | + | |
| <i>Yoo et al., 2020</i> | 7844814 | ≥40 | 6'2 | | + | + |

Tabla 3. Estudios longitudinales que relacionan HTA con DC, DV y EA. Se indica investigador principal, año de publicación del estudio; número de participantes; edad mínima de la población; años de evaluación del estudio. +: Indica asociación positiva entre HTA y DC, DV o EA; -: Indica asociación negativa entre HTA y DC, DV o EA; en blanco: no se hace referencia en el estudio.

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.

La HTA es un problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo. Es por ello por lo que surgen continuamente estudios que relacionen la HTA, ya no solo con otras comorbilidades sino con ciertos tipos de demencias. A pesar de que existen conclusiones contradictorias entre unos autores y otros, parece haber una asociación positiva entre la HTA y el riesgo de desarrollo de demencias. Es por ello, por lo que se plantea la posibilidad de que el tratamiento antihipertensivo pueda prevenir o retrasar los síntomas asociados a la demencia. Basándonos en lo expuesto, los objetivos son:

- 1) Recopilación de estudios epidemiológicos en humanos que relacionen el tratamiento antihipertensivo y la incidencia de DC.
- 2) Identificar posibles efectos protectores de algunos fármacos, así como nuevas perspectivas de tratamientos.

3. METODOLOGÍA.

Hemos realizado una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en la base de datos Pubmed. Se emplearon las palabras clave: *hypertension, dementia risk, antihypertensive drugs, Alzheimer disease, vascular dementia, cognitive impairment*. Se incluyeron los artículos que hacían referencia a estudios longitudinales que relacionaran los tratamientos antihipertensivos con DC, DV y EA.

4. RESULTADOS.

4.1. Asociación entre antihipertensivos y función cognitiva.

Se han descrito posibles mecanismos que asocien la HTA con la DV y EA. Estudios post mortem han identificado una mayor concentración de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en individuos hipertensos, así como cierto grado de atrofia cerebral (Petrovich et al., 2000). En otros, se han comparado estos parámetros en cerebros de pacientes hipertensos tratados y no tratados, concluyendo que no solo existe neuropatología asociada entre HTA y EA, sino que el tratamiento antihipertensivo confiere protección frente a este deterioro (Coll de Tuero, 2018).

En el apartado 2 establecimos como uno de los objetivos de esta revisión analizar si existen o no beneficios entre unos antihipertensivos frente a otros. Para ello, hemos hecho una recopilación de estudios que compararan diferentes clases de fármacos y su posible efecto protector (Tabla 4), poniendo el foco en los que tienen acción sobre SRAA ya que son los que más se consumen en España (apartado 1.3.1).

El estudio de Fogari en 2004 estudió a 144 individuos de edades comprendidas entre los 61 y los 80 años. Los individuos fueron evaluados mediante pruebas verbales, de memoria, etc., y Valsartán y Enalapril fueron los fármacos que se compararon. Tras 16 semanas de estudio, se observó mejora de la función cognitiva tras la administración de Valsartán. Los participantes que se trataron con Enalapril no mostraron cambios significativos (Fogari et al., 2004).

Li y colaboradores publican en 2009 los resultados de un estudio de cohorte prospectivo en el que 819.491 participantes mayores, mayoritariamente varones, recibieron tratamiento con ARAII, IECA y otros. Finalizado el estudio, concluyen que el uso de ARAII se asocia a una reducción significativa tanto en la incidencia como en la progresión de la EA (Li et al., 2009).

El estudio italiano encabezado por Solfrizzi evaluó a 1445 individuos durante 3'5 años. El objetivo era dilucidar si existe un efecto protector de IECAs sobre el DCL. Exponen los investigadores que la clase IECA no se asocia con un menor riesgo de DCL. Sin embargo, el Enalapril en monoterapia o en combinación con lisinopril sí se asoció con una disminución del riesgo de hasta el 83% y 73% respectivamente (Solfrizzi et al., 2013).

Yasar y colaboradores en 2013 publican un estudio en el que tras comparar 5 grupos de antihipertensivos e individuos con cognición normal o con DCL, concluyen que el uso de ARAII e IECA se relacionan con un menor riesgo de demencia tipo EA. Se incluyeron en el estudio 1928 individuos a los que se les hizo un seguimiento durante 6'1 años (Yasar et al., 2013).

Con el objetivo de determinar la asociación entre diferentes grupos de antihipertensivos y el riesgo de DC, Gelber encabeza un estudio que evaluó a 2197 participantes de edad avanzada. Tras casi 20 años de estudio, no observaron ningún beneficio en aquellos que fueron tratados con IECA y ARAII (Gelber et al., 2013).

En 2017, Middelaar muestra los resultados de su estudio, en el que habían fijado como objetivo asociar el uso de antihipertensivos con el riesgo de demencia en personas mayores. Tras casi 7 años de seguimiento, observaron como el uso de ARAII confiere un efecto protector sobre la función cognitiva (Middelaar et al., 2017).

La investigación liderada por Edwards pretende encontrar una vinculación entre la HTA, el volumen cerebral y la función cognitiva. Observaron volúmenes de hipocampo y fracción de parénquima cerebral mayores en los participantes que se trataron con ARAII. En las pruebas de función cognitiva, también se obtuvieron mejores resultados. (Edwards et al., 2017).

| ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II | |
|--|---|
| ESTUDIO | CONCLUSIÓN |
| Fogari et al., 2004 | Mejora la función cognitiva con Valsartán y tras 16 semanas de seguimiento |
| Li et al., 2009 | Reducen la incidencia y la progresión de EA |
| Yasar et al., 2013 | Disminuye el riesgo de EA tras 6 años de estudio |
| Gelber et al., 2013 | No se observa efecto protector sobre el deterioro cognitivo y demencia |
| Middelaar et al., 2017 | El uso de ARA II disminuye el riesgo de padecer demencia |
| Edwards et al., 2017 | Previenen deterioro cognitivo y protegen la estructura cerebral |
| INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA | |
| ESTUDIO | CONCLUSIÓN |
| Fogari et al., 2004 | No se observa mejoría con Enalapril y tras 16 semanas de seguimiento |
| Solfrizzi et al., 2013 | Solo o en combinación con lisinopril, disminuyen el riesgo de demencia vascular |
| Yasar et al., 2013 | Disminuye el riesgo de EA tras 6 años de estudio |
| Gelber et al., 2013 | No se observa efecto protector sobre el deterioro cognitivo y demencia |
| Edwards et al., 2017 | No se observó efecto protector |

Tabla 4. Recopilación de estudios longitudinales y su asociación entre el uso de un grupo antihipertensivo y las funciones cognitivas.

4.2. Nuevo enfoque en el tratamiento de la HTA y su posible efecto protector.

Existe la hipótesis de que el efecto hipolipemiante pueda, junto con el tratamiento antihipertensivo, reducir el riesgo asociado a disfunción cognitiva. La hipertensión y la hiperlipemia se relacionan con hipoperfusión, isquemia, hipoxia y alteración de las barreras cerebrales (Kuang, 2020).

Un estudio recientemente publicado sugiere que el uso combinado de antihipertensivos y estatinas puede reducir el riesgo de demencia (Barthold et al., 2020). En él, se estudió durante 7 años a un número significativo de pacientes que tomaban diferentes combinaciones de antihipertensivos con estatinas. Observaron que las asociaciones de antihipertensivos que tienen acción sobre SRAA y estatinas redujeron el riesgo de demencia en comparación con los que no tienen acción sobre este sistema. En cuanto a las estatinas, no se encontró explicación a los efectos aparentemente protectores de una molécula sobre otra.

5. DISCUSIÓN.

Los estudios que valoran la eficiencia de los IECA no arrojan resultados concluyentes. De los estudios seleccionados, sólo el trabajo de Solfrizzi describió efectos positivos sobre la disminución de riesgo de DV (Solfrizzi et al., 2013). En contraposición, el resto de los estudios que evaluaron la eficacia de los IECAs no resultaron concluyentes (Fogari et al., 2004; Yasar et al., 2013; Gelber et al., 2013; Edwards et al., 2017).

En el caso de los ARAII, sí se encontró una asociación positiva entre el uso de estos medicamentos y la protección frente al DC y diferentes tipos de demencia. Los plazos de seguimiento variaron entre las 16 semanas (Fogari et al., 2004) hasta los 6 años (Yasar et al., 2013). Solo uno de los trabajos referenciados no encontró efecto protector de los ARAII frente al DC y demencias (Gelber et al., 2013).

6. CONCLUSIONES.

1. Existen numerosos estudios que relacionan la HTA con el riesgo de padecer DC, DV e incluso EA. A pesar de los resultados dispares entre unos autores y otros, parece existir una relación positiva entre las cifras de PA altas y el desgaste de la función cognitiva.
2. El control de la HTA, así como de comorbilidades, y el uso de tratamiento antihipertensivo parece reducir este riesgo.
3. Se han publicado estudios longitudinales en los que se pretende establecer una relación entre diferentes fármacos antihipertensivos y prevención del deterioro cognitivo. La mayoría concluyen que los ARAII confieren esta protección.
4. Se postula que la asociación entre estatinas y fármacos antihipertensivos pueda ser más eficiente a la hora de reducir el riesgo asociado a la disfunción cognitiva.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Consumo de fármacos utilizados en hipertensión en Receta Oficial + Mutuas, DHD. AEMPS; 2018 [Consultado 21.05.2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>
2. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues J.F, Richard-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2014; 10: 330–337.
3. Barthold D, Joyce G, Diaz Brinton, R, Wharton W, Kehoe P. G, & Zissimopoulos J. Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk. *PLOS ONE*. 2020: 15(3): e0229541.
4. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Carro E, Villarejo A, de la Cámara AG. Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22(3): 949-958.
5. Chan SL, Baumbach GL. Nox2 deficiency prevents hypertension-induced vascular dysfunction and hypertrophy in cerebral arterioles. *Front Physiol*. 2013; 4: 133.
6. Coll De Tuero G. Hipertensión Arterial Y Enfermedad De Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc*. 2010; 45:30-39
7. Edwards J. D, Ramirez J, Callahan B. L, Tobe S. W, Oh P, Berezuk C, Black S E. Antihypertensive Treatment is associated with MRI-Derived Markers of Neurodegeneration and Impaired Cognition: A Propensity-Weighted Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017: 59(3), 1113-1122.
8. Faraco G, Park L, Zhou P, Luo W, Paul SM, Anrather J, Iadecola C. Hypertension enhances A β -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP. *J Cereb Flujo sanguíneo Metab*. 2016; 36: 241–252.
9. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function

- in elderly patients with essential hypertension. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 59(12), 863-868.
10. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013; 81(10):888-895.
 11. Goldstein F.C., Levey A.I., and Steenland N.K. High Blood Pressure and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(1): 67–73.
 12. Hayden K. M, Zandi P. P, Lyketsos C.G , Khachaturian A. S, Bastian L. A, Charoonruk G, Welsh-Bohmer K. A. Vascular Risk Factors for Incident Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2006; 20(2), 93-100.
 13. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke L. C, Faraci F. M, Gorelick P. B, Zeki Al Hazzouri A. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; 68(6), 68.
 14. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322:1447-1451.
 15. Kuang Z.-M. Effect of Combined Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapies on Cognitive Function: A New Treatment Strategy? *Cardiology Research and Practice*. 2020; 1-10.
 16. Kuo H, Jones R.N, Milberg W.P, Tennstedt S, Talbot L, John N. Morris J.N, Lewis A. Lipsitz L.A. Effect of Blood Pressure and Diabetes Mellitus on Cognitive and Physical Functions in Older Adults: A Longitudinal Analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005. 53 (7): 1154–1161.
 17. Lattanzi S, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M. Blood Pressure Variability in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Effect on the Rate of Cognitive Decline *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 45:387–394
 18. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(1):49-55.

19. Li N.-C, Lee A, Whitmer R. A, Kivipelto M, Lawler E, Kazis L. E, Wolozin, B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort análisis. *BMJ*. 2010; 340: b5465.
20. López A y Jiménez-Jáimez J. La hipertensión como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: estudio de revisión. *Psicogeriatría*. 2011; 3(1): 19-28
21. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 24º edición. Springer Healthcare; 2019
22. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto M. A, Bordiú E, Calle A, Soriguer F. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(6), 572-578.
23. Merchán S, Martín-Moreiras J, Uribarri A, López J, Reta L, Sánchez PL. Uso de medicamentos antihipertensivos en España: tendencias nacionales en el periodo 2000-2012. *Cartas científicas / Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(10):897–909
24. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58:1640-6.
25. Murray MD, Hendrie HC, Lane, KA et al. Antihypertensive Medication and Dementia Risk in Older Adult African Americans with Hypertension: A Prospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2018; 3, 455–462.
26. Petrovich H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging*. 2000; 21:57-62
27. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20(1):293-300.
28. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:5.
29. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe P. G, Panza F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *AGE*. 2011; 35(2), 441-453.

30. van Middelaar T, van Vught, L. A, van Charante E. P. M, Eurelings L. S. M, Ligthart S. A, van Dalen J. W, van Gool W. A. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *Journal of Hypertension*. 2017; 35(10), 2095-2101.
31. Williams B, Mancia G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2): 160. e1-e78.
32. World Health Organization. A global brief of hypertension. Geneva, World Health Organization, 2013. [Consultado 02.04.2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
33. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg C. D, Xue Q.-L, Mercado C. I, Carlson M. C. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013; 81(10), 896-903.
34. Yoo J. E, Shin D. W, Han K, Kim D, Lee S.-P, Jeong S.-M, Kim S. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia. *Hypertension*. 2020; 75(4), 982-990.