

Artículo de Revisión

Efectos del tratamiento y las drogas anti-hipertensivas sobre la función cognitiva: deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer.

Effects of antihypertensive drugs treatment on cognitive function: cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease

Augusto Vicario¹, Gustavo H. Cerezo², Antonio Coca³, Dariusz Gaseck⁴, Augusto Zaninelli⁵, Dragan Lovic⁶, Efstathios Manios⁷, Dagmara Hering⁸, Cristina Sierra⁹, Pedro Cunha¹⁰ *on behalf of the ESH WG on Hypertension and Brain*

¹Heart-Brain Unit ICBA Cardiovascular Institute, Buenos Aires, Argentina; ²Cardiovascular and Epidemiology Depart. ICBA Cardiovascular Institute of Buenos Aires, Argentina; ³Hospital Clinic, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Depart. of Neurology for Adults, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁵Depart. of General Practice, School of Medicine, University of Florence, Florence, Italy; ⁶Clinic for Internal Disease Intermedica, Depart. of Cardiology, Hypertension Center, Nis, Serbia; ⁷Depart. of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian, University of Athens, Alexandra Hospital, Greece; ⁸Depart. of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁹Depart. of Internal Medicine, University of Barcelona, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ¹⁰Center for the Research and Treatment of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk, Serviço de Medicina Interna do Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães; Life and Health Science Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Guimarães

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Junio de 2019
Aceptado después de revisión el
9 de Julio de 2019

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Deterioro cognitivo.
Demencia.
Hipertensión arterial.
Tratamiento anti-hipertensivo.

Keywords:

Cognitive impairment.
Dementia.
Hypertension.
Anti-hypertensive treatment.

RESUMEN

Existe suficiente evidencia para vincular las enfermedades neurocognitivas con la hipertensión arterial. En particular, la presión arterial elevada en la edad media de la vida con el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la edad avanzada. Con el aumento en la expectativa de vida, la prevalencia de la hipertensión arterial aumenta y más personas sufren deterioro cognitivo, demencia o enfermedad de Alzheimer. Es así que, la Asociación Internacional de Alzheimer reconoció a la hipertensión arterial como el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Dado que las causas de la demencia incluyen una compleja interacción entre factores de riesgo vasculares y no vasculares, la terapia anti-hipertensiva podría ocupar un papel destacado tanto en la prevención del deterioro cognitivo, así como en disminuir el riesgo de demencia más allá de la presencia de un ataque vasculo-encefálico. Dada la creciente incidencia de demencia en todo el mundo y su impacto adverso en la salud pública, el control de la presión arterial podría minimizar el riesgo o retrasar la aparición de deterioro cognitivo, reduciendo así la carga de demencia. Por tales motivos que, el Grupo de Trabajo Hipertensión y Cerebro de la Sociedad Europea de Hipertensión, ha decidido escribir una breve revisión sistemática sobre el tema.

Effects of antihypertensive drugs treatment on cognitive function: cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease

ABSTRACT

Over the past decades, a growing body of evidence supports the link between neurocognitive diseases and hypertension (HTN). Particularly, high blood pressure (BP) in midlife has been associated with an increased risk for cognitive decline and dementia in late-life. With increasing life expectancy, the prevalence of HTN increases and more people suffer from cognitive impairment, dementia or Alzheimer's disease. Therefore, the Alzheimer's disease International Association recognized HTN as the main modifiable vascular risk factor for cognitive decline and dementia. Given that the causes of dementia include a complex interplay between vascular and non-vascular risk factors, antihypertensive therapy could prevent cognitive decline or dementia risk beyond the presence of stroke. Given the growing incidence of worldwide dementia and its

adverse impact on public health, it is likely that BP control can minimize the risk or delay the onset of cognitive impairment, thereby reducing the burden of dementia. For these reasons, the Working Group Hypertension and Brain of the European Hypertension Society has decided to write a brief non-systematic review on the topic.

En las últimas décadas la evidencia médica a reunido suficientes pruebas para soportar la relación entre la hipertensión arterial (HTA) en la edad media de la vida y el riesgo de demencia en etapas avanzadas de la vida¹ y la posibilidad que el tratamiento anti-hipertensivo reduzca la prevalencia de la demencia^{2,3,4}. La prevalencia de ambas patologías, HTA y demencia, incrementa conforme aumenta la expectativa de vida alcanzada por las personas e impactan en forma negativa sobre la salud pública. La HTA, una enfermedad no-transmisible, lidera la nómina de factores de riesgo con mayor "carga" en las enfermedades globales (7%), siendo responsable de la muerte de casi 10 millones de personas en el mundo cada año⁵. Sin embargo, a pesar que el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de la HTA es simple solo 1 de cada 5 hipertensos tienen controlada su HTA. La demencia, en tanto, es considerada una prioridad en salud pública dado su elevada prevalencia y su incidencia proyectada a duplicarse cada veinte años. Tal es así que, *Alzheimer's Disease International*, ha considera a la HTA como el principal factor de riesgo vascular modificable más importante para desarrollar demencia y Enfermedad de Alzheimer (EA)⁶. La HTA causa injuria vascular subclínica en el cerebro (enfermedad de pequeños vasos, infartos lacunares y microhemorragias) lesionando la sustancia blanca subcortical (LSB) e incrementando el riesgo de ataque vasculo-encefálico (ACV), deterioro cognitivo y demencia (probablemente tanto demencia vascular (DV) como EA). Por su parte, entre el 30 y 70% de los pacientes que sufren ACV presentaran deterioro cognitivo o demencia post-ACV dependiendo, del tamaño, ubicación y reserva cognitiva previa de la persona. La evidencia médica ha demostrado que el tratamiento y control de los valores de presión arterial (PA) mediante drogas anti-hipertensivas, no solo previene el ACV sino que reduce la "carga" y "progression" de las LSB⁷. Es así que, las drogas anti-hipertensivas no solo serían efectivas en prevenir el ACV sino que podrían prevenir o retrasar la aparición del deterioro cognitivo y la demencia. Los estudios prospectivos que evaluaron los efectos de las drogas anti-hipertensivas sobre la función cognitiva, la incidencia de demencia o la EA son controversiales, en tanto unos reportan beneficios otros cuestionan su utilidad. Tal discrepancia podría radicar en que la mayoría de ellos no fueron diseñados para evaluar resultados cognitivos, sus tiempos de seguimiento fueron cortos, así como los objetivos, las poblaciones estudiadas, la clase de drogas anti-hipertensivas utilizadas y las baterías de test cognitivos fueron diferentes. Sin embargo, algunos estudios randomizados y controlados (ERC) y meta-análisis aportan importante evidencia sobre el efecto benéfico

que el tratamiento anti-hipertensivo podría tener sobre la función cognitiva y la disminución en la incidencia de demencia y EA.

Es así que, considerando el probable impacto positivo del tratamiento anti-hipertensivo sobre la salud pública, tanto retrasando el comienzo de deterioro cognitivo cuanto disminuyendo la prevalencia de demencia, nuestro objetivo fue realizar una breve revisión no-sistemática sobre el tema. La consulta se realizó (utilizando las palabras claves: anti-hipertensivos, hipertensión arterial, deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer) en la base de datos MEDLINE, en bibliografía incluida en otros artículos de revisión, en trabajos originales y estudios epidemiológicos seleccionados de acuerdo a su relevancia en el tema tratado según el juicio de los autores.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE LA DEMENCIA

El primer ERC que demostró que el tratamiento anti-hipertensivo disminuía la incidencia de demencia fue el estudio **Syst-Eur** (*Systolic Hypertension in Europe*)⁸ (TABLA 1). Este estudio, incluido en el Proyecto de Prevención de la Demencia Vascular en Europa, enroló 2902 pacientes >60 años sin diagnóstico de demencia y utilizó, como droga anti-hipertensiva, nitrendipina con la posibilidad de adicionar enalapril y/o hidroclorotiazida. Luego de 2 años de seguimiento la incidencia de demencia se redujo en 50% (de 7.7 casos/1000 pac./año a 3.8 casos/1000 pac./año) y en 55% a los 4 años en la fase extendida (Syst-Eur 2)⁹. Aunque el objetivo del estudio fue prevenir la demencia vascular, el 64% de los casos fueron diagnosticados como demencia tipo EA (41/62 casos). Simultaneo con éste, fueron publicados los resultados del estudio Rotterdam, el cual incluyó 7046 pacientes ≥55 años sin demencia que fueron seguidos por 2.2 años¹⁰. El mismo demostró que, los participantes que recibían tratamiento anti-hipertensivo desde el comienzo del estudio redujeron en forma significativa la incidencia de DV (RR 0.30; 95%CI, 0.11-0.99) y en 13% la incidencia de EA (sin significación estadística). El estudio **SHEP** (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) incluyó 4736 personas >60 años con diagnóstico de HTA sistólica asilada¹¹. Luego de 4.5 años de seguimiento, utilizando clortalidona como anti-hipertensivo, la incidencia total de ACV se redujo en 36% sin reducción significativa en la incidencia de demencia (37 casos en el grupo tratado vs. 44 casos en el grupo placebo).

TABLA 1.

Estudios prospectivos y controlados.

Estudio	Población/Seguimiento	Drogas	Resultados cognitivos
Efectos del tratamiento anti-hipertensivo sobre la demencia			
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) ^[8]	n=2418, ≥60 a., no demencia basal, (mediana Seg 2 años)	Nitrendipina ± enalapril, HCTZ o ambos	Redujo incidencia de demencia 50% (7.7 a 3.8 casos/1000p/año). EA=23, DV=2 casos
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur 2) ^[9]	n=2418, ≥60 a., (mediana Seg 3.9 años)	Nitrendipina ± enalapril, HCTZ o ambos	Redujo incidencia de demencia 55% (7.4 a 3.3 casos/1000p/año). EA=41.
Rotterdam study ^[10]	n=7046, ≥55 a., no demencia basal, (media Seg, 2,2 años)	Drogas Anti-hipertensivas	Redujo incidencia de DV (RR 0.30, IC95%: 0.11-0.99) y reducción 13% EA (no significativo)
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) ^[11]	n=4736, >60 a., HTA sistólica aislada (Seg. 2,2 años)	Clortalidona + atenolol	Diferencia no significativa en la incidencia de demencia (37 vs 44 casos)
Systolic Blood Pressure Intervention Trial-MIND (SPRINT-MIND) ^[12]	n=9361, >50 a., c/ riesgo CV, sin ACV o demencia (Seg. 5,1 años)	Drogas Anti-hipertensivas	Redujo riesgo DC (HR 0.81, IC95% 0.69-0.95) y combinado DC o demencia (HR 0.85, IC95% 0.74-0.97)
Efectos del tratamiento anti-hipertensivo sobre la cognición y demencia pos ACV			
Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) ^[14]	n=9297, ≥55 a., enfermedad vascular / diabetes (Seg. 4,5 a.)	Ramipril	Redujo 41% DC (RR 0.59, IC95%I 0.37 to 0.94)
Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) ^[15]	n=6105, media 64 a., ACV o AIT previo, (Seg. 3,94 a.)	Perindopril ± indapamida	Redujo 45% DC posACV (IC95% 21% to 61%) y 34% riesgo demencia pos-ACV (IC95% 3% to 55%)
Efectos del tratamiento anti-hipertensivo sobre la cognición en adultos muy mayores			
Hypertension in Very Elderly Trial-Cognition (HYVET-COG) ^[17]	n=1687, ≥80 a., no demencia, (Seg. 2,2 años)	Indapamida ± perindopril	Diferencia no significativa en la incidencia de demencia (38 vs 33 casos/1000p/a)
New Castle 85+ study ^[18]	n=238, >85 a., Seg 3 años	Bloqueante canales de calcio	Redujo en 1.29 pts. MMSE/año (IC95% 0.16-2,42, p=0.03)
Leiden 85-plus study ^[19]	n=204, >85 a., al menos tratado c/un anti-hipertensivo	Drogas Anti-hipertensivas	Solo BCC redujeron DC anual (0.4 MMSE-puntos/año)
Leiden 85-plus study ^[20]	n=249, >85 a., al menos tratado c/un anti-hipertensivo	Drogas Anti-hipertensivas	Incremento mortalidad total (HR 1.29/10 mmHg descenso PAS, IC95% 1.15-1.46). y DC (-0.35 MMSE-puntos/10 mm Hg; IC95% -0.60, -0.11)
The 90+ study ^[11]	n=559, >90 a., no demencia (Seg. 2,8 años)	Drogas Anti-hipertensivas	Redujo riesgo demencia c/inicio HTA a los 90 a.+ (HR 0.37, IC95% 0.19-0.73)
Milan Geriatrics study ^[22]	n=1587, >75 a.,	Drogas Anti-hipertensivas	PAS y PAD se correlacionó con mortalidad (curva J).

Referencias. **Seg.**: Seguimiento; a.: años; **EA**: Enfermedad de Alzheimer; **DV**: demencia vascular; **DC**: deterioro cognitivo; **AVC**: ataque vasculo-encefálico; **AIT**: Ataque isquémico transitorio; **MMSE**: Mini-mental Statement Examination; **BCC**: bloqueante canales de calcio; **CV**: cardiovascular; **PAS**: presión arterial sistólica.

El reciente estudio **SPRINT-MIND** (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial-Memory and Cognition in Decreased Hypertension*), un sub-estudio del **SPRINT** trial, 9361 pacientes hipertensos (edad media 67.9 años) sin diabetes, demencia o ACV pero con riesgo cardiovascular aumentado fueron randomizados a grupo de tratamiento intensivo (PA sistólica <120 mm Hg) y grupo de tratamiento estándar (PA sistólica <140 mm Hg). Con una media de 5.1 años de seguimiento, el grupo de tratamiento intensivo redujo en 19% la incidencia de deterioro cognitivo leve (14.6 casos/1000 per/año vs. 18.3 casos/1000 per/año; HR 0.81; IC95%, 0.69-0.95) y 15%

la incidencia del end-point compuesto deterioro cognitivo leve más probable demencia (20.2 vs 24.1 cases per 1000 person-years; HR 0.85; IC95%, 0.74-0.97) comparado con el grupo de tratamiento estándar¹². En tanto, el end-point primario de probable demencia se redujo en 17% sin alcanzar significación estadística (175 vs. 147 nuevos casos, HR 0.83; IC95%, 0.67-1.04). Además, un sub-grupo de 454 personas pertenecientes al estudio **SPRINT** realizó estudios de Resonancia Magnética para evaluar la "carga" de LSB y volumen cerebral total en relación al tratamiento anti-hipertensivo¹³. Después de 3.8 años de seguimiento, si bien no observaron

diferencia en el volumen cerebral total entre los grupos, la progresión de la "carga" de LSB fue más lenta en el grupo de tratamiento intensivo (0.28 cm³ vs. 0.92 cm³).

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y DEMENCIA POS-ACV

Dos estudios multicéntricos, uno el estudio **HOPE** (*Heart Outcome Prevention Evaluation*), incluyó 9297 pacientes >55 años con enfermedad vascular o diabetes más un factores de riesgo adicionales seguidos durante 4.5 años mostró una reducción del 32% (IC 95%; 0.56-0.84) en el riesgo total de ACV (utilizando ramipril)¹⁴. El otro, el estudio **PROGRESS** (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), enroló 6105 pacientes con historia previa de ACV o ataque isquémico transitorio (edad media de 64 años y seguimiento de 3.9 años), utilizando perindopril más indapamida previno la recurrencia de ACV en no-hipertensos e hipertensos en 28% (IC 95%; 17-38)¹⁵. Si bien ambos estudios no fueron diseñados para evaluar la función cognitiva en pacientes hipertensos, el sub-análisis del primer estudio mostró una reducción en la declinación cognitiva vinculada al ACV del 41% (IC 95%; 6-63) y del 45% (IC 95%; 21-61) en el segundo estudio. Además, un sub-análisis del estudio **PROGRESS** demostró que el tratamiento anti-hipertensivo reduce en 34% (IC95%; 3-55) el riesgo de demencia pos ACV¹⁶.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE LA COGNICIÓN EN ADULTOS MUY MAYORES

El estudio **HYVET-COG** (*Hypertension in the Very Elderly trial-Cognition*) fue diseñado para conocer los riesgos y beneficios del tratamiento anti-hipertensivo en adultos muy mayores (≥80 años)¹⁷. Un total de 3336 adultos muy mayores sin demencia, tratados con indapamida asociado con perindopril (de acuerdo a necesidad) fueron seguidos por 2.2 años (el estudio fue interrumpido debido a los resultados interinos fuerte reducción en la incidencia de ACV, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad de todas causas en el grupo tratado). La incidencia de demencia no mostró diferencias con significación estadística entre el grupo tratado y el grupo placebo (38 casos/1000 pac/año vs. 33 casos/1000 pac/año).

El **New Castle 85+ study** (n=238 hipertensos >85 años de una cohorte de estudio poblacional seguidos durante 3 años), mostró una asociación entre el uso de bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y una menor declinación cognitiva (1.29 puntos Mini-Mental Statement Examination (MMSE), IC95% 0.16-2.42, p=0.03)¹⁸. En un sub-grupo de 204 sujetos pertenecientes a la cohorte del estudio **Leiden 85-plus** (n=599, 85 años de edad o más y seguidos hasta los 90 años), demostró que solo el uso de BCC desaceleró la declinación cognitiva medida por el puntaje del MMSE (-0.40 puntos por año; -0.72 puntos MMSE en el grupo total vs -0.32 puntos MMSE en el grupo tratado con BCC)¹⁹. Este resultado abre el debate sobre la posibilidad que los efectos protectores sobre la cognición puedan atribuirse al efecto

de clase de los BCC más que al descenso de PA producido por ellos. Sin embargo, un reciente análisis del mismo estudio concluyó que el descenso de la PA sistólica en los adultos muy mayores que reciben tratamiento anti-hipertensivo se asoció con un incremento en la mortalidad (HR 1.29 por 10 mm Hg descenso de PA sistólica) y una declinación acelerada de la función cognitiva (cambio medio anual -0.35 puntos MMSE por 10 mmHg descenso PA sistólica) comparado con los pacientes que no recibían terapia anti-hipertensiva con drogas²⁰.

En concordancia con estos resultados, el **90+ Study**, que enroló pacientes mayores de 90 años y fueron seguidos por 2.8 años, observó que la HTA de inicio tardío (entre los 80 y 89 años), podría presentar un riesgo más bajo de demencia (HR 0.58, p=0.04) comparado con los sujetos en quienes la HTA comenzaba a la edad de 90 o más años (HR 0.37, p=0.004)²¹. Estos hallazgos sumado a la relación lineal presión-flujo que adquiere la curva de autoregulación del flujo cerebral en este grupo etario, podrían sugerir, en forma paradójica, que la presión arterial elevada en edades muy avanzadas de la vida, podría ejercer en forma paradójica un efecto "cerebroprotector".

En el **Milan Geriatrics study** (n=1587, edad ≥75 años, seguidos por 10 años), los valores altos de PA en individuos con compromiso de la función cognitiva (MMSE <25 puntos) se relacionaron con menor mortalidad²². En tal sentido Mosello et al., observaron en 172 pacientes con edad media de 79 años, hipertensos que recibían tratamiento anti-hipertensivo, que los valores de PA sistólica diurna por debajo de 128 mm Hg se asociaba con mayor declinación cognitiva en los pacientes con demencia y más deterioro cognitivo leve comparado con aquellos que no recibían tratamiento anti-hipertensivo²³. Los adultos mayores de 80 años y más, conforman un grupo etario con características especiales: diferente incidencia y prevalencia de co-morbilidades, fragilidad, pérdida de la autonomía y las habilidades motoras, hipotensión ortostática y caídas frecuentes. Incluso, el tratamiento intensivo de la HTA, especialmente en el grupo de pacientes frágiles se encuentra asociado con mayor mortalidad, deterioro de las funciones cognitivas y demencia²². De manera que, las recomendaciones sobre el tratamiento de la HTA en el paciente adulto y los posibles resultados cognitivos, probablemente no aplique al grupo de pacientes muy mayores, siendo necesario en este contexto individualizar los casos en particular, de acuerdo con las escasas recomendaciones vigentes para adultos muy mayores, antes de implementar tratamientos anti-hipertensivos con controvertidos resultados²⁴.

EFFECTOS DE LAS DIFERENTES CLASES DE DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS SOBRE LA COGNICIÓN

El efecto de clase de las drogas anti-hipertensivas sobre los resultados cognitivos y la demencia es poco claro. Sin embargo algunos ERC y meta-análisis demuestran que ciertas clase de drogas anti-hipertensivas son más benéficas que otras previniendo la aparición y/o progresión de

TABLA 2.

Efectos anti-hipertensivos según clase de drogas sobre la cognición.

Estudio	Población/Seguimiento	Drogas	Resultados cognitivos
Beta Bloqueantes [11, 25-30]			
Fogari et al. ^[25]	n=120, edad 75-89 años	Atenolol vs losartan	Atenolol no mejoró cognición. Losartan mejoró aspectos de la memoria.
Pérez-Stable et al. ^[26]	n=312, edad 22-59 años (Seg 12 meses).	Propranolol vs placebo	Sin cambios significativos en los dominios cognitivos explorados.
Hajjar I et al. ^[27]	n=350, edad media 76.8 años	BB y otros.	BB menor declinación cognitiva (p=.014)
Rosenberg PB et al. ^[28]	n=216, c/E.Alzheimer basal, Seg 3 años.	BB	Redujo caída anual Clinical Dementia Rate CDR (1.69 a 0.68, p=0.04)
Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) ^[30]	n=2197, edad media 77 años (Seg. 5,8 años)	BB	Redujo riesgo DC (RR 0.69; IC95% 0.50-0.94). Mejor asociación en diabetes, >75 a. y PP ≥ 70 mm Hg.
Diuréticos [8,9,11,15,17,28,29-33]			
Kachaturian AS et al. ^[29]	n=3308, >65 años, con Enf. Alzheimer, (seg 3 años)	Diuréticos, especialmente ahorradores de K+	Reducción riesgo EA. Diuréticos (HR 0.57 IC95% 0.33-0.94), Ahorradores de K+ (HR0.26; IC95% 0.08-0.64).
DeLoach T et al. ^[31]	Revisión. (Pubmed publicaciones entre 2000-15).	Tiazidas y/o Ahorradores de K+	Redujeron riesgo EA (HRa 0.63 IC95%; 0.42-0.94), Ahorradores K+ solos (HRa 0.09 IC95%; 0.01-0.41)
Tully PJ et al. ^[32]	Meta-análisis (52,599, 3444 casos demencia, media 71.6 años, seg. 6.1 años.	Diuréticos	Redujeron riesgo de demencia (HR 0.83; IC95% 0.76-0.91) y riesgo de EA (HR 0.82; IC95% 0.71-0.94). Superioridad de ahorradores K+ vs tiazidas / diuréticos del asa.
Moduladores del sistema renina-angiotensina (iECA-ARA) [37-43,47-50,52-55]			
ONTARGET ⁽¹⁾ y TRANSCEND ⁽²⁾ ^[39]	(1) n=204, (1) n=26.620, ECV y Diabetes (2) n=5926	Ramipril, telmisartán, Ramipril+telmisartán. Telmisartán vs placebo.	Sin diferencia en resultados cognitivos (incidencia de demencia, disfunción cognitiva o MMSE ≤ 23 puntos).
Study Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) ^[40-41]	n=4937, 70-89 a., HTA y MMSE ≥ 24, (Seg. 3,7 años)	Candesartan ± otros Anti-hipertensivos	Diferencia no significativa en DC o demencia. Redujo descenso score MMSE en pac.c/MMSE basal 24-28 (-0.04 to -0.53, IC95% 0.02-0.97).
Antihypertensives and Vascular, Endothelial, and Cognitive Function (AVEC) ^[42]	n=100, >60 años, seg 1 año, pacientes c/DCL.	Candesartan ± otros Anti-hipertensivos	Diferencia no significativa en DC o demencia. Redujo descenso score MMSE en pac.c/MMSE basal 24-28 (-0.04 to -0.53, IC95% 0.02-0.97).
United States Veterans Affairs ^[47]	n=819.491, edad >65 años, BBDD anidada	ARAs vs Lisinopril vs. Otras drogas CV	Reducción incidencia demencia 55%, reducción progresión demencia y EA 70%.
Cardiovascular Health Study Cognition (CHS-Cognition) ^[52]	n=1054, >75 años, seg 6 años.	iECA vs placebo	iECA centrales reducción declinación en MMSE 65%, iECA no-centrales > riesgo incidencia demencia (HRa 1,20 IC95%; 1.0-1.43 / año exposición.

Referencias. **Seg.:** Seguimiento; a.: años; **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **DV:** demencia vascular; **DC:** deterioro cognitivo; **AVC:** ataque vasculo-encefálico; **AIT:** Ataque isquémico transitorio; **MMSE:** Mini-mental Statement Examination; **BCC:** bloqueante canales de calcio; **CV:** cardiovascular; **PAS:** presión arterial sistólica.

la declinación cognitiva o disminuyendo el riesgo de demencia (TABLA 2).

• Beta-bloqueantes.

En el proceso de consolidación y recuperación de la memoria, la señal adrenérgica juega un papel importante en

estructuras como el hipocampo. Gliabus y Lippa demostraron que en pacientes con deterioro cognitivo o demencia el uso de beta-bloqueantes (BBs) que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) (Propranolol, metoprolol o carvedilol) empeoraban la función cognitiva en comparación con atenolol u otros que no atraviesan la BHE²⁵.

En otros estudios propranolol²⁵ o atenolol²⁶, utilizados como monoterapia o en combinación con diuréticos (clortalidona)¹¹ no han demostrado mejorar el score de los test cognitivos.

En tanto otros estudios, demostraron el beneficio de los BB en prevenir la declinación cognitiva²⁷ e incluso en retardar el compromiso funcional en pacientes con EA²⁸. Dado que fueron incluidas en los estudios otras clases de drogas (ej.: diuréticos, BCC o modulares del Sistema renina-angiotensina) no es posible evaluar en toda su dimensión el efecto de los BB. Kachaturian y col., mostraron que los BB tenían efecto protector contra el desarrollo de EA (HR ajustado 0.53; IC95% 0.22-1.09)²⁹. Por su parte, una reciente publicación con datos del HAAS (*Honolulu-Asia Aging Study*) sobre 2197 hombres que ingresaron al estudio con HTA y sin demencia, mostraron que los pacientes que recibieron BB como monoterapia desde el inicio del estudio tuvieron menor riesgo de deterioro cognitivo (RR 0.69; IC95% 0.50-0.94) que aquellos que recibieron otras drogas anti-hipertensivas³⁰. La asociación alcanzó mayor significación >75 años, en pacientes diabéticos o con presión de pulso >70 mm Hg. Los autores atribuyen el efecto neuroprotector de los BB en este grupo de pacientes vulnerables con daño microvascular hipertensivo al mejoramiento de la perfusión sanguínea cerebral.

• Diuréticos.

En el estudio de Hajjar y col., la utilización de diuréticos ralentizó la declinación cognitiva en adultos mayores e incluso en personas con diagnóstico de EA³¹. La hidroclorotiazida asociada con BCC ha sido efectiva en reducir la incidencia de demencia en el estudio Syst-Eur^{8,9}. En dos importantes ERC, los diuréticos no han demostrado mejorar la *performance* cognitiva o disminuir el riesgo de demencia en pacientes hipertensos, tanto utilizados como monoterapia como en combinación con BB¹¹ or ACEi¹⁷. Sin embargo, los diuréticos asociados con drogas anti-hipertensivas demostraron ser efectivos en la prevención del ACV y así podrían tener un importante efecto en reducir el deterioro cognitivo y/o el riesgo de demencia pos-ACV¹⁵. En el *Dementia Progression Study of the Cache County Study on Memory Health and Aging* se demostró, en 216 individuos con EA, que el uso de diuréticos ahorradores de potasio, específicamente la espironolactona, se asoció con una reducción en la incidencia de EA del 70% (HR ajustado 0.26; IC95%, 0.08-0.64)^{29,32} y los diuréticos asociados a estatinas retardaban la declinación funcional anual (*CDR-Clinical Dementia Rating* 0.75 y 0.68 respectivamente)²⁸.

En tanto, en el meta-análisis de Tully PJ y col., (incluyó 15 artículos, 52.599 personas y un seguimiento medio de 6.1 años) los diuréticos redujeron entre el 15% al 17% el riesgo de demencia y 18% el riesgo de EA³³. Cuando el análisis fue estratificado de acuerdo a las diferentes clases de diuréticos quedó demostrado que, los diuréticos ahorradores de potasio redujeron el riesgo de demencia en un 30%, en tanto la reducción fue del 14% para aquellos con acción en el asa ascendente del glomerulo y 6% para la subclase de diuréticos

tiazídicos o con acción en el túbulo contorneado distal. Los autores argumentan que los mecanismos neuroprotectores podrían atribuirse a la disminución de la excreción e potasio en contraposición con los mecanismo de acción de otros diuréticos y en consonancia que otras drogas con efectos similares como los iECA.

• Bloqueantes de los canales de calcio.

Los BCC usados en el estudio *Syst-Eur* (nitrendipina sola o asociada con enalapril o hidroclorotiazida) demostraron una potencial reducción del 50% en la incidencia de demencia^{8,9}. Los BCC utilizados como drogas anti-hipertensivas pueden mantener o mejorar la función cognitiva en pacientes hipertensos por mecanismos distintos a la reducción de la PA tal como los resultados en los estudios realizados en adultos muy mayores^{18,19}. Los BCC mejoran la homeostasis de calcio intracelular (alterada en el envejecimiento) y el funcionamiento neuronal. Además su acción sobre el músculo liso inhibe la contractilidad vascular y mejoran el flujo cerebral. En el modelo de rata espontáneamente hipertensa (SHR por sus siglas en inglés) el daño hipertensivo disminuye el volumen cerebral y la celularidad en las áreas frontal, occipital e hipocampo.

El uso del BCC (lecárdipina) incrementó el volumen y número de neuronas en la corteza frontal y occipital³⁴. En la revisión de Middelaar T y col., realizada en 1951 participantes seguidos durante 6.7 años, tanto los BCC (HR 0.56; IC95%, 0.36-0.87) como los ARA se asociaron en forma independiente con reducción del riesgo de demencia (HR 0.60; IC95%, 0.37-0.98)³⁵. En otra revisión, Peters R y col., no encontraron clara evidencia que el uso de BCC disminuya el riesgo de declinación cognitiva o demencia en los adultos muy mayores³⁶. Finalmente, el meta-análisis de Rouch L y col., (18 estudios longitudinales, 11 ERC y 9 meta-análisis con más de 1 millón de sujetos) más allá de demostrar una reducción del 9% en la incidencia de demencia con el tratamiento anti-hipertensivo, concluyó que BCC y ARA fueron superiores a otra clase de drogas en prevenir declinación cognitiva y demencia³⁷.

• Moduladores del Sistema Renina-angiotensina (iECA-ARA).

La investigación básica soporta con amplitud el papel clave del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de la HTA, de la función cognitiva y en el desarrollo del deterioro cognitivo, la demencia y la EA³⁸. Las drogas que iECA o ARA podrían ser de primordial importancia en preservar la función cognitiva. Brazsko JJ y col., mostraron que el captopril mejoraba y el enalapril revertía los déficits cognitivos en pacientes hipertensos no tratados³⁹.

El telmisartan fue evaluado en tres estudios, dos de ellos el *ProFESS* (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trials*) y el *TRANSCEND* (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*), aunque sin significado estadístico, mostraron una mejoría del deterioro cognitivo del 11% y

17% respectivamente. El tercero, el **ONTARGET** (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) no mostró claros resultados cognitivos en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes ⁴⁰.

El estudio **SCOPE** (*Study Cognition and Prognosis in the Elderly*) fué un estudio randomizado caso-control que enroló y siguió por 3.7 años a 4964 pacientes hipertensos ⁴¹. Basado sobre el puntaje del MMSE como medida cognitiva, candesartan no redujo la incidencia de demencia o deterioro cognitivo, sin embargo un sub-análisis observó reducción en la declinación cognitiva solo en sujetos con un score de MMSE basal entre 24-28 puntos, pero sin alcanzar significación estadística ⁴². Dos estudios han demostrado superioridad de candesartan sobre la función cognitiva. El primero, el estudio **AVEC** (*Antihypertensives and Vascular, Endothelial, and Cognitive Function*) un ERC doble-ciego que seleccionó 100 individuos hipertensos >60 años con diagnóstico de disfunción ejecutiva temprana (test del reloj anormal) fueron seguidos por 12 meses y candesartan demostró mejorar la función ejecutiva ⁴³. En el Segundo, Hajjar y col., estudió 53 pacientes hipertensos con disfunción ejecutiva (*Trial Making Test-parte B*) y demostró que candesartan es superior a lisinopril e hidroclotiazida ⁴⁴.

La función ejecutiva, el dominio cognitivo más afectado en los pacientes hipertensos, depende de la integridad en la conexión entre el lóbulo frontal (corteza pre-frontal dorso-lateral) y los núcleos subcorticales (caudado, globo pálido). El daño vascular subcortical producido por la HTA desmieliniza las fibras siendo responsable de los síndromes de desconexión. Tres estudios realizados en Argentina demostraron que la disfunción ejecutiva es más frecuente en hipertensos que en normotensos ⁴⁵, que su disfunción progresa (6 años de seguimiento) en forma independiente del control de la PA ⁴⁶ y su prevalencia (utilizando el test del reloj) alcanzó el 36.2% en el estudio Corazón-Cerebro, un multicéntrico que incluyó 1281 pacientes con diagnóstico de HTA ⁴⁷.

El **United State Veterans Affairs** (un base de datos anidada que incluyó 819.491 hombres) demostró que el uso de

ARA redujo en forma significativa la incidencia (55%) y la progresión (70%) de la demencia y la EA comparado con el uso de un iECA (lisinopril) u otras medicaciones cardiovasculares no ARA, no iECA ⁴⁸.

La capacidad de las diferentes drogas anti-hipertensivas de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) depende de la liposolubilidad de las drogas y la permeabilidad alterada de la misma. En tal sentido, los iECA (captopril, lisinopril, perindopril y ramipril) y los ARA (candesartan, ibersartan, valsartan y telmisartan) son drogas con acción central dado su mayor capacidad de penetrar los tejidos cerebrales y ejercer un efecto positivo sobre la función cognitiva ^{49,50}.

Por otro lado, los iECA y ARA sin acción central (benazepril, enalapril, quinapril o losartan, olmesartan) parecieran carecer de efecto sobre la cognición ⁵². The **CHS-Cognition** (*Cardiovascular Health Study Cognition*) un sub-estudio del CHS, demostró en 6 años de seguimineto que los iECA de acción central reducen el riesgo de declinación cognitiva en 65% por año, en tanto la dosis acumulada de iECA sin acción central se asoció con mayor incidencia de demencia⁵³. En consonancia con ello, el perindopril (iECA de acción central) redujo 25% la declinación cognitiva en pacientes con EA leve a moderada ⁵⁴. La revisión de Stuehec M y col., (15 ERC) sugirió también que los ARA son superiores a otras drogas anti-hipertensivas, especialmente en lo que respecta a la mejoría de la memoria episódica ⁵⁵. Del mismo modo, en la revisión de Marpillat NL y col., los ARA presentaron más beneficios sobre la función cognitiva que los BB, los diuréticos y los iECA⁵⁶.

META-ANÁLISIS

Los resultados de los ERC mencionados con anterioridad y otros con conclusiones menos sólidas fueron incluidos en diferentes meta-análisis aportando más evidencia sobre el uso del tratamiento anti-hipertensivo sobre la función cognitiva (**TABLA 3**).

En tanto unos meta-análisis demostraron beneficios del tratamiento anti-hipertensivo sobre distintos aspectos de la

TABLA 3.
Meta-análisis.

Meta-análisis	Número de estudios	Número de sujetos	Resultados
PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET meta-análisis [17]	4 ERC	14,946	Redujo incidencia de demencia (HR 0.87, IC95% 0.76-1.0)
Birns J et al. [57]	16 ERC	19,501	Efecto heterogéneo sobre diferentes funciones cognitivas
Chang-Quan H et al. [58]	14 longitudinales	69,563	Redujo incidencia de DV (RR 0.67, IC95% 0.52-0.87)
Levi Marpillat N et al. [56]	19 ERC + 11 estudios	18,515 + 831,674	Redujo riesgo incidencia demencia (HR 0.91, IC95% 0.89-0.94)
Rouch L et al. [38]	11 ERC + 9 MA	1,346,176	Redujo incidencia y progresión de DC y demencia (DV y EA).
Guangli Xu et al. [59]	10 ERC	30,895	Redujo incidencia de demencia (RR 0.86, IC95% 0.75-0.99). BCC y ARA superiores.

ERC: Estudio randomizado controlado; MA: meta-análisis; EA: Enfermedad de Alzheimer; DV: demencia vascular; DC: deterioro cognitivo.

función cognitiva otros informaron disminuir la incidencia de demencia. A diferencia de los estudios **PROGRESS** y **Syst-Eur**, los estudios **HYVET-COG** y **SHEP** no dieron resultados concluyentes. Sin embargo, los cuatro estudios incluidos en un meta-análisis soportan el uso del tratamiento anti-hipertensivo para reducir la incidencia de demencia (HR 0.87, IC95% 0.76-1.0)¹⁷.

La revisión de Birns y col., concluyó que el tratamiento anti-hipertensivo tenía un efecto heterogeneo sobre diferentes dominios cognitivos⁵⁷. Sobre 16 estudios que reunió más de 19501 sujetos quedó demostrado que el tratamiento anti-hipertensivo mejora las funciones cognitivas corticales (puntaje del MMSE y tareas de memoria) pero no observaron mejoría sobre las funciones que involucran las estructuras sub-corticales, sugiriendo que las mismas continúan su declinación más allá de la reducción de la PA.

En tal sentido, un estudio caso-control realizado en pacientes hipertensos, mostró el compromiso progresivo de las funciones ejecutivas (funciones sub-corticales) aun cuando los valores de PA permanecieron controlados durante los 6 años que duró el seguimiento del estudio⁴⁶. El análisis realizado por de 14 estudios longitudinales que incluyeron más de 70000 pacientes con seguimientos entre 2.2 a 7.6 años realizado por Chang-Quan H. et al., mostró que el tratamiento anti-hipertensivo disminuyó la incidencia de DV (RR 0.67; IC95% 0.52-0.87) sin efecto sobre el compromiso cognitivo⁵⁸.

En un reciente meta-análisis en red sobre 19 ERC (n = 18515 y seguimientos de 1 a 14 meses) sumado a 11 estudios (n = 831674, 4 ERC y 7 estudios observacionales), Marpillat NL y col., concluyeron que el tratamiento anti-hipertensivo reducía 9% el riesgo de demencia (HR 0.91, IC95% 0.89-0.94) y presentaba beneficios sobre todos los dominios cognitivos con excepción del lenguaje⁵⁶. En la revisión sistemática de Rouch L y col., que incluyó más de 1.3 millón de sujetos con edad promedio de 74 años en 38 publicaciones (18 estudios longitudinales, 11 ERC y 9 meta-análisis), demostró que la medicación anti-hipertensiva puede disminuir el riesgo de deterioro cognitivo, progression de la declinación cognitiva y demencia, no solo DV sino también de la EA³⁸. En tanto el meta-análisis de Guangli-Xu y col., (10 estudios prospectivos de cohorts, n = 30895 y seguimiento 2,2 a 32 años), demostró que el tratamiento anti-hipertensivo solo disminuyó la incidencia de demencia (RR 0.86; IC95% 0.75-0.99) no así la incidencia de EA, deterioro cognitivo o declinación cognitiva⁵⁹.

CONCLUSIONES

Según avanza el conocimiento, cada vez más investigaciones soportan el papel de la hipertensión arterial en el desarrollo y progression de las enfermedades neurocognitivas (deterioro cognitivo, demencia y EA). El tratamiento anti-hipertensivo a demostrado ser efectivo no solo en controlar la PA sino también en relentizar la progression de la injuria vascular cerebral y disminuir la incidencia de ACV, de manera tal que, es lógico pensar que el beneficio

podría extenderse sobre la expression clínica, retardando la declinación y el deterioro cognitivo así como previniendo la demencia. Sin embargo, la falta de estudios diseñados en forma específica para evaluar el impacto del tratamiento anti-hipertensivo sobre la función cognitive hace que algunos resultados sean controversiales.

En las últimas décadas ensayos randomizados y meta-análisis han documentado los beneficios de las drogas anti-hipertensivas en preservar la salud cognitive, evitar su declinación o deterioro y prevenir la demencia, pero los beneficios parecen diferir acorde a la clase de drogas. Entre ellas, el uso de drogas que modulan la respuesta del sistema renina-angiotensina (iECA o ARA), BCC y la propiedad de algunos de ellos de cruzar la BHE parecen ser superiores a otros en preservar la función cognitive por un mecanismo independiente del descenso y control de la PA, sugiriendo un efecto cerebroprotector.

Desde un punto de vista estadístico existe evidencia que soporta el uso de drogas anti-hipertensivas para mejorar los resultados cognitivos, no obstante ello son necesarios mas estudios que aporten evidencia sólida que permitirá alcanzar mejores niveles de recomendación. Sin embargo y con cautela, se deberían aceptar los datos actuales e inferirlos como evidencia, porque duante el tiempo que demore la investigación científica en alcanzar conclusiones sólidas se habrá perdido la oportunidad de revertir la actual situación y su consecuente impacto negativo sobre la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between mid-life blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* **1995**; 274: 1846-51.
2. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam Study and Gothenberg H-70 Study. *Dementia Geriatr Cog Dis* **2001**; 12: 33-39.
3. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* **2003**; 60: 223-28.
4. Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* **2009**; 54: 233-40.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2012**; 380: 2224-60.
6. Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer's Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable risk factors. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London, September **2014**. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2014>
7. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* **2013**; 61: 1354-59.
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* **1998**; 352: 1347-51.
9. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Systolic Hypertension in Europe Investigators. *Arch Intern Med* **2002**; 162: 2046-52.
10. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* **2001**; 22: 407-12.

11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* **1991**; 265: 3255-64.
12. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* **2019**; 321: 548-9.
13. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press* **2018**; 27: 247-48.
14. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br. Med. J* **2002**; 324: 699702.
15. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack *Lancet* **2001**; 358: 1033-41.
16. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* **2003**; 163 (9):1069-75.
17. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* **2008**; 7: 683-89.
18. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drugs use and risk of cognitive decline in the very oldman observational study- the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* **2015**; 33: 2156-64.
19. Trompet S, Westendorp RG, Kamper AM, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* **2008**; 29: 306-8.
20. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing* **2018**; 47 (4): 545-550. doi: 10.1093/ageing/afy072.
21. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of Onset of Hypertension and Risk of Dementia in the Oldest-Old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement* **2017**; 13: 103-110.
22. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* **2015**; 44: 932-37.
23. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA* **2015**; 175: 578-85.
24. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension* **2016**; 67: 820-25.
25. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* **2003**; 17: 781-85.
26. Pérez-Stable, Halliday R, Gardiner PS et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension *Am J Med* **2000**; 108: 359-65.
27. Hajjar I, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2005**; 60: 67-73.
28. Rosenberg PB, Mielke MM, Tschanz J, et al. Effects of cardiovascular medications on rate of functional decline in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **2008**; 16: 883-92.
29. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. for the Cache County Study Group. Antihypertensive Medication Use and Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol* **2006**; 63: 689-92.
30. Gelber RP, Webster Ross G, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* **2013**; 81: 888-95.
31. Hajjar I, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2005**; 60 (1): 67-73.
32. DeLoach T and Beall J. Diuretics: A possible keystone in upholding cognitive health. *Ment Health Clin [Internet]* **2018**; 8 (1): 33-40.
33. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies *J Hypertension* **2016**, 34: 1027-35.
34. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Hypertensive brain damage: comparative evaluation of protective effect of treatment with dihydropyridine derivatives in spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* **2001**; 122: 2085-105.
35. van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* **2017**; 35: 2095-2101.
36. Peters R. No clear relationship between antihypertensive class and cognitive function over 12 months in a cohort study of community-dwelling adults aged 80 and over. *Ther Adv Chronic Dis* **2019**; Jan 31; doi:10.2040622318820849.
37. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* **2015**; 29: 113-30.
38. Gironacci MM, Vicario A, Cerezo GH, et al. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach *Clinical Science* **2018**; 132: 1021-38.
39. Braszko JJ, Karwowska-Polecka W, Halicka D, et al. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* **2003**; 14: 323-43.
40. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* **2011**; 10: 43-53.
41. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **2003**; 21: 875-86.
42. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* **2005**; 18: 1052-59.
43. Hajjar I, Hart M, Milberg W, et al. The rationale and design of the antihypertensives and vascular, endothelial, and cognitive function (AVEC) trial in elderly hypertensives with early cognitive impairment: Role of the renin angiotensin system inhibition *BMC Geriatrics* **2009**, 9:48-58.
44. Hajjar I, Hart M, Chen YL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med* **2012**; 172: 442-44.
45. Vicario A, Martinez CD, Barreto D, et al. Hypertension and cognitive decline: Impact on executive function. *J Clin Hypertens* **2005**; 7: 598-604.
46. Vicario A, del Sueldo M, Zilberman J, et al. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-years follow-up. *Vasc Health Risk Manag* **2011**; 7: 1-5.
47. Vicario A, Cerezo GH, del Sueldo M, et al. On behalf of the Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. *Heart-Brain Study. Hipertens Riesgo Vasc* **2018**; 35: 169-76.
48. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *Br Med J* **2010**; 340: b5465.
49. Wharton W, Goldstein FC, Tansey MG, et al. Rationale and design of the mechanistic potential of antihypertensives in preclinical Alzheimer's (HEART) trial. *J Alzheimers Dis* **2018**; 61: 815-24.
50. Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease regression. *Neurology* **2004**; 63: 1324-25.
51. Ho JK, Nation DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. *Alzheimers Res Ther* **2017**; 9 (1): 33.