

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensinaaldosterona en pacientes con demencia. Estudios de mortalidad y cognición con registros de Suecia

Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with dementia. Mortality and cognition studies with data from Sweden

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Villa López

DIRECTORAS

Sara Mireia García Ptacek
María Luz Cuadrado Pérez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

Uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con demencia. Estudios de mortalidad y cognición con registros de Suecia.

Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with dementia. Mortality and cognition studies with data from Sweden.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marta Villa López

Directoras:

Sara Mireia García Ptacek

María Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2024

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en colaboración con el Instituto Karolinska de Estocolmo.

Quiero comenzar agradeciendo a todas las personas que colaboraron en la recopilación de datos para la base de pacientes con demencia en Suecia, así como a los pacientes y sus familias que generosamente compartieron su información para contribuir a esta investigación. Sin la disposición altruista por parte de estas familias de compartir información y el excelente trabajo realizado de todas las personas que colaboran en introducir datos en SveDem, esta tesis no habría podido ni siquiera esbozarse.

En 2017, contacté por primera vez con mi directora de tesis, Sara García Ptacek, con la aspiración de iniciar mi carrera en la investigación. Sara apostó por mí y, gracias a su orientación y esfuerzo, obtuvimos una beca de investigación de la Academia Europea de Neurología, un logro que no habría alcanzado por mis propios medios. Bajo su dirección, durante el año 2018 llevamos a cabo una revisión sobre la relación entre el sistema renina-angiotensina aldosterona y la enfermedad de Alzheimer, entre otros proyectos. Este trabajo sirvió de inspiración para esta tesis, que comenzó un año después. Quiero expresar mi gratitud a la Academia Europea de Neurología por financiar mi estancia en Estocolmo. A Sara le agradezco esa confianza que depositó en mí, así como todas las lecciones que he aprendido a su lado. Su capacidad para fomentar una mente crítica y pensar más allá de lo evidente ha sido fundamental para el desarrollo de esta tesis y, en general, para mi forma de ver la ciencia. Aunque difícilmente yo alcanzaré su admirable capacidad de comunicación, espero que algo se haya impregnado en mí durante estos años trabajando juntas en este proyecto, ahora convertido en mi tesis doctoral.

Mi estancia en Estocolmo, el punto de partida de esta tesis, no habría sido posible sin el apoyo de Maria Eriksdotter y Bengt Winbland, quienes colaboraron para que me sintiera bien recibida durante mi tiempo en el Karolinska, me brindaron su ayuda siempre que fue necesario y me alentaron a continuar mi camino en la investigación. Agradezco a Bojana, Irena, Tuan, Mandy, Emilia y Juraj, compañeros que compartieron despacho, de los que aprendí y con los que aprendí mucho durante

esos meses. El análisis de datos contó con la esencial contribución de Hong Xu y Henrike Häbel. A ellas les agradezco haberme guiado en el complejo camino de la estadística y hacerlo más comprensible.

La colaboración, esfuerzo y motivación de todas las personas mencionadas fueron cruciales para dar inicio al proyecto. Sin embargo, la culminación de la escritura de la tesis no habría sido posible sin mi co-directora de tesis, Mari Luz Cuadrado, a quien agradezco su dedicación, paciencia, todas sus correcciones y enseñanzas. Contar con dos directoras de tesis como Mari Luz y Sara, con trayectorias profesionales tan destacables, es un auténtico honor, y reconozco que me siento privilegiada al respecto.

La formación clínica desempeñó un papel crucial en dar sentido a la tesis y resaltar la importancia de la investigación. Agradezco a toda la plantilla del servicio de Neurología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, donde realicé mi residencia, todo lo que me enseñaron y el cariño que me demostraron a lo largo de los años. Un agradecimiento especial a Juan Pareja, cuyo impulso, a nivel motivacional y práctico, fue clave para lanzarme a mi experiencia en el extranjero. Todo lo que aprendí de neurología se lo debo también a mis residentes mayores y pequeños, con los que aprendí en el camino. Mi estancia en la Universidad de Toronto terminó de dar un significado a mi trayectoria formativa en lo clínico. Gracias a Mario Masellis y a Sandra Black, por permitirme aprender de toda su experiencia y conocimiento tras años dedicados a este campo, y a quienes me apoyaron a nivel práctico en todo lo necesario. Y gracias a Carly, mi compañera durante el 2020, por tantas horas de conversaciones aprendiendo juntas sobre demencias. Agradezco también a mis jefes y compañeros del hospital Miramar por comprender mi necesidad de dedicar tiempo a la tesis, y especialmente a Santi y a Cristian, quienes nunca dejaron de animarme.

Gracias a Sebas por su infinita paciencia, por estar a mi lado en los altos y bajos de escritura de esta tesis. Y gracias a mi familia, por comprenderme y apoyarme cuando les "robé" tiempo para dedicarme a escribir la tesis.

ACKNOWLEDGEMENTS

This doctoral thesis was carried out at the Faculty of Medicine of the Complutense University of Madrid, in collaboration with the Karolinska Institute in Stockholm.

I want to begin by thanking all the individuals who collaborated in gathering data for the dementia patient database in Sweden, as well as the patients and their families who generously shared their information to contribute to this research. Without the altruistic willingness of these families to share information and the excellent work of all those involved in entering data into SveDem, this thesis could not have even been conceived.

In 2017, I first contacted my thesis supervisor, Dr. Sara García Ptacek, with the aspiration of starting my career in research. Sara believed in me, and thanks to her guidance and effort, we obtained a research grant from the European Academy of Neurology, an achievement I could not have reached on my own. Under her supervision, during 2018, we conducted a review on the relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system and Alzheimer's disease, among other projects. This work served as inspiration for this thesis, which began a year later. I want to express my gratitude to the European Academy of Neurology for funding my stay in Stockholm. To Sara, I thank her for the trust she placed in me, as well as all the lessons I have learned by her side. Her ability to foster a critical mind and think beyond the obvious has been fundamental to the development of this thesis and, in general, to my view of science. Although I will hardly reach her admirable communication skills, I hope that something has rubbed off on me during these years working together on this project, now turned into my doctoral thesis.

My stay in Stockholm, the starting point of this thesis, would not have been possible without the support of Professor Maria Eriksdotter and Professor Bengt Winbland, who collaborated to make me feel welcome during my time at the Karolinska, provided me with their help whenever needed, and encouraged me to continue my path in research. I thank Bojana, Irena, Tuan, Mandy, Emilia, and Juraj, colleagues with whom I shared an office, from whom I learned and with whom I learned a lot during those months. Data analysis had the essential contribution of Dr.

Hong Xu and Henrike Häbel. I thank them for guiding me on the complex path of statistics and making it more understandable.

The collaboration, effort, and motivation of all the people mentioned were crucial to start the project. However, the completion of writing the thesis would not have been possible without my co-supervisor, Professor María Luz Cuadrado, to whom I thank for her dedication, patience, all her corrections, and teachings. Having two thesis supervisors like Mari Luz and Sara, with such remarkable professional trajectories, is a true honor, and I acknowledge that I feel privileged in this regard.

Clinical training played a crucial role in giving meaning to the thesis and highlighting the importance of research. I thank all the staff of the Neurology Department at the University Hospital Fundación Alcorcón, where I completed my residency, for all they taught me and the affection they showed me over the years. A special thanks to Dr. Juan Pareja, whose encouragement, both motivational and practical, was key to launching my experience abroad. Everything I learned about neurology is also owed to my senior and junior residents, with whom I learned along the way. My stay at the University of Toronto completed the meaning of my training path in the clinical field. Thanks to Profesor Mario Masellis and Professor Sandra Black for allowing me to learn from all their experience and knowledge after years dedicated to this field, for supporting me practically in everything I needed. And thanks to Carly, my companion during 2020, for many hours of conversations learning together about dementia. I also thank my bosses and colleagues at the Miramar Hospital for understanding my need to dedicate time to the thesis, especially to Santi and Cristian, who never stopped encouraging me.

Thanks to Sebas for his infinite patience, for being by my side in the ups and downs of writing this thesis. And thanks to my family, for understanding and supporting me when I "stole" time from them to dedicate myself to writing the thesis.

ABSTRACT

Introduction: Dementia and hypertension are highly prevalent conditions in the general population and are closely interconnected. A key link between them lies in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS), which plays a role in both blood pressure control and neurodegenerative processes.

RAS inhibitors are primary therapeutic agents for hypertension, with emerging experimental evidence suggesting neuroprotective and cognitive benefits when acting within the central nervous system (CNS).

While observational studies have explored the impact of these drugs on dementia incidence and clinical trials have focused on their cognitive effects, there is a lack of research on how these treatments influence the survival of dementia patients. Additionally, observational studies examining cognition in dementia patients treated with RAS inhibitors have yielded conflicting results.

Objectives: To evaluate the all-cause mortality risk in hypertensive patients receiving RAS inhibitors, stratifying based on dementia diagnosis, to investigate potential variations in dementia patients. Furthermore, this thesis aims to analyze cognitive decline in hypertensive dementia patients treated with RAS inhibitors, comparing them with those receiving other antihypertensive agents with a neutral effect on cognition.

Methods: Two observational studies utilized data from Swedish registries, specifically the Cognitive Diseases and Dementia Registry (*SveDem*). Additional data sources included the drug prescription registry, specialist visits and hospitalization diagnoses registry, a sociodemographic information registry, and a population registry with mortality data.

In the first study, a cohort of hypertensive patients, some with dementia and others without, was analyzed using parametric flexible models to assess the all-cause mortality risk comparing RAS inhibitor users to non-users. Stratified analyses were conducted based on the presence or absence of a dementia diagnosis, and sub-analyses explored associations with mortality risk in patients taking different RAAS inhibitor subgroups.

The second study focused on hypertensive patients diagnosed with Alzheimer's or mixed dementia. Using mixed linear models, Mini-Mental Status Examination (MMSE) scores were evaluated over successive follow-up visits. Cognitive decline was compared between patients treated with RAS inhibitors and those receiving thiazides (antihypertensive drugs theoretically neutral to cognition). Moreover, comparisons were made between subgroups of RAS inhibitors to assess potential differences in their cognitive impact.

Results: In the first study, RAS inhibitor treatment was associated with a reduced risk of all-cause mortality (Hazard Ratio [HR]= 0.92 [0.90-0.94]; $p < 0.001$). Stratifying by dementia diagnosis, the association persisted in clinically confirmed dementia patients (HR=0.87 [0.82-0.91]; $p < 0.001$). Comparing mortality between users of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), ARB use was associated with a lower risk of all-cause mortality (HR= 0.84 [0.79-0.89]; $p < 0.001$), though this association was not significant when considering only dementia patients.

In the second study, hypertensive patients with Alzheimer's or mixed dementia showed slower cognitive decline when treated with central ACEIs or ARBs compared to those receiving thiazides. This deceleration was quantified at 1.09 (0.21-1.97) MMSE points at 3 years and 1.81 (0.34-3.28) points at 5 years per World Health Organization-defined daily dose (DDD) of the drug. This effect was dose-dependent, and ARB use was associated with a slowdown in MMSE scores compared to central ACEI use.

Conclusions: The findings from both studies suggest that RAS inhibition may play a protective role in dementia patients. Regarding mortality, the data support that dementia *per se* should not influence therapeutic decisions for hypertensive treatment, as observed benefits are similar to the general population. Additionally, our study observed a deceleration in cognitive decline in Alzheimer's or mixed dementia patients treated with ARBs. Further research is needed to clarify the specific effects of these drugs on dementia patients' cognition and the potential influence of drug penetration through the blood-brain barrier.

Keywords: dementia, hypertension, Alzheimer's disease, mixed dementia, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor blockers, mortality, cognition.

RESUMEN

Introducción: La demencia y la hipertensión arterial son dos entidades de alta prevalencia en la población general y están estrechamente vinculadas entre sí. Un punto de conexión entre ellas se encuentra en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que desempeña un papel tanto en el control de la presión arterial como en los procesos de neurodegeneración.

Los fármacos que bloquean el SRAA son una de las principales estrategias terapéuticas para tratar la hipertensión arterial, y también muestran evidencia experimental de tener efectos neuroprotectores y beneficios cognitivos cuando actúan a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Se han publicado estudios observacionales sobre los efectos de estos fármacos en la incidencia de demencia, así como ensayos clínicos que se centran en sus efectos sobre la cognición, sobre todo en población cognitivamente intacta. No obstante, faltan estudios que analicen cómo estos tratamientos influyen en la supervivencia de pacientes con demencia. Por otra parte, los estudios observacionales que analizan la cognición en pacientes con demencia tratados con estos fármacos han obtenido resultados contradictorios.

Objetivos: Evaluar el riesgo de mortalidad de cualquier causa en pacientes hipertensos que reciben fármacos inhibidores del SRAA, estratificando en función del diagnóstico de demencia, con el propósito de investigar posibles variaciones en este tipo de pacientes. Analizar el deterioro cognitivo de pacientes hipertensos con demencia que reciben tratamiento con inhibidores del SRAA, comparándolos con pacientes que reciben otro antihipertensivo con efecto neutro sobre la cognición.

Material y métodos: Se llevaron a cabo dos estudios observacionales que utilizaron datos provenientes de registros suecos, en particular del registro de enfermedades cognitivas y demencias (*SveDem*). Se emplearon además el registro de prescripción de fármacos, el registro de diagnósticos de visitas a especialistas e ingresos hospitalarios, un registro con información sociodemográfica y el registro de población con datos de mortalidad.

En el primer estudio se seleccionó una cohorte de pacientes hipertensos, algunos de los cuales tenían demencia y otros no. A través de modelos flexibles paramétricos, se analizó el riesgo de mortalidad de cualquier causa comparando usuarios y no usuarios de inhibidores del SRAA. Estos análisis se estratificaron según la presencia o ausencia de diagnóstico de demencia. Adicionalmente, se realizaron subanálisis sobre la asociación con el riesgo de mortalidad en pacientes que tomaban distintos subgrupos de inhibidores del SRAA.

En el segundo estudio, se seleccionaron pacientes diagnosticados de demencia tipo Alzheimer o de demencia mixta que además eran hipertensos. Mediante modelos lineales mixtos, se evaluaron las puntuaciones del *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) en las sucesivas visitas de seguimiento. Se comparó el deterioro en la cognición de los pacientes tratados con fármacos inhibidores del SRAA y los pacientes tratados con tiazidas (fármacos antihipertensivos con efecto teóricamente neutro sobre la cognición). También se realizaron comparaciones entre subgrupos de inhibidores del SRAA.

Resultados: En el primer estudio, el tratamiento con inhibidores del SRAA se asoció a un menor riesgo de mortalidad de cualquier causa (*Hazard Ratio* [HR]= 0,92 [0,90-0,94]; $p < 0,001$). Al estratificar los pacientes y analizar solo el grupo de pacientes con demencia clínicamente confirmada (aquellos registrados en *SveDem*), la asociación con menor riesgo de mortalidad persistía (HR=0,87 [0,82-0,91]; $p < 0,001$). Al comparar la mortalidad entre los usuarios de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los usuarios de antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II), se observó que el uso de ARA-II se asociaba a un menor riesgo de mortalidad de cualquier causa (HR= 0,84 [0,79-0,89]; $p < 0,001$). Esta asociación de los ARA-II con una mayor reducción del riesgo de mortalidad no fue significativa al seleccionar solo pacientes con demencia.

En el segundo estudio, los pacientes hipertensos con demencia tipo Alzheimer o demencia mixta presentaron un deterioro cognitivo más lento si recibían tratamiento con IECAs centrales o ARA-II en comparación con los que recibieron tiazidas. Este enlentecimiento se cuantificó en 1,09 (0,21-1,97) puntos más de MMSE a los 3 años, y 1,81 (0,34-3,28) puntos a los 5 años por cada dosis diaria definida (DDD) del fármaco establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este

efecto fue dosis-dependiente. La progresión del deterioro cognitivo fue más lenta con los ARA-II que con los IECAS centrales.

Conclusiones: Los resultados de ambos estudios apoyan que la inhibición del SRAA podría tener un papel protector en pacientes con demencia e hipertensión arterial. Los datos obtenidos en cuanto a mortalidad respaldan que la condición de demencia *per se* no debería suponer una limitación a la hora de prescribir IECAs o ARA-II, ya que los beneficios observados con estos fármacos son similares a los de la población hipertensa sin demencia. En el segundo estudio se ha observado además un enlentecimiento del deterioro cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer o demencia mixta tratados con ARA-II. Se necesitan más investigaciones que clarifiquen el efecto específico de estos fármacos en la cognición de los pacientes con demencia, así como la posible influencia del paso de algunos de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica.

Palabras clave: demencia; hipertensión arterial, enfermedad de Alzheimer; demencia mixta; sistema renina-angiotensina aldosterona; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; antagonistas del receptor de angiotensina-II; mortalidad; cognición.

ABREVIATURAS

A β :	β amiloide
AHA-ASA:	American Heart Association and American Stroke Association (Asociación Americana del Corazón y Asociación Americana de Ictus)
Ang-II:	Angiotensina-II
ARA-II:	Antagonistas del receptor de angiotensina-II
AT1R:	Receptor de angiotensina-II tipo 1
AT2R:	Receptor de angiotensina-II tipo 2
AT4R:	Receptor de angiotensina-II tipo 4
ATC:	<i>Anatomical Therapeutic Classification</i> (Clasificación Anatómico-terapéutica)
BACE1:	Enzima β secretasa
BHE:	Barrera Hematoencefálica
CCI:	<i>Charlston Comorbidity Index</i> (Índice de comorbilidad de Charlston)
CPI:	<i>Consumer Price Index</i> (índices de precio de consumo)
DDD:	<i>Defined Daily Dose</i> (dosis diaria definida)
DL:	Dislipidemia
DM:	Diabetes Mellitus
DSM:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales)
DV:	Demencia Vascular
EA:	Enfermedad de Alzheimer
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
EUR:	Euros
FA:	Fibrilación auricular
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>

GDPR:	<i>General Data Protection Regulation</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HTA:	Hipertensión Arterial
ICD:	<i>International Classification of Diseases (Clasificación Internacional de Enfermedades)</i>
IECAs:	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC:	Índice de Masa Corporal
IPCW:	<i>Inverse Probability of Censoring Weighting</i> (Ponderación de la probabilidad inversa de censura)
LISA:	<i>Longitudinell Integrationsdatabas för Sjukförsäkrings- och Arbetsmarknadsstudier</i> (Base de Datos de Integración Longitudinal para Estudios de Seguro de Enfermedad y Mercado Laboral)
MMSE:	<i>Mini-Mental State Examination</i> (Mini Examen del Estado Mental)
NPR:	<i>Swedish National Patient Register</i> (Registro sueco nacional de pacientes)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PDR:	<i>Prescribed Drug Register</i> (Registro de los fármacos prescritos)
PPA:	Proteína Precursora de Amiloide
SEK:	Coronas suecas
SNC:	Sistema Nervioso Central
SRAA:	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SveDem:	Registro de enfermedades cognitivas y demencias en Suecia
TA:	Tensión Arterial
TPR:	Total Population Register (Registro de población total)
UNV:	Unión Neurovascular
VICCCS:	<i>Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study</i> (Consenso para la Clasificación del Deterioro Cognitivo Vascular)

ÍNDICE

ABSTRACT.....	VII
RESUMEN	X
ABREVIATURAS.....	XIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DEMENCIA	1
1.1.2. Clasificación.....	2
1.1.2.1. Enfermedad de Alzheimer	4
1.1.2.1.1. Fisiopatología. Hipótesis de la cascada amiloide	5
1.1.2.1.2. Estrategias terapéuticas curativas basadas en la cascada amiloide.....	6
1.1.2.1.3. Hipótesis alternativas.....	7
1.1.2.1.4. Síndrome clínico y diagnóstico	8
1.1.2.1.5. Tratamiento farmacológico actual	14
1.2.1. Demencia vascular.....	15
1.2.2. Demencia mixta (Alzheimer y vascular)	18
1.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	19
1.3.1. Relación entre hipertensión arterial y cognición.....	20
1.3.2. Hipertensión arterial y riesgo de demencia	23
1.4. CEREBRO Y SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA	24
1.4.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona sistémico.....	24
1.4.2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona central.....	27
1.4.3. Sistema renina-angiotensinaaldosterona y neurodegeneración ...	29
1.4.4. Fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	31
1.4.4.1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....	32
1.4.4.2. Antagonistas del receptor de angiotensina-II	34
1.4.4.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona y su papel en cognición y en neuroprotección.	35
1.5. ESTUDIOS PREVIOS DE MORTALIDAD.....	36
1.5.1. Mortalidad en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del SRAA.....	37
1.5.2. Mortalidad en pacientes con demencia	38
1.6. ESTUDIOS PREVIOS DE COGNICIÓN Y DE RIESGO DE DEMENCIA	39
1.6.1. Riesgo de demencia e inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona.....	39
1.6.2. Cognición e inhibidores del SRAA	40
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	42

3. HIPÓTESIS	44
4. OBJETIVOS	45
4.1. OBJETIVO GENERAL	45
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
5. MATERIAL Y MÉTODOS	47
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	47
5.2. FUENTES DE LOS DATOS	47
5.3. VARIABLES	51
5.3.1. Hipertensión arterial	51
5.3.2. Demencia	52
5.3.3. Variables sociodemográficas y clínicas	53
5.3.4. Variable independiente o de exposición. Uso de inhibidores del SRAA.....	55
5.3.4.1. Variable de exposición del estudio de supervivencia	56
5.3.4.2. Variable de exposición del estudio de cognición	56
5.3.4.2.1. Selección de un grupo de comparación	57
5.3.5. Variables dependientes (de resultado).....	58
5.4. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	59
5.5. PROTOCOLO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	61
5.5.1. Selección de pacientes	61
5.5.2. Comparaciones realizadas	63
5.5.3. Análisis estadístico del estudio de supervivencia	63
5.6. PROTOCOLO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO DE COGNICIÓN	68
5.6.1. Selección de pacientes	68
5.6.2. Comparaciones realizadas	71
5.6.3. Análisis estadístico del estudio de cognición	72
5.6.3.1. Comparación de las características de ambos grupos	72
5.6.3.2. Valoración del deterioro cognitivo. Modelos lineales mixtos... 72	
5.6.3.2.1. Dificultades en la aplicación de los modelos lineales mixtos. Sesgo de deserción y valores faltantes.	73
5.6.3.2.2. Análisis del deterioro cognitivo con modelos lineales mixtos.....	74
5.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	75
5.7.1. Privacidad	75
5.7.2. Autonomía del paciente.....	76
5.7.3. Riesgos y beneficios	76
5.7.4. Aspectos legales	77
5.7.5. Resumen de ambos estudios	77
6. RESULTADOS	79

6.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA	79
6.1.1. Características descriptivas de la población a estudio.....	79
6.1.1.1. Análisis principal. Hipertensos tratados con IECAs o ARA-II vs. no tratados con estos fármacos.....	79
6.1.1.2. Análisis secundarios. Tratados con cada fármaco individualmente vs. otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	88
6.1.2. Riesgo de mortalidad de cualquier causa. Análisis de supervivencia.	101
6.1.2.1 Análisis principal. Tratados con IECAs/ARA- II vs. no tratados	101
6.1.2.1.1. Análisis de sensibilidad	101
6.1.2.1.2. Estratificación por categoría de demencia y por edad.....	101
6.1.2.2. Análisis secundario. Usuarios de IECAs vs. usuarios de ARA-II	103
6.1.2.2.1. Análisis de sensibilidad	103
6.1.2.2.2. Estratificación por categoría de demencia y por edad.....	103
6.1.2.3. Análisis secundario de supervivencia. Fármacos individuales.....	104
6.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE COGNICIÓN	105
6.2.1. Características descriptivas de la población a estudio.....	105
6.2.2. Análisis de la progresión del deterioro cognitivo con modelos lineales mixtos.	112
6.2.2.1. Análisis principal. Tratados con IECAs centrales y ARA- II vs. controles (tiazidas)	113
6.2.2.2. Análisis secundarios. Comparaciones entre subclases de inhibidores del SRAA	116
6.2.2.2.1. IECAS y ARA-II en conjunto vs. no usuarios (tiazidas) ...	116
6.2.2.2.2. IECAS centrales vs. no centrales	117
6.2.2.2.3. IECAS vs. ARA-II	117
6.2.2.2.4. IECAS centrales vs. ARA-II	117
6.2.2.3. Análisis secundarios. Fármacos individuales	118
6.2.2.3.1. Enalapril vs. otros IECAS+ARA-II.....	118
6.2.2.3.2. Ramipril vs. otros IECAS+ARA-II	118
6.2.2.3.3. Losartán vs. otros ARA-II+IECAs	119
6.2.2.3.4. Candesartán vs. otros ARA-II+IECAs	119
6.2.3. Resumen de los resultados de cognición	119
7. DISCUSIÓN	120
7.1. PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN EN NUESTRA COHORTE EN RELACIÓN CON ESTUDIOS POBLACIONALES	120
7.2. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN	121
7.2.1. Comorbilidades de pacientes hipertensos	121
7.2.2. Uso de IECAs y ARA-II en población hipertensa	123

7.2.2.1. Sesgo de confusión por indicación.....	126
7.2.2.2. Sesgo de selección por uso prevalente	127
7.2.2.3. Polifarmacia.....	127
7.3. MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON IECAS O ARA-II..	128
7.3.1. Mortalidad en la cohorte de hipertensos con y sin demencia	128
7.3.1.1. IECAS vs. ARA-II	129
7.3.2. Mortalidad en pacientes con demencia con IECAs o ARA-II.....	130
7.3.2.1. IECAS vs. ARA-II	131
7.3.3. Mortalidad en mayores de 75 años	131
7.4. COGNICIÓN EN PACIENTES CON DEMENCIA CON IECAS O	
ARA-II.....	133
7.5. APORTACIONES DEL ESTUDIO	138
7.6. POSIBLES IMPLICACIONES CLÍNICAS	140
7.7. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	141
8. CONCLUSIONS	145
9. CONCLUSIONES.....	147
BIBLIOGRAFÍA.....	149
ANEXOS	191

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Demencia

El término “demencia” engloba diferentes entidades que ocasionan déficits cognitivos que llevan al paciente a una pérdida de dependencia. La edad es uno de los principales factores de riesgo, lo cual explica el aumento de la prevalencia estimado en las próximas décadas, debido al aumento en la esperanza de vida (Prince *et al.*, 2016). En este primer apartado de la introducción se exponen las principales causas de demencia, para las cuales no se dispone de un tratamiento curativo a día de hoy. Por este motivo, gran parte de la investigación actual se centra en estrategias de prevención que minimicen el riesgo de deterioro cognitivo en la población y que reduzcan el porcentaje de los pacientes con deterioro cognitivo que finalmente acaban cumpliendo criterios diagnósticos de demencia (Szeto & Lewis, 2016).

En la clasificación DSM-V de 2013 (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013), se cambió el término “demencia” por “trastorno neurocognitivo mayor”, para cuyo diagnóstico se requiere evidencia de una disminución significativa del rendimiento cognitivo en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, funciones visuoperceptivas y visuoespaciales o cognición social) en comparación con un nivel previo. Para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor, estos déficits tienen que interferir en la actividad cotidiana del paciente. A pesar de que la terminología más precisa es "trastorno neurocognitivo mayor", es habitual seguir utilizando el término “demencia” en el ámbito clínico y en las publicaciones científicas. En esta tesis, hemos optado por mantener el uso de este término.

Actualmente, más de 55 millones de personas en el mundo viven con demencia, y se estima que la incidencia mundial anual es de aproximadamente 10 millones de casos (World Health Organization, 2023). Se proyecta que para el año 2030 el número de personas con demencia aumentará a 78 millones, y para el 2050 se estima que alcanzará los 139 millones de personas (World Health Organization, 2023). Este trastorno es uno de los principales determinantes de la pérdida de autonomía y la institucionalización de personas mayores, lo que conlleva una carga económica sustancial (Scuteri & Antonelli Incalzi, 2022). En 2019, el coste estimado de la demencia en Estados Unidos fue de 1,3 billones de dólares, gran parte de los cuales se destinaron a brindar soporte a las familias afectadas por la enfermedad (World Health Organization, 2023). Tal es el impacto de la demencia, que la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera una prioridad de salud pública. En el año 2019, la OMS publicó unas directrices para la reducción de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (World Health Organization, 2019).

1.1.2. Clasificación

La base fisiopatológica subyacente que justifica el declive cognitivo de todas las demencias es un proceso complejo, no del todo dilucidado. Según los datos obtenidos de autopsias, se sugiere que podrían estar involucradas diversas vías moleculares, acumulaciones de proteínas o la pérdida de proteínas esenciales para el funcionamiento normal del sistema nervioso central (SNC). Estos factores afectan a la función de distintas células en el SNC, y estos cambios en la función celular resultan en la pérdida de conexiones sinápticas, muerte celular, gliosis, inflamación y un mal funcionamiento de las redes neuronales (Elahi & Miller, 2017).

Las demencias pueden tener una etiología reversible o irreversible, y pueden ser de origen neurodegenerativo, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer

(EA), o no neurodegenerativo, como la demencia vascular (DV). La EA es la causa principal de demencia, y se han encontrado cambios degenerativos asociados a EA en hasta un 60-70% de las autopsias de pacientes con demencia (Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study, 2001). La segunda causa más común es la DV (Knopman *et al.*, 2003), cuya prevalencia es más difícil de estimar debido a las diferentes definiciones de la misma. No obstante, se estima que la DV representa en torno a un 15-20% de los casos de demencia en Europa y Norteamérica, con cifras mayores en Asia, África y Latinoamérica (Lobo *et al.*, 2000; Rizzi *et al.*, 2014). Existen también otras demencias de origen neurodegenerativo, distintas de la EA, como la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y otras menos comunes.

La abundante información disponible en años recientes ha llevado a algunos autores a cuestionar la rigidez en la categorización de las demencias. Esto se debe principalmente a la alta interconexión entre diferentes enfermedades neurodegenerativas y al hecho de que muchas autopsias de pacientes con demencia revelan la presencia de enfermedad cerebrovascular, además de otros hallazgos. Para ilustrar este punto, en un estudio reciente se descubrió que hasta un 82% de los pacientes diagnosticados clínicamente de "enfermedad de Alzheimer probable" presentaban, además de las características propias de esta enfermedad, cambios patológicos que se asocian con otras enfermedades neurodegenerativas o con la demencia vascular (Kapasi *et al.*, 2017). La coexistencia significativa de la EA y la patología cerebrovascular es un tema complejo que plantea desafíos a los profesionales de la salud en el momento de categorizar a los pacientes. En la práctica clínica diaria, si se clasifica la demencia teniendo en cuenta cualquier daño vascular cerebral, se corre el riesgo de sobreestimar la prevalencia de DV. Por otro lado, si se

reserva el diagnóstico de DV para casos de demencias post-ictus o para pacientes con demencia sin signos de enfermedad neurodegenerativa, se estaría subestimando la prevalencia de la misma (Wolters & Ikram, 2019). Para ayudar con esta tarea y unificar criterios, los grupos de expertos han diseñado criterios diagnósticos clínicos, como se expone más adelante.

En definitiva, categorizar es una tarea difícil y existe un gran solapamiento entre las diferentes demencias, especialmente entre la patología Alzheimer y la patología vascular, lo que lleva a pensar que pueda haber vías fisiopatológicas comunes para ambos procesos (Leclerc *et al.*, 2023). A pesar de estas dificultades, resulta esencial tanto para la práctica clínica como para la investigación contar con un sistema de clasificación que permita agrupar a los pacientes en función de diversos criterios diagnósticos, basados en la información disponible hasta la fecha. A continuación, se exponen las características de cada uno de los subtipos de demencia relevantes para esta tesis.

1.1.2.1. Enfermedad de Alzheimer

Como se ha mencionado previamente, la EA es la causa de demencia más común. Sus principales hallazgos anatomopatológicos son pérdida sináptica y degeneración neuronal en presencia de placas neuríticas, compuestas de agregados de β -amiloide ($A\beta$), y ovillos neurofibrilares, que consisten en acúmulos intraneuronales de proteína *tau* (Sociedad Española de Neurología, 2018).

En lo que respecta a la etiología de la EA, todavía no se conocen con exactitud las causas que la desencadenan. Sin embargo, se acepta que el desarrollo de la enfermedad es resultado de la combinación de diferentes factores de riesgo, algunos de los cuales son modificables, como el nivel educativo, el índice de masa corporal (IMC), la diabetes mellitus (DM), la hipertensión en la edad media, la hipotensión

ortostática, la depresión, el estrés, los traumatismos craneoencefálicos, la obesidad, la cirugía previa de *bypass* coronario y la vida sedentaria (Yu *et al.*, 2020). Por otro lado, existen factores de riesgo no modificables, como la edad, el sexo y factores genéticos, como el gen de la apoproteína E- $\epsilon 4$ (APOE- $\epsilon 4$) (Drachman, 2014).

1.1.2.1.1. Fisiopatología. Hipótesis de la cascada amiloide

La hipótesis más conocida y en la que se han centrado más vías de investigación es la “hipótesis de la cascada amiloide”, según la cual el acúmulo de A β (por aumento de producción o disminución del aclaramiento) provocaría una cascada de eventos, incluyendo inflamación, fosforilación anormal y acúmulo de *tau*, que en última instancia provocaría pérdida sináptica y degeneración neuronal (J. A. Hardy & Higgins, 1992). En una situación fisiológica, la proteína precursora de amiloide (PPA), que es una proteína de membrana (Weggen & Beher, 2012), es escindida por la α -secretasa. Esta escisión produce un fragmento que está en el espacio extracelular, (s)PPA α , con funciones como regular la excitabilidad y la plasticidad y aumentar la resistencia al estrés oxidativo y metabólico (Haass *et al.*, 2012). En cambio, cuando el PPA se escinde por la vía amiloidogénica /patológica, lo que ocurre es que la enzima β -secretasa 1 (BACE) y la γ -secretasa forman (s)PPA β y A β 40/42, que permanecen en el espacio extracelular (Figura 1). La oligomerización y acumulación del péptido A β 42 es un factor que algunos reconocen como iniciador y otros como signo precoz de la EA (Hardy & Selkoe, 2002). Esta acumulación de A β 42 comienza en forma de placas difusas, que son la fase inicial del depósito de amiloide, y se consideran una forma benigna de depósito de amiloide relacionada con el envejecimiento. A veces en las placas difusas A β 42 es progresivamente sustituido por A β 40, lo cual desencadena la vía patogénica de EA activando astrocitos y microglía (Fanni *et al.*, 2018). El proceso inflamatorio conduce a la toxicidad y a la pérdida de

sinapsis neuronales. Estos eventos también generan estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y desequilibrio en la homeostasis del calcio, lo que activa las proteínas cinasas e inhibe las fosfatasas. Todo esto contribuye a la hiperfosforilación de *tau*, que se acumula en forma de ovillos intraneuronales y provoca la pérdida neuronal y la disfunción de los neurotransmisores (Folch *et al.*, 2018).

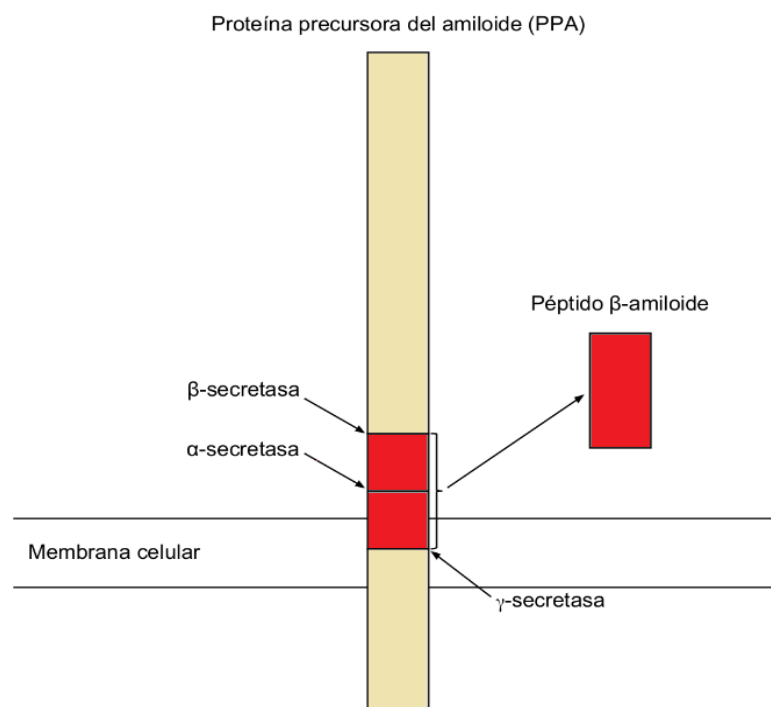


Figura 1. Escisión de la proteína precursora del amiloide

1.1.2.1.2. Estrategias terapéuticas curativas basadas en la cascada amiloide

Siguiendo la hipótesis de la cascada amiloide, las estrategias terapéuticas han estado enfocadas durante un largo periodo en reducir la producción de Aβ₄₂ o eliminarlo por completo (Burns *et al.*, 2022), así como en disminuir la fosforilación de *tau* (Moore *et al.*, 2023). Sin embargo, hasta la fecha no hay un tratamiento curativo disponible a nivel mundial y en las últimas décadas múltiples ensayos

clínicos han fracasado, lo que ha provocado que se cuestione el entendimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad (R. M. Anderson *et al.*, 2017). En 2021, la aprobación en Estados Unidos de aducanumab, con el posterior rechazo de la Agencia Europea del Medicamento, generó un debate sin precedentes debido a preocupaciones en torno a la seguridad de este fármaco. Más recientemente, en 2023, se ha comunicado la aprobación de lecanemab por la FDA (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos. Esta decisión se basó en los resultados de un ensayo clínico publicado el mismo año (van Dyck *et al.*, 2023). Además, se espera que en los próximos meses se presente una solicitud de aprobación a la FDA para un tercer anticuerpo, donanemab, debido a los resultados positivos obtenidos (Lilly, 2023; Reardon, 2023; Beveridge *et al.*, 2024). Recientemente se han publicado resultados de dos ensayos clínicos en fase 3 que concluyen que gantenerumab reduce la carga de amiloide pero no se asocia a un deterioro cognitivo más lento (Bateman *et al.*, 2023)

Otros anticuerpos anti- amiloide con ensayos clínicos en fase 3, podrían, en un futuro, ser aprobados para su uso en Europa (Tampi *et al.*, 2021; Villain *et al.*, 2022). A pesar de esta esperanza, que debe ser tomada con cautela, el modesto beneficio que estos fármacos producen, sumado a los efectos adversos no despreciables y al elevado coste, nos obliga a seguir investigando otras vías de tratamiento, alternativas o complementarias.

1.1.2.1.3. Hipótesis alternativas

Existe evidencia clínica y científica que vincula el depósito de A β con la EA. Sin embargo, desde hace años, algunos autores (Drachman, 2014; Fjell & Walhovd, 2012; Pimplikar, 2009) han planteado interrogantes sobre si el depósito de amiloide realmente constituye la causa inicial de la enfermedad, sugiriendo en su lugar que

podría ser un indicador de la enfermedad que surge como consecuencia de otros procesos fisiopatológicos. Entre los argumentos que esgrimen se incluye el hecho de que se ha observado depósito de amiloide en individuos cognitivamente sanos (Jagust, 2016), que las terapias dirigidas contra el amiloide no han logrado producir mejorías cognitivas tan notables como cabría esperar si este fuera el único factor subyacente en la enfermedad (R. M. Anderson *et al.*, 2017) y que el depósito de amiloide no se relaciona directamente con el grado de muerte neuronal o de afectación clínica (Gómez-Isla *et al.*, 1997).

Otras teorías alternativas que se han propuesto son las siguientes: la hipótesis de alteraciones en la microcirculación (Drachman, 2014), la hipótesis de la disfunción mitocondrial (Swerdlow & Khan, 2009), la hipótesis de la neuroinflamación (De Felice & Ferreira, 2014), la hipótesis de la resistencia a la insulina (Leclerc *et al.*, 2023) y la hipótesis dendrítica (Cochran *et al.*, 2014).

Además, en las últimas dos décadas algunos estudios de población de Asia y Europa han aportado evidencia de que la infección por el virus herpes tipo 1 o tipo 2 o el virus varicela zoster podrían actuar como virus neurotrópicos y aumentar el riesgo de padecer EA (Lopatko Lindman *et al.*, 2021).

1.1.2.1.4. Síndrome clínico y diagnóstico

La EA se presenta comúnmente, aunque no siempre, con un deterioro insidioso de la memoria episódica, que eventualmente conlleva pérdida de capacidad funcional. Antes de que el paciente sea consciente de los síntomas, tiene lugar la fase preclínica, en la que se empiezan a formar las lesiones histológicas características de la enfermedad. Esta fase puede comenzar una década o más antes de que el paciente note cualquier cambio (Ower *et al.*, 2018).

En la fase clínica temprana, es posible que el paciente perciba una reducción en su rendimiento cognitivo sin que esta reducción sea evidente en las pruebas de evaluación neuropsicológica. A esta etapa se la denomina "quejas subjetivas cognitivas" (QSC). Estos síntomas son muy comunes en la población general, y no todos los que la presentan tendrán necesariamente una EA. Por lo tanto, resulta fundamental identificar los factores que aumentan el riesgo de presentar un deterioro cognitivo debido a la EA en esta fase inicial (Dubois *et al.*, 2016).

Cuando en la evaluación neuropsicológica se observa un rendimiento cognitivo que está por debajo de lo que se esperaría para la edad y el nivel de educación, sin que llegue a afectar significativamente a las actividades de la vida diaria, se habla de "deterioro cognitivo leve" (DCL) (Petersen, 2004). Este cuadro clínico puede estar causado por EA y por otras enfermedades degenerativas y no degenerativas. El DCL se clasifica en amnésico o no amnésico, según la memoria esté o no preservada, y en uni o multidominio según el número de áreas cognitivas afectadas (Roberts & Knopman, 2013).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer (NIA-AA, 2011)

Deterioro cognitivo leve debido a EA	Demencia por EA probable	Demencia por EA posible
<p>1. CRITERIOS CLÍNICOS DE DCL.</p> <p>1.A Preocupación por la presencia de un cambio cognitivo respecto a su nivel anterior, obtenido del paciente, de un informador o de un clínico que conoce al paciente.</p> <p>1.B Alteración en una o más esferas cognitivas, mediante la evidencia de bajo rendimiento en una o más esferas cognitivas, respecto a lo esperable para su edad y nivel educativo.</p> <p>1.C Preservación de la independencia en las capacidades funcionales.</p> <p>1.D Ausencia de demencia.</p> <p>2. DCL DEBIDO A EA DE ALTA PROBABILIDAD.</p> <p>El paciente cumple los criterios clínicos de DCL, pero además tiene biomarcadores positivos para Aβ y neurodegeneración.</p> <p>3. DCL DEBIDO A EA DE PROBABILIDAD INTERMEDIA.</p> <p>El paciente cumple criterios clínicos de DCL y además tiene un biomarcador de depósito de Aβ positivo pero los de neurodegeneración no examinados o un biomarcador de neurodegeneración positivo y los de depósito de Aβ no examinados.</p> <p>4. DCL DEBIDO A EA IMPROBABLE.</p> <p>Pacientes que cumplen criterios clínicos de DCL, pero con ambos tipos de biomarcadores negativos.</p>	<p>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS.</p> <p>1.1 Solo criterios clínicos: el paciente cumple criterios de demencia, a los que se añaden.</p> <p>A. Comienzo insidioso, en meses o años.</p> <p>B. Empeoramiento cognitivo, por informe u observación.</p> <p>C. Los déficits cognitivos iniciales más relevantes en la historia y en el examen afectan a una de las siguientes categorías:</p> <p style="padding-left: 20px;">Presentación amnésica. Déficits en aprendizaje y recuperación de información recientemente adquirida</p> <p style="padding-left: 20px;">Presentaciones no amnésicas: afectación del lenguaje, visuoespacial o ejecutiva.</p> <p>D. No existe otra causa que justifique los síntomas como enfermedad cerebrovascular u otros hallazgos que apoyen el diagnóstico de otra enfermedad neurodegenerativa.</p> <p>1.2. Con otros criterios que aumentan el nivel de certeza.</p> <p style="padding-left: 20px;">A.2.1 Con deterioro cognitivo documentado, especialmente con estudio neuropsicológico previo.</p> <p style="padding-left: 20px;">A.2.2 Evidencia de una mutación genética (APP, PSEN1, PSEN2).</p> <p>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO.</p> <p>En personas que cumplen los criterios clínicos de EA probable, el uso de biomarcadores cuando son positivos uno de depósito de proteína β-amiloide (LCR o PET) y otro de degeneración neuronal (tau en LCR, PET-FDG o RM estructural), pueden aumentar la certeza de que la base del síndrome demencial es el proceso fisiopatológico de EA.</p>	<p>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS.</p> <p>1.1 Por evolución atípica.</p> <p>Por la presencia de comienzo rápido de las alteraciones cognitivas, insuficientes detalles históricos o insuficiente documentación objetiva de deterioro progresivo.</p> <p>1.2 Por presentación mixta etiológica.</p> <p>En personas que cumplen criterios de EA clínica, pero presentan evidencia de a) enfermedad cerebrovascular concomitante, b) hallazgos compatibles con demencia con cuerpos de Lewy o c) evidencia de otras enfermedades neurológicas o no neurológicas, así como medicaciones que puedan afectar la cognición.</p> <p>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO.</p> <p>En personas que cumplen los criterios clínicos de una demencia no EA, pero tienen evidencia de proceso fisiopatológico de EA mediante biomarcadores (con alteración en las dos categorías) o cumplen los criterios neuropatológicos de EA.</p>

Tabla 1 (continuación). Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer (NIA-AA, 2011), continuación

EA preclínica	EA improbable	EA probada
<p>Estadio 1. Amiloidosis cerebral asintomática. Pacientes con evidencia de acúmulo de proteína Aβ cerebral, pero sin evidencia de datos de neurodegeneración ni sintomatología cognitiva o conductual.</p> <p>Estadio 2. Amiloidosis positiva y evidencia de disfunción sináptica y/o neurodegeneración incipiente. Son individuos con evidencia de positividad para amiloide y presencia de uno o más marcadores de neurodegeneración.</p> <p>Estadio 3. Amiloidosis positiva con evidencia de neurodegeneración y deterioro cognitivo sutil.</p>	<p>1. No cumple con los criterios clínicos de EA.</p> <p>2. Cumple unos de los siguientes criterios:</p> <p>a) A pesar de cumplir criterios clínicos de posible o probable EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo como demencia por VIH, demencia por enfermedad de Huntington, u otras que raramente se pueden mezclar con EA.</p> <p>b) A pesar de cumplir con los criterios clínicos de EA posible, los biomarcadores de Aβ y neurodegeneración son negativos.</p>	<p>Cuando los pacientes cumplen los criterios clínicos y cognitivos de EA, y el estudio neuropatológico demuestra la presencia de patología EA.</p>

Criterios NIA-AA (2011). Modificado y reproducido con permiso de: M. Sagrario Manzano, *et al.* (2018) Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 5. Guía oficial de práctica clínica en Demencias. © Sociedad Española de Neurología. *A β* : β amiloide. *APP*: proteína precursora de amiloide. *DCL*: Deterioro cognitivo leve. *EA*: Enfermedad de Alzheimer. *LCR*: Líquido cefalorraquídeo. *NIA-AA*: National Institute of Aging y la Alzheimer's Association. *PET*: Tomografía por emisión de positrones. *PET-FDG*: Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa. *PSEN1*: Presenilina 1, *PSEN2*: Presenilina 2. *RM*: Resonancia Magnética.

Existen diferentes criterios diagnósticos para diagnosticar DCL debido a EA. En la Tabla 1 se presentan los criterios publicados por el *National Institute of Aging y la Alzheimer's Association* (NIA-AA) en 2011 para el diagnóstico de EA (McKhann *et al.*, 2011). A lo largo de los años, este grupo ha publicado diversas clasificaciones de la EA basadas en aspectos clínicos, pero en 2018 publicaron criterios que se centran exclusivamente en biomarcadores y que no toman en consideración el fenotipo clínico ni la etapa de la enfermedad. Estos criterios fueron diseñados específicamente para estudios de investigación. De esta clasificación surge el sistema AT(N) (Tabla 2), que evalúa biomarcadores de amiloidosis cerebral (A), *tau* (T) y neurodegeneración (N). Se entienden como marcadores de neurodegeneración el hipometabolismo en la tomografía por emisión de positrones (PET), altas concentraciones de *tau* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y atrofia cerebral en la resonancia magnética (RM). Aunque este sistema ha generado algunas críticas, ejemplifica el papel predominante que han asumido los biomarcadores en los últimos años en el diagnóstico de la EA (Jack Jr. *et al.*, 2018).

Tabla 2. Sistema de clasificación AT (N) (NIA-AA 2018)

Perfiles AT (N)	Categoría	
A- T- (N) -	Biomarcadores normales	
A+ T- (N) -	Cambios anatomopatológicos de EA	<i>Continuum</i> de EA
A+ T+ (N) -	EA	
A+ T+ (N) +	EA	
A+ T- (N) +	EA y sospechade patología concomitante no EA	
A- T+ (N) -	Cambios patológicos no debidos a EA	
A- T- (N) +		
A- T+ (N) +		

A: Amiloidosis cerebral, EA: Enfermedad de Alzheimer, N: Neurodegeneración, T: Taupatía.

Siguiendo con la evolución natural de la enfermedad, a medida que la EA progresa los pacientes comienzan a experimentar un deterioro funcional, lo que resulta en una pérdida gradual de su capacidad para llevar a cabo tareas de forma independiente. Este es el estadio de la demencia. En las fases iniciales de demencia, los pacientes pueden referir pérdida de objetos, olvidar citas, dejar de pagar facturas, tener problemas ocasionales para encontrar palabras, presentar dificultades ocasionales de orientación, así como síntomas leves de depresión, ansiedad, irritabilidad y aislamiento social, además de problemas para conciliar el sueño. Cuando la enfermedad progresa a estadios moderados, empeoran los síntomas cognitivos, tanto de memoria, como de lenguaje y visuoespaciales. Los síntomas psiquiátricos también pueden agravarse, y en esta etapa es posible que aparezcan episodios de agitación o agresividad. En etapas avanzadas se observa una alteración cognitiva grave que puede incluir afasia y falta de reconocimiento de familiares, así como la aparición de alucinaciones, incontinencia y problemas de movilidad. Finalmente, los pacientes suelen fallecer debido a complicaciones relacionadas con la malnutrición, la inmovilidad y/o las infecciones (McDade, 2022).

La evaluación diagnóstica de los pacientes que presentan síntomas compatibles con EA incluye varias pruebas. En primer lugar, se realiza un test de cribado cognitivo, habitualmente el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (Folstein *et al.*, 1975). A continuación, se realiza una valoración por neuroimagen para descartar alteraciones estructurales que sugieran un diagnóstico alternativo, con tomografía axial computarizada (TAC) o, preferiblemente, RM. Además, se realiza un análisis de sangre para descartar alteraciones metabólicas o infecciosas. De momento, no se recomienda el uso de rutina de los biomarcadores para EA con un curso típico (McKhann *et al.*, 2011; Sociedad Española de Neurología, 2018). Sin

embargo, en algunos casos específicos se pueden realizar pruebas de biomarcadores, como la determinación de amiloide y *tau* en LCR, PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), PET amiloide y PET *tau* (Sociedad Española de Neurología, 2018).

De todas las pruebas diagnósticas mencionadas, la más relevante para esta tesis es la administración del MMSE. Se trata de un test de cribado que abarca diversas funciones cognitivas y que tiene una puntuación máxima de 30 puntos (Folstein *et al.*, 1975). Una puntuación de 24 o menos sugiere la presencia de demencia, con una sensibilidad del 0,85 y una especificidad del 0,90 en población de 65 años o más, aunque el punto de corte puede variar según el nivel educativo (Creavin *et al.*, 2016). Esta herramienta no solo es válida para el diagnóstico, sino que también se utiliza para el seguimiento de los síntomas cognitivos, como se ha hecho en el estudio de cognición de esta tesis que se presenta más adelante. En la sección de Anexos, se incluye la versión en castellano del MMSE.

1.1.2.1.5. Tratamiento farmacológico actual

Para el tratamiento de los síntomas cognitivos de la EA en nuestro medio se utilizan dos tipos de medicaciones: los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina), aprobados para estadios leves a moderados, y la memantina, que es un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) y se utiliza para estadios moderados a avanzados. Estos medicamentos pueden mejorar los síntomas, pero no hay evidencia de que alteren la fisiopatología de la enfermedad (Birks & Harvey, 2018; Majidazar *et al.*, 2022).

Además, en algunos casos, es necesario administrar tratamiento farmacológico para abordar los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión o la psicosis, utilizando psicofármacos, como antidepresivos o antipsicóticos. (Kales *et al.*, 2019). También es importante mencionar que en algunos países se ha

aprobado recientemente el uso de anticuerpos contra el amiloide (lecanemab y aducanumab), lo que ha generado un debate en la comunidad científica sobre si estas terapias realmente modifican el curso de la enfermedad.(Beshir *et al.*, 2022; Cummings, 2023; Høilund-Carlsen *et al.*, 2023) .

1.2.1. Demencia vascular

El concepto “demencia vascular” (DV) ha experimentado una evolución notable en los últimos años. En la actualidad, se define como DV a un síndrome que se caracteriza por la pérdida de funciones cognitivas que interfiere con las actividades diarias y que está asociado a episodios de ictus sintomáticos (tanto isquémicos como hemorrágicos) o daño vascular subclínico (Gorelick *et al.*, 2011). La DV suele ocupar el segundo lugar como causa de demencia, aunque en menos del 10% de los pacientes se observa patología puramente vascular sin la presencia de procesos de neurodegeneración (Schneider *et al.*, 2007). Este dato contrasta con la cantidad de pacientes que presentan patología vascular contribuyendo a su deterioro cognitivo, ya que en hasta un 75% de autopsias de pacientes con demencia se encuentran lesiones vasculares (Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study, 2001). De estos datos, se deduce que la etiología mixta (vascular y degenerativa) es una causa muy común de demencia, especialmente en personas de edad avanzada.

En los pacientes con DV, lo más común es que la combinación de diferentes factores de riesgo vascular, genéticos y de estilo de vida, contribuyan al desarrollo de enfermedad cerebrovascular por aterosclerosis, arterioesclerosis o angiopatía amiloide. En otros casos las lesiones vasculares pueden ocurrir como resultado de fuentes cardioembólicas, trastornos de la coagulación o condiciones protrombóticas. Ya sea debido a la afectación directa de los vasos cerebrales o a problemas vasculares

sistémicos o cardíacos, la enfermedad cerebrovascular puede manifestarse como macroinfartos, microinfartos, hemorragias, microhemorragias lesiones en la sustancia blanca del cerebro. El daño tisular provoca la pérdida de neuronas y daño en las células gliales, lo que conduce a la subsiguiente neurodegeneración y a la interferencia en las redes neuronales previamente funcionales, tanto cognitivas como de comportamiento (Chang Wong & Chang Chui, 2022; van der Flier *et al.*, 2018). Los distintos factores de riesgo para DV son edad, sexo femenino, clase social baja, hipertensión arterial, DM, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular (FA), ictus, DL, depresión, sobrepeso, tabaco y vida sedentaria. Como se puede observar, muchos de estos factores de riesgo lo son también para la EA. En la Tabla 3 se muestran los factores de riesgo comunes para ambas entidades (van der Flier *et al.*, 2018).

Tabla 3. Factores de riesgo de demencia vascular y de enfermedad de Alzheimer

	Demencia vascular	Enfermedad de Alzheimer
Edad	Sí	Sí
Sexo femenino	Sí	Si
Bajo nivel educativo	Sí	Sí
Bajo nivel socioeconómico	Sí	Sí
Hipertensión	Sí	Sí
Diabetes mellitus	Sí	Sí
Infarto de miocardio	Sí	No clara asociación
Fibrilación auricular	Sí	Sí
Insuficiencia cardíaca	Sí	No clara asociación
Ictus	Sí	Sí
Dislipidemia	Sí	Sí
Depresión	Sí	Sí
Sobrepeso	Sí	Sí
Tabaquismo	Sí	No clara asociación
Sedentarismo	Sí	Sí

Modificado de: van de Flier *et al.* (2018) “Vascular cognitive impairment” Nature Reviews Disease, 4(1).

La clasificación VICCCS (*Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*) distingue varias formas de DV: DV isquémica subcortical, DV post-ictus, demencia multi-infarto y demencia mixta (patología vascular y neurodegenerativa) (Skrobot *et al.*, 2017). La DV isquémica subcortical se caracteriza por disminución de la velocidad de procesamiento y disfunción ejecutiva, y las DV post-ictus y multi-infarto varían en cuanto a sus manifestaciones según la localización del infarto. Para diagnóstico de “demencia post-ictus” esta tiene que iniciarse en los seis meses posteriores al ictus (Chang Wong & Chang Chui, 2022; Skrobot *et al.*, 2017).

El curso clínico de la DV es muy variable: se puede iniciar de forma aguda o subaguda, así como evolucionar de una manera gradual o escalonada (Korczyn *et al.*, 2012). En la práctica clínica, como la mayoría de los pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo vascular o DV tienen enfermedad de pequeño vaso, la evolución suele ser progresiva. De hecho, el deterioro escalonado y los déficits cognitivos focales, que tradicionalmente se han descrito como distintivos de la DV, en la mayoría de los casos no se observan (Pantoni *et al.*, 1996).

En cuanto a los criterios diagnósticos, para diferenciar EA de demencia multi-infarto en 1.975 se empezó a usar la escala de Hachinski, que valora diferentes características cronológicas como el inicio agudo, el deterioro escalonado y el curso fluctuante, y otros diez signos y síntomas neurológicos. Esta escala distingue entre EA y DV, pero no es útil para demencias mixtas (Hachinski *et al.*, 1975). En los años 90 se redactaron otros criterios diagnósticos, incluyendo los criterios de la *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition* (DSM-IV) (Guze, 1995), los criterios *The State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC) (Chui *et al.*, 1992) y los criterios del *National*

Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (Román *et al.*, 1993). En los últimos años se han publicado los criterios de la *American Heart Association and American Stroke Association (AHA-ASA)* (Gorelick *et al.*, 2011), los criterios DSM-V (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013) y los criterios VICCCS (Skrobot *et al.*, 2017). En general, dada la alta prevalencia de trastornos mixtos, los criterios tienden a ser más específicos que sensibles (Gold *et al.*, 2002), y las tasas de prevalencia de DV son diferentes según los criterios que se utilicen (Chui *et al.*, 1992).

En líneas generales, el manejo de la DV se basa en la prevención a través del control de los factores de riesgo vascular (O'Brien *et al.*, 2017). Aunque no hay fármacos aprobados por la FDA para la demencia vascular, existe evidencia de un modesto beneficio sobre la cognición con donepezilo y memantina para DV y con galantamina para demencia mixta (Gorelick *et al.*, 2011).

1.2.2. Demencia mixta (Alzheimer y vascular)

La categoría de “demencia mixta” es incluida por algunos autores como un subgrupo dentro de la propia DV o de la EA. Para su diagnóstico se deben cumplir criterios de DV y de una enfermedad neurodegenerativa (EA, demencia por cuerpos de Lewy, etc.) (Skrobot *et al.*, 2018). En el registro *SveDem* y para esta tesis, en la categoría “demencia mixta” se incluyen los pacientes con un cuadro clínico compatible con EA y otra enfermedad causante de demencia, con más frecuencia DV (Garcia-Ptacek *et al.*, 2014).

En este sentido, la demencia mixta podría definirse como un deterioro cognitivo que interfiere con las actividades de la vida diaria y que ocurre de una manera progresiva por alteraciones clinicopatológicas propias de la demencia

vascular y de la EA (Langa *et al.*, 2004). La prevalencia de esta entidad varía mucho de unos estudios a otros, situando la coexistencia de DV y EA entre un 30 y un 60% en las autopsias de pacientes con demencia (Attems & Jellinger, 2014).

La demencia mixta (EA+DV) se considera como el punto intermedio de un espectro en el que en un extremo estarían los pacientes con patología EA pura y en el otro los pacientes con DV pura, donde lo más común sería situarse entre ambos extremos. Sin embargo, al no existir criterios clínicos establecidos de demencia mixta, esto podría causar que se sobreestimen los casos de DV pura o EA pura, en contraposición a los hallazgos patológicos *postmortem* (Sociedad Española de Neurología, 2018).

En estudios previos publicados con *SveDem*, el registro de demencias de Suecia con el que trabajamos en esta tesis, alrededor de un 33% de los pacientes tenían diagnóstico de EA, un 15% diagnóstico de DV y un 20% de demencia mixta. El resto de los pacientes (un 32%) estaban diagnosticados de demencia por cuerpos de Lewy, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal y otras demencias o tenían un diagnóstico inespecífico (Tan *et al.*, 2018).

1.3. Hipertensión arterial

La OMS define la hipertensión arterial (HTA) como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, y recomienda el tratamiento farmacológico una vez el diagnóstico se ha confirmado. Aunque la propia OMS también recomienda que se traten cifras inferiores de tensión arterial sistólica (130-139 mm Hg) en pacientes con otros factores de riesgo vascular, estas cifras no se consideran diagnósticas de HTA (World Health Organization, 2021). Sin embargo, la *American Heart Association*, en sus guías de 2017, propuso reducir el

umbral para el diagnóstico de la HTA a cifras más bajas ($\geq 130/80$) (Whelton *et al.*, 2018). Esta modificación en los criterios de diagnóstico implicaría que la proporción de pacientes con HTA en Suecia aumentaría de un 27% a un 37% en edades entre los 45 y los 54, de un 48% a un 59% entre 55 y 64 y de un 68% a un 78% en personas de 65-74 (Brunström *et al.*, 2018). Para los estudios presentados en esta tesis, dado que se incluyen pacientes hasta 2018 y el diagnóstico de HTA se basaba en criterios previos, esta distinción no resulta relevante.

En términos de prevalencia global, aproximadamente uno de cada tres adultos en países desarrollados padece hipertensión. Esta proporción es aún mayor en países en desarrollo, en personas mayores de 65 años, en individuos con un bajo nivel educativo y en entornos urbanos (Sarki *et al.*, 2015).

La HTA es el factor de riesgo modificable más significativo en lo que respecta a la mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares, cardiopatía isquémica e ictus. Además, incrementa el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca, FA, insuficiencia renal crónica, enfermedad arterial periférica y deterioro cognitivo (Williams *et al.*, 2018). Esta última consecuencia ha llevado a algunos investigadores a sugerir la incorporación de una evaluación cognitiva de rutina en pacientes hipertensos mayores de 65 años, considerando el deterioro cognitivo como un daño en un órgano diana a nivel cerebral (Scuteri & Antonelli Incalzi, 2022).

1.3.1. Relación entre hipertensión arterial y cognición

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la relación entre HTA y cognición son complejos y se fundamentan en el concepto de la unidad neurovascular (UNV). La UNV está formada por células vasculares (endotelio, células de músculo liso y pericitos) y por células del parénquima cerebral (neuronas, astrocitos y otras células gliales). En condiciones normales, cuando hay actividad

neuronal, se produce liberación de glutamato, que induce liberación de sustancias vasoactivas por parte de los distintos componentes de la UNV, lo cual aumenta el flujo sanguíneo satisfaciendo las necesidades metabólicas de ese momento (Attwell *et al.*, 2010). Así, a través de señalización intercelular, los integrantes de la UNV coordinan los ajustes necesarios para mantener el flujo sanguíneo cerebral necesario. Sin embargo, en el caso en el que alguno de los componentes de esta unidad resulte dañado, se produce una desincronización entre el flujo sanguíneo y la necesidad metabólica, con periodos de hipoxia (de Montgolfier *et al.*, 2020).

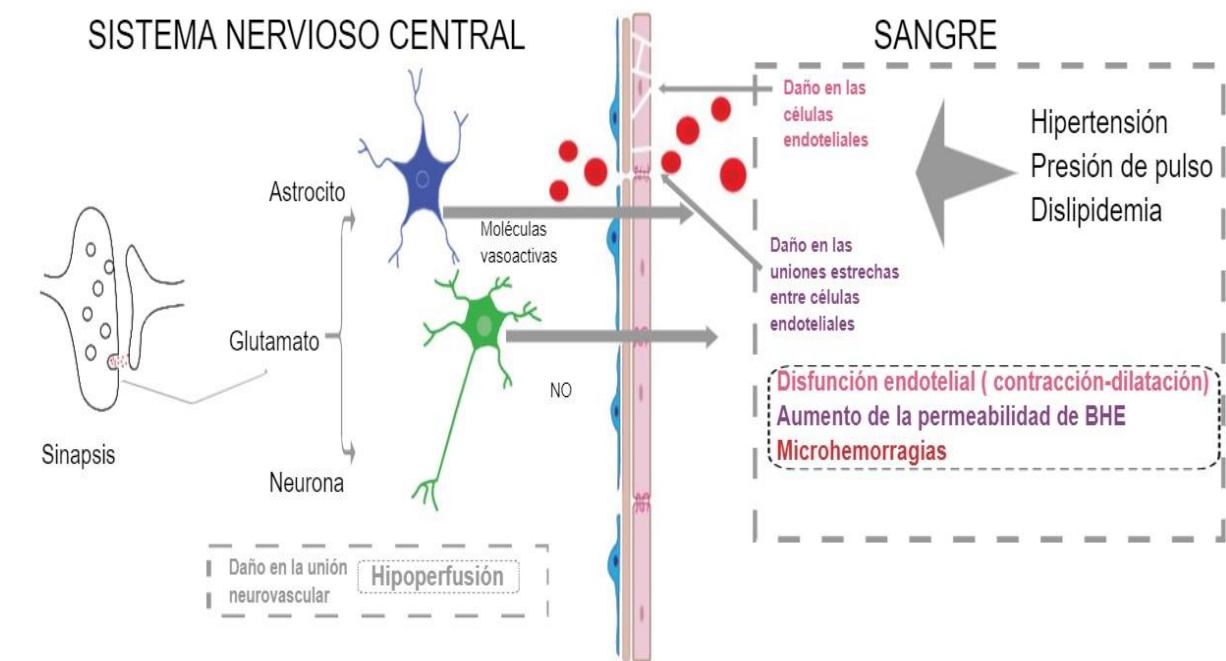


Figura 2. Representación simplificada de la unión neurovascular y las consecuencias de la hipertensión arterial. En línea discontinua se muestran los cambios que suceden en condiciones patológicas. *BHE: Barrera Hematoencefálica.* Adaptado de: Mongolfier *et al.* (2020) *Pathological Continuum from the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline*, Am J Hypertens.

En condiciones de HTA, se produce una aceleración del proceso de envejecimiento arterial, que se caracteriza por el endurecimiento, alargamiento y

aumento del espesor de las paredes arteriales. Esto tiene como consecuencia que las arterias cerebrales no sean capaces de convertir la onda pulsátil carotídea en una perfusión cerebral constante, lo que puede causar daños en la microcirculación cerebral (Scuteri & Antonelli Incalzi, 2022). Además, se produce fallo de la UNV por daño endotelial y disrupción de las uniones de la barrera hematoencefálica (BHE) , que en último lugar genera neuroinflamación, hipoperfusión y daño neuronal (de Montgolfier *et al.*, 2020). La HTA se presenta de manera frecuente con otras comorbilidades - DM, dislipemia (DL) y FA- , que actúan de una manera sinérgica exacerbando el daño microvascular, el endurecimiento arterial y la alteración del mecanismo autorregulatorio de la UNV (Scuteri & Antonelli Incalzi, 2022).

Existe evidencia tanto fisiopatológica como clínica que respalda la relación entre HTA y cognición. La evidencia clínica muestra que las cifras elevadas de tensión arterial están correlacionadas con un peor rendimiento en tareas que involucran la función ejecutiva (Kuo *et al.*, 2004), razonamiento abstracto, velocidad de procesamiento (Iadecola *et al.*, 2016) y memoria verbal (Zhou *et al.*, 2022). Además, se ha encontrado que los resultados de las pruebas cognitivas son peores cuanto mayor sea la duración de la HTA en la edad media de la vida (Zhou *et al.*, 2022). Estos peores resultados en test cognitivos son más acusados en personas con bajo nivel socioeconómico, por lo que esta es una variable que debe controlarse en estudios que relacionen HTA y cognición (Paradela *et al.*, 2021).

Aunque la relación entre cognición e hipertensión sistólica también se ha demostrado en ancianos en algunos estudios (Sun *et al.*, 2021), estos hallazgos son menos consistentes que los detectados en pacientes más jóvenes. Por ejemplo, en un estudio observacional realizado en mayores de 85 años, se demostró que las cifras bajas, no altas, de tensión sistólica o diastólica se relacionaban con un deterioro más

rápido en funciones cognitivas (Streit *et al.*, 2018). Por tanto, parece que en edades mayores no solo la hipertensión si no también la hipotensión se relacionaría con déficits cognitivos. Aunque esta relación no está del todo aclarada, se podría vincular a la “hipótesis de la epidemiología inversa”, según la cual factores de riesgo cardiovascular que se relacionan con un aumento de morbimortalidad cuando están presentes en la edad media pasarían a tener un efecto protector en edades avanzadas (Kopple, 2005).

1.3.2. Hipertensión arterial y riesgo de demencia

De entre los factores de riesgo para padecer demencia, el 1,9% del riesgo es atribuido a la HTA (Chang Wong & Chang Chui, 2022). Se considera que la hipertensión en la edad media de la vida es responsable de 425.000 casos de EA anuales adicionales en Estados Unidos (Gottesman *et al.*, 2017).

Aunque la relación entre la HTA y la aparición de DV es más clara, los mecanismos fisiopatológicos de cómo la hipertensión aumenta el riesgo de patología Alzheimer, y de cómo exacerba la misma una vez establecida, también se conocen. Por un lado, los eventos isquémicos pueden conllevar cambios metabólicos en el parénquima cerebral, lo que puede aumentar la actividad de BACE1, responsable de la acumulación de amiloide en forma de placas (Cole & Vassar, 2009). Por otro lado, las cifras altas de presión arterial aumentan la tensión de la pared vascular, lo cual desencadena estrés oxidativo en las células endoteliales (Ungvari *et al.*, 2021). Además, el daño de la BHE por la HTA crónica contribuye al desarrollo de neurodegeneración a través de mecanismos de neuroinflamación. Al estar dañada, la BHE deja pasar al parénquima cerebral constituyentes del plasma sanguíneo que promueven activación de la microglía, disfunción sináptica y daño de la mielina (Zlokovic, 2008). Tanto la propia ruptura de la BHE como el daño en la

microcirculación y en el sistema glinfático disminuyen el aclaramiento de amiloide, lo cual también contribuye a aumentar el riesgo de patología Alzheimer (Ungvari *et al.*, 2021).

En estudios observacionales se ha demostrado una fuerte asociación entre la HTA y el riesgo de demencia (Iadecola *et al.*, 2016). También se ha demostrado la asociación entre HTA y desarrollo de patología Alzheimer en series de autopsias (Abdulrahman *et al.*, 2022). Sin embargo, la información epidemiológica sugiere que esta relación es compleja, y se propone que en personas mayores de 80 años esta relación entre cifras de tensión arterial y riesgo de demencia podría ser no lineal, en forma de U. De este modo, aunque la influencia de la HTA durante la edad media de la vida en el riesgo de demencia es clara, en personas mayores tanto la hipo- como la hipertensión parecen aumentar este riesgo (Scuteri & Antonelli Incalzi, 2022).

En cuanto al potencial beneficio de usar fármacos antihipertensivos para disminuir este riesgo, un metaanálisis reciente concluyó que el descenso de las cifras de tensión arterial disminuye significativamente el riesgo tanto de deterioro cognitivo como de demencia. Este estudio incluía 12 ensayos clínicos, que a su vez incluían participantes con una edad media al inicio de entre 60 y 70 años (Hughes *et al.*, 2020).

1.4. Cerebro y sistema renina-angiotensina- aldosterona

1.4.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona sistémico

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un sistema hormonal sistémico cuya función principal es la regulación de la tensión arterial, el balance de electrolitos y el volumen extracelular. Los principales componentes del SRAA son la renina, el angiotensinógeno, la angiotensina I (Ang-I), la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 (ECA 1), la angiotensina II (Ang-II) y los receptores de

angiotensina II tipo 1 y tipo 2 (AT1R y AT2R, respectivamente). La activación crónica conduce a HTA, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis (Patel *et al.*, 2017). Por esta razón, la inhibición farmacológica del SRAA es una de las principales estrategias de tratamiento en las enfermedades cardiovasculares y renales (Ames *et al.*, 2019).

Este sistema se encuentra distribuido en diferentes órganos, principalmente en los riñones, en los pulmones, en los vasos sanguíneos de la corteza adrenal y en el cerebro. Existen dos vías de activación del SRAA, la clásica y la no clásica. En ambas vías, las células yuxtaglomerulares forman renina a partir de pro-renina cuando la perfusión renal disminuye, cuando disminuye la osmolalidad o cuando aumenta la activación del sistema nervioso simpático. La renina transforma el angiotensinógeno, proveniente del hígado en Ang-I (Fountain *et al.*, 2023). La ECA 1, que se expresa fundamentalmente en células endoteliales, principalmente en vasculatura pulmonar, transforma Ang-I en Ang-II. A partir de aquí se diferencian la vía de activación clásica y la no clásica (Figura 3). En la vía clásica, la Ang-II se une al AT1R o al AT2R. La unión a AT1R produce contracción del músculo liso, secreción de aldosterona y proliferación celular, favoreciendo así la fibrosis y un ambiente pro-inflamatorio y de estrés oxidativo (Escobar *et al.*, 2004). Los receptores AT2, que se expresan de manera predominante en la etapa fetal y en condiciones de daño tisular (Escobar *et al.*, 2004), tienen efectos contrarios a AT1R, es decir, provocan vasodilatación e inhibición de la proliferación celular (Kaschina & Unger, 2003). En la vía no clásica de activación, la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2) transforma Ang-II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que activa el receptor MasR, lo cual atenúa los efectos de vasoconstricción de Ang-II (Molina-Van den Bosch *et al.*, 2021). ECA 2 puede también actuar sobre Ang-I, produciendo angiotensina 1-9 (Ang 1-9), que por acción de ECA y otras peptidasas puede regenerar Ang 1-7 (Xia & Lazartigues, 2010).

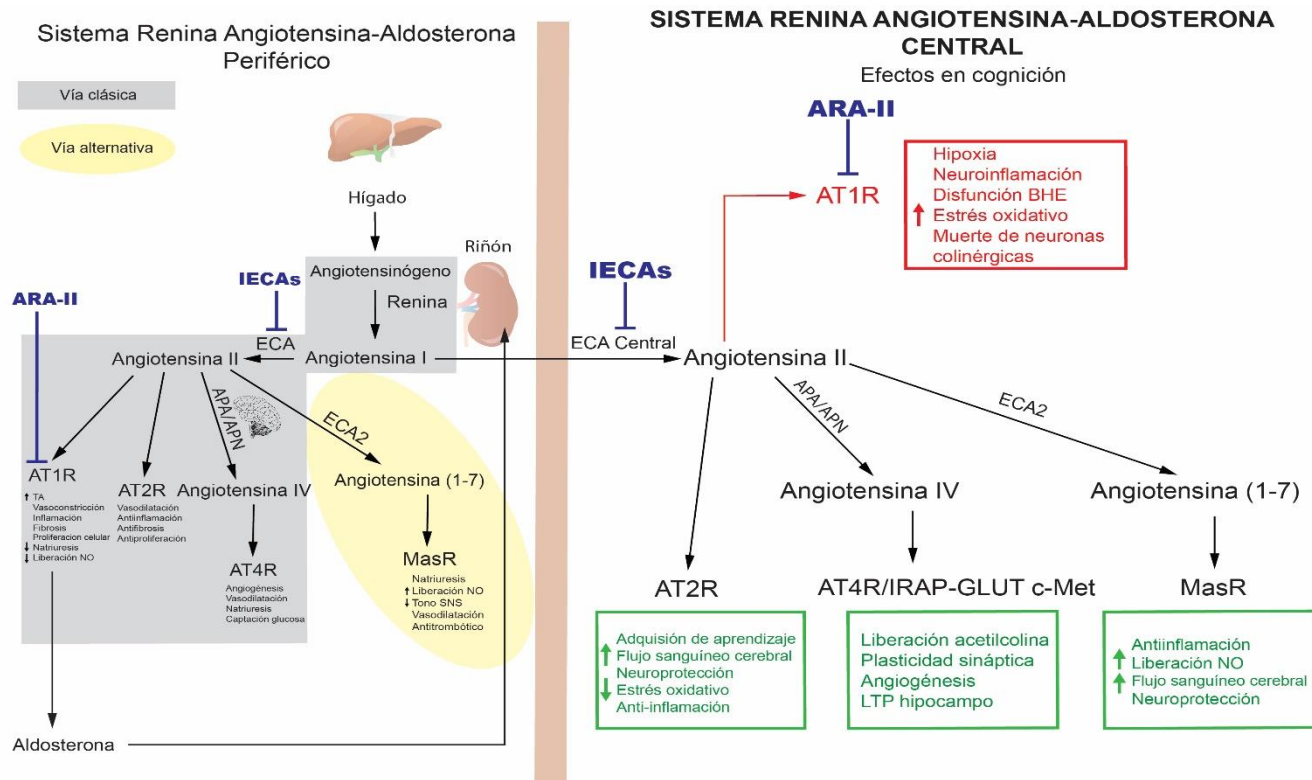


Figura 3. Activación del sistema renina-angiotensina aldosterona por las vías clásica y no clásica. En la vía clásica, la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina-I, la cual se transforma en angiotensina-II a través de ECA; y finalmente la angiotensina-II ejerce sus acciones a través de la unión a receptores de angiotensina-II tipo 1, 2 o 4. En la vía no clásica, la angiotensina-II se convierte en angiotensina 1-7 para actuar en el receptor MasR. Estas vías de activación también existen en el sistema nervioso central, donde la sobreactivación del receptor AT1R es perjudicial en términos de cognición, pero la estimulación de los receptores AT2R, AT4R y MasR tendría efectos beneficiosos. APA: Aminopeptidasa A, APN: Aminopeptidasa N, ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, AT1R: Receptor de angiotensina-II tipo 1. AT2R: Receptor de angiotensina-II tipo 2. AT4R: Receptor de angiotensina-II tipo 4, BHE: Barrera hematoencefálica, ECA: Enzima Convertidora de angiotensina-II, ECA 2: Enzima Convertidora de angiotensina-II tipo 2, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MasR: Receptor Mas. NO: Óxido nítrico. TA: tensión arterial. SNS: Sistema nervioso simpático.

1.4.2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona central

En los años 70, Ganten *et al.* descubren la existencia de un SRAA intrínseco a nivel del SNC (Ganten *et al.*, 1971), y comienzan las primeras investigaciones que sugieren que existe una relación entre el SRAA central y la cognición (Sudilovsky *et al.*, 1987). Además de los componentes del SRAA sistémico, en el cerebro existen también formas de angiotensina exclusivas, la angiotensina III y la angiotensina IV (Ang-III y Ang-IV). A través de una enzima llamada aminopeptidasa A (AMN-A), Ang- II se convierte en Ang-III, que a su vez se transforma en Ang IV por la acción de aminopeptidasa N (AMN-N) (de Morais *et al.*, 2018). Ang- IV es la proteína con más funciones efectoras en el SNC y actúa a través del receptor de angiotensina-II tipo 4 (AT4) (Molina-Van den Bosch *et al.*, 2021). Estos receptores AT4 se expresan predominantemente en neocórtex, amígdala, hipocampo y núcleo basal de Meynert (Wright & Harding, 2008) y su señalización potencia los procesos de aprendizaje y de memoria (Hallberg, 2009), facilita la liberación de acetilcolina y potencia la neuroplasticidad (Petek *et al.*, 2018). Los mecanismos mediante los cuales el SRAA central influye en la cognición están representados en la figura 4.

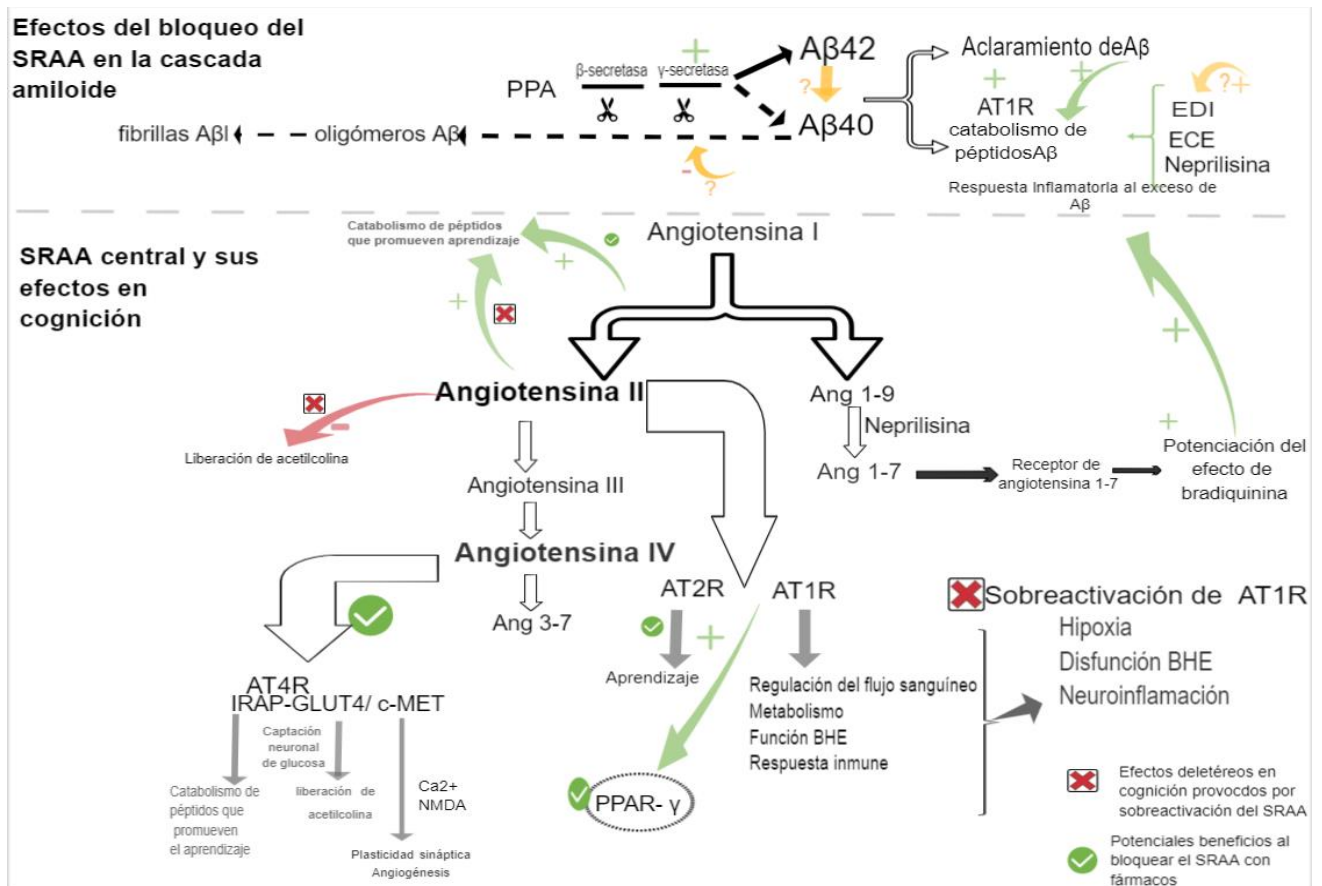


Figura 4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona central y su rol en la cognición y en la cascada de amiloide. En esta figura se representan tanto los efectos de la sobreactivación del SRAA como las acciones de los fármacos que bloquean este sistema. La unión de Ang-II a AT1R se relaciona con regulación del flujo sanguíneo, metabolismo, permeabilidad de la BHE y neuroinflamación. Además de bloquear la sobreactivación de AT1R, los ARA-II fuerzan el sistema a la producción de Ang IV que se une al receptor AT4, con efectos beneficiosos sobre todo a través del metabolismo de glucosa. Estos fármacos también pueden ejercer efectos en la cascada amiloide, disminuyendo la producción y aumentando el aclaramiento. Los efectos de los fármacos o de los intermediarios se representan en la figura con el símbolo “+” si activan, “-” si inhiben y “?” si hay resultados inconsistentes. Ab: Beta amiloide, Ang 1-7: Angiotensina 1-7. Ang 3-7: Angiotensina 3-7. AP-A: Aminopeptidasa A. ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina-II. AT1R: Receptor de Angiotensina-II tipo 1. AT2R: Receptor de Angiotensina-II tipo 2. AT4R: Receptor de Angiotensina-II tipo 4. BHE: Barrera Hematoencefálica. c-Met: Tirosina proteína quinasa Met. ECE: Enzima endotelina degradante. EDI: Enzima Degradadora de Insulina, cGLUT4: Transportador de glucosa tipo 4. IDE: Enzima degradante de insulina. IRAP: Aminopeptidasa regulada por insulina. NMDA: N-metil-D-aspartato. PPAR: Receptor peroxisómico proliferador gamma SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Traducido al español y reproducido con permiso de Petek *et al.* (2018) “Connecting the brain cholesterol and renin–angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia” *Journal of Internal Medicine*.

Por otra parte, el eje ECA₂/Ang (1-7)/ MASR se encuentra en prácticamente todas las células del SNC y ejerce protección vascular al compensar los efectos del eje ECA/Ang-II/AT₁R (Abiodun & Ola, 2020).

Lo que complica aún más el entendimiento de los diferentes efectos de la activación de SRAA en SNC es que el SRAA periférico puede interactuar con el central en los órganos circunventriculares, que carecen de BHE (Fry & Ferguson, 2007).

1.4.3. Sistema renina-angiotensinaaldosterona y neurodegeneración

Actualmente, hay cada vez más evidencia, tanto a nivel molecular como a nivel clínico, que respalda el papel fundamental del SRAA central en la neuroprotección y en la cognición (Farag *et al.*, 2017; Ho & Nation, 2018; Jackson *et al.*, 2018). Esta función del SRAA central, junto a la estrecha relación entre HTA y cerebro expuesta en el apartado anterior (Kelly & Rothwell, 2020), sitúan a este sistema y a las medicaciones que lo inhiben en una vía de estudio prometedora en cuanto a las estrategias de prevención y de tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Según las evidencias disponibles en la relación del SRAA con la neurodegeneración el evento inicial podría ser una hiperactivación de este sistema, con niveles elevados de Ang-II y excesiva actividad de ECA₁ (Torika *et al.*, 2016), lo que podría inducir estrés oxidativo a través de la activación de AT₁R (Abiodun & Ola, 2020). Este efecto desencadenaría también una inflamación crónica por la liberación de mediadores inflamatorios por parte de células de la glía (Carvalho & Moreira, 2018).

Además de la hiperactivación de AT1R, en estudios recientes *postmortem* de pacientes diagnosticados de EA se han encontrado niveles elevados de ECA2 en neuronas de la corteza parietal (Reveret *et al.*, 2023) y en el hipocampo (Ding *et al.*, 2021). En el primer estudio se encontró también una correlación inversa entre las puntuaciones de los test cognitivos *antemortem* y los niveles de ECA2 (Reveret *et al.*, 2023); es decir, a menores puntuaciones en los test, mayor expresión de ECA2.

Existe evidencia de que el eje ECA2/Ang (1-7)/MasR ejerce un papel neuroprotector a nivel vascular, al contrarrestar los efectos negativos de la hiperactivación de AT1R (Abiodun & Ola, 2020). Por esta razón, una de las hipótesis que explicaría la presencia de niveles elevados de ECA2 en las neuronas es que sea un mecanismo compensatorio (Reveret *et al.*, 2023). Por otra parte, un estudio demostró reducción de la actividad de esta enzima, ECA2, en tejido *postmortem* de pacientes con EA (Kehoe *et al.*, 2016); es decir, podría haber elevada expresión de ECA2 pero que en estos pacientes la actividad fuera inferior a lo normal.

Existe también una estrecha relación, todavía no completamente aclarada, entre la cascada amiloide y el SRAA. Se piensa que la hiperactivación de ECA1 es reactiva al depósito tisular de A β , ya que la elevación de los niveles de ECA1 se correlaciona con los niveles de amiloide (Miners *et al.*, 2008). A su vez, el aumento de AngII estimula la γ secretasa, lo cual aumenta más la producción de A β (Zhu *et al.*, 2011). Ang-II también interviene en la fosforilación de *tau* a través de la activación de AT1R (Tian *et al.*, 2012). No está clara la participación de ECA 1 en la degradación de amiloide: mientras que algunos estudios muestran que ECA1 es capaz de degradar A β *in vitro* (Hemming & Selkoe, 2005; Hu *et al.*, 2001) o de convertir A β 42 en A β 40 (Duchemin *et al.*, 2013), otros estudios *in vivo* no observan esta capacidad degradatoria y, de hecho, demuestran un potencial

terapéutico en la inhibición de ECA1 con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) (AbdAlla *et al.*, 2013; Messiha *et al.*, 2020). Es posible que la explicación de estas divergencias esté ligada a los diferentes polimorfismos de ECA1 (I. Hajjar & Rodgers, 2013). La activación de AT2, sin embargo, reduce el depósito de amiloide (Jing *et al.*, 2012) y, al activar la proteín-fosfatasa 2, controla el equilibrio entre fosforilación y defosforilación de *tau* (Gallo-Payet *et al.*, 2011; Guimond & Gallo-Payet, 2012).

En resumen, en el momento actual, todavía existen muchos interrogantes en la relación del SRAA con la neurodegeneración. De manera general, la evidencia disponible avala lo siguiente:

- Existe una hiperactivación del SRAA en la EA.
- Existe una relación entre el SRAA y la cascada amiloide. Sea causa o consecuencia del depósito de amiloide, la hiperactivación del SRAA parece contribuir al incremento de este depósito. Asimismo se ha planteado que podría haber una relación entre el SRAA y la degradación y aclaramiento del amiloide, pero los hallazgos son contradictorios.
- El bloqueo de ECA o de AT1R podrían ser vías para contrarrestar estos efectos, porque activarían la neuroprotección de AT2, de AT4 y del eje ECA2/Ang (1-7) /MASR, que a su vez contrarrestaría los efectos perjudiciales de la hiperactivación de AT1R.

1.4.4. Fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Existen dos tipos principales de fármacos que actúan sobre el SRAA, ambos incluidos entre los grupos farmacológicos más usados como primera línea para el manejo de la HTA. Estos fármacos actúan por dos mecanismos diferentes: unos

inhiben la ECA₁ (IECAs), impidiendo el paso de Ang I a Ang II, y otros actúan como antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), impidiendo su unión (Heidari *et al.*, 2022).

1.4.4.1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los IECAs empezaron a usarse en los años 80 con la introducción del captopril. Posteriormente surgieron: enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril y zofenopril (Laurent, 2017). Al inhibir ECA₁, tienen algunos efectos adversos, ya que Ang I no es el único sustrato de ECA₁. Las diferencias moleculares de los distintos IECAs hacen que tengan propiedades farmacocinéticas y potencias distintas. De manera general, su potencia se ordena de la siguiente manera: quinapril/ benazepril/ ramipril > lisinopril > enalapril > fosinopril > captopril (Gouveia *et al.*, 2022).

Todos se absorben cuando se administran por vía oral, pero existen diferencias en su capacidad de cruzar la BHE. Las características más importantes para el paso de un fármaco a través de la BHE son: su tamaño molecular, su lipofilia, su área de superficie polar y su concentración plasmática (Petek *et al.*, 2018). El peso molecular de los IECAs es bajo, por lo que, teóricamente, el paso de la BHE quedaría más condicionado por su lipofilia. Sin embargo, lisinopril, que es hidrófilo, ha mostrado inhibir la ECA en el SNC en ratas (J. Tan *et al.*, 2005), sugiriendo que no es el único condicionante del paso de IECAs por la BHE. En general, los estudios sobre el paso de IECAs a través de BHE se han hecho en animales, y esta evidencia en animales se ha trasladado posteriormente en estudios observacionales con humanos para dividir los IECAs en centrales o no centrales (Petek *et al.*, 2018). Esta clasificación podría no ser óptima por las diferencias de BHE de animales y humanos. De hecho, en los pocos estudios realizados en humanos, se demostró

inhibición de ECA en LCR en pacientes tratados 4 meses con ramipril (Wharton *et al.*, 2012), mientras que en ratas hipertensas no se ha observado inhibición de ECA en tejido cerebral con la administración de este mismo fármaco (Cushman *et al.*, 1989). Otro factor a tener en cuenta sería la disrupción de la BHE que ocurre tanto en la HTA como en DV o EA, y que puede aumentar su penetrabilidad. Por otra parte, los estudios que involucren modelos animales deberían extenderse a un periodo más prolongado para simular el tratamiento a largo plazo con estos fármacos en humanos (Petek *et al.*, 2018).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se toma como referencia el paso de BHE obtenido en modelos animales hasta que haya más información disponible en humanos, categorizando los IECAs de la manera siguiente:

- IECAs centrales: captopril (AbdAlla *et al.*, 2013), trandolapril (J. Tan *et al.*, 2005), lisinopril (Sakaguchi *et al.*, 1987), ramipril (Wharton *et al.*, 2012), perindopril a dosis altas (Sakaguchi *et al.*, 1988), y fosinopril (Ranadive *et al.*, 1992).
- IECAS no centrales: enalapril (Nagy *et al.*, 2022), zofenopril (Ranadive *et al.*, 1992), benazepril (Waldmeier & Schmid, 1989) y quinapril (Fabris *et al.*, 1990).

En general, se ha mantenido la hipótesis de que los IECAs centrales tendrían más beneficios en cuanto a cognición y reducción del riesgo de demencia por llegar al SNC, lo que ha podido objetivarse en algunos estudios (Ohrui *et al.*, 2004). Sin embargo, algunos datos, como que las concentraciones más altas de IECAs en el SNC podrían tener peores efectos en la cognición, sugieren que quizás los mecanismos neuroprotectores no sean dependientes de su paso al SNC (Nagy *et al.*, 2022). Como ejemplo, se propone que los IECAs podrían mejorar la cognición por sus efectos anti-

inflamatorios al bloquear ECA, independientemente de su efecto en la tensión arterial (Rygiel, 2016).

1.4.4.2. Antagonistas del receptor de angiotensina-II

Los ARA-II son fármacos con alta afinidad por el receptor AT₁R que aparecieron en los años 90. El primero de ellos fue losartán, y posteriormente siguieron candesartán, erprosartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán y valsartán (Laurent, 2017). Teóricamente, su alta unión a proteínas plasmáticas, junto con el área de superficie polar de algunos de ellos, limitaría su paso a través de BHE, pero su lipofilia y su bajo peso molecular serían aspectos que ayudarían a este paso (Gouveia *et al.*, 2022; Petek *et al.*, 2018). Existe evidencia de que telmisartán cruza la BHE en humanos (Noda *et al.*, 2012), y losartán, candesartán e irbesartán en ratas (Leenen & Yuan, 2001; Li *et al.*, 1993; Pelisch *et al.*, 2010). En una publicación reciente se han clasificado los ARA-II en centrales y no centrales, según la evidencia disponible en experimentación animal (Ho *et al.*, 2021). Así, telmisartán y candesartán se han considerado centrales, mientras que erprosartán, irbesartán y losartán se han categorizado como no centrales porque el paso de la BHE en ratas requiere de dosis más altas de las que se usan terapéuticamente en humanos. Por otro lado, valsartán y azilsartán se clasifican como indeterminados debido a la falta de estudios existentes. En nuestro trabajo no hemos adoptado esta clasificación, puesto que la falta de estudios en humanos no nos permite aún clasificarlos con certeza. De todos modos, una hipótesis es que los ARA-II ejerzan ya su efecto neuroprotector de manera independiente al paso de la BHE, bloqueando la sobreestimulación de AT₁R en los vasos sanguíneos y estimulando la vía de AT₂, lo que produciría un aumento de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) y, por consiguiente, angiogénesis (Alhusban *et al.*, 2013; Bhat *et al.*, 2016).

1.4.4.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona y su papel en cognición y en neuroprotección.

Se resumen en esta sección los distintos mecanismos por los cuales los fármacos que bloquean el SRAA pueden tener efectos importantes sobre la cognición y la neuroprotección.

Por un lado, la liberación de acetilcolina está inhibida por Ang II y estimulada por Ang IV, por lo que los IECAs, al disminuir Ang II, y los ARA-II, al aumentar Ang IV, incrementarían la liberación de este neurotransmisor (Petek *et al.*, 2018). Aunque no se conocen bien las propiedades del receptor AT₄, no hay duda de que su activación mejora las funciones mnésicas a través de potenciación del aprendizaje a largo plazo mediado por calcio, metabolización de péptidos con papel importante en el aprendizaje, aumento de la captación de glucosa en el hipocampo y aumento de la plasticidad sináptica (Gouveia *et al.*, 2022; Petek *et al.*, 2018).

Como se ha explicado en secciones anteriores, la base fundamental de la protección de estos fármacos sería el bloqueo de la hiperactivación de AT₁R y la potenciación del eje ECA₂/ Ang (1-7)/MasR, lo cual mejora el flujo sanguíneo cerebral, reduce el estrés oxidativo y mejora la disfunción de la BHE (Petek *et al.*, 2018). Ambos grupos de fármacos también modulan la neuroinflamación, haciendo que la microglía ya activada tenga una función protectora (Gouveia *et al.*, 2022). Además, algunos ARA-II pueden ejercer neuroprotección reduciendo el daño neuronal provocado por glutamato (Wang *et al.*, 2014).

Hay datos controvertidos sobre el efecto de los IECAs en el depósito de amiloide: algunos estudios muestran reducción de la carga a través de inhibición de β y γ secretasas (AbdAlla *et al.*, 2013), y activación de enzimas que catabolizan A β (Messiha *et al.*, 2020), mientras que otros estudios no prueban este beneficio (Dong *et al.*, 2011). La misma controversia ocurre en estudios con animales y ARA-II: en algunos se observa una disminución del depósito de A β , y en otros no se observa (Wang *et al.*, 2014).

Apenas se ha investigado el efecto de estos fármacos sobre los niveles de *tau*, pero un estudio reciente demostró que telmisartán podría reducir los niveles de *tau* hiperfosforilada en el hipocampo (Khalifa *et al.*, 2020).

En resumen, estos fármacos parecen mejorar la cognición a través de mecanismos moleculares involucrados en la memoria y el aprendizaje, y podrían enlentecer procesos degenerativos a través de la modulación del flujo cerebral y la neuroinflamación, reducción del estrés oxidativo y, potencialmente, disminución del depósito de amiloide y de *tau* que ocurre en la EA.

1.5. Estudios previos de mortalidad

Hasta la fecha, no se han publicado estudios sobre el efecto de los inhibidores del SRAA en la mortalidad de pacientes con demencia, por lo que la información previa disponible se categoriza en: estudios de mortalidad en pacientes hipertensos tratados con estos fármacos y estudios de mortalidad, en general, en pacientes con demencia.

1.5.1. Mortalidad en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del SRAA

Hay estudios sobre el efecto de los inhibidores del SRAA en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca (SOLVD Investigators *et al.*, 1991), pacientes con alto riesgo cardiovascular (Yusuf *et al.*, 2000), diabéticos (Strippoli *et al.*, 2005) o pacientes con enfermedad coronaria (Fox & EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators, 2003). Sin embargo, en estos estudios, menos de la mitad de los pacientes eran hipertensos. Por lo tanto, no pueden tomarse como un punto de referencia previo para estudiar la influencia en la mortalidad de pacientes hipertensos tratados con estos fármacos, a pesar de las diferencias observadas en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular.

Un metaanálisis que abarcó 20 ensayos clínicos, con una media de seguimiento de 4,3 años, involucrando a cerca de 160.000 pacientes con una alta prevalencia de hipertensión (66% o mayor) y diversos grupos control (placebo/calcio-antagonistas/diuréticos/ β -bloqueantes) reveló una disminución del riesgo de mortalidad del 5% con el uso de inhibidores del SRAA. En un subanálisis que diferenció entre IECAs y ARA-II, se evidenció que esta reducción en la mortalidad estaba principalmente relacionada con los IECAs. El uso de IECAs se asoció con una reducción de un 10% en la mortalidad por cualquier causa, mientras que no se pudo demostrar una reducción significativa con los ARA-II (van Vark *et al.*, 2012). Este subanálisis es la base de una de las hipótesis de nuestros estudios: en nuestra población esperábamos encontrar una reducción del riesgo de mortalidad mayor con los IECAs que con los ARA-II.

De todos modos, la asociación entre el uso de los inhibidores del SRAA, como grupo, cuando la indicación de estos es la HTA, y su impacto en la mortalidad no es uniforme en la literatura. Una revisión de la Cochrane analizó la morbimortalidad de pacientes tratados con diferentes antihipertensivos cuando la indicación del fármaco era HTA. Se incluyeron 45 ensayos clínicos, con un total de 66.625 pacientes hipertensos, con una media de edad de 66 años, y con un seguimiento medio de 1,9 años. Se compararon los inhibidores del SRAA, como clase, con otros antihipertensivos, como antagonistas de los canales de calcio, tiazidas y β -bloqueantes, y no se encontraron diferencias significativas en mortalidad de cualquier causa. En cambio, sí se encontraron diferencias en morbilidad, lo que llevó a los autores a sugerir que con seguimientos más largos también se podrían haber observado diferencias en la mortalidad (Chen *et al.*, 2018).

1.5.2. Mortalidad en pacientes con demencia

La supervivencia media de los pacientes con DV se sitúa entre los 3 y 5 años, y la de los pacientes con EA entre los 7 y 10 años (Kim *et al.*, 2015; Kua *et al.*, 2014; Staekenborg *et al.*, 2016). Un metaanálisis reciente analizó el riesgo de mortalidad en diferentes tipos de demencia, incluyendo alrededor de 63.000 pacientes con demencia y 152.000 personas sin demencia. Este estudio mostró un riesgo más elevado de mortalidad en los pacientes con demencia en comparación con los individuos sin demencia (HR= 5,9 [3,5-9,9]; $p < 0,05$). Al seleccionar únicamente los pacientes con demencia por EA, el HR era de 3,70 (1,99-6,88, $p < 0,05$) y para los pacientes con DV era de 5,03 (1,63-15,51, $p < 0,05$) (Liang *et al.*, 2021). Entre todas las demencias incluidas, la demencia por EA fue la que presentó una menor mortalidad, lo cual es consistente con estudios previos de mortalidad realizados con el registro de enfermedades cognitivas y demencias de Suecia *SveDem* (Garcia-Ptacek *et al.*, 2014).

En los estudios de mortalidad de *SveDem* se encontró que las variables relacionadas con un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con demencia eran la edad, el sexo masculino, la institucionalización, un MMSE más bajo de inicio y el mayor número de medicaciones. Todas estas variables se han incluido en nuestro estudio de mortalidad.

1.6. Estudios previos de cognición y de riesgo de demencia

1.6.1. Riesgo de demencia e inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona

Aunque en esta tesis no se ha evaluado el riesgo de incidencia de demencia, se presenta la información disponible sobre este aspecto a día de hoy por su relación con la temática de la misma.

Algunos estudios sugieren una reducción en el riesgo de incidencia de DV en pacientes tratados con IECAs o ARA-II, e incluso sugieren que existiría un efecto de dosis (Davies *et al.*, 2011; Tzourio *et al.*, 2003). Así mismo, un metaanálisis publicado en 2015 concluyó que el tratamiento con IECAs y ARA-II se asociaba con una reducción de la incidencia de demencia de tipo Alzheimer (Ye *et al.*, 2015). Sin embargo, en un metaanálisis más reciente de 2021 se concluye que los ARA-II sí que están relacionados con una disminución del riesgo de demencia, pero no los IECAs. Al comparar ambos tipos de fármacos, se observó que los ARA-II reducían un 14% el riesgo de cualquier tipo de demencia en comparación con los IECAs (Scotti *et al.*, 2021).

Como se ha explicado en secciones anteriores, el incremento de la actividad de Ang-II a través de los receptores AT₂R y AT₄R podría tener un efecto neuroprotector (hipótesis de la angiotensina). Los fármacos antihipertensivos, en general, se pueden

clasificar en aquellos que estimulan Ang-II y los que la inhiben. Dentro de los fármacos que nos conciernen, los ARA-II formarían parte del primer grupo, mientras que los IECAs estarían en el segundo. Otros fármacos como los calcio-antagonistas no dihidropiridínicos y los diuréticos forman parte del grupo de los que estimulan Ang-II (a través de la producción de renina). Un estudio reciente que utilizó esta clasificación de los antihipertensivos precisamente encontró una reducción del riesgo de demencia con el uso de los fármacos que estimulan Ang-II (van Dalen *et al.*, 2021). Esta información sería consistente con el metaanálisis mencionado en el párrafo anterior, apoyando que los ARA-II sí que reducirían el riesgo de demencia por ese efecto neuroprotector, pero no así los IECAs.

1.6.2. Cognición e inhibidores del SRAA

También hay estudios que han analizado la cognición en pacientes con o sin demencia tratados con IECAs y ARA-II, medida con diferentes test neuropsicológicos, sobre todo con la puntuación del MMSE.

En pacientes sin deterioro cognitivo ni demencia, existen datos que apoyan una mejoría en funciones cognitivas, o un menor deterioro, con el uso de IECAs y ARA-II al compararlos con placebo o con otros antihipertensivos (Hanon *et al.*, 2015; Hansson *et al.*, 2000; Solfrizzi *et al.*, 2013; Tedesco *et al.*, 1999). También en esta población, cognitivamente intacta, se ha comparado el efecto de ARA-II con IECAs, y de IECAs centrales con no centrales. Los resultados publicados son contradictorios, de modo que algunos han mostrado una superioridad de los ARA-II (Fogari *et al.*, 2004) mientras que otros no han encontrado diferencias significativas al comparar IECAs y ARA-II (Anderson *et al.*, 2011). Por otro lado, se ha comunicado una superioridad de los IECAs centrales frente a los no centrales en esta población hipertensa, cognitivamente sana (Ho *et al.*, 2021; Sink *et al.*, 2009). En general, la

mayoría de los participantes de estos estudios tenían una media de edad menor de 70. Un estudio observacional realizado con perindopril en personas mayores de 80 años sin síntomas cognitivos no mostró ningún beneficio en cognición en los tratados con este IECA (Peters *et al.*, 2015). No obstante, otro estudio que solo incluía mujeres mayores de 70 años encontró que las participantes tratadas con IECAs y diurético presentaban una menor tasa de deterioro en las puntuaciones de test cognitivos de cribado (Yasar *et al.*, 2008). Por otra parte, un ensayo clínico que comparó un ARA-II (candesartán) con un betabloqueante (atenolol) en mayores de 75 años, sin deterioro cognitivo al inicio, mostró mejor rendimiento cognitivo con el ARA-II que con el betabloqueante (Fogari *et al.*, 2003). En apartados anteriores se vio que el riesgo de demencia por HTA es diferente en personas de edad avanzada (75-80 años o mayores). Estos últimos datos apuntan a que el efecto de los fármacos en términos de neuroprotección también podría ser diferente en los grupos de edad más avanzada.

En estudios que han incluido participantes con deterioro cognitivo o demencia en tratamiento con fármacos bloqueadores del SRAA, tanto los IECAs (Hajjar *et al.*, 2008; Rozzini *et al.*, 2006; Soto *et al.*, 2013) como los ARA-II (Kume *et al.*, 2012) se han relacionado con una progresión más lenta del deterioro cognitivo. Al comparar IECAs con ARA-II en pacientes con deterioro cognitivo, se ha observado que los ARA-II tienen mejores resultados en cuanto a funciones ejecutivas y flujo sanguíneo cerebral (Hajjar *et al.*, 2013). Y en pacientes con EA, el uso de ARA-II se asocia con mejores resultados en memoria a corto plazo, atención y velocidad de procesamiento (Ouk *et al.*, 2021). Respecto a la diferencia entre IECAs centrales y no centrales, los estudios realizados han mostrado un mejor rendimiento cognitivo en los pacientes tratados con los primeros (Gao *et al.*, 2013; Ohrui *et al.*, 2004).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La demencia es un síndrome que afecta a un número creciente de personas y a todo su entorno. La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo conocido para las principales demencias, la demencia tipo Alzheimer y la demencia vascular. Por otra parte, el tratamiento de la HTA en pacientes con demencia presenta desafíos clínicos debido a sus posibles implicaciones en cuanto a la supervivencia y la función cognitiva. En esta tesis doctoral, nos propusimos investigar estas implicaciones y plantear hipótesis con respecto al tratamiento de la HTA en pacientes con demencia.

Uno de los principales sistemas que influyen en la regulación de la presión arterial es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este sistema opera en todo el cuerpo y, de una manera independiente, en el sistema nervioso. Se ha encontrado que un funcionamiento excesivo del SRAA está vinculado a enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. Una de las moléculas principales de este sistema es la angiotensina-II (Ang-II) que se puede unir a distintos tipos de receptores, conocidos como AT₁R, AT₂R, AT₄R y MasR. La inhibición del exceso de actividad de AT₁R, permitiendo que Ang-II se una a los otros tres tipos de receptores, se ha relacionado con beneficios cognitivos y en la prevención de la neurodegeneración.

Existen dos grupos de fármacos que bloquean el SRAA y se emplean principalmente en el tratamiento de la HTA y la insuficiencia cardíaca y en la prevención de la nefropatía diabética. Estos grupos de fármacos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II). A pesar del posible impacto sobre el rendimiento cognitivo

y de su posible efecto neuroprotector, los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los IECAs y los ARA-II generalmente excluyen a los pacientes con demencia. En vista de la escasa evidencia directa, puede resultar crucial recurrir a estudios observacionales basados en registros que abarquen una amplia muestra de pacientes. Por este motivo, en esta tesis se ha llevado a cabo un análisis de registros suecos nacionales, que proporcionan una gran cantidad de datos y variables relevantes.

El enfoque de nuestro estudio es doble. En primer lugar, nos propusimos evaluar la supervivencia a largo plazo en población general con HTA y en pacientes con HTA y demencia que reciben tratamiento con IECAs y ARA II.

En segundo lugar, investigamos el efecto del tratamiento con IECAs y ARA II en la función cognitiva de los pacientes con demencia. Dado que la función cognitiva es un aspecto fundamental en la calidad de vida de estos pacientes, es fundamental comprender cómo estos medicamentos pueden influir en ella.

Los resultados de nuestro trabajo podrían proporcionar una base sólida para desarrollar ensayos clínicos que ayuden a respaldar la elección de fármacos antihipertensivos en los pacientes con demencia.

3. HIPÓTESIS

1. La población hipertensa que recibe tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) presenta más comorbilidades que la población hipertensa que recibe tratamiento con otros fármacos antihipertensivos.
2. El uso de los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) en pacientes hipertensos se asocia con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa.
3. La asociación del consumo de IECAs y ARA-II con un menor riesgo de mortalidad se mantiene en los pacientes hipertensos diagnosticados de demencia, y en los pacientes de mayor edad.
4. El uso de IECAs en población hipertensa se asocia con un menor riesgo de mortalidad que el uso de ARA-II.
5. En pacientes con un cuadro clínico compatible con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia mixta, el uso de IECAs centrales o ARA-II se relaciona con enlentecimiento en el deterioro cognitivo en comparación con aquellos que toman medicamentos antihipertensivos con efecto neutro en la cognición (como las tiazidas).
6. En pacientes con EA o demencia mixta, el uso de IECAs centrales y el uso de ARA-II se asocia con un deterioro cognitivo más lento que el uso de IECAs no centrales.
7. En pacientes con EA o demencia mixta, el uso de algunos ARA-II específicos se asocia con un deterioro cognitivo más lento que el uso de otros inhibidores del SRAA.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

El primer objetivo es analizar la relación entre el uso de fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) y la mortalidad en una cohorte de pacientes hipertensos y analizar si los mismos efectos aparecen en pacientes con demencia o de mayor edad. El segundo objetivo es realizar un segundo estudio longitudinal en una cohorte de pacientes con demencia, donde se seleccionarán pacientes hipertensos con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia mixta, con el propósito de evaluar la progresión del deterioro cognitivo en aquellos pacientes tratados con inhibidores del SRAA.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características basales de la población hipertensa que recibe tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) y compararlas con las de la población hipertensa tratada con otros fármacos o no tratada.
2. Calcular el cociente de riesgos instantáneos (*Hazard Ratio*, HR) de mortalidad por cualquier causa en pacientes hipertensos, comparando aquellos que utilizan IECAs o ARA-II y los que no reciben estos fármacos mediante un análisis de supervivencia.
3. Analizar si se produce un cambio relevante en el HR de mortalidad por cualquier causa cuando se restringe el análisis a pacientes con demencia o a pacientes de edades más avanzadas.

4. Comparar el HR de mortalidad por cualquier causa entre subgrupos de pacientes que reciben distintos tipos de fármacos inhibidores del SRAA.
5. Investigar la posible relación entre el uso de IECAs centrales y ARA-II y el deterioro cognitivo, medido a través de cambios en las puntuaciones del *Mini-Mental State Examination* (MMSE), en pacientes hipertensos con diagnóstico de EA o demencia mixta que reciben estos fármacos en comparación con los que reciben tiazidas.
6. Analizar si existe un subgrupo específico de inhibidores del SRAA que se asocie con un deterioro más lento en las puntuaciones del MMSE en pacientes con EA o demencia mixta, en comparación con otros fármacos de la misma clase.
7. Evaluar si algún fármaco específico dentro de la categoría de los inhibidores del SRAA se asocia con un deterioro cognitivo más lento en pacientes con EA o demencia mixta en comparación con otros fármacos de la misma clase.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Esta tesis incluye dos estudios observacionales longitudinales. El primero es un estudio de supervivencia, en el cual se realiza un análisis de supervivencia en una cohorte de pacientes hipertensos atendiendo a la exposición previa a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II). En el segundo estudio se analiza el deterioro cognitivo en una cohorte de pacientes con demencia, usando modelos lineales mixtos, y clasificando a los pacientes según la exposición a IECAs o ARA-II, o a otro grupo de fármacos que se usa como control (tiazidas).

5.2. Fuentes de los datos

En Suecia, cada persona que reside legalmente en el país recibe un número de identificación personal. Este número se asigna en el momento del nacimiento o migración y se mantiene constante a lo largo de toda la vida. Aparte de su uso con propósitos fiscales, se utiliza para cualquier contacto con autoridades, empresas y particulares. En el ámbito médico, este número actúa como número de historia clínica y se emplea en diversos registros clínicos, tanto voluntarios como obligatorios. La inclusión del número de identificación personal en estos registros permite la vinculación de datos de diferentes fuentes. Cuando se utilizan con fines de investigación, esta información se maneja de manera pseudonimizada.

La legislación en Suecia permite la creación de registros de calidad en el ámbito de la salud con el propósito de mantener y mejorar la calidad de la atención que reciben los pacientes. La recopilación de datos personales en estos registros

cumple con las normativas del Reglamento General de Protección de Datos (GDPR, por sus siglas en inglés, *General Data Protection Regulation*) de la Unión Europea; específicamente, con el Artículo 89 del GDPR (*Art. 89 Regulation [EU] 2016/679 GDPR*, 2018) y el considerando 159 del mismo (*Recital 159 - Regulation [EU] 2016/679 GDPR*, 2018). La participación en estos registros es voluntaria tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. Una vez que los datos se encuentran en el registro, pueden utilizarse con fines de investigación, previa aprobación por parte de un comité de ética. Como se ha expuesto en el párrafo anterior, estos registros pueden vincularse mediante el número de identificación personal y también pueden fusionarse con otros registros de carácter obligatorio. Su empleo ha sido fundamental para la investigación epidemiológica en Suecia. El último estudio que analizaba la utilidad de estos registros en investigación determinó que el número de publicaciones anuales había ascendido de 121 en 2009 a 496 en 2016 (Lysholm & Lindahl, 2019). Además, hasta 2018, existían 108 registros nacionales diferentes. En definitiva, el uso de información de registros de pacientes ha demostrado ampliamente su utilidad en investigación. Para los estudios de esta tesis doctoral, se utilizaron diversos registros de pacientes y registros de población o de salud de inclusión obligatoria. A continuación, se describen, uno a uno, los diferentes registros empleados.

En primer lugar, se incluyó información contenida en el registro de enfermedades cognitivas y demencias, cuyo nombre abreviado es *SveDem*. Este registro se inició en 2007 con el propósito de mejorar la atención brindada a los pacientes con demencia en Suecia (Religa *et al.*, 2015). En la actualidad, *SveDem* abarca el 100% de las consultas de memoria en Suecia y se estima que incluye entre el 28% y el 43% de los casos incidentes de demencia en el país (Svenska

Demensregistret, 2021). Entre 2007 y 2021, más de 101.702 pacientes se han incorporado a este registro (Svenska registret för kognitiva & sjukdomar/demenssjukdomar, 2022). Para los estudios de esta tesis se utilizó información recopilada hasta el 16 de octubre de 2018, cuando el registro contaba con un total de 79.711 pacientes. *SveDem* es el mayor registro del mundo enfocado en enfermedades cognitivas y demencias (Krysinska *et al.*, 2017). Dada su utilidad como herramienta de investigación, este registro de calidad en la atención de pacientes con demencia ha comenzado a implementarse en otros países, como Noruega (Persson *et al.*, 2015), Dinamarca (Johannsen *et al.*, 2011) y Australia (Lin *et al.*, 2020). La inclusión de un número tan elevado de pacientes en *SveDem* lo convierte en una valiosa fuente de datos para abordar preguntas de investigación desde una perspectiva epidemiológica. El registro recopila información sobre variables sociodemográficas, pruebas diagnósticas, diagnóstico específico, tratamiento farmacológico, apoyo social y datos cognitivos en cada visita de seguimiento de los pacientes.

El *Prescribed Drug Register* (PDR), o Registro de Medicamentos Recetados, almacena información sobre las medicaciones que se dispensan con receta en todas las farmacias de Suecia. Este registro se inició en julio de 2005 y cubre prácticamente el 100% de las medicaciones dispensadas (Wettermark *et al.*, 2007). Una muestra de su magnitud es que en sus primeros 10 años se incluyeron más de 891 millones de prescripciones (Wallerstedt *et al.*, 2016). El PDR incluye información básica sobre la persona que recibe la prescripción, así como detalles sobre la persona que receta (profesión, tipo de práctica) y sobre la medicación dispensada, como el nombre del medicamento, su código ATC (*Anatomical Therapeutic Classification*) de acuerdo con la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2022*) y las dosis correspondientes.

El *Swedish National Patient Register* (NPR), o Registro Nacional de Pacientes de Suecia, es una base de datos que ha estado recopilando información sobre pacientes ingresados en hospitales desde la década de 1960 (Ludvigsson *et al.*, 2011). A partir de 1987, este registro alcanzó una cobertura del 100% de los hospitales suecos, y desde 2001 también comenzó a incluir datos de visitas a especialistas (Ludvigsson *et al.*, 2011). Los diagnósticos asignados a cada paciente se identifican en la actualidad utilizando los códigos de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Classification of Diseases 10th Revision, ICD-10*) (Ludvigsson *et al.*, 2011; World Health Organization, 2004). En los estudios realizados como parte de esta tesis se incluyó información de este registro hasta el 31 de diciembre de 2017.

La base de datos longitudinal para salud e impacto en el mercado laboral, conocida como LISA por sus siglas en sueco (*Longitudinell Integrationsdatabas för Sjukförsäkrings- och Arbetsmarknadsstudier*), se utilizó para obtener información detallada sobre variables sociodemográficas en el estudio de mortalidad. Esta base de datos contiene información sobre educación, empleo, profesión e ingresos de todas las personas mayores de 16 años que residen en Suecia (Ludvigsson *et al.*, 2019). En el caso de los pacientes diagnosticados con demencia, se recopilaron los datos socioeconómicos del año previo a su diagnóstico. Para los pacientes sin demencia que formaron parte de la población de referencia, todos los cuales fueron

emparejados con pacientes con demencia, se utilizó como referencia temporal el año anterior al diagnóstico de su caso emparejado.

La información de mortalidad fue extraída del registro de población de Suecia, conocido como *Total Population Register* (TPR). Este registro ha estado recopilando datos estadísticos sobre la población, incluyendo nacimientos, defunciones, migraciones y estado civil, desde 1968. Cubre el 100% de los nacimientos y defunciones de los habitantes de Suecia (Ludvigsson *et al.*, 2016). En nuestros estudios, se recopiló información sobre mortalidad hasta el 31 de diciembre de 2018.

5.3. Variables

5.3.1. Hipertensión arterial

Se definió la variable de hipertensión arterial (HTA) como la presencia del código ICD-10 I1. Sin embargo, es importante destacar que estos diagnósticos se realizaron a nivel hospitalario o de especialistas, lo que significa que los pacientes seleccionados como hipertensos no incluyen a todos los hipertensos de la población, ya que el NPR no incluye diagnósticos de atención primaria. Debido a que no se disponía de cifras de tensión arterial, se agregó una variable adicional "hipertensión grave, con daño de órgano diana" para abordar esta limitación. Esta variable englobaba a aquellos sujetos que tenían una de las siguientes afecciones: retinopatía hipertensiva, insuficiencia cardiaca hipertensiva, enfermedad cardiaca hipertensiva sin insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal hipertensiva, enfermedad renal hipertensiva sin insuficiencia renal, enfermedad cardiorrenal hipertensiva con insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiorrenal hipertensiva con insuficiencia renal, enfermedad cardiorrenal hipertensiva (no especificada) o encefalopatía hipertensiva. Estas enfermedades se identificaron mediante sus respectivos códigos ICD-10: H35.0, I11.0, I11.9, I12.0, I12.9, I13.0, I13.1, I13.9 e I67.4.

5.3.2. Demencia

En el estudio de supervivencia, los pacientes se clasificaron en tres categorías: pacientes sin demencia, pacientes con sospecha de demencia y pacientes con demencia clínicamente establecida. La categoría de "pacientes con demencia clínicamente establecida" incluyó a todos los pacientes registrados en *SveDem*. Para el estudio de cognición, solo se consideró a estos pacientes, los incluidos en *SveDem*, ya que son los que tenían registro de puntuaciones en test cognitivos.

El grupo de "sospecha de demencia" en el estudio de supervivencia estaba compuesto por pacientes que no estaban incluidos en *SveDem* pero que tenían un diagnóstico de demencia en el NPR o en el registro de mortalidad. También se incluyeron en esta categoría a pacientes que habían recibido un diagnóstico de demencia durante una hospitalización o que estaban tomando inhibidores de acetilcolinesterasa o memantina. Es importante destacar que esta categoría podría haber incluido falsos positivos debido a que los diagnósticos no siempre se realizan con un protocolo específico en una consulta de memoria o en atención primaria. Por ejemplo, algunos pacientes hospitalizados que presentaron un síndrome confusional durante su ingreso podrían haber recibido un diagnóstico erróneo de demencia con el código ICD-10 en su informe. Además, la inclusión de personas que estaban tomando inhibidores de acetilcolinesterasa o memantina podría haber resultado en la inclusión de pacientes que los estaban utilizando por otras razones, como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Parkinson u otras indicaciones que no estaban relacionadas con la demencia y que estaban fuera de la ficha técnica de estos medicamentos.

Los códigos ICD-10 (World Health Organization, 2004) se utilizaron para identificar pacientes con sospecha de demencia en el registro nacional de pacientes y

en el registro de mortalidad. Los códigos específicos utilizados fueron: F00 (Demencia en la enfermedad de Alzheimer), F01 (Demencia vascular), F02 (Demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte), F03 (Demencia, no especificada), G30 (Enfermedad de Alzheimer) y G31 (Otras enfermedades neurodegenerativas no clasificadas en otra parte).

Por otro lado, se utilizaron los códigos ATC para identificar en el registro de fármacos a nivel nacional a pacientes que estaban en tratamiento con “fármacos anti-demencia”. Se incluyeron en la categoría de “sospecha de demencia a aquellos pacientes que estaban tomando medicamentos categorizados como N06DA (inhibidores de la colinesterasa: donepezilo, rivastigmina, galantamina) y N06DX (memantina) (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2022*).

5.3.3. Variables sociodemográficas y clínicas

Para ambos estudios se utilizaron las siguientes variables descriptivas:

- Edad en el momento del diagnóstico de demencia.
- Sexo.
- Hipertensión arterial (HTA) grave, definida como hipertensión con daño de órgano diana.
- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI). Anexo 2.
- DM.
- Insuficiencia cardiaca.
- Infarto agudo de miocardio.
- Insuficiencia renal aguda.
- Ictus.
- Fibrilación auricular.
- Diagnósticos relacionados con el alcohol.
- Enfermedad hepática.
- Cáncer.
- Uso de otros fármacos antes del diagnóstico de demencia:

- Vasoprotectores.
- Diuréticos.
- Betabloqueantes.
- Calcio- antagonistas.
- Estatinas.
- Anticoagulantes.
- Antiagregantes.
- Insulina.
- Hipnóticos.
- Ansiolíticos.
- Antidepresivos.
- Antipsicóticos.
- Inhibidores de acetilcolinesterasa.
- Memantina.

Las siguientes son variables descriptivas que se usaron únicamente para el estudio de supervivencia:

- Ingresos anuales, divididos en tres terciles. Se representaron en unidades múltiples de 100 coronas suecas (SEK). Por ejemplo, de 1.477 unidades, significa que la mediana de ese grupo es de 147.700 SEK, lo cual equivale aproximadamente a 13.500 EUR. Los valores se ajustaron a valores de 2019 teniendo en cuenta el índice de precios de consumo de Suecia (*Consumer Price Index*, CPI) (Statistics Sweden, s. f.).
- Nivel de educación: nueve años de educación, instituto o universidad.
- Estado civil: divorciado/-a o viudo/-a, soltero/-a, casado/-a.
- Lugar de nacimiento: Suecia u otros países nórdicos (Noruega, Finlandia, Dinamarca, Islandia, Groenlandia, islas Faroe e islas Åland), Europa u otros países.

A continuación, se exponen variables descriptivas que solo se usaron para el estudio de cognición:

- Puntuación en el MMSE (*Mini Mental State Examination*) de inicio.
- Situación basal: viviendo con otro adulto, viviendo solo/-a, viviendo en residencia.

- Año de diagnóstico de la demencia.
- Unidad que sigue al paciente: atención primaria, unidad de memoria.

5.3.4. Variable independiente o de exposición. Uso de inhibidores del SRAA

Se empleó el sistema de códigos ATC del PDR para agrupar a los pacientes según el tratamiento con medicamentos específicos. El código C09A se utilizó para identificar a los pacientes que estaban recibiendo distintos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se obtuvo el código correspondiente para cada uno de los medicamentos de este grupo que estaban siendo recetados en Suecia. Estos códigos específicos se utilizaron para incluir en los estudios a los inhibidores del SRAA como medicamentos individuales, es decir, sin estar combinados con otros fármacos (por ejemplo, sin diuréticos u otros).

Tras comprobar cuáles eran los inhibidores del SRAA que se comercializaban en Suecia, los códigos ATC utilizados para identificarlos fueron los siguientes:

- C09AA01 para captopril
- C09AA02 para enalapril
- C09AA03 para lisinopril
- C09AA05 para ramipril
- C09CA01 para losartán
- C09CA02 para erposartán
- C09CA03 para valsartán
- C03CA04 para irbesartán
- C09CA06 para candesartán
- C09CA07 para telmisartán

5.3.4.1. Variable de exposición del estudio de supervivencia

En el estudio de supervivencia, la variable independiente o de exposición utilizada fue el uso incidente de los fármacos, considerando el periodo de un año antes del diagnóstico de demencia. Para ello, se excluyeron del estudio a los pacientes que ya estaban tomando estos fármacos 2 años antes del diagnóstico.

5.3.4.2. Variable de exposición del estudio de cognición

En el estudio de cognición, la variable independiente o de exposición fue la dosis media diaria de IECAs o ARA-II en los 6 meses previos al diagnóstico de demencia. Se utilizó la exposición de medicación actualizada durante los sucesivos seguimientos en consulta. Es decir, se obtuvo la dosis media diaria que había tomado cada paciente en los 6 meses previos a cada medida de MMSE, ya fuera en la visita inicial o en cada seguimiento. En este estudio se permitió la inclusión de usuarios prevalentes de las medicaciones por falta de muestra al restringir sólo a usuarios incidentes. Dado que se incluyeron diferentes medicaciones con distintas dosis, se estandarizaron para poder ser comparadas utilizando el concepto de dosis diarias definidas (DDD) establecido por la OMS. La DDD representa la dosis de cada medicamento que se asume como la dosis de mantenimiento para su indicación principal en adultos (World Health Organization, 1996). Algunos ejemplos de las DDD para los fármacos más utilizados en este estudio serían 10 mg para enalapril, 2,5 mg para ramipril, 50 mg para losartán y 8 mg para candesartán (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2023). Se analizaron las DDD como variables cuantitativas discretas, de tal modo que, si un paciente consumía 20 mg de enalapril al día, por ejemplo, se consideraba que tomaba 2 DDD,

lo que sería comparable a un paciente que tomara 5 mg de ramipril, también considerado como 2 DDD.

Uno de los objetivos principales del análisis de este estudio era determinar si la cognición se veía afectada por la cantidad de dosis de los fármacos de interés. Por lo tanto, en el grupo de usuarios de inhibidores de SRAA se utilizó una variable cuantitativa (dosis media diaria) para medir la exposición. Posteriormente, se llevaron a cabo análisis secundarios en los que la variable de exposición fue una variable cualitativa (sí/no) que indicaba el uso de los fármacos de manera dicotómica.

5.3.4.2.1. Selección de un grupo de comparación

Como grupo de comparación, se buscó un tratamiento antihipertensivo con efecto neutro sobre la cognición.

Se rechazó la idea de incluir pacientes tratados con betabloqueantes porque sobre estos fármacos existe controversia en cuanto a su efecto sobre la cognición. Si bien algunos estudios muestran un peor rendimiento en tareas de memoria a largo plazo en personas con demencia cuando se usan betabloqueantes con paso de BHE (Gliabus & Lippa, 2007), otros estudios muestran que no hay mayor déficit cognitivo en personas sin antecedentes de deterioro cognitivo (Safarudin *et al.*, 2020). Experimentalmente, se ha observado que el propranolol a dosis bajas (menores que las usadas para tratar la HTA) podría producir un beneficio sobre la cognición en ratones (Dobarro *et al.*, 2013).

Del mismo modo, se rechazó comparar con calcio-antagonistas, ya que este grupo de fármacos ha demostrado en estudios previos un beneficio sobre las funciones cognitivas (Peters *et al.*, 2015).

En cuanto al grupo de los diuréticos, en la bibliografía también se encuentra información controvertida en cuanto al efecto sobre la cognición, y diferente según el tipo de diurético. En un estudio de 2012 en pacientes cognitivamente intactos, los usuarios de diuréticos ahorradores de potasio tenían mejores puntuaciones en una batería cognitiva frente a usuarios de otros antihipertensivos, pero este estudio concluía que no había diferencias en cognición con diuréticos de asa y con tiazidas (Yasar *et al.*, 2012). Además, un estudio de 2018 que examinó las funciones cognitivas de pacientes ancianos, tanto con demencia como sin ella, al comparar el uso de tiazidas con el de otros fármacos, concluyó que no había un efecto sobre la cognición derivado específicamente del consumo de tiazidas (Kocyigit *et al.*, 2019). Este efecto neutro en cognición, además del hecho de que son fármacos prescritos con frecuencia, fueron las razones que nos llevaron a seleccionar a los usuarios de tiazidas como grupo control.

5.3.5. Variables dependientes (de resultado)

Para el estudio de supervivencia, la variable dependiente fue el fallecimiento por cualquier causa. La fecha final para la recogida de mortalidad fue el 31 de diciembre de 2018.

La variable de resultado en el estudio de cognición fue la puntuación obtenida en las sucesivas pruebas del MMSE que se administraron a los pacientes en las consultas médicas durante su seguimiento.

En ambos estudios se consideró un valor de p menor de 0,001 para definir la significación estadística

5.4. Creación de la base de datos para el estudio de supervivencia

En el estudio de supervivencia se seleccionó una submuestra de población proveniente de una gran muestra de pacientes obtenida al fusionar los registros *SveDem*, NPR, PDR y el registro de población de Suecia.

En primer lugar, se seleccionaron pacientes diagnosticados con demencia entre 2007 y 2018, incluyendo las categorías “sospecha de demencia” y “demencia clínicamente confirmada” que se han explicado en la sección 4.3.2. Un total de 277.344 pacientes con demencia clínicamente establecida o sospecha de demencia se emparejaron con pacientes sin demencia según: edad (+/- 3 años), región de Suecia, y sexo, permitiéndose hasta 4 controles por cada paciente con demencia (Figura 5). Esta selección de población la realizó el *Swedish Board of Health and Welfare*.

Una vez obtenida esta muestra de población, con un total de 1.327.722 individuos, se seleccionó una submuestra que contenía únicamente a los pacientes con HTA (con o sin demencia) (sección 5.3.1), alcanzando un total de 409.690 pacientes.

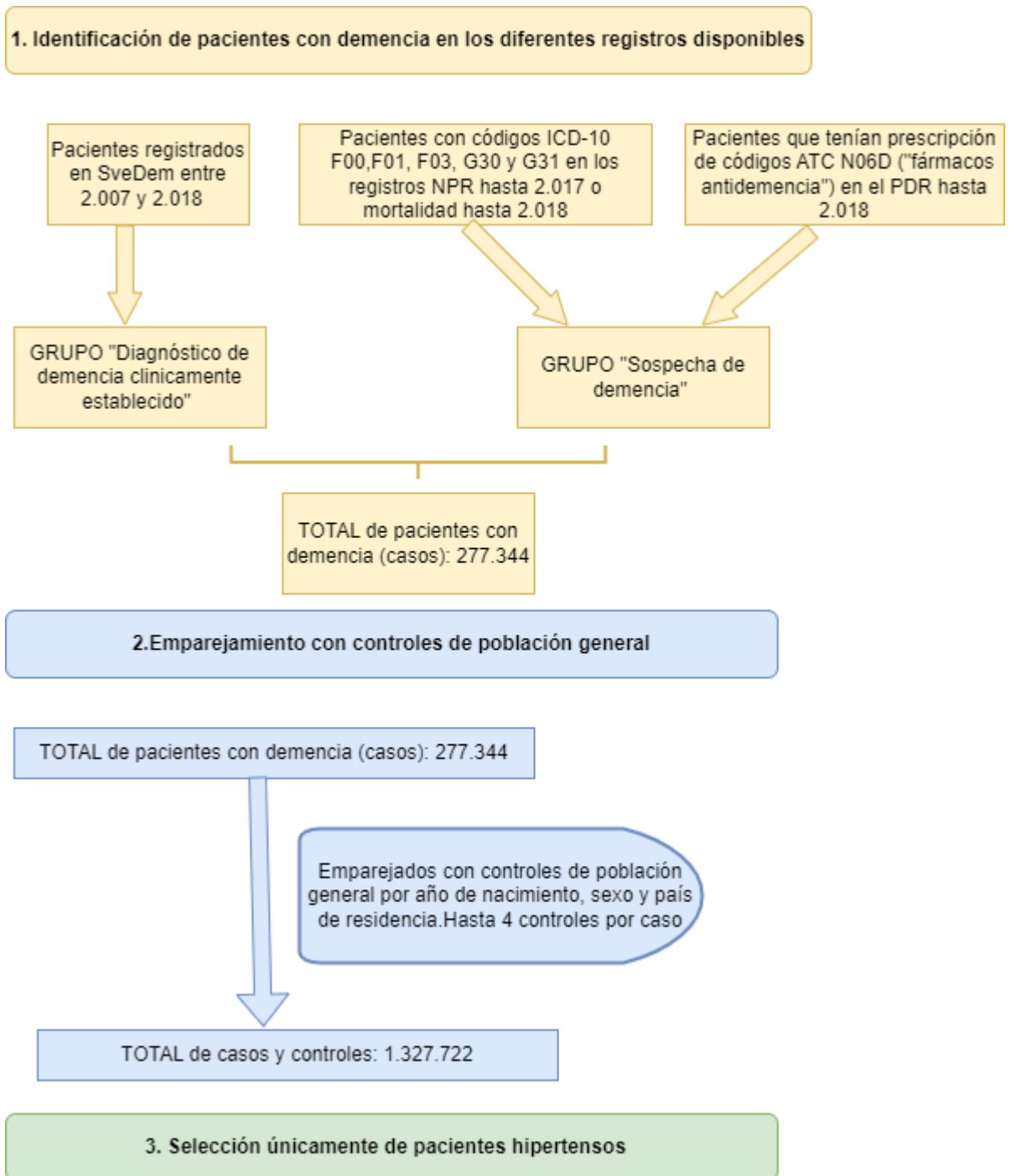


Figura 5. Creación de la base de datos del estudio de supervivencia con los distintos registros disponibles. En el primer paso se seleccionaron pacientes con demencia de los distintos registros disponibles. En el segundo paso, estos pacientes con demencia se emparejaron con controles de población general. Del total de población obtenida tras el emparejamiento, en el paso 3, se seleccionaron únicamente hipertensos. ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical code*, IACEs: inhibidores de la acetilcolinesterasa, ICD: *International Classification of Diseases*, NPR: *National Patient Register*, PDR: *Prescribed Drug Register*, SveDem: registro de enfermedades cognitivas y demencias en Suecia.

5.5. Protocolo y análisis estadístico del estudio de supervivencia

5.5.1. Selección de pacientes

Una vez seleccionada la cohorte de pacientes hipertensos (con y sin demencia), el estudio se enfocó en analizar las diferencias en supervivencia entre los pacientes tratados con inhibidores del SRAA y aquellos que no recibieron estos medicamentos. Para evaluar el impacto de las nuevas prescripciones de estos fármacos, es decir, el uso incidente, se excluyeron del estudio a 243.742 pacientes que ya estaban tomando inhibidores del SRAA dos años antes del diagnóstico de demencia (Figura 6).

Así mismo, se excluyeron del estudio aquellos cuya fecha de diagnóstico de demencia coincidía con la fecha de su muerte o posterior a su muerte, con un total de 7.772 pacientes excluidos por esta razón. Tras excluir a estos pacientes, quedaron 158.176 pacientes hipertensos que no habían recibido tratamiento con IECAs o ARA-II hasta un año antes del diagnóstico de demencia. Para el grupo sin demencia se tomó como fecha de referencia la del diagnóstico de su caso emparejado.

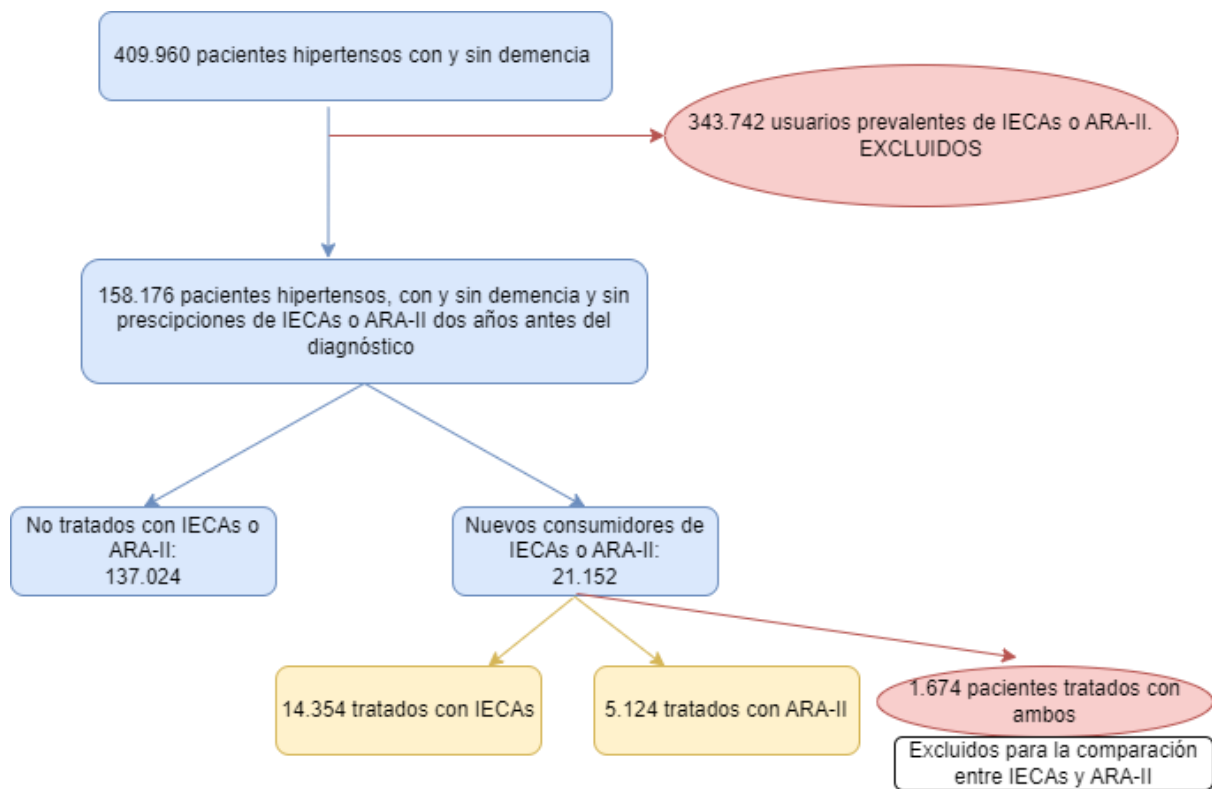


Figura 6. Diseño del estudio de supervivencia. Partiendo de la población de hipertensos que habíamos seleccionado anteriormente (figura 5), para la creación de los grupos de comparaciones, se excluyeron los pacientes que eran usuarios prevalentes. Así mismo, para la comparación de IECAs con ARA-II, se excluyeron los pacientes que iniciaron tratamiento con ambos. Los grupos de comparación se presentan en cajas con forma de rombo y los grupos excluidos en cajas redondas. ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina- II IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-I.

Dentro de la cohorte total de 158.176 pacientes, había 137.024 que no estaban siendo tratados con IECAS o ARA-II y 21.152 a los que se había recetado algún inhibidor del SRAA en el año previo a su diagnóstico de demencia o al del caso emparejado. Posteriormente, se eliminaron los pacientes que durante dicho periodo habían tomado tanto IECAs como ARA-II (n=1.674) o que no tomaban ninguno de los dos (137.024), y los nuevos consumidores de inhibidores del SRAA se agruparon según el tipo de fármaco empleado: IECAs (n=14.354) o ARA-II (n=5.124).

5.5.2. Comparaciones realizadas

En el análisis de supervivencia, se plantearon las siguientes comparaciones:

1. Tratamiento con inhibidores del SRAA *vs.* no tratados con estos fármacos.
2. IECAs *vs.* ARA-II.
3. Enalapril *vs.* otros inhibidores del SRAA.
4. Ramipril *vs.* otros inhibidores del SRAA.
5. Losartán *vs.* otros inhibidores del SRAA.
6. Candesartán *vs.* otros inhibidores del SRAA.

5.5.3. Análisis estadístico del estudio de supervivencia

Las características descriptivas de los grupos de estudio se presentaron utilizando medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas, ya que no tenían distribución normal, y porcentajes para las variables categóricas. Para la comparación de la distribución de las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las categóricas fueron analizadas mediante el test de Chi cuadrado.

Durante este análisis, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en variables que podrían tener un efecto en la variable de resultado, la mortalidad. Por este motivo, se emparejaron los grupos de comparación para mitigar estas diferencias. Se realizaron diversos análisis de regresión logística hasta encontrar la combinación de variables que mejor predecía el uso de inhibidores del SRAA. Una vez obtenidas estas variables, se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión (*Propensity Score Matching*, en inglés).

Este mismo enfoque metodológico se aplicó tanto para comparar los IECAs con los ARA-II como para comparar cada uno de los fármacos individuales (enalapril, ramipril, losartán y candesartán) con los otros inhibidores del SRAA. Solo se analizaron los fármacos individuales que contaban con un tamaño de muestra suficiente para el análisis.

En cada modelo de puntuación de propensión, se añadieron las variables relevantes obtenidas a partir de modelos de regresión logística paso a paso. Si al introducir la variable en el modelo de regresión logística dicha variable mejoraba el modelo o era significativa para predecir el uso de los fármacos, esa variable se mantenía. Igualmente, si por estudios previos una variable se asociaba a mayor riesgo de mortalidad, se mantenía en el modelo. Las variables que se fueron incluyendo en los modelos de regresión logística paso a paso incluyeron aspectos sociodemográficos y clínicos: edad; género; nivel educativo; ingresos; año del diagnóstico de demencia; comorbilidades - diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca (IC), fibrilación auricular (FA), ictus; enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol, cáncer); HTA grave; uso de otras medicaciones relacionadas con el sistema cardiovascular y uso de estatinas.

Para optimizar la selección de variables del modelo de regresión logística se llevaron a cabo comparaciones entre diferentes modelos utilizando los criterios de información de Akaike (AIC) y el coeficiente de información Bayesiano (Baguley, 2012; Schwarz, 1978). Para llevar a cabo esta evaluación, se empleó el comando del *software* STATA “*fitstat*” (Long & Freese, 2001).

Posteriormente, se procedió a comprobar si el modelo de regresión logística era efectivo en la predicción precisa de la probabilidad de tratamiento, utilizando el comando “*linktest*” en STATA (StataCorp., s. f.-a)

Para calcular la puntuación de propensiones, se empleó en primer lugar el comando de STATA “*predict*”(StataCorp., s. f.-c) usando la variante “*xb*” para calcular el logaritmo de la propensión de riesgo. Se compararon las distribuciones de propensiones mediante gráficos y, una vez obtenida una probabilidad de tratamiento con una distribución aceptablemente similar entre casos y controles, se procedió al siguiente paso.

En cada una de las comparaciones, la puntuación de propensión se utilizó para emparejar casos y controles en una proporción de 1:2. Esto significa que cada usuario de inhibidores del SRAA fue emparejado con dos pacientes que no recibieron estos fármacos, cada usuario de ARA-II fue emparejado con dos usuarios de IECAs, y cada usuario de cada fármaco individual (enalapril, ramipril, losartán, candesartán) fue emparejado con dos controles del grupo de los otros fármacos. Para garantizar un emparejamiento adecuado, se estableció un criterio inicial de tolerancia de diferencia entre las puntuaciones de propensión de casos y controles de 0,001 en todos los análisis. Sin embargo, debido a esta rigurosidad en el emparejamiento, se produjo una pérdida de algunos controles y también hubo algunos pacientes tratados que no pudieron ser emparejados (denominados "fuera de soporte"). Por lo tanto, los tamaños muestrales finales no correspondieron exactamente a un emparejamiento 1:2.

Para asegurarse de que los grupos estuvieran correctamente emparejados, se utilizó el comando de STATA "*pbalchk*" (Garrido *et al.*, 2014). Este comando permitió calcular la diferencia estandarizada de las medias o porcentajes de las distintas covariables entre casos y controles. Se consideraron aceptables diferencias inferiores a 0,1. En los casos en los que estas diferencias fueron mayores, se repitió el

proceso de emparejamiento reduciendo el criterio de tolerancia hasta que los casos y controles estuvieran suficientemente emparejados y las diferencias desaparecieran.

Aquellas variables para las que no fue posible lograr un emparejamiento adecuado se incluyeron como variables de confusión en los análisis de supervivencia. Las variables utilizadas en cada puntuación de propensión se pueden encontrar en el pie de las tablas descriptivas en la sección de resultados.

La representación gráfica de las distintas comparaciones se muestra en la Figura 7.

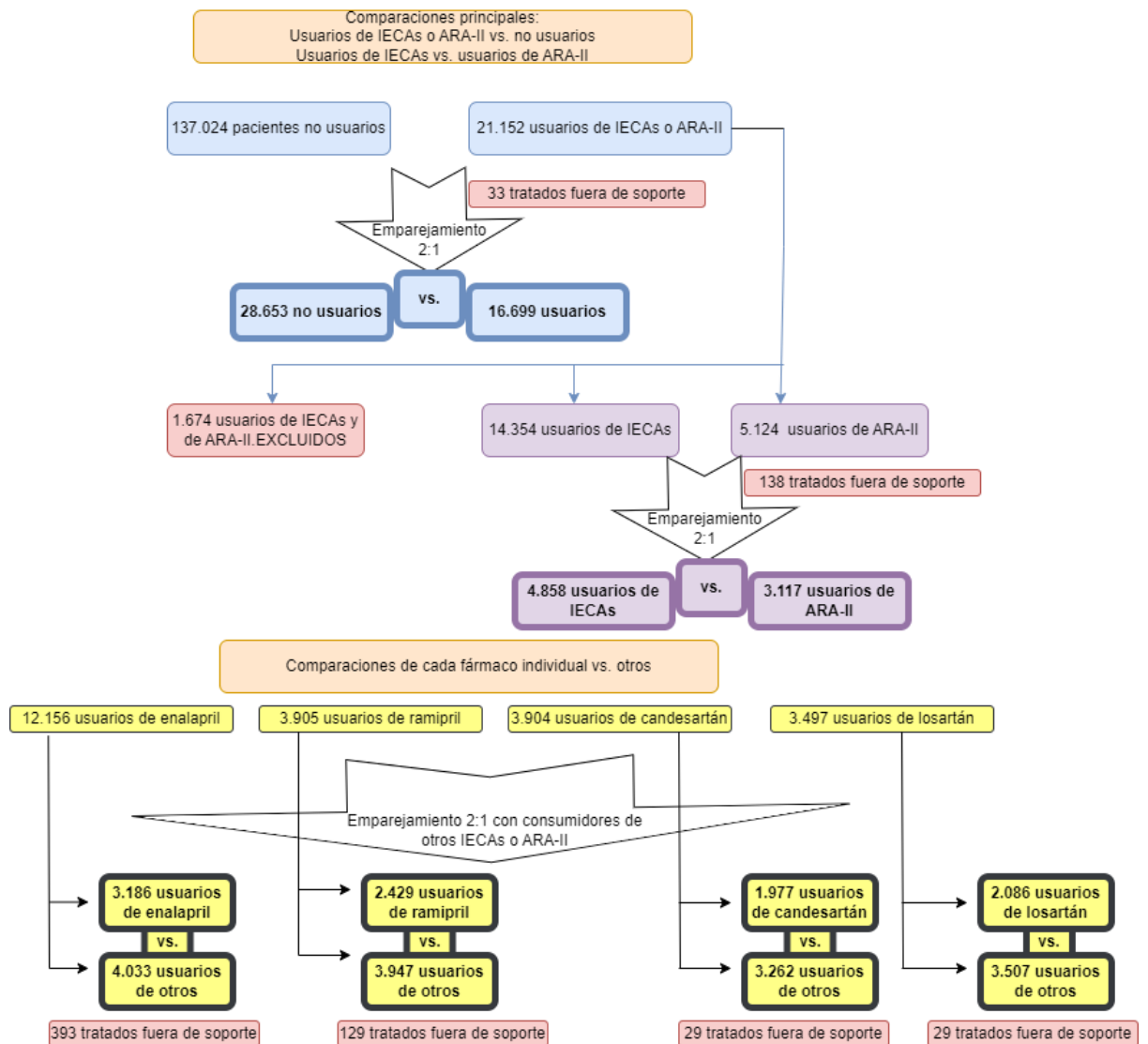


Figura 7. Diseño de las distintas comparaciones con el total de pacientes tras realizar emparejamiento con la técnica de puntuación de propensiones. *ARA-II*: Antagonistas del receptor de angiotensina- II *IECAs*: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-I.

En las distintas cohortes emparejadas, se realizaron análisis de supervivencia. Para verificar la proporcionalidad de los riesgos (*Hazard*) (Stensrud & Hernán, 2020), se aplicó un test utilizando los residuales de Schoenfeld (Xue *et al.*, 2013) mediante el comando “*phtest*” en STATA(StataCorp., s. f.-b). Esto se ejecutó tras haber realizado el análisis de supervivencia Cox con el comando “*stcox*” en STATA(StataCorp., s. f.-d).

En situaciones donde no se logró un emparejamiento perfecto (como se verificó con las diferencias estandarizadas), se incluyó la variable que mostró un emparejamiento pobre en el análisis de supervivencia para mejorar el ajuste de los modelos. Adicionalmente se llevaron a cabo análisis de sensibilidad posteriores a los modelos de supervivencia para esas variables.

En los dos análisis principales del estudio (tratados *vs.* no tratados, IECAs *vs.* ARA-II), los resultados se estratificaron por la categoría de demencia (no demencia, demencia confirmada o sospecha de demencia) y por la edad.

Los análisis del estudio de supervivencia se realizaron con la versión 26 del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM Corporation, Armonk NY), la versión 9.4 del *software* estadístico SAS (SAS Institute, Cary, NC) y la versión 16 del *software* STATA (Release 16; StataCorp LLC, College Station, TX, USA). En todos los análisis realizados, se estableció un valor de p de <0.05 para categorizar los resultados como estadísticamente significativos

5.6. Protocolo y análisis estadístico del estudio de cognición

5.6.1. Selección de pacientes

En el estudio destinado a analizar el posible efecto de los fármacos sobre la cognición, se incluyeron exclusivamente a pacientes registrados en *SveDem*, ya que esta fuente proporcionaba información de seguimiento cognitivo. Se complementaron los datos de cada paciente con variables obtenidas de otros registros, incluyendo las comorbilidades del NPR identificadas mediante códigos ICD-10 y los fármacos del PDR identificados mediante códigos ATC. En total, se seleccionó una muestra inicial de 80.004 pacientes que habían sido incorporados al registro *SveDem* en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 16 de octubre de 2018. El seguimiento de estos pacientes se extendió hasta su

fallecimiento, emigración o la fecha de finalización del estudio, que fue el 16 de octubre de 2018.

Debido a que la variable de interés en este estudio era el deterioro en las puntuaciones sucesivas del MMSE, se excluyeron del análisis aquellos pacientes que no contaban con una puntuación del MMSE en la primera visita (n=5.498). Por otra parte, se excluyeron los que no tenían un diagnóstico de HTA según el código ICD-10 I1 (n=50.065) con el propósito de aislar el efecto de los fármacos en el análisis y de evitar que las diferencias en cognición pudieran atribuirse a la HTA en sí misma. Además, se excluyeron 231 pacientes cuyos registros tenían fecha anterior a 2007.

Entre los pacientes no excluidos según los criterios mencionados, se seleccionaron aquellos pacientes que habían adquirido en una farmacia las medicaciones de interés (inhibidores del SRAA o tiazidas) durante los 6 meses previos al diagnóstico de demencia. Se excluyeron aquellos pacientes que tomaban simultáneamente ambas medicaciones (inhibidores del SRAA y tiazidas), así como aquellos con datos incompletos o posibles errores en el registro, como se ilustra en la Figura 8 (por ejemplo, falta de valores del MMSE en visitas de seguimiento, n=609, o valores de DDD por encima del percentil 99, n=243). La exposición a los fármacos se actualizó en cada visita de seguimiento, considerando si habían estado tratados con el fármaco o no en los 6 meses previos.

Después de haber seleccionado a los 11.459 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se procedió a identificar a aquellos pacientes que en el registro *SveDem* tenían un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) o de demencia mixta, un total de 5.087, y se excluyeron los 3.210 pacientes que tenían un diagnóstico de demencia vascular (DV). De los 5.087 pacientes finalmente

seleccionados, 4.674 eran usuarios de inhibidores del SRAA y 413 usuarios de tiazidas.

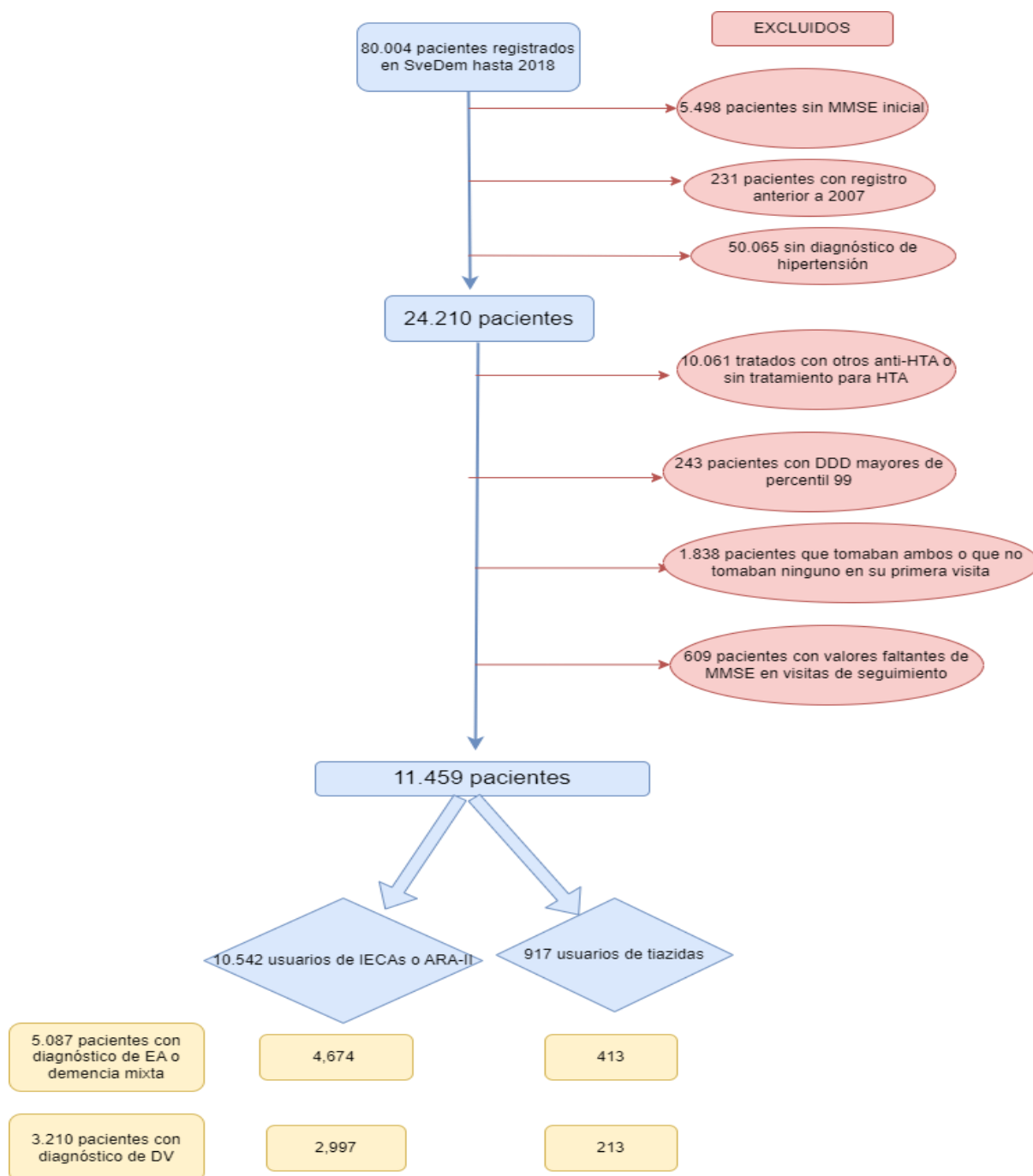


Figura 8. Selección de pacientes para el estudio de cognición. *ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, DDD: Dosis Diaria Definida, DV: Demencia vascular, EA: Enfermedad de Alzheimer, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MMSE: Mini-Mental Status Examination SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona, SveDem: registro de enfermedades cognitivas y demencias en Suecia.*

5.6.2. Comparaciones realizadas

Las comparaciones que se llevaron a cabo fueron las siguientes:

1. Usuarios de IECAs centrales o ARA-II con el grupo de control que tomaba tiazidas, como análisis principal.
2. Usuarios de todos los IECAs o ARA-II con el grupo de control que tomaba tiazidas.
3. Usuarios de IECAs con usuarios de ARA-II.
4. Usuarios de IECAs centrales con IECAs no centrales.
5. Usuarios de enalapril con los usuarios de otros IECAs o ARA-II.
6. Usuarios de ramipril con los usuarios de otros IECAs o ARA-II.
7. Usuarios de losartán con los usuarios de otros IECAs o ARA-II.
8. Usuarios de candesartán con los usuarios de otros IECAs o ARA—II.

5.6.3. Análisis estadístico del estudio de cognición

5.6.3.1. Comparación de las características de ambos grupos

Las características descriptivas de los grupos de estudio se presentan mediante medias y desviaciones estándar para las variables continuas, que siguieron una distribución normal, mientras que para las variables categóricas se utilizaron porcentajes. Para comparar la distribución de las diferentes variables entre los dos grupos de comparación, se empleó la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba t de Student para las variables continuas. Se estableció el valor de significación estadística en $p < 0,05$.

5.6.3.2. Valoración del deterioro cognitivo. Modelos lineales mixtos

Para la valoración del cambio de las puntuaciones en MMSE a lo largo del tiempo, se utilizaron modelos lineales mixtos.

5.6.3.2.1. Dificultades en la aplicación de los modelos lineales mixtos. Sesgo de deserción y valores faltantes.

El principal problema al aplicar modelos lineales mixtos fue la cantidad de puntuaciones de MMSE faltantes debido a que los pacientes abandonan el seguimiento. La pérdida de seguimiento pudo estar relacionada directa o indirectamente con la cognición, lo que supone un sesgo de deserción, ya que los pacientes con escaso déficit cognitivo o con un déficit cognitivo grave pueden estar subrepresentados (Handels *et al.*, 2020). Se han propuesto dos enfoques para abordar este problema: imputaciones múltiples y ponderación de probabilidad inversa de censura (IPCW, por sus siglas en inglés, *Inverse Probability of Censoring Weighting*). En el IPCW, se calcula la probabilidad de deserción utilizando un modelo de regresión logística. Luego se pondera cada observación por la probabilidad inversa de haber abandonado el seguimiento (Dufouil *et al.*, 2004). En otras palabras, si un paciente llega al final del seguimiento, pero tenía una alta probabilidad de haber abandonado, su puntuación se ponderará más.

En estudios previos realizados con datos de *SveDem*, se evaluó el deterioro de las puntuaciones del MMSE utilizando tres enfoques complementarios: 1) un modelo lineal mixto de efectos aleatorios, 2) múltiples imputaciones que aprovechaban variables adicionales asociadas con la falta de puntuación en el MMSE, en conjunto con modelos de efectos mixtos y 3) ponderación por probabilidad inversa de censura en conjunto con múltiples imputaciones y modelo de efectos mixtos (Xu *et al.*, 2021). En línea con estos análisis previos, en nuestros estudios asumimos una tendencia lineal en las puntuaciones del MMSE a lo largo del tiempo.

5.6.3.2.2. Análisis del deterioro cognitivo con modelos lineales mixtos

Para el análisis principal, en la aplicación de los modelos lineales mixtos, se consideró la exposición al fármaco como una variable continua, teniendo en cuenta la media de DDDs (dosis diarias definidas) dividida por el período de exposición a la medicación, así como la exposición a la medicación actualizada durante el período de seguimiento.

Se llevaron a cabo tanto modelos crudos como modelos ajustados para diferentes comparaciones. En las comparaciones entre clases de inhibidores del SRAA tratamos la variable de exposición como categórica. Por ejemplo, en el modelo lineal mixto que comparaba el deterioro cognitivo entre pacientes que tomaban IECAs con los que tomaban ARA-II, los IECAs se consideraron el grupo de control, por lo que la variable de exposición fue el uso de ARA-II.

Inicialmente, se realizó un análisis crudo, sin ajustar, con un intercepto aleatorio y una pendiente aleatoria para cada paciente. Más adelante, en el modelo ajustado se incorporaron las siguientes covariables: edad, sexo, año de diagnóstico, lugar de residencia (viviendo en casa/ en residencia), asistencia en unidad especializada o en atención primaria, HTA grave (sí/no), DM (sí/no), arritmia (sí/no) FA (sí/no), diagnósticos médicos relacionados con consumo de alcohol (sí/no), insuficiencia renal crónica (sí/no), insuficiencia cardiaca (sí/no), infarto de miocardio (sí/no), ictus (sí/no), enfermedades respiratorias (sí/no), anemia (sí/no), cáncer (sí/no), obesidad (sí/no), uso de vasoprotectores (sí/no), uso de antiagregantes (sí/no), uso de anticoagulantes (sí/no), uso de antipsicóticos (sí/no), uso de antidepresivos (sí/no), uso de hipnóticos (sí/no), uso de ansiolíticos (sí/no),

uso de inhibidores de la colinesterasa (sí/no), uso de memantina (sí/no) y uso de vitamina D recetada (sí/no).

Para abordar los efectos potenciales de la deserción de pacientes que se perdieron durante el seguimiento, se utilizó la ponderación de probabilidad inversa de censura (IPCW). Posteriormente, se evaluó si la imputación de valores faltantes de MMSE habría alterado los resultados, en un análisis de sensibilidad.

En cuanto a los errores estándar, se empleó el estimador robusto o sándwich. En la sección de resultados, se presenta el valor de p de dos colas. Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 16.1 del *software* STATA (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) y la versión 4.0.0. de R (R Core Team, s. f.).

5.7. Consideraciones éticas

5.7.1. Privacidad

El objetivo principal de ambos estudios fue evaluar el potencial beneficio de los inhibidores del SRAA en cuanto a la supervivencia y a la cognición, fundamentalmente en pacientes con demencia. Para obtener la información necesaria de distintos registros, se llevó a cabo un proceso de cruzamiento de datos entre ellos. Los datos no se encontraban completamente anonimizados, pero se utilizaron técnicas de pseudonimización. Cada sujeto recibió un número de identidad que solo las autoridades suecas, específicamente el *Socialstyrelsen (Swedish Board of Health and Welfare)*, pueden relacionar con el número de identidad sueco. El número de identificación personal es un dato muy sensible, ya que se utiliza en cuestiones fiscales y para cualquier contacto con autoridades, empresas y particulares. Sin embargo, los datos entregados a los investigadores no incluyeron este número de identificación personal, lo que garantizó que no se pudiera identificar a los sujetos de estudio.

Por otra parte, los registros con los que se ha trabajado se mantienen en un servidor encriptado, y solo los investigadores con un proyecto de investigación pueden acceder a esta información. Como se ha mencionado en apartados previos, la recogida de información para registros y su posterior extracción con fines de investigación cumplen con la normativa GDPR.

5.7.2. Autonomía del paciente

Los pacientes o sus cuidadores reciben una adecuada información sobre su inclusión en los registros, como *SveDem*, y se les garantiza el derecho a negarse a formar parte de estos. Aunque no se requiere un consentimiento escrito para su inclusión, se brinda a los pacientes la opción de solicitar una copia de los datos recopilados en el registro. Además, en cualquier momento, tienen el derecho de solicitar la eliminación de sus datos del registro. Es importante señalar que otros registros utilizados para los estudios, como el registro de pacientes, la base de datos LISA, el registro de fármacos dispensados y el registro de población, son obligatorios de acuerdo con la legislación sueca y no requieren el consentimiento de los pacientes para su recopilación.

5.7.3. Riesgos y beneficios

Es importante reconocer que, en los estudios presentados en esta tesis doctoral, el riesgo que asumen los pacientes está relacionado principalmente con la potencial pérdida de privacidad de su información personal y médica. Sin embargo, se han implementado múltiples estrategias, tanto en términos de ciberseguridad como de regulación del acceso a la información por parte de los investigadores, para minimizar este riesgo. Por ejemplo, las variables sociodemográficas recopiladas permiten conocer información general sobre la ubicación del paciente, como si vive en una zona rural o urbana, pero no proporcionan detalles específicos sobre su

dirección exacta. No obstante, se debe reconocer que siempre existe un potencial riesgo de ciberataques que puedan comprometer la privacidad de la información de los pacientes.

En cuanto al beneficio, encontrar un efecto negativo, positivo o neutro, en supervivencia o en cognición, para los fármacos investigados podría tener un impacto en la selección de fármacos antihipertensivos en la práctica clínica. Este potencial cambio en decisiones terapéuticas conllevaría un beneficio para los pacientes, tanto los que participan en el estudio como los que no forman parte de él. Por supuesto, la intención de estos estudios queda contenida por las limitaciones propias de la investigación a nivel epidemiológico, y teniendo en cuenta que todas las posibles conclusiones deberían ser reevaluadas en un ensayo clínico.

5.7.4. Aspectos legales

Los estudios realizados cumplen con la última versión de la declaración de Helsinki de 2013. El estudio de mortalidad se aprobó por la Autoridad de Revisión Ética Sueca en Suecia (dnr 2017/501-31, y 2021-05289) y el de cognición por el Comité Ético Regional de Estocolmo (dnr 2015/743-31/4 con modificación 2017/942-32).

5.7.5. Resumen de ambos estudios

En la tabla 4 se recogen las características principales de la metodología de ambos estudios, para mayor claridad.

Tabla 4. Resumen de la metodología de ambos estudios.

	Variable independiente	Variable dependiente	Principal método estadístico	Control de sesgos	Características específicas de cada estudio
Estudio de supervivencia	Uso incidente de IECAs y ARA-II (1 año antes)	Mortalidad por cualquier causa	Modelos de supervivencia flexibles paramétricos	Emparejamiento por puntuación de propensiones	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hipertensos con demencia emparejados con hipertensos sin demencia. • Tres categorías: no demencia/sospecha de demencia/demencia confirmada clínicamente. • Selección de variables para puntuación de propensiones a través de múltiples análisis de regresión logística. • Análisis: uso incidente vs. no tratados, IECAs vs. ARA-II, fármacos individuales vs los otros del grupo. • Subanálisis por categoría de demencia y por edad.
Estudio de cognición	<ul style="list-style-type: none"> • Uso incidente de IECAs y ARA-II (6 meses antes de diagnóstico de demencia). Análisis con exposición a medicación actualizado durante el seguimiento. • Variable cuantitativa dosis media diaria de cada fármaco 	Cambio en las puntuaciones de MMSE durante el seguimiento	Modelos lineales mixtos	Modelos crudos vs. modelos ajustados por covariables Ponderación de probabilidad inversa	<ul style="list-style-type: none"> • Únicamente se incluyen sujetos con hipertensión y demencia mixta o tipo Alzheimer. • Grupo de comparación: usuarios de tiazidas. • Análisis principal IECAs centrales y ARA-II vs. grupo control (tiazidas). • Otros análisis: IECAs +ARA-II vs. no usuarios, IECAs vs. ARA-II, IECAs centrales vs. no centrales, IECAs centrales vs. ARA-II, fármacos individuales (enalapril, ramipril, losartán, candesartán) vs. demás usuarios. • Análisis de sensibilidad: uso prevalente.

ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, BHE: Barrera hematoencefálica, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MMSE: Mini Mental Status Examination.

6. RESULTADOS

6.1. Resultados del estudio de supervivencia

6.1.1. Características descriptivas de la población a estudio

6.1.1.1. Análisis principal. Hipertensos tratados con IECAs o ARA-II vs. no tratados con estos fármacos

En el estudio, el total de pacientes fue de 158.176; 21.152 habían comenzado el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) en el año previo al diagnóstico de demencia, mientras que 137.024 pacientes no recibieron estos fármacos (ver figura 6).

En los dos grupos de comparación, se encontraron diferencias significativas en muchas de las variables de interés, como se muestra en detalle en la Tabla 5. El grupo de pacientes con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) presentaba una edad promedio más baja, con una mediana de 82,2 años (rango intercuartílico [RIQ] 77,2-86,7), en comparación con una mediana de 84,1 años (RIQ 79,1-88,7) en el grupo de no tratados. Además, en el grupo de tratamiento con IECAs o ARA-II se observó un porcentaje superior de hombres (41,9% frente a 36,8%) y un mayor porcentaje de personas con educación superior y mayores ingresos. También se detectaron diferencias significativas en otras variables, como una mayor proporción de pacientes sin demencia y una mayor prevalencia de diversas enfermedades relacionadas con patología cardiovascular en el grupo de los tratados.

Al aplicar la técnica de puntuación de propensiones, se logró equiparar las poblaciones de tratados y no tratados en la mayoría de las variables que influían en la pertenencia al grupo de tratados. Para realizar las comparaciones de las distribuciones de variables, se utilizaron las diferencias estandarizadas en lugar de la p , debido al tamaño de la muestra. Siguiendo los puntos de corte establecidos en la literatura, una diferencia estandarizada menor a 0,1 significa que las diferencias no son grandes (Austin, 2009). Como se puede observar en la tabla 5, tras la puntuación de propensiones todas las variables quedaron con una distribución sin diferencias relevantes en ambos grupos, a excepción de la variable “uso de antiagregantes”, con una diferencia estandarizada de 0,106. El uso de antiagregantes y anticoagulantes no se incluyó en el cálculo de la puntuación de propensiones porque no funcionaba como variable predictora del uso de IECAs o ARA-II en los diversos análisis de regresión logística.

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados y no tratados con IECAs y ARA-II (cohorte general y cohorte emparejada)

	COHORTE TOTAL (n=158.176)			COHORTE EMPAREJADA (n=35.352)		
	No tratados con IECAs/ARA-II (n=137.024)	Tratados con IECAs/ARA-II (n=21.152)	Diferencias estandarizadas	No tratados con IECAs/ARA-II (n=28.653)	Tratados con IECAs/ARA-II (n=16.699)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	84,1 (79,1, 88,7)	82,2 (77,2, 86,7)	-0,271	82,6 (77,8, 87,1)	82,5 (77,5, 87)	-0,034
Mujeres, n (%)	86.557 (63,2)	12.281 (58,1)	-0,105	17.199 (60)	9.947(59,6)	-0,009
Categorías según diagnóstico de demencia						
Sin demencia entre 2007-2018	94.631 (69,1)	14.970 (70,8)	0,038	20.219 (70,6)	11.804 (70,7)	0,003
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en <i>SveDem</i> entre 2007 y 2018	30.863 (22,5)	4.162 (19,7)	-0,070	5.766 (20,1)	3.359 (20,1)	-0,000
Sospecha de demencia*	11.530 (8,4)	2.020 (9,5)	0,040	2.668 (9,3)	1.536 (9,2)	-0,004
Año de diagnóstico/ fecha introducción en registro (o de su emparejado), mediana (RIQ)	2012,24 (2010,2015)	2012,44 (2010,2015)	-0,062	2013,0 (2010,0, 2015,0)	2012,0(2010,0, 2015,0)	-0,047
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**						
Primer tercil, n (%)	45.724 (33,4)	6.986 (33,1)	-0,007	9.379 (32,7)	5.537 (33,2)	0,009
Segundo tercil, n (%)	45.999 (33,6)	6.704 (31,7)	-0,040	9.437 (32,9)	5.332 (31,9)	-0,021
Tercer tercil, n (%)	45.242 (33,0)	7.438 (35,2)	0,046	9.837 (34,3)	5.830 (34,9)	0,012
Nivel de educación						
9 años de educación	73.595 (53,7)	10.947 (51,8)	-0,038	14.941 (52,1)	8.689 (52)	-0,002
Instituto	50.436 (36,8)	8.041 (38)	0,026	10.852 (37,9)	6.361 (38,1)	0,005
Universidad	9.857 (7,2)	1.646 (7,8)	0,023	2.231 (7,8)	1.272 (7,6)	-0,006
Valores faltantes	3.136 (2,3)	518 (2,4)	0,006	629 (2,2)	377 (2,3)	0,004

Tabla 5 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados y no tratados con IECAs y ARA-II (cohorte general y cohorte emparejada)

	COHORTE TOTAL (n=158.176)			COHORTE EMPAREJADA (n=35.352)		
	No tratados con IECAs/ARA-II (n=137.024)	Tratados con IECAs/ARA-II (n=21.152)	Diferencias estandarizadas	No tratados con IECAs/ARA-II (n=28.653)	Tratados con IECAs/ARA-II (n=16.699)	Diferencias estandarizadas
Estado civil						
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	76.632 (55,9)	10.926 (51,7)	-0,085	14.941 (52,1)	8.797 (52,7)	0,002
Casado/-a, n (%)	50.722 (37)	8.662 (41%)	0,081	11.524 (40,2)	6.675 (40)	-0,005
Soltero/-a, n (%)	9.614 (7)	1.540 (7,3)	0,011	2.060 (7,2)	1.227 (7,3)	0,006
Valores faltantes	56 (<1)	24 (0,1)	0,026	128 (0,4)	0	0,004
Lugar de nacimiento						
Suecia o países nórdicos	129.813 (94,8)	19.739 (93,4)	-0,057	27.000 (94,2)	15.594 (93,4)	-0,035
Europa	5.266 (3,8)	964 (4,6)	0,036	1.176 (4,1)	770 (4,6)	0,025
Otros países	1.887 (1,4)	424 (2)	0,049	477 (1,7)	334 (2)	0,025
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	7.627 (5,6)	1.335 (6,3)	0,032	1.759 (6,1)	1.000 (6)	-0,006
Comorbilidades						
Índice de Charlston, mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,081	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,022
Diabetes mellitus, n (%)	22.909 (16,7)	4.313 (20,4)	0,094	5.453 (19)	3.258 (19,5)	0,012
Insuficiencia cardíaca, n (%)	19.719 (14,4)	5.517 (26,1)	0,294	5.602 (19,6)	3.531 (21,1)	0,040
Infarto agudo de miocardio, n (%)	13.889 (10,1)	3.656 (17,3)	0,290	3.636 (12,7)	2.341 (14%)	0,039
Insuficiencia renal aguda, n (%)	3.065 (2,2)	532 (2,5)	0,018	645 (2,3)	404 (2,4)	0,011
Ictus, n (%)	35.420 (25,8)	5.790 (27,4)	0,035	7.645 (26,7)	4.541 (27,2)	0,011
Fibrilación auricular, n (%)	33.823 (24,7)	6.468 (30,6)	0,132	7.999 (27,9)	4.730 (28,3)	0,009
Diagnósticos relacionados con alcohol, n (%)	3.240 (2,4)	529 (2,5)	0,009	680 (2,4)	413 (2,5)	0,007
Cáncer, n (%)	50.260 (36,7)	7.233 (34,2)	-0,052	9.971 (34,8)	5.759 (34,5)	-0,007
Enfermedad hepática, n (%)	1.885 (1,4)	256 (1,2)	-0,015	413 (1,4)	201 (1,2)	-0,021

Tabla 5 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados y no tratados con IECAs y ARA-II (cohorte general y cohorte emparejada)

	COHORTE TOTAL n=158.176			COHORTE EMPAREJADA n=35.352		
	No tratados con IECAs/ARA-II 137.024	Tratados con IECAs/ARA-II 21.152	Diferencias estandarizadas	No tratados con IECAs/ARA-II 28.653	Tratados con IECAs/ARA-II 16.699	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)						
Vasoprotectores, n (%)	4.453 (3,2)	726 (3,4)	0,010	978 (3,4)	553 (3,3)	-0,006
Diuréticos, n (%)	71.309 (52)	12.170 (57,5)	0,111	15.666 (54,7)	9.272 (55,5)	0,017
Betabloqueantes, n (%)	77.949 (56,9)	13.680 (64,7)	0,160	17.354 (60,6)	10.351 (62)	0,029
Calcio- antagonistas, n (%)	53.654 (39,2)	8.841 (41,8)	0,054	11.770 (41,1)	6.851 (41)	-0,001
Estatinas, n (%)	41.131 (30)	8.752 (41,4)	0,239	10.495 (36,6)	6.367 (38,1)	0,031
Anticoagulantes, n (%)	19.281 (14,1)	4.309 (20,4)	0,167	4.678 (16,3)	3.121(18,7)	0,106
Antiagregantes, n (%)	66.062 (48,2)	11.865 (56,1)	0,158	14.137 (49,3)	9.123 (54,6)	0,062
Insulina, n (%)	8.127 (5,9)	1.632 (7,7)	0,070	2.001 (7)	1.207 (7,2)	0,010
Hipnóticos, n (%)	44.803 (32,7)	6.777 (32)	-0,014	9.262 (32,3)	5.413 (32,4)	0,002
Ansiolíticos, n (%)	28.307 (20,7)	4.094 (19,4)	-0,033	5.559 (19,4)	3.275 (19,6)	0,005
Antidepresivos, n (%)	35.708 (26,1)	4.797 (22,7)	0,079	6.821 (23,8)	3.880 (23,2)	-0,013
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	3.095 (2,3)	570 (2,7)	0,028	732 (2,6)	432 (2,6)	0,002
Memantina, n (%)	693 (0,5)	94 (0,4)	-0,009	145 (0,5)	79 (0,5)	-0,005

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, ictus, fibrilación auricular, alcohol, cáncer, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de insulina, uso de antidepresivos, uso de hipnóticos, uso de ansiolíticos, uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa, uso de memantina. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 coronas suecas (SEK).*

6.1.1.1 Análisis secundario. Hipertensos usuarios de IECAs vs. usuarios de ARA-II

El grupo de pacientes que inició tratamiento con IECAs se emparejó con pacientes que usaron ARA-II. La cohorte sin emparejar de pacientes consistía en 12.680 pacientes tratados con IECAs y 6.798 tratados con ARA-II. Tras el emparejamiento y dejar 138 tratados fuera de soporte, se obtuvo la cohorte emparejada, que consistía en 4.858 pacientes tratados con IECAs y 3.117 tratados con ARA-II (ver figura 7 de la sección de métodos).

En la tabla 6 se presentan las características descriptivas de ambas poblaciones tras el emparejamiento por puntuación de propensiones. Como se puede observar, se obtuvieron poblaciones con diferencias estandarizadas menores de 0,1 en las variables de interés. .

Tabla 6. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con IECAs o con ARA-II (cohorte emparejada)

	COHORTE EMPAREJADA (n=7.975)		
	Tratados con IECAs (n=4.858)	Tratados con ARA-II (n=3.117)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	82,3 (77,2, 86,7)	82,1(76,9, 86,7)	-0,023
Mujeres, n (%)	2.863 (58,9)	1.841 (59,1)	0,003
Categorías según el diagnóstico de demencia			
Sin demencia entre 2007-2018	3.431 (70,6)	2.250 (72,2)	0,035
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en <i>SveDem</i> entre 2007 y 2018	924 (19)	568 (18,2)	-0,020
Sospecha de demencia*	503 (10,4)	299(9,6)	-0,025
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**	1.499 (1.253,2, 1.823,5)	1.504,2 (1.261,2, 1.838,4)	-0,008
Primer tercil, n (%)	1.553 (32)	979 (31,4)	-0,012
Segundo tercil, n (%)	1.578 (32,5)	985 (31,6)	-0,019
Tercer tercil, n (%)	1.727 (35,5)	1.153 (37)	0,030
Nivel de educación			
9 años de educación	2.516 (51,8)	1.584 (50,8)	-0,019
Instituto	1.839 (37,9)	1.206 (38,7)	0,017
Universidad	385 (7,9)	259 (8,3)	0,014
Valores faltantes	118 (2,4)	68 (2,2)	-0,016
Estado civil			
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	2.521 (51,9)	1.557 (50)	-0,039
Casado/-a, n (%)	1.981 (40,8)	1.331 (42,7)	0,039
Soltero/-a, n (%)	356 (7,3)	229 (7,3)	0,001
Lugar de nacimiento			
Suecia o países nórdicos	4.531 (93,3)	2.912 (93,4)	0,006
Europa	229 (4,7)	140 (4,5)	-0,011
Otros países	98 (2)	65 (2,1)	0,005

Tabla 6 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con IECAs o con ARA-II (cohorte emparejada)

	Tratados con IECAs (n=4.858)	Tratados con ARA-II (n=3.117)	Diferencias estandarizadas
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	321 (6,6)	212 (6,8)	0,008
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlston (CCI), mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,008
Diabetes mellitus, n (%)	988 (20,3)	640 (20,5)	0,005
Insuficiencia cardiaca, n (%)	1.120 (23,1)	685 (22)	-0,026
Infarto agudo de miocardio, n (%)	724 (14,9)	435 (14)	-0,027
Insuficiencia renal aguda, n (%)	121 (2,5)	87 (2,8)	0,019
Ictus, n (%)	1.328 (27,3)	877(28,1)	0,018
Fibrilación auricular, n (%)	1.446 (29,8)	893 (28,6)	-0,025
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	123 (2,5)	71 (2,3)	-0,017
Cáncer, n (%)	1.672 (34,4)	1.111(35,6)	0,026
Enfermedad hepática, n (%)	61 (1,3)	49 (1,6)	0,027
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Vasoprotectores, n (%)	176 (3,6)	99 (3,2)	-0,025
Diuréticos, n (%)	2.705 (55,7)	1.731 (55,5)	-0,003
Betabloqueantes, n (%)	3.056 (62,9)	1.945 (62,4)	-0,010
Calcio- antagonistas, n (%)	2.066 (42,5)	1.384 (44,4)	0,038
Estatinas, n (%)	1.951 (40,2)	1.286 (41,3)	0,022
Anticoagulantes, n (%)	953 (19,6)	632 (20,3)	0,016
Antiagregantes, n (%)	2.613 (53,8)	1.675 (53,7)	-0,001
Insulina, n (%)	380 (7,8)	252 (8,1)	0,010

Tabla 6 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con IECAs o con ARA-II (cohorte emparejada)

	Tratados con IECAs (n=4.858)	Tratados con ARA-II (n=3.117)	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Hipnóticos, n (%)	1.556 (32)	1.010 (32,4)	0,008
Ansiolíticos, n (%)	949 (19,5)	607 (19,5)	-0,002
Antidepresivos, n (%)	1.098 (22,6)	700 (22,5)	-0,003
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	139 (2,9)	91 (2,9)	0,003
Memantina, n (%)	19 (0,4)	15 (0,5)	0,014

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, ictus, fibrilación auricular, alcohol, cáncer, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de calcio antagonistas, uso de estatinas, uso de anticoagulantes, uso de antiagregantes, uso de insulina, uso de hipnóticos y uso de inhibidores la acetilcolinesterasa. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 SEK.*

6.1.1.2. Análisis secundarios. Tratados con cada fármaco individualmente vs. otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los fármacos inhibidores del SRAA con mayor representación en nuestra población fueron comparados de manera individual con todos los otros fármacos de ese mismo grupo. Para cada una de estas comparaciones se realizó igualmente emparejamiento a través de la técnica de puntuación de propensiones. En las tablas 7, 8, 9 y 10 se pueden observar las características descriptivas de las poblaciones a comparar tras el emparejamiento. Para cada variable se exponen las diferencias estandarizadas entre ambos grupos.

Para la comparación de enalapril *vs.* otros fármacos (tabla 7), se consiguió una cohorte sin diferencias estandarizadas significativas en las variables de confusión. En cuanto a la comparación de ramipril y otros IECAS/ARA II, tras realizar el emparejamiento por puntuación de propensiones, la única variable en la que no se consiguió reducir la diferencia estandarizada debajo del umbral establecido entre ambos grupos fue el uso de betabloqueantes, que resultó mayor en el grupo de los tratados con ramipril (76,5%) que en el grupo de “otros inhibidores de SRAA” (69%). Para manejar esta diferencia, se incluyó en el modelo como variable de confusión (tabla 8).

La puntuación de propensiones de la cohorte de losartán *vs.* otros inhibidores del SRAA consiguió un emparejamiento de ambos grupos sin diferencias relevantes de acuerdo con las diferencias estandarizadas, en todas las variables, como se puede observar en la tabla 9. Así mismo, el emparejamiento con puntuación de propensiones proporcionó dos grupos sin diferencias relevantes en las variables de interés para la comparación de candesartán *vs.* otros IECAs/ARA-II (tabla 10).

Tabla 7. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con enalapril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

COHORTE EMPAREJADA (n=7.219)			
	Tratados con otros IECAs o ARA-II (n=4.033)	Tratados con enalapril (n=3.186)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	82,2 (77,0, 86,5)	82,3 (77,5, 86,6)	0,019
Mujeres, n (%)	2.303 (57,1)	1.803 (56,6)	-0,010
Categorías según el diagnóstico de demencia			
Sin demencia entre 2007-2018	3.005 (74,5)	2.316 (72,7)	-0,041
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en <i>SveDem</i> entre 2007 y 2018	655 (16,2)	587 (18,4)	0,058
Sospecha de demencia*	373 (9,2)	283 (8,9)	-0,013
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**	1.518,3 (1.271,9, 1.839,4)	1.511,4 (1.272,1, 1.838,7)	0,031
Primer tercil, n (%)	1.214 (30,1)	968 (30,4)	0,006
Segundo tercil, n (%)	1.320 (32,7)	1.041 (32,7)	-0,001
Tercer tercil, n (%)	1.499 (37,2)	1.177 (36,9)	-0,005
Nivel de educación			
9 años de educación	2.045 (50,7)	1.599 (50,2)	-0,010
Instituto	1.539 (38,2)	1.266 (39,7)	0,032
Universidad	347 (8,6)	252 (7,9)	-0,025
Valores faltantes	102 (2,5)	69 (2,2)	-0,024
Estado civil			
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	2.521 (51,9)	1.557 (50)	-0,039
Casado/-a, n (%)	1.981 (40,8)	1.331 (42,7)	0,039
Soltero/-a, n (%)	356 (7,3)	229 (7,3)	0,001
Lugar de nacimiento			
Suecia o países nórdicos	2.058 (51,0)	1.654 (51,9)	0,018
Europa	1.692 (42,0)	1.325 (41,6)	-0,007
Otros países	283 (7,0)	207 (6,5)	-0,021

Tabla 7 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con enalapril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros IECAs o ARA-II (n=4.033)	Tratados con enalapril (n=3.186)	Diferencias estandarizadas
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	273 (6,8)	208 (6,5)	-0,010
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlston (CCI), mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 4,0)	2,0 (1,0, 3,0)	-0,002
Diabetes mellitus, n (%)	872 (21,6)	652 (20,5)	-0,028
Insuficiencia cardiaca, n (%)	1.183 (29,3)	917 (28,8)	-0,012
Infarto agudo de miocardio, n (%)	832 (20,6)	647 (20,3)	-0,008
Insuficiencia renal aguda, n (%)	131 (3,2)	97 (3,0)	-0,012
Ictus, n (%)	1.031 (25,6)	818 (25,7)	0,003
Fibrilación auricular, n (%)	1.313 (32,6)	1.014 (31,8)	-0,016
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	88 (2,2)	58 (1,8)	-0,026
Cáncer, n (%)	1.452 (36,0)	1.155 (36,3)	0,005
Enfermedad hepática, n (%)	58 (1,4)	44 (1,4)	-0,005
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Vasoprotectores, n (%)	153(3,8)	101(3,2)	-0,034
Diuréticos, n (%)	2.406 (59,7)	1.865 (58,5)	-0,023
Betabloqueantes, n (%)	2.729 (67,7)	2.072 (65,0)	-0,056
Calcio- antagonistas, n (%)	1.730 (42,9)	1.366 (42,9)	-0,000
Estatinas, n (%)	1.765 (43,8)	1.377 (43,2)	-0,011
Anticoagulantes, n (%)	935 (23,2)	713 (22,4)	-0,019
Antiagregantes, n (%)	2.243 (55,6)	1.787 (56,1)	0,010
Insulina, n (%)	335 (8,3)	264 (8,3)	-0,001

Tabla 7 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con enalapril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros IECAs o ARA-II n=4.033	Tratados con enalapril n=3.186	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Hipnóticos, n (%)	1.330 (33,0)	1.027 (32,2)	-0,016
Ansiolíticos, n (%)	796 (19,7)	578 (18,1)	-0,041
Antidepresivos, n (%)	906 (22,5)	711 (22,3)	-0,004
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	95 (2,4)	81 (2,5)	0,012
Memantina, n (%)	20 (0,5)	14 (0,4)	-0,008

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, ictus, alcohol, enfermedad hepática, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de calcio antagonistas, uso de estatinas, uso de anticoagulantes, uso de antiagregantes, uso de insulina, uso de hipnóticos y uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **. Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 SEK.*

Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con ramipril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

COHORTE EMPAREJADA (n=6.376)			
	Tratados con otros inhibidores del SRAA (n=3.947)	Tratados con ramipril (n=2.429)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	82,8 (78,0, 87,1)	83,1 (78,2, 87,3)	0,014
Mujeres, n (%)	2.193 (55,6)	1.318 (54,3)	-0,026
Categorías según el diagnóstico de demencia			
Sin demencia entre 2007-2018	2.787 (70,6)	1.725 (71,0)	0,009
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en <i>SveDem</i> entre 2007 y 2018	773 (19,6)	471 (19,4)	-0,005
Sospecha de demencia*	387 (9,8)	233 (9,6)	-0,007
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**	1.483,6 (1.252,5, 1.798,0)	1.496,4 (1.253,6, 1.814,9)	-0,046
Primer tercil, n (%)	1.283 (32,5)	778 (32,0)	-0,010
Segundo tercil, n (%)	1.283 (32,5)	804 (33,1)	0,013
Tercer tercil, n (%)	1.381 (35,0)	847 (34,9)	-0,002
Nivel de educación			
9 años de educación	2.089 (52,9)	1.265 (52,1)	-0,017
Instituto	1.490 (37,8)	920 (37,9)	0,003
Universidad	267 (6,8)	181 (7,5)	0,027
Valores faltantes	101 (2,6)	63 (2,6)	0,002
Estado civil			
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	2.521 (51,9)	1.557 (50)	-0,039
Casado/-a, n (%)	1.981 (40,8)	1.331 (42,7)	0,039
Soltero/-a, n (%)	356 (7,3)	229 (7,3)	0,001
Lugar de nacimiento			
Suecia o países nórdicos	2.047 (51,9)	1.333 (54,9)	0,06
Europa	1.596 (40,4)	915 (37,7)	-0,057
Otros países	304 (7,7)	181 (7,5)	-0,009

Tabla 8 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con ramipril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros IECAs o ARA-II (n=3.947)	Tratados con ramipril (n=2.429)	Diferencias estandarizadas
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	273 (6,9%)	172 (7,1%)	0,006
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlston (CCI), mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 4,0)	2,0 (1,0, 4,0)	0,016
Diabetes mellitus, n (%)	870 (22,0)	539 (22,2)	0,004
Insuficiencia cardiaca, n (%)	1.377 (34,9)	914 (37,6)	0,057
Infarto agudo de miocardio, n (%)	916 (23,2)	648 (26,7)	0,08
Insuficiencia renal aguda, n (%)	95 (2,4)	65 (2,7)	0,017
Ictus, n (%)	1.089 (27,6)	654 (26,9)	-0,015
Fibrilación auricular, n (%)	1.401 (35,5)	968 (39,9)	0,090
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	112 (2,8)	52 (2,1)	-0,045
Cáncer, n (%)	1.368 (34,7)	832 (34,3)	-0,009
Enfermedad hepática, n (%)	43 (1,1)	30 (1,2)	0,014
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Diuréticos, n (%)	2.450 (62,1)	1.561 (64,3)	0,045
Betabloqueantes, n (%)	2.722 (69,0)	1.857 (76,5)	0,169
Calcio- antagonistas, n (%)	1.571 (39,8)	934 (38,5)	-0,028
Estatinas, n (%)	1.811 (45,9)	1.152 (47,4)	0,031
Anticoagulantes, n (%)	946 (24,0)	600 (24,7)	0,017
Antiagregantes, n (%)	2.506 (63,5)	1.580 (65,0)	0,032
Insulina, n (%)	340 (8,6)	220 (9,1)	0,016

Tabla 8 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con ramipril vs. otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros inhibidores del SRAA (n=3.947)	Tratados con ramipril (n=2.429)	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Hipnóticos, n (%)	1.272 (32,2)	805 (33,1)	0,019
Ansiolíticos, n (%)	766 (19,4)	515 (21,2)	0,045
Antidepresivos, n (%)	896 (22,7)	521 (21,4)	-0,030
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	95 (2,4)	42 (1,7)	-0,048
Memantina, n (%)	23 (0,6)	8 (0,3)	-0,038

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, ictus, alcohol, enfermedad hepática, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de calcio antagonistas, uso de estatinas, uso de anticoagulantes, uso de antiagregantes, uso de insulina, uso de hipnóticos y uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 SEK.*

Tabla 9. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con losartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

COHORTE EMPAREJADA (n=5.593)			
	Tratados con otros inhibidores del SRAA (n=3.507)	Tratados con losartán (n=2.086)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	81,9 (77,1, 86,1)	81,8 (76,7, 86,2)	-0,009
Mujeres, n (%)	2.142 (61,1)	1.287 (61,7)	0,013
Categorías según el diagnóstico de demencia			
Sin demencia entre 2007-2018	2.543 (72,5)	1.520 (72,9)	0,008
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en SveDem entre 2007 y 2018	610(17,4)	362 (17,4)	-0,001
Sospecha de demencia*	354 (10,1)	204 (9,8)	-0,011
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**	1.514,5 (1.256,5, 1.845,5)	1.519,8 (1.278,3, 1.840,5)	-0,029
Primer tercil, n (%)	1.087(31)	631(30,2)	-0,016
Segundo tercil, n (%)	1.125 (32,1)	668 (32)	-0,001
Tercer tercil, n (%)	1.295 (36,9)	787 (37,7)	0,017
Nivel de educación			
9 años de educación	1.757 (50,1)	1.023 (49)	-0,021
Instituto	1.369 (39)	834 (40)	0,019
Universidad	305 (8,7)	181 (8,7)	-0,001
Valores faltantes	76 (2,2)	48 (2,3)	0,009
Estado civil			
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	2.521 (51,9)	1.557 (50)	-0,039
Casado/-a, n (%)	1.981 (40,8)	1.331 (42,7)	0,039
Soltero/-a, n (%)	356 (7,3)	229 (7,3)	0,001
Lugar de nacimiento			
Suecia o países nórdicos	1.784 (50,9)	1.047 (50,2)	-0,014
Europa	1.514 (43,2)	898 (43)	-0,002
Otros países	209 (6)	141 (6,8)	0,033

Tabla 9 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con losartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros inhibidores del SRAA (n=3.507)	Tratados con losartán (n=2.086)	Diferencias estandarizadas
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	213 (6,1)	119 (5,7)	-0,016
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlston (CCI), mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,021
Diabetes mellitus, n (%)	705 (20,1)	407 (19,5)	-0,015
Insuficiencia cardiaca, n (%)	576 (16,4)	344 (16,5)	0,002
Infarto agudo de miocardio, n (%)	395 (11,3)	224 (10,7)	-0,017
Insuficiencia renal aguda, n (%)	87 (2,5)	49 (2,3)	-0,009
Ictus, n (%)	907 (25,9)	544 (26,1)	0,005
Fibrilación auricular, n (%)	950 (27,1)	502 (24,1)	0,013
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	73 (2,1)	49 (2,3)	0,018
Cáncer, n (%)	1.193 (34)	767 (36,8)	0,058
Enfermedad hepática, n (%)	35 (1)	24(1,2)	0,015
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Diuréticos, n (%)	1.841 (52,5)	1.114 (53,4)	0,018
Betabloqueantes, n (%)	2.119 (60,4)	1.240(59,4)	-0,020
Calcio- antagonistas, n (%)	1.604 (45,7)	983 (47,1)	0,028
Estatinas, n (%)	1.354 (38,6)	806 (38,6)	0,001
Anticoagulantes, n (%)	661 (18,8)	385 (18,5)	-0,010
Antiagregantes, n (%)	1.793 (51,1)	1.038 (49,8)	-0,027
Insulina, n (%)	246 (7)	156 (7,5)	0,018

Tabla 9 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con losartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros inhibidores del SRAA (n=3.507)	Tratados con losartán (n=2.086)	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Hipnóticos, n (%)	1.050 (29,9)	655 (31,4)	0,032
Ansiolíticos, n (%)	634 (18,1)	395 (18,9)	0,022
Antidepresivos, n (%)	746 (21,3)	483 (23,2)	0,045
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	103 (2,9)	62 (3)	0,002
Memantina, n (%)	20 (0,6)	10 (0,5)	-0,013

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, ictus, alcohol, enfermedad hepática, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de calcio antagonistas, uso de estatinas, uso de anticoagulantes, uso de antiagregantes, uso de insulina, uso de hipnóticos y uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 SEK*

Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con candesartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

COHORTE EMPAREJADA (n=5.139)			
	Pacientes tratados con otros IECAs y ARA II (n=3.262)	Pacientes tratados con candesartán (n=1.877)	Diferencias estandarizadas
Edad, mediana (RIQ)	81,8 (77,0, 86,2)	81,6 (76,6, 86,3)	-0,011
Mujeres, n (%)	1.892 (58,0)	1.095 (58,3)	0,007
Categorías según el diagnóstico de demencia			
Sin demencia entre 2007-2018	2.461 (75,4)	1.417 (75,5)	0,001
Demencia confirmada clínicamente, pacientes incluidos en SveDem entre 2007 y 2018	538 (16,5)	299 (15,9)	-0,015
Sospecha de demencia*	263 (8,1)	161 (8,6)	0,019
Ingresos anuales un año antes del diagnóstico de demencia**	1.529,5 (1.275,8, 1.888,3)	1.535,4 (1.278,2, 1.860,4)	-0,010
Primer tercil, n (%)	979 (30,0)	555 (29,6)	-0,010
Segundo tercil, n (%)	1013 (31,1)	577 (30,7)	-0,007
Tercer tercil, n (%)	1270 (38,9)	745 (39,7)	0,016
Nivel de educación			
9 años de educación	1.562 (47,9)	885 (47,1)	-0,015
Instituto	1.318 (40,4)	777 (41,4)	0,020
Universidad	300 (9,2)	180 (9,6)	0,013
Valores faltantes	82 (2,5)	35 (1,9)	-0,044
Estado civil			
Divorciado/-a o viudo/-a, n (%)	1.640 (50,3)	936 (49,9)	-0,008
Casado/-a, n (%)	1.376 (42,2)	795 (42,4)	0,003
Soltero/-a, n (%)	246 (7,5)	146 (7,8)	0,009
Lugar de nacimiento			
Suecia o países nórdicos	3.078 (94,4)	1.781 (94,9)	0,023
Europa	120 (3,7)	60 (3,2)	-0,026
Otros países	64 (2,0)	36 (1,9)	-0,003

Tabla 10 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con candesartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Pacientes tratados con otros IECAs y ARA II (n=3.262)	Pacientes tratados con candesartán (n=1.877)	Diferencias estandarizadas
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	254 (7,8%)	142 (7,6%)	-0,008
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlston (CCI), mediana (RIQ)	2,0 (1,0, 3,0)	2,0 (1,0, 3,0)	0,001
Diabetes mellitus, n (%)	707 (21,7)	405 (21,6)	-0,002
Insuficiencia cardiaca, n (%)	768 (23,5)	433 (23,1)	-0,011
Infarto agudo de miocardio, n (%)	473 (14,5)	269 (14,3)	-0,005
Insuficiencia renal aguda, n (%)	92 (2,8)	54 (2,9)	0,003
Ictus, n (%)	861 (26,4)	483 (25,7)	-0,015
Fibrilación auricular, n (%)	938 (28,8)	603 (32,1)	0,073
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	70 (2,1)	41 (2,2)	0,003
Cáncer, n (%)	1.224 (37,5)	677 (36,1)	-0,030
Enfermedad hepática, n (%)	39 (1,2)	29 (1,5)	0,030
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Diuréticos, n (%)	1.871 (57,4)	1.063 (56,6)	-0,015
Betabloqueantes, n (%)	2.054 (63,0)	1.211 (64,5)	0,032
Calcio- antagonistas, n (%)	1.453 (44,5)	842 (44,9)	0,006
Estatinas, n (%)	1.334 (40,9)	756 (40,3)	-0,013
Anticoagulantes, n (%)	720 (22,1)	417 (22,2)	0,003
Antiagregantes, n (%)	1.714 (52,5)	960 (51,1)	-0,028
Insulina, n (%)	281 (8,6)	163 (8,7)	0,002

Tabla 10 (continuación). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hipertensos tratados con candesartán *vs.* otros inhibidores del SRAA (cohorte emparejada)

	Tratados con otros IECAs o ARA- II (n=3.262)	Tratados con candesartán (n=1.877)	Diferencias estandarizadas
Uso de otros fármacos (1 año antes del diagnóstico)			
Hipnóticos, n (%)	1.058 (32,4)	617 (32,9)	0,009
Ansiolíticos, n (%)	597 (18,3)	354 (18,9)	0,014
Antidepresivos, n (%)	741 (22,7)	410 (21,8)	-0,021
Inhibidores de acetilcolinesterasa, n (%)	79 (2,4)	43 (2,3)	-0,009
Memantina, n (%)	12 (0,4)	10 (0,5)	0,025

*ARA-II: Antagonistas del receptor de Angiotensina II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, RIQ: Rangos Intercuartílicos. La puntuación de propensiones se calculó con las siguientes variables: edad, sexo, categoría según diagnóstico de demencia, ingresos, nivel de educación, región de nacimiento, año de diagnóstico, hipertensión severa, diabetes, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, ictus, alcohol, enfermedad hepática, índice de comorbilidad de Charlston (CCI), uso de diuréticos, uso de calcio antagonistas, uso de estatinas, uso de anticoagulantes, uso de antiagregantes, uso de insulina, uso de hipnóticos y uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. *En el grupo "sospecha de demencia" se incluyen aquellos pacientes con el diagnóstico de demencia en el registro de pacientes o tomando fármacos "anti-demencia" **Los ingresos anuales en el año previo al diagnóstico de demencia, se inflaron a valores de 2019 y la cantidad se expresa en múltiplos de 100 SEK*

6.1.2 Riesgo de mortalidad de cualquier causa. Análisis de supervivencia.

6.1.2.1 Análisis principal. Tratados con IECAs/ARA- II vs. no tratados

Los resultados de la supervivencia en la cohorte emparejada de tratados y no tratados se presentan como *Hazard Ratio* (HR) y se resumen en la tabla 11. En esta cohorte, que constaba de 45.532 pacientes, se produjeron 25.184 fallecimientos durante el seguimiento. El HR calculado mediante modelos flexibles paramétricos fue de 0,92 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,90-0,95). Esto indica que, en cualquier fase del seguimiento, los pacientes bajo tratamiento con IECAs o ARA-II presentaban un riesgo de mortalidad inferior (0,92 veces) en comparación con los no expuestos a estos tratamientos.

6.1.2.1.1. Análisis de sensibilidad

Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad considerando las variables que no se emparejaron de manera óptima, basándonos en los valores de p, ya que las diferencias estandarizadas siempre eran bajas. Estas variables incluían lugar de nacimiento, año de diagnóstico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, uso de antiagregantes, uso de anticoagulantes, enfermedad hepática y uso de betabloqueantes. A pesar del ajuste con estas variables, los resultados seguían demostrando una asociación con mejor supervivencia (0,89; IC 95%:0,87-0,92).

6.1.2.1.2. Estratificación por categoría de demencia y por edad

En los pacientes que no tenían un diagnóstico de demencia, se observó una asociación del tratamiento con IECAs y ARA-II y una mejoría en la supervivencia, con un HR de 0,95 (0,92-0,98) ($p = 0,001$). Se encontró que la asociación con un aumento en el tiempo de supervivencia relacionado con el tratamiento con IECAs o

ARA-II se mantenía en los pacientes con demencia, tanto en el grupo de pacientes con demencia clínicamente confirmada (*SveDem*), con un HR de 0,87 (IC 95%:0,82-0,91), como en el grupo de “posible demencia”, con un HR de 0,87 (IC 95%:0,80-0,95).

Respecto a la edad, se realizó un análisis estratificado, dividiendo a los pacientes en dos grupos: aquellos de 75 años o más y aquellos de 85 años o más. En el grupo de 75 años o más, se mantuvo una asociación significativa con un aumento en la supervivencia, con un HR de 0,93 (IC 95%:0,91-0,96). Y en el grupo de los de 85 años o más, también se mantuvo con un HR de 0,95 (IC 95%:0,92-0,99).

Tabla 11. Hazard ratios en la cohorte emparejada de usuarios incidentes de IECAs o ARA-II vs. no usuarios

	Hazard ratio en la cohorte emparejada	p
Uso incidente de IECAs/ARA-II vs. no tratados		
Modelo flexible paramétrico	0,92 (0,90-0,95)	<0,001
Análisis de sensibilidad		
Ajuste con todas las variables peor emparejadas	0,89 (0,87-0,92)	<0,001
Estratificación		
Sin demencia	0,95 (0,92-0,98)	0,001
Demencia clínicamente confirmada	0,87 (0,82-0,91)	<0,001
Sospecha de demencia	0,87 (0,8-0,95)	<0,001
75 años o más al diagnóstico	0,93 (0,91-0,96)	<0,001
85 años o más al diagnóstico	0,95 (0,92-0,99)	0,015

Se presentan los resultados en la cohorte emparejada siguiendo un modelo de supervivencia flexible paramétrico. Además, se incluye un análisis de sensibilidad ajustando con las variables peor emparejadas de acuerdo con los valores de p en ambos grupos en la tabla descriptiva (región de residencia, año de diagnóstico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, uso de antiagregantes, uso de anticoagulantes, enfermedad hepática y uso de betabloqueantes) y el análisis de la interacción entre insuficiencia cardíaca y tratamiento, por mostrar significación. Análisis estratificados según categoría de demencia y según edad al diagnóstico. ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

6.1.2.2. Análisis secundario. Usuarios de IECAs vs. usuarios de ARA-II

En la cohorte emparejada de pacientes tratados con IECAs *vs.* pacientes tratados con ARA-II, se registraron un total de 4.129 fallecimientos durante el seguimiento, de un total de 7.975 pacientes. El HR calculado mediante regresión Cox indicó una asociación con una reducción de mortalidad en los tratados con ARA-II respecto a tratados con IECAs, con un HR de 0,89 (IC 95%: 0,83-0,94).

6.1.2.2.1. Análisis de sensibilidad

En las cohortes emparejadas, todas las variables estaban balanceadas de manera adecuada según las diferencias estandarizadas. No obstante, debido al amplio tamaño muestral, se obtuvo un valor de p estadísticamente significativo al comparar la distribución de algunas variables entre ambos grupos. Estas variables incluyeron el año de diagnóstico, la presencia de insuficiencia cardíaca, los antecedentes de infarto de miocardio y los ingresos económicos. Para aumentar la seguridad en los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad incluyendo estas variables en el modelo. Se obtuvieron resultados similares a los del análisis principal, con un HR de 0,85 (IC 95%:0,79-0,91).

6.1.2.2.2. Estratificación por categoría de demencia y por edad

Cuando se evaluó la supervivencia en pacientes sin demencia, se mantuvo la asociación del tratamiento con ARA-II, mostrando una mejora significativa en el tiempo de supervivencia con un HR de 0,85 (IC 95%: 0,79-0,93) en comparación con los usuarios de IECAs. Sin embargo, esta asociación no se demostró en los pacientes con demencia que iniciaron tratamiento con ARA-II, ni en el grupo de demencia clínicamente establecida, con un HR de 1,04(0,92-1,17), ni en el grupo de “sospecha de demencia”, con un HR de 0,84 (0,68-1,03).

Se realizó un subanálisis de la supervivencia seleccionando únicamente pacientes de 75 años o mayores, y otro seleccionando a los de 85 o más años. En ninguno de los dos casos se observó un cambio en la significación estadística. Los pacientes mayores de 75 años bajo tratamiento con ARA-II mantuvieron una asociación con tiempos de supervivencia mejores, registrando un HR de 0,89 (IC 95%: 0,84-0,96), al igual que aquellos de 85 años o más, con un HR de 0,87 (IC 95%: 0,79-0,95)

Tabla 12. Hazard ratios en la cohorte emparejada de usuarios incidentes de IECAs vs. usuarios incidentes de ARA-II

	Hazard ratio en la cohorte emparejada	p
Modelo Cox	0,89(0,83-0,94)	<0,001
Análisis de sensibilidad Ajuste con todas las variables peor emparejadas	0,85(0,79-0,91)	<0,001
Estratificación		
Sin demencia	0,85(0,79-0,93)	<0,001
Demencia clínicamente confirmada	1,04(0,92-1,17)	0,569
Sospecha de demencia	0,84(0,68-1,03)	0,093
75 años o más al diagnóstico	0,89(0,84-0,96)	0,001
85 años o más al diagnóstico	0,87(0,79-0,95)	0,003

Se presentan los resultados en la cohorte emparejada siguiendo un modelo de supervivencia Cox. Además, se incluye un análisis de sensibilidad ajustando con las variables peor emparejadas de acuerdo con los valores de p en ambos grupos en la tabla descriptiva (año de diagnóstico, la existencia de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio previo, y los ingresos económicos). Análisis por subgrupos según edad al diagnóstico y según categoría de demencia. ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

6.1.2.3. Análisis secundario de supervivencia. Fármacos individuales

Los fármacos inhibidores del SRAA con un número suficiente de usuarios para su comparación con otros fármacos del grupo fueron: enalapril, ramipril, losartán y candesartán.

Para todos los análisis se evaluó en primer lugar la asunción de los *Hazard* proporcionales, que se cumplieron en todos los casos. Además, en el caso específico del ramipril, dado que no se consiguió un emparejamiento adecuado en la variable “uso de betabloqueantes” en la puntuación de propensiones, se procedió a analizar también realizando un ajuste por esta variable.

Ninguno de los fármacos demostró una asociación con mejoría o empeoramiento en supervivencia estadísticamente significativa. Se resumen en la tabla 13 los HR obtenidos, así como los niveles de significación.

Tabla 13. Hazard ratios de mortalidad de cada uno de los fármacos analizados individualmente comparando con los otros inhibidores del SRAA

HAZARD RATIO DE FARMACOS INDIVIDUALES <i>vs.</i> OTROS INHIBIDORES DEL SRAA EN COHORTES EMPAREJADAS		
Fármaco	H.R. (IC)	p
Enalapril	1,07 (1,00-1,14)	0,036*
Ramipril	1,07 (1,01-1,54)	0,046*
Losartán	0,91 (0,84-0,99)	0,03*
Candesartán	0,90 (0,83-0,98)	0,028*

Los análisis se realizaron en las cohortes emparejadas con modelos flexibles paramétricos. Se representa el HR, entre paréntesis el intervalo de confianza y en la última columna el valor de significación estadística. HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza.

6.2. Resultados del estudio de cognición

6.2.1. Características descriptivas de la población a estudio

Un total de 11.549 pacientes cumplían los criterios de inclusión y de exclusión. De estos, 5.087 pertenecían a la categoría diagnóstica “enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia mixta”, 3.210 a la de “demencia vascular” y 3.162 a “otras demencias” (Ver Figura 8).

Las características descriptivas según el grupo de demencia se encuentran detalladas en la Tabla 14. En ella, se observa que el grupo de demencia de tipo Alzheimer (EA/mixta) tenía una puntuación ligeramente superior en el MMSE al inicio en comparación con los otros grupos. Además, este grupo tenía un mayor porcentaje de mujeres (61,1%) y la mayoría de estos diagnósticos provenían de consultas especializadas (65,4%), en contraste con los otros tipos de demencia (48,3% y 28,2%).

Tabla 14. Características descriptivas de los pacientes del estudio de cognición, categorizados por tipo de demencia

	Enfermedad de Alzheimer/ Demencia Mixta	Demencia Vascular	Otras demencias	Total	p
MMSE de inicio, media (DS)	21,28 (4,62)	20,98(4,81)	20,60(4,81)	21,01(4,73)	<0,001
Edad, media (DS)	80,70 (6,73)	80,51 (7,03)	81,06(7,28)	80,75 (6,97)	0,005
Sexo, mujeres, n (%)	3.110 (61,1%)	1.642 (51,2%)	1.787(56,5%)	6.539 (57,1%)	<0,001
Situación, n (%)					
Viviendo con otro adulto	2.475 (48,7%)	1.475 (46%)	1.384 (43,8%)	5.334 (46,5%)	<0,001
Viviendo solos	2.302 (45,3%)	1.417 (44,1%)	1.392 (44%)	5.111(44,6%)	
Residencia	298 (5,9%)	302 (9,4%)	351 (11,1%)	951 (8,3%)	
Valores faltantes	12(0,2%)	16 (0,5%)	35 (1,1%)	63 (0,5%)	
Unidad que sigue al paciente, n (%)					
Consulta especializada	3.326 (65,4%)	1.550 (48,3%)	891 (28,2%)	5.767 (50,3%)	<0,001
Atención primaria	1.761 (34,6%)	1.660 (51,7%)	2.271 (71,8%)	5.692 (49,7%)	
Año de diagnóstico, n (%)					
2007	38 (0,7%)	14 (0,4%)	17 (0,5%)	69 (0,6%)	<0,001
2008	122 (2,4%)	52 (1,6%)	54 (1,7%)	228 (2,0%)	
2009	191 (3,8%)	124 (3,9%)	97 (3,1%)	412 (3,6%)	
2010	274 (5,4%)	182 (5,7%)	172 (5,4%)	628 (5,5%)	
2011	418 (8,2%)	221 (6,9%)	232 (7,3%)	871 (7,6%)	
2012	431 (8,5%)	339 (10,6%)	393 (12,4%)	1,163 (10,1%)	
2013	482 (9,5%)	351 (10,9%)	428 (13,5%)	1,261 (11,0%)	
2014	644 (12,7%)	453 (14,1%)	424 (13,4%)	1,521 (13,3%)	
2015	646 (12,7%)	423 (13,2%)	413 (13,1%)	1,482 (12,9%)	
2016	665 (13,1%)	421 (13,1%)	393 (12,4%)	1,479 (12,9%)	
2017	699 (13,7%)	390 (12,1%)	343 (10,8%)	1,432 (12,5%)	
2018	477 (9,4%)	240 (7,5%)	196 (6,2%)	913 (8,0%)	

DS:Desviación estándar, MMSE: Mini Mental Status Examination.

Los análisis se realizaron en los pacientes con EA o demencia mixta, de los cuales 413 se usaron como grupo control (usuarios de tiazidas, como se ha explicado en el apartado de métodos), y 4.674 eran usuarios de IECAs o ARA-II. El grupo de pacientes que consumían IECAs o ARA-II tenía una media de edad menor, 80,6 años (desviación estándar [DS] 6,76) *vs.* 81,78 (DS 6,33), un menor porcentaje de mujeres (60,1% *vs.* 73,1%), mayor porcentaje de hipertensión con afectación de órgano diana y mayores porcentajes de las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus (DM), fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardíaca (IC), infarto de miocardio (IAM), anemia, dislipidemia (DL), insuficiencia renal aguda y enfermedad arterial periférica. También había mayor uso de otras medicaciones: fármacos cardioprotectores, antiagregantes, anticoagulantes, insulina, otros antidiabéticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se puede ver la distribución de estas variables en la tabla 15. Todas estas variables se incluyeron posteriormente en los modelos lineales mixtos ajustados.

Tabla 15. Características descriptivas de la población diagnosticada con enfermedad de Alzheimer o demencia mixta, por grupos de tratamiento

	Grupo control (usuarios de tiazidas) 413 pacientes	Grupo tratamiento (IECAs/ARA-II) 4.674	p
MMSE de inicio, media (SD)	21,01 (4,64)	21,31 (4,62)	0,22
Edad, media (SD)	81,78 (6,33)	80,60 (6,76)	<0,001
Sexo, mujeres, n (%)	302 (73,1%)	2.808 (60,1%)	<0,001
Situación, n (%)			
Viviendo con otro adulto	190 (46,0%)	2.285 (48,9%)	0,38
Viviendo solos	201 (48,7%)	2.101 (45,0%)	
Residencia	22 (5,3%)	276 (5,9%)	
Valores faltantes	0 (0,0%)	12 (0,3%)	
Unidad que sigue al paciente, n (%)			
Consulta especializada	264 (63,9%)	3.062 (65,5%)	0,52
Atención primaria	149 (36,1%)	1.612 (34,5%)	
Hipertensión con daño de órgano diana, n (%)	9 (2,2%)	201 (4,3%)	0,038
Comorbilidades			
Diabetes, n (%)	56 (13,6%)	1,278 (27,3%)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	64 (15,5%)	1.335 (28,6%)	<0,001
Insuficiencia cardiaca, n (%)	20 (4,8%)	979 (20,9%)	<0,001
Enfermedad cardiovascular, n (%)	80 (19,4%)	1.650 (35,3%)	<0,001
Infarto de miocardio, n (%)	27 (6,5%)	896 (19,2%)	<0,001
Ictus isquémico, n (%)	65 (15,7%)	1.483 (31,7%)	<0,001
Ictus hemorrágico, n (%)	6 (1,5%)	121 (2,6%)	0,16
Enfermedades respiratorias, n (%)	34 (8,2%)	499 (10,7%)	0,12
Hiperlipidemia, n (%)	57 (13,8%)	1.109 (23,7%)	<0,001
Obesidad, n (%)	3 (0,007%)	107 (0,023%)	0,036
Insuficiencia renal crónica, n (%)	19 (4,6%)	299 (6,4%)	0,15
Malignidad, n (%)	646 (12,7%)	423 (3,2%)	0,034
Enfermedad arterial periférica, n (%)	665 (13,1%)	421 (3,1%)	0,004
Insuficiencia hepática, n (%)	699 (13,7%)	390 (12,1%)	0,72
Diagnósticos relacionados con consumo de alcohol, n (%)	477 (9,4%)	240 (7,5%)	0,081
Otros fármacos			
Vasoprotectores, n (%)	32 (7,7%)	882 (18,9%)	<0,001
Antiagregantes, n (%)	178 (43,1%)	2.343 (50,1%)	0,006
Anticoagulantes, n (%)	54 (13,1%)	1.039 (22,2%)	<0,001
Betabloqueantes, n (%)	208 (50,4%)	2.581 (55,2%)	0,057
Calcio-antagonistas, n (%)	144 (34,9%)	1.557 (33,3%)	0,52
Insulina, n (%)	21 (5,1%)	568 (12,2%)	<0,001
Otros antidiabéticos, n (%)	42 (10,2%)	990 (21,2%)	<0,001
Antipsicóticos, n (%)	24 (5,8%)	187 (4,0%)	0,077
Antidepresivos, n (%)	130 (31,5%)	1.359 (29,1%)	0,30
Ansiolíticos, n (%)	71 (17,2%)	604 (12,9%)	0,014
Hipnóticos, n (%)	93 (22,5%)	1.089(23,3%)	0,72
AINEs, n (%)	37 (9,0%)	281 (6,0%)	0,018
IACEs, n (%)	96 (23,2%)	957 (20,5%)	0,18
Memantina, n (%)	11 (2,7%)	173 (3,7%)	0,28

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos, ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MMSE: Mini Mental Status Examination.

El grupo de tratamiento se definió como una variable continua, usando para ello la media de DDDs (dosis diarias definidas) que el paciente había consumido los 6 meses previos, dividiendo el número total de DDD entre los días de tratamiento. A continuación, se presentan gráficos de la distribución de DDDs para los diferentes grupos de fármacos (ver figura 9). Dentro del grupo de usuarios de IECAs y ARA-II, alrededor del 60% mantenía un consumo promedio diario de fármacos equivalente a 1,5 DDDs o menos. Esta proporción permanecía constante al segmentar los datos por categorías, aunque se observó una diferencia en el grupo de los IECAs no centrales: aproximadamente el 50% de los pacientes de este grupo consumían dosis mayores, es decir, más de 1,5 DDDs.

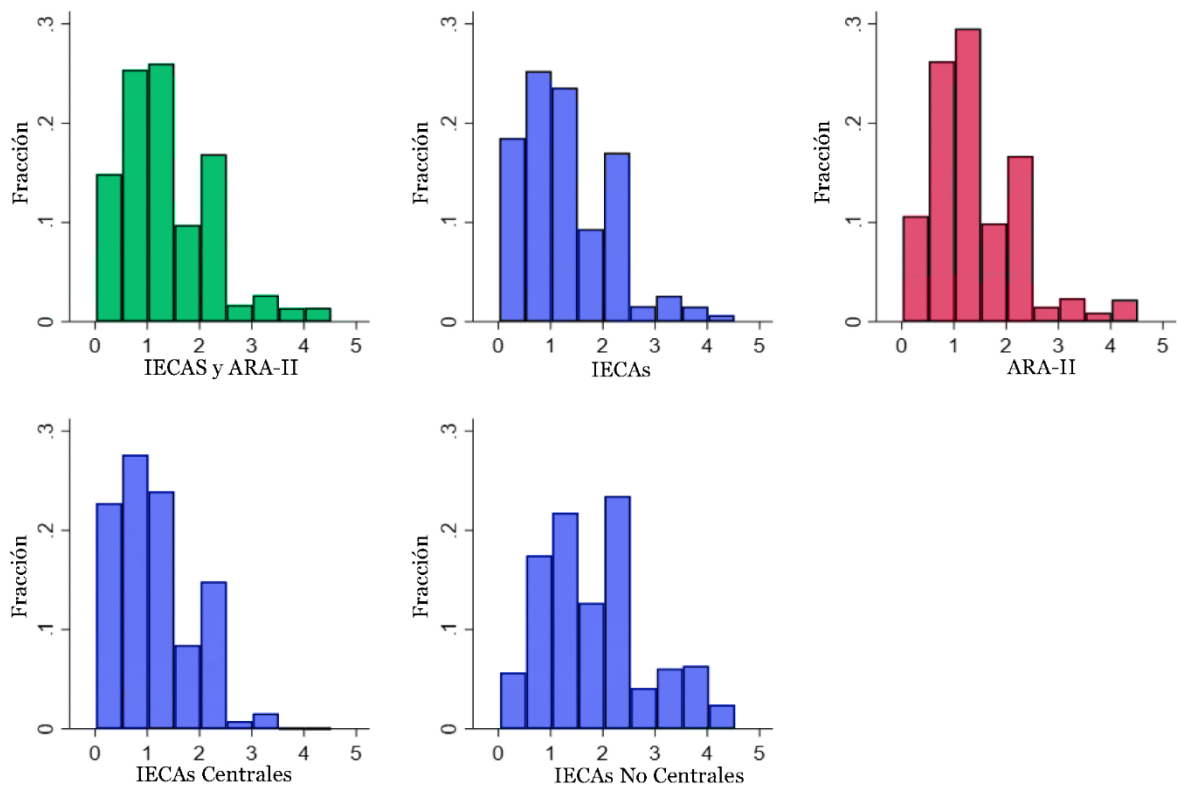


Figura 9. Distribución de DDDs según categoría del grupo de inhibidores de RAAS. *ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, DDDs: dosis diaria definidas, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*

Se realizaron las siguientes comparaciones teniendo en cuenta el uso de medicación en los 6 meses previos al diagnóstico de demencia:

1. IECAs centrales + ARA-II *vs.* grupo control. Variable continua con Dosis Diarias Definidas (DDD).
2. Todos los IECAs + ARA-II *vs.* grupo control. Variable dicotómica.
3. IECAs *vs.* ARA-II. Variable continua (DDD).
4. IECAs centrales *vs.* IECAs no centrales. Variable dicotómica.
5. IECAs centrales *vs.* ARA-II. Variable dicotómica.
6. Enalapril *vs.* otros IECAs/ARA-II. Variable dicotómica.
7. Ramipril *vs.* otros IECAs/ARA-II. Variable dicotómica.

8. Losartán *vs.* otros IECAS/ARA-II. Variable dicotómica.

9. Candesartán *vs.* otros IECAS/ARA-II. Variable dicotómica.

En la tabla 16 se presenta el número total de usuarios de cada fármaco según la categoría de demencia, y en la figura 10 se muestra la distribución de DDDs para cada uno de los principales fármacos usados.

Tabla 16. Distribución de los distintos fármacos inhibidores del SRAA por categoría diagnóstica de demencia.

	Demencia EA/mixta 4.674 pacientes	Demencia Vascular 2.997 pacientes	Otras demencias 2.871 pacientes
Enalapril, n (%)	2.184 (46,7%)	1.337 (44,6%)	1.371 (47,8%)
Captopril, n (%)	23 (0,5%)	17 (0,6%)	11(<1%)
Lisinopril, n (%)	43 (0,9%)	31 (1%)	27(<1%)
Ramipril, n (%)	518 (11,1%)	467 (15,6%)	345 (12%)
Losartán, n (%)	1.005 (21,5%)	633 (21,1%)	656 (22,8%)
Valsartán, n (%)	75 (1,6%)	44(1,4%)	45 (1,6%)
Irbesartán, n (%)	91 (1,9%)	57 (1,8%)	46 (1,6%)
Candesartán, n (%)	808 (17,3%)	457 (14,2%)	422 (14,7%)
Telmisartán, n (%)	15 (0,3%)	8 (0,2%)	7 (<1%)

EA: Enfermedad de Alzheimer. Algunos fármacos (fosinopril y eprosartán) presentaron menos de 5 individuos en algunas categorías y se omitieron de la tabla.

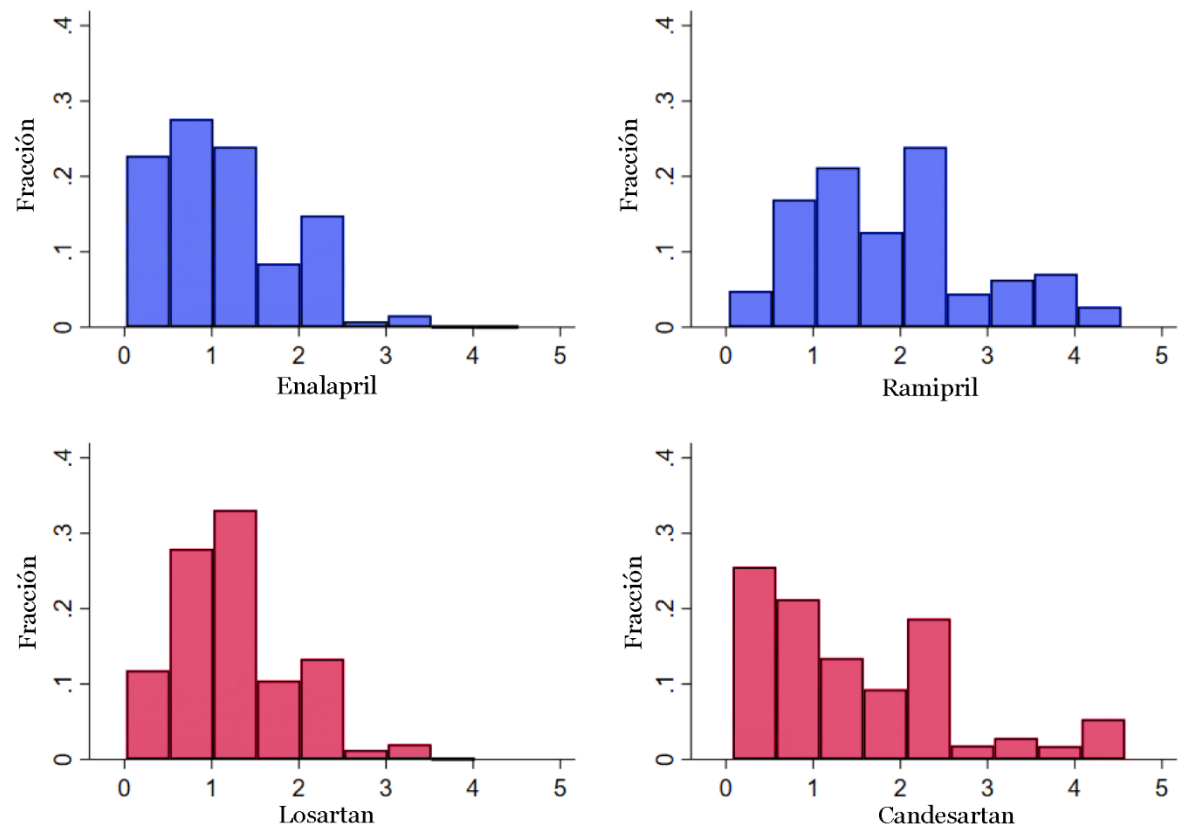


Figura 10. Distribución de la media de dosis diarias definidas (DDD) por paciente de cada uno de los fármacos del análisis individual

6.2.2. Análisis de la progresión del deterioro cognitivo con modelos lineales mixtos.

Se llevó a cabo un análisis principal, de acuerdo con la hipótesis principal de nuestro estudio, seguido de análisis secundarios exploratorios. Los resultados se presentan de manera separada según el tipo de comparación realizada.

En cada modelo se analizaron tres parámetros: el coeficiente de la pendiente en el modelo en comparación con el grupo control, el cambio en la puntuación en MMSE a los 3 años respecto al grupo control y el cambio en la puntuación en MMSE a los 5 años. Los modelos ajustados incluían todas las variables descriptivas incluidas en la Tabla 15.

6.2.2.1. Análisis principal. Tratados con IECAs centrales y ARA-II vs. controles (tiazidas)

Como se observa en la tabla 17, tras ajustar por covariables, los pacientes tratados con IECAs centrales y ARA-II mostraban una mejor puntuación en MMSE a los 3 y a los 5 años en comparación con el grupo control. Los resultados se presentan como el cambio en la puntuación del MMSE de un paciente que consume durante ese periodo de seguimiento 1 DDD diaria de IECAs centrales/ARA-II. De acuerdo con esta interpretación, por cada DDD diaria de IECAs centrales o ARA-II, la puntuación de MMSE a los 3 años de seguimiento se deterioraría 1,09 (0,21-1,97) puntos menos que en el grupo control y 1,81 (0,34-3,28) puntos menos a los 5 años. Este resultado es dosis-dependiente, de modo que los pacientes con mayor consumo de DDD de IECAs centrales o ARA-II, tuvieron mejores resultados en sus MMSE de seguimiento que los que tomaban dosis menores (ver Figura 11).

Tabla 17. Resultados de modelos lineales mixtos en el grupo de enfermedad de Alzheimer y demencia mixta.

		ANÁLISIS CRUDO			AJUSTADO		
		coeficientes β (95%IC)	Z	p	coeficientes β (95%IC)	Z	p
Análisis principal							
IECAs centrales +ARA-II vs. no usuarios (tiazidas)	Media	0,09(-0,14-0,33)	0,74	0,46	0,004(-0,007-0,02)	0,76	0,45
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	0,99 (0,04-1,94)	2,04	0,041*	1,09(0,21-1,97)	2,42	0,015*
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	1,59 (-0,03-3,22)	1,92	0,06	1,81(0,34-3,28)	2,42	0,016*
Análisis secundarios							
IECAS+ARA-II vs. no usuarios	Media	0,35 (0,13-0,58)	3,04	0,002**	0,014(0,002-0,03)	2,23	0,03*
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	0,84 (0,28-1,40)	2,93	0,003**	1,09(0,48-1,69)	3,51	<0,001***
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	1,17(0,21-2,12)	2,39	0,02*	1,80(0,79-2,82)	3,49	<0,001***
IECAs centrales vs. no centrales	Media	0,31 (-0,12-0,73)	1,42	0,16	0,014(-0,02-0,04)	0,86	0,39
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	-0,05(-2,24-2,14)	-0,05	0,96	-0,53(-2,81-1,75)	-0,46	0,65
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	-0,29(-3,94-3,36)	-0,16	0,88	-0,89(-4,69-2,91)	-0,46	0,65
IECAs vs. ARA-II	Media	-0,21(-0,49-0,07)	-1,46	0,14	0,01(-0,01-0,03)	0,64	0,52
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	-0,12(-1,5-1,26)	-0,17	0,86	-0,29(-2,01-1,44)	-0,33	0,75
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	-0,06(-2,34-2,22)	-0,05	0,96	-0,48 (-3,36-2,39)	-0,33	0,74
IECAs centrales vs. ARA-II	Media	-0,14(-0,56-0,28)	-0,63	0,53	0,01(-0,02-0,04)	0,43	0,67
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	-1,95 (-3,71- -0,19)	-2,17	0,03*	-2,99(-4,97- -0,99)	-2,94	0,03*
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	-3,16(-6,1- -0,22)	-2,11	0,04*	-4,98(-8,3- -1,67)	-2,95	0,003**

Tabla 17 (continuación). Resultados de modelos lineales mixtos en el grupo de enfermedad de Alzheimer y demencia mixta

Análisis secundarios. Fármacos individuales		ANÁLISIS CRUDO			AJUSTADO		
		coeficientes β (95%IC)	Z	p	coeficientes β (95%IC)	Z	p
Enalapril vs. otros	Media	-0,24(-0,52-0,04)	-1,67	0,09	0,004(-0,02-0,03)	0,33	0,74
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	0,39(-0,87-1,66)	0,61	0,54	0,58(-0,83-1,99)	0,81	0,42
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	0,82(-1,27-2,91)	0,76	0,44	0,97(-1,39-3,32)	0,81	0,42
Ramipril vs. otros	Media	0,02(-0,40-0,43)	0,08	0,94	0,01(-0,01-0,04)	0,88	0,38
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	-0,62(-2,33-1,09)	-0,71	0,48	-1,53(-3,33-0,27)	-1,66	0,09
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	-1,04(-3,88-1,79)	-0,72	0,47	-2,55(-5,55-0,44)	-1,67	0,09
Losartán vs. otros	Media	0,12(-0,23-0,47)	0,67	0,5	-0,002(-0,03-0,03)	-0,11	0,91
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	0,88(-0,99-2,77)	0,92	0,36	1,38(-1,03-3,79)	1,12	0,26
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	1,39(-1,69-4,49)	0,89	0,38	2,29(-1,72-6,32)	1,12	0,26
Candesartán vs. otros	Media	0,40(0,04-0,77)	2,16	0,03*	-0,02(-0,5- -0,0002)	-1,97	0,05*
	Diferencia en puntos MMSE en 3 años	-0,56(-2,60-1,48)	-0,54	0,59	-0,7(-2,91-1,52)	-0,61	0,54
	Diferencia en puntos MMSE en 5 años	-1,20(-4,55-2,14)	-0,70	0,48	-1,13(-4,84-2,55)	-0,6	0,55

ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, DDD: Dosis diaria definida, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MMSE: Mini Mental Status Examination.

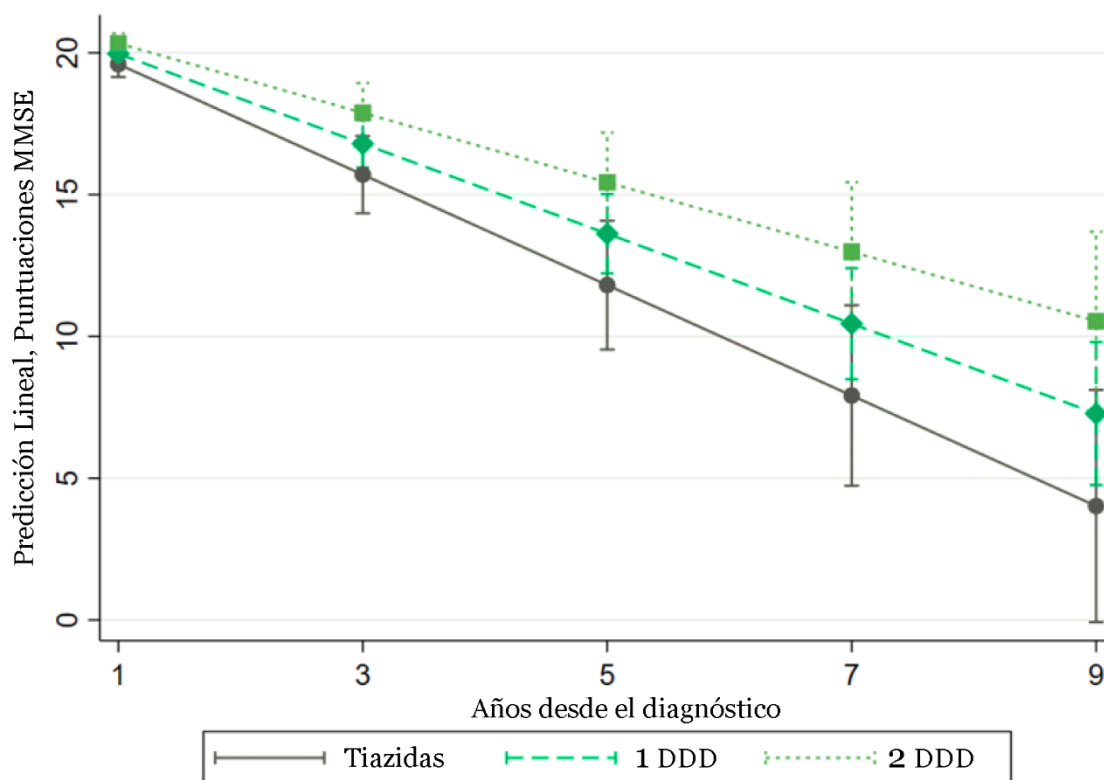


Figura 11. Cambio en las puntuaciones de MMSE desde el diagnóstico a lo largo del seguimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer/ demencia mixta. Usuarios de inhibidores del SRAA vs. tiazidas. El eje horizontal representa los años desde el diagnóstico. El eje vertical las puntuaciones en MMSE. La línea gris representa las puntuaciones de pacientes en el grupo control (tiazidas), la línea verde discontinua las puntuaciones de pacientes que durante ese período consumen 1 dosis DDD diaria de inhibidores del SRAA y la línea verde punteada pacientes que toman de media 2 DDD diarias durante el seguimiento. DDD: dosis diaria definida, MMSE: Mini Mental Status Examination. SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona.

6.2.2.2. Análisis secundarios. Comparaciones entre subclases de inhibidores del SRAA

6.2.2.2.1. IECAS y ARA-II en conjunto vs. no usuarios (tiazidas)

Este primer análisis secundario, en el que no sólo se incluían los IECAs centrales sino todos los IECAs y los ARA-II, mostraba un resultado similar al análisis principal (ver tabla 17). En el análisis ajustado, se evidencia que, tras un seguimiento de 3 años, los pacientes que emplean IECAs y ARA-II experimentan puntuaciones de MMSE 1,09 puntos (IC95%: 0,21-1,97) más alto que los usuarios

de tiazidas; a los 5 años, esta diferencia asciende a 1,80 puntos (IC95%: 0,79-2,82) puntos en el MMSE. No había cambios en los resultados al incluir en el modelo la ponderación de probabilidad inversa.

6.2.2.2.2. IECAS centrales vs. no centrales

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de MMSE al comparar usuarios de IECAs considerados centrales con no centrales (ver tabla 17).

6.2.2.2.3. IECAS vs. ARA-II

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de MMSE al comparar usuarios de IECAs con usuarios de ARA-II (ver tabla 17).

6.2.2.2.4. IECAs centrales vs. ARA-II

En el análisis ajustado, se encontró que el uso de IECAs centrales se asociaba con una puntuación en el MMSE de -2,99 (IC 95%: -4,97- -0,99) puntos respecto a los usuarios de ARA-II a los 3 años y de -4,98 (IC 95%: -8,3- -1,67) puntos en la proyección a 5 años. Estos resultados se ilustran gráficamente en la figura 12.

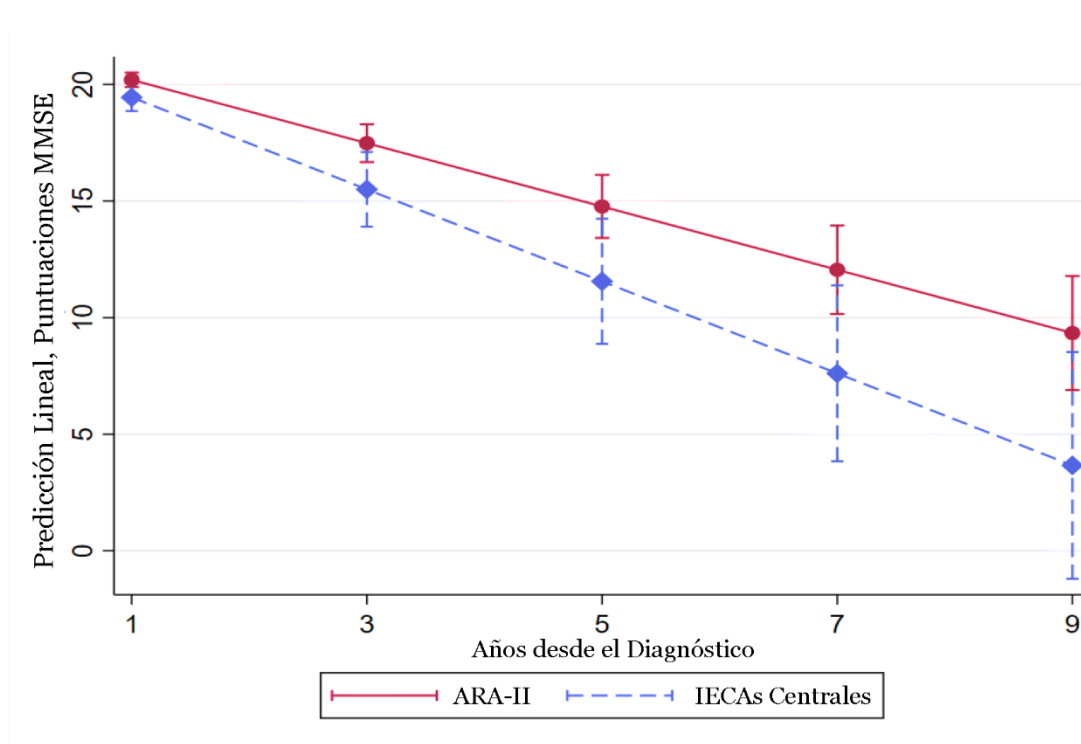


Figura 12. Cambio en las puntuaciones de MMSE desde el diagnóstico a lo largo del seguimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer/ demencia mixta. Usuarios de ARA-II comparados con IECAs centrales. El eje horizontal representa los años desde el diagnóstico. El eje vertical las puntuaciones en MMSE. La línea roja representa las puntuaciones de pacientes tratados con ARA-II, la línea azul discontinua representa a los pacientes tratados con IECAs centrales. ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina-II, DDD: Dosis diaria definida, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, MMSE: Mini Mental Status Examination,

6.2.2.3. Análisis secundarios. Fármacos individuales

6.2.2.3.1. Enalapril vs. otros IECAS+ARA-II

No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones del MMSE en las visitas de seguimiento entre los pacientes que estaban utilizando enalapril y aquellos que estaban tomando otros IECAs o ARA-II.

6.2.2.3.2. Ramipril vs. otros IECAS+ARA-II

El uso de ramipril, que es el único IECA central con suficientes usuarios como para ser analizado de forma independiente, no mostró resultados significativamente diferentes en las puntuaciones del MMSE en comparación con otros IECAs o ARA-II.

6.2.2.3.3. Losartán vs. otros ARA-II+IECAs

Los pacientes que tomaron losartán, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de MMSE en las sucesivas visitas en comparación con aquellos que estaban utilizando otros ARA-II o IECAs.

6.2.2.3.4. Candesartán vs. otros ARA-II+IECAs

El uso de candesartán tampoco demostró una asociación significativa con mejoras en las puntuaciones de MMSE comparado con el uso de otros ARA-II o IECAs.

6.2.3. Resumen de los resultados de cognición

En resumen, en el caso de los pacientes con EA o demencia mixta, el uso de IECAs o ARA-II en los 6 meses previos a la medida de MMSE se asoció con menor deterioro cognitivo, al compararlo con el uso de tiazidas. El uso de IECAs centrales no mostró diferencias con los IECAs no centrales, pero sí que mostró asociación con peores puntuaciones de MMSE al compararlo con el uso de ARA-II. Ningún fármaco individualmente mostró una superioridad o inferioridad significativa en cuanto a las puntuaciones de MMSE de sus usuarios, al compararlo con otros IECAs o ARA-II.

7. DISCUSIÓN

En estos dos estudios, hemos usado información de registros suecos para analizar si los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) están asociados con efectos en la mortalidad y la cognición en pacientes con demencia. Los resultados obtenidos respaldan una asociación con una disminución del riesgo de mortalidad, tanto en población general como analizando, específicamente, pacientes con demencia. Además, nuestros hallazgos sugieren que los ARA-II podrían estar asociados con un enlentecimiento del deterioro cognitivo en pacientes con demencia tipo enfermedad de Alzheimer (EA) o mixta, al compararlos con un antihipertensivo neutro (tiazidas) y con IECAS centrales.

7.1. Prevalencia de hipertensión en nuestra cohorte en relación con estudios poblacionales

En nuestro estudio, con una mediana de edad que oscilaba entre los 82 y los 84 años según el grupo, encontramos que de un total de 1.327.722 individuos había 409.690 pacientes con un diagnóstico de hipertensión arterial (HTA). O lo que es lo mismo, la prevalencia de hipertensión diagnosticada sería de un 30,89% de nuestra población. En la cohorte de pacientes con demencia confirmada, que constaba de 80.004 pacientes registrados en *SveDem*, se identificó que 24.210 (30,3%) de ellos tenían un diagnóstico de HTA. En estudios previos que han analizado la prevalencia de hipertensión en Suecia usando bases administrativas que contienen información tanto de atención primaria como de atención hospitalaria, la prevalencia de

hipertensión en el grupo de 75-84 años era de 58'1% y en los mayores de 85 años 63'5% (Carlsson *et al.*, 2013)Es importante considerar el contexto y las limitaciones al interpretar nuestros resultados. La variable de hipertensión se basó en códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición (CIE-10), del Registro de Pacientes Nacional (NPR), que está centrado en diagnósticos hospitalarios y especializados. Esto puede haber influido en una prevalencia menor de hipertensión en comparación con la prevalencia estimada en estudios anteriores que incluyeron datos de atención primaria.

En lo que respecta a las cifras de prevalencia de hipertensión en pacientes con demencia, en una revisión sistemática que abarcó varios estudios sobre este tema reveló que la mediana de las prevalencias variaba en un rango del 35% al 84%, con un valor medio del 45% (Welsh *et al.*, 2014). Esto implica que la proporción de pacientes con demencia que presentan hipertensión en nuestra cohorte de *SveDem* también es menor de lo que cabría esperar en función de estas cifras de referencia.

Por lo tanto, es esencial considerar un factor relevante al interpretar nuestros resultados: nuestra muestra de pacientes hipertensos podría estar compuesta principalmente por individuos cuya hipertensión es más difícil de controlar y/o pacientes con más comorbilidades o que requieren un mayor número de ingresos hospitalarios y atención especializada.

7.2. Características descriptivas de la población

7.2.1. Comorbilidades de pacientes hipertensos

En el estudio de supervivencia de nuestra población de hipertensos, incluimos en las características descriptivas el registro de diagnóstico de otras enfermedades (ver tabla 4). Observamos que un 17,2% de los pacientes tenían diabetes mellitus (DM) y el 16% tenían insuficiencia cardiaca (IC). No se recogieron datos de índice de

masa corporal (IMC) para poder calcular la prevalencia de sobrepeso, debido a una alta cantidad de valores faltantes en esta variable. Aunque no disponíamos de datos de diagnóstico de dislipidemia, 31,5% de los pacientes tenían una prescripción de estatinas. Destacan especialmente los porcentajes de pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) previo (11%), pacientes que habían sufrido un ictus previo (26%) y pacientes diagnosticados de fibrilación auricular (FA) (25,5%).

Cuando se consideran los diagnósticos de hipertensión en atención primaria en Suecia, se ha observado que aproximadamente la mitad de la población hipertensa no presenta ninguna comorbilidad cardiovascular. En el estudio de Wallentin *et al.* (2018), el 87% de los diagnósticos se extraían de registros de consultas de atención primaria. Se observó que las comorbilidades más frecuentes en mujeres con hipertensión eran la DM (17%) enfermedades pulmonares (17%) y cardiopatía isquémica (11%). En hombres, las comorbilidades más frecuentes fueron la DM (24%), cardiopatía isquémica (CI) (17%) y FA (13%) (Wallentin *et al.*, 2018). Por otra parte, en el estudio observacional de Noh *et al.* (2016), la comorbilidad más frecuente en pacientes hipertensos era el sobrepeso, con una prevalencia del 60%, un 57,6% tenían dislipidemia (DL), 14,7% tenían DM, 1,7% ictus previo y 0,7% habían sufrido un IAM (Noh *et al.*, 2016). En cuanto a la IC, en ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos la incidencia se ha situado en un 28,9% (Oh & Cho, 2020)

Nuestra cohorte presentaba una prevalencia de DM similar a la esperada, de acuerdo con los estudios previos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas (31,5%) era inferior a lo esperado, contrastando con el 57,6% de pacientes con DL encontrado en el estudio de Oh *et al.*, (2016). Esta discrepancia podría estar en relación con la retirada de las prescripciones de estatinas en sujetos de edad avanzada, como los incluidos en nuestra cohorte (Visser

et al., 2021). La cantidad de pacientes con IC también fue menor a lo esperado, lo cual podría explicarse porque el diagnóstico de IC también se realiza en atención primaria, con cuyos registros no contamos. Otra posibilidad es que los diagnósticos de hipertensión fueran más recientes, ya que la fisiopatología que relaciona IC y HTA se sustenta principalmente en HTA mantenida a lo largo del tiempo (Oh & Cho, 2020).

Sin embargo, el porcentaje de eventos isquémicos, ictus e IAM, fue mayor de lo que cabría esperar. Hay que tener en cuenta que los diagnósticos de hipertensión provenían de registros hospitalarios o de especialistas y que nuestra muestra representa una población más afectada por múltiples enfermedades y con más ingresos hospitalarios.

En definitiva, nuestra cohorte de pacientes hipertensos se caracteriza por un mayor número de comorbilidades que la población hipertensa que se atiende en atención primaria en Suecia. Además, registramos más eventos cardiovasculares previos en comparación con otras cohortes de pacientes con hipertensión. Por otra parte, encontramos una menor prevalencia de IC y menor cantidad de pacientes con estatinas de lo que cabría esperar según los datos de prevalencia de DL en HTA.

7.2.2. Uso de IECAs y ARA-II en población hipertensa

De nuestra cohorte de 409.960 pacientes hipertensos, se eliminaron 243.742 (59,5%) pacientes que habían usado IECAs o ARA-II con anterioridad al año previo al diagnóstico de demencia, ya que se quería analizar el uso incidente de los fármacos. Entre los 158.176 restantes, 21.152 pacientes (13,3%) habían iniciado tratamiento con IECAs o ARA-II, de los cuales 12.680 (8%) usaron IECAs y 6.798 (4,3%) usaron ARA-II.

Los fármacos más prescritos en nuestra muestra para el estudio de mortalidad fueron enalapril (12.156 usuarios), seguido de ramipril (3.905 usuarios), candesartán (3.904 usuarios) y losartán (3.497 usuarios). Así mismo, en el estudio de cognición (Ver tabla 16), se observó que el fármaco más pautado dentro de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) fue el enalapril, seguido de losartán y posteriormente ramipril y candesartán.

Los IECAs y los ARA-II figuran entre las medicaciones más prescritas en Suecia, solos o en combinación. Según datos de Wallentin *et al.*, aproximadamente un 27% de las mujeres hipertensas y un 36% de los hombres reciben tratamiento con IECAs, mientras que un 30% de las mujeres y un 29% de los hombres reciben ARA-II (Wallentin *et al.*, 2018). Actualmente, el comité de expertos de Estocolmo recomienda iniciar el tratamiento de la hipertensión con dos fármacos de primera línea porque iniciar con dos fármacos ha demostrado disminuir la mortalidad y la morbilidad (Janusinfo, 2023a, 2023b). Estas recomendaciones están respaldadas por guías de tratamiento internacionales publicadas en 2018 y 2020 (Zhang *et al.*, 2021). Por tanto, no influyen en nuestro estudio, ya que durante el periodo analizado se recomendaba comenzar con un agente de primera línea y, en caso de control insuficiente, añadir otro fármaco. (Läkemedelsverket, 2014). Los agentes de primera línea son IECAs, ARA-II, calcio antagonistas y diuréticos. Los IECAs recomendados son enalapril y ramipril y los ARA-II recomendados son losartán y candesartán (Janusinfo, 2023b). Esto se corresponde con los fármacos más pautados en nuestra cohorte de hipertensos.

En los estudios presentados, una de las variables que se incluyó fue el año de diagnóstico, para controlar si había un cambio de tendencia de prescripción de los fármacos por cambios en las guías. Sin embargo, según nuestro conocimiento, las

recomendaciones de fármacos antihipertensivos de elección en Suecia no han cambiado desde 2014 (Janusinfo, 2023b; Läkemedelsverket, 2014), a excepción del hecho mencionado previamente de que ahora se recomiendan dos fármacos de primera línea de inicio.

En el estudio de supervivencia, la población que recibió una prescripción de estos fármacos era una población más joven, con mayor proporción de hombres y con mayor porcentaje de pacientes con IC, IAM y FA. Del mismo modo, en el estudio de cognición, al comparar las características de los pacientes que tomaban IECAs o ARA-II frente a los que tomaban tiazidas (grupo control) se obtienen datos similares: el grupo que toma IECAs o ARA-II también era más joven, con mayor proporción de hombres y mayor presencia de comorbilidades (DM, FA, IC, IAM e ictus isquémico). Un estudio descriptivo realizado en Reino Unido sobre las características de los pacientes en función del tratamiento antihipertensivo que recibían mostró hallazgos similares a los nuestros. El grupo que inició tratamiento con IECAs y ARA-II también era más joven y con mayor proporción de hombres. También presentaba una mayor proporción de pacientes con IAM, IC y DM, aunque no incluyeron la FA como en nuestro estudio (Sinnott *et al.*, 2020). En este estudio la población mayor de 75 años, similar a la nuestra, tuvo mayor prescripción de calcio-antagonistas. Esto podría atribuirse a la mayor prevalencia de hipertensión sistólica aislada en este grupo de edad, para la cual los calcio-antagonistas se consideran más efectivos. (Staessen *et al.*, 1997). De hecho, en lo relativo a la edad y sin tener en cuenta comorbilidades, las guías internacionales recomiendan como inicio betabloqueantes o inhibidores del SRAA en pacientes menores de 55 años y calcio-antagonistas o diuréticos tiazídicos en mayores de 55 (Zhang *et al.*, 2021).

La disparidad en los porcentajes entre hombres y mujeres podría atribuirse a que los IECAs son más pautados en hombres que en mujeres y los ARA-II, a la inversa (Wallentin et al., 2018). En nuestra población se observa un mayor uso de IECAs, lo que puede influir en esta diferencia de género. En cuanto a las comorbilidades, se explica que en la población con IECAs y ARA-II haya más diabéticos, ya que estos fármacos son de elección en diabéticos hipertensos para prevención de nefropatía diabética (Lv et al., 2012). Los IECAs son de elección también para el tratamiento de la IC y la prevención de la misma tras un IAM (Heidenreich et al., 2022), lo cual también es consistente con nuestros hallazgos.

7.2.2.1. Sesgo de confusión por indicación

El sesgo de confusión por indicación ocurre cuando la razón por la cual se prescribe un tratamiento determinado (por ejemplo, IECAs por tener HTA y un IAM reciente) afecta también a la variable de resultado (por ejemplo, mortalidad). Este sesgo puede distorsionar la verdadera relación entre el tratamiento y el resultado. Por tanto, la posible asociación entre la exposición (IECAs) y el resultado (mortalidad) podría deberse a la indicación como tal (IAM reciente) (Kyriacou & Lewis, 2016) (Ver figura 13). Para limitar este sesgo, seleccionamos desde el primer momento solo pacientes hipertensos (para que todos tuvieran una indicación de tratamiento) e incluimos las comorbilidades en ambos estudios como control. En el primer estudio homogeneizamos las poblaciones a través de la puntuación de propensiones y en el segundo estudio incluimos como variables del modelo lineal mixto ajustado las distintas comorbilidades que podían afectar a la cognición.

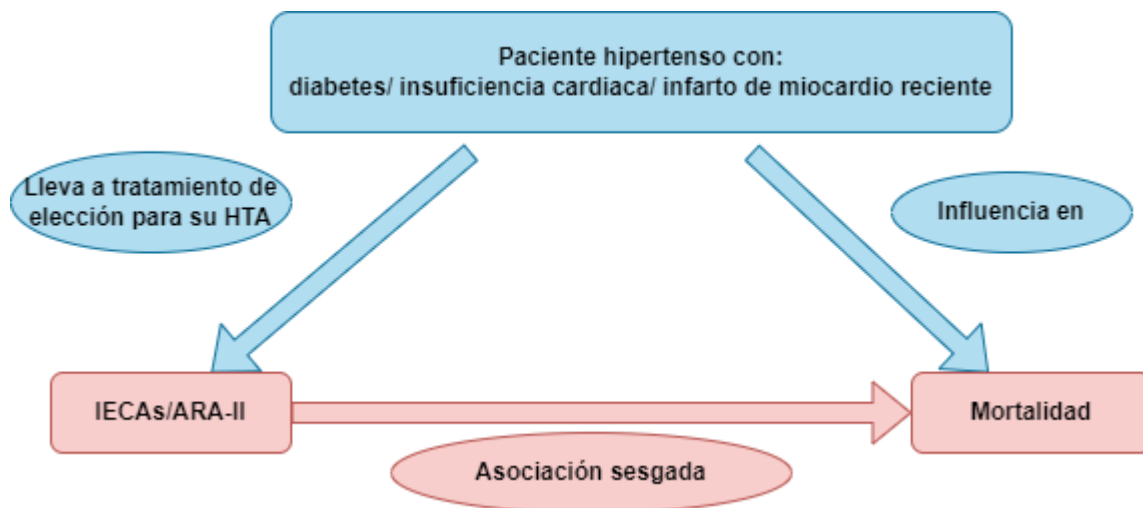


Figura 13. Sesgo de confusión por indicación. *ARA-II: Antagonistas del Receptor de angiotensina-II, HTA: Hipertensión arterial, IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*

7.2.2.2. Sesgo de selección por uso prevalente

La inclusión de pacientes que han estado usando una medicación durante un largo tiempo conlleva un sesgo de selección. Este sesgo consiste en que, por definición, los usuarios prevalentes ya han sobrevivido un tiempo al tratamiento. Si no se sigue a los pacientes desde el inicio del tratamiento se está excluyendo un periodo de seguimiento y puede que haya ocurrido la variable resultado (mortalidad) en ese tiempo (Danaei *et al.*, 2012).

Por este motivo, en el estudio de mortalidad hemos usado usuarios incidentes de la medicación en cuestión, 1 año antes del diagnóstico de demencia. Sin embargo, en el estudio de cognición no había suficiente muestra para analizar el uso incidente, por lo que permitimos el uso prevalente de las medicaciones.

7.2.2.3. Polifarmacia

Uno de los problemas al que nos enfrentamos en nuestros estudios es la polifarmacia, común en pacientes hipertensos, que a menudo necesitan más de un

fármaco para controlar su tensión arterial. Aunque no podemos eliminar la exposición a distintos fármacos, los otros antihipertensivos se han incluido en la puntuación de propensiones para tener dos grupos de comparación homogéneos en lo que a otros antihipertensivos respecta. En el estudio de cognición, aunque no hicimos una puntuación de propensiones, la exposición a los otros antihipertensivos se tuvo en cuenta como variable de confusión en los modelos lineales mixtos ajustados. También en estos modelos ajustamos por exposición a otros fármacos que podían afectar la variable de resultado, *Mini Mental Status Examination* (MMSE), como antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos.

Además, en nuestros estudios, para limitar la selección de pacientes que usaran otros fármacos sin poder controlarlo, no hemos seleccionado códigos de clase de IECAs o ARA-II (Co9A o Co9C), ya que dentro de estos grupos se incluyen fórmulas combinadas, especialmente con diuréticos. Los códigos utilizados para selección de medicaciones individuales se han expuesto en el apartado 1.3.4.

7.3. Mortalidad en pacientes tratados con IECAs o ARA-II

7.3.1. Mortalidad en la cohorte de hipertensos con y sin demencia

En el análisis de mortalidad, se encontró un HR de 0,92 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,90-0,95) para la mortalidad de cualquier causa asociada al uso de IECAs o ARA-II, en comparación con aquellos que no utilizaban estos fármacos fue. Además, al estratificar los resultados por la categoría de demencia, se mantuvo un HR menor a 1 (ver tabla 11).

A pesar de que una revisión sistemática previa no encontró diferencias en la mortalidad al evaluar distintos fármacos antihipertensivos cuando la indicación era la HTA, se planteó que esta falta de diferencia podría deberse a la corta duración de

los ensayos clínicos analizados (Chen *et al.*, 2018). En nuestro estudio, al analizar la mortalidad en pacientes hipertensos y comparar aquellos tratados con IECAs o ARA-II con los no tratados, observamos una asociación que sugería una reducción en el riesgo de mortalidad de cualquier causa. Se podría argumentar que en nuestro estudio comparamos a pacientes tratados frente a no tratados, mientras que en otros estudios se compararon pacientes tratados con diferentes tipos de antihipertensivos. Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento de la hipertensión a menudo involucra la administración de múltiples fármacos para lograr un control adecuado. Por esta razón, en la puntuación de propensiones decidimos balancear los grupos, entre otras cosas, según su exposición a otros antihipertensivos.

Además, los grupos eran comparables en cuanto a la proporción de pacientes con afectación de órgano diana por la HTA, pacientes que presentan una mayor mortalidad y que suelen requerir múltiples medicaciones. En el proceso de emparejamiento que se había realizado, ninguna variable tenía diferencias estandarizadas significativas comparando ambos grupos. Es posible que las discrepancias entre nuestro estudio y el de Chen *et al.* se deban a que se ha realizado un seguimiento más prolongado de los pacientes, y a que disponemos de una cohorte con un número elevado de pacientes y con más eventos (fallecimientos).

7.3.1.1. IECAS vs. ARA-II

En cuanto a la comparación entre IECAs y ARA-II, en la introducción presentamos un metaanálisis que comparaba la mortalidad con diferentes tratamientos antihipertensivos, y mostraba una reducción del riesgo de mortalidad con IECAs pero no con ARA-II (van Vark *et al.*, 2012). Sin embargo, nuestros resultados mostraron una reducción de la mortalidad en pacientes tratados con ARA-II en comparación con aquellos tratados con IECAs. Una posible explicación para

esta discrepancia podría estar relacionada con el distinto perfil de efectos adversos. Por lo general, los ARA-II suelen tener una excelente tolerabilidad, lo que podría influir en una mejor adherencia al tratamiento y, en última instancia, en un mejor resultado clínico.

7.3.2. Mortalidad en pacientes con demencia con IECAs o ARA-II

El riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con demencia, de cualquier tipo, es 5,9 veces mayor que en la población general (Liang *et al.*, 2021). En estudios previos se han identificado diversas variables asociadas con una mayor mortalidad en pacientes con demencia. Estas variables incluyen edad avanzada, género masculino, peor situación cognitiva, niveles educativos más altos (tal vez porque la mayor reserva cognitiva condiciona que el diagnóstico de demencia se realice en estadios de más carga patológica), mayor fragilidad, comorbilidades médicas como DM y enfermedad cardiovascular, IMC más bajo y demencia originada por causas distintas a la EA (Contador *et al.*, 2017; Ganguli *et al.*, 2005; García-Ptacek *et al.*, 2014; Lee & Chodosh, 2009; Villarejo *et al.*, 2011). Todas estas variables, excepto el IMC, que tenía muchos valores faltantes, se incluyeron en la puntuación de propensión de los distintos grupos de comparación de nuestro estudio para controlar su posible influencia en la mortalidad en los distintos grupos.

Nuestros hallazgos muestran una mayor reducción de mortalidad con los IECAs o ARA-II en los pacientes con demencia confirmada clínicamente (HR=0,87; IC 95%: 0,82-0,91) que en la cohorte global de hipertensos (HR=0,92; IC 95%: 0,90-0,95). Esta tendencia podría explicarse por el impacto integral de estos fármacos, no solo en la mejora de la función vascular, sino también en la reducción de depósitos de amiloide y en la mejora cognitiva, aspectos discutidos en la introducción de esta

tesis doctoral. La convergencia de estos beneficios podría ser la explicación detrás de la significativa reducción en el riesgo de mortalidad observada en este grupo específico de pacientes.

7.3.2.1. IECAS vs. ARA-II

Por otro lado, hasta el momento no se han publicado estudios que comparen la mortalidad asociada al uso de IECAs con la de los ARA-II específicamente en pacientes diagnosticados de demencia. En nuestra investigación, al centrarnos exclusivamente en este grupo de pacientes, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre aquellos que utilizaban IECAs y los que estaban en tratamiento con ARA-II. Dada la falta de información previa en la literatura científica sobre este tema, se resalta la necesidad de llevar a cabo estudios adicionales que confirmen estos resultados.

7.3.3. Mortalidad en mayores de 75 años

Como se ha explicado en la introducción, la mayoría de los ensayos clínicos con antihipertensivos incluye a pacientes con una media de edad menor de 70 años. Los ancianos frágiles suelen ser excluidos de los ensayos clínicos por las múltiples comorbilidades que presentan, que pueden conllevar un aumento de mortalidad competitiva (Benetos *et al.*, 2019).

En este grupo de edad existen varios factores que pueden contribuir a que la necesidad de tratamiento hipertensivo cambie a lo largo del tiempo. Estos factores están relacionados con la disminución de las cifras de tensión arterial y pueden incluir la pérdida de peso, la malnutrición, la deshidratación, las enfermedades neurológicas y cardiovasculares, así como la polifarmacia. Además, el endurecimiento arterial relacionado con el envejecimiento se asocia con mayor variabilidad de cifras de tensión en diversas circunstancias, como los cambios

posturales. La hipotensión ortostática por sí misma ha demostrado estar relacionada con un aumento en la mortalidad de cualquier tipo (Angelousi *et al.*, 2014).

En estudios observacionales que incluyen a pacientes mayores con tratamiento antihipertensivo, se ha observado una relación entre cifras más bajas de tensión arterial, un rendimiento cognitivo deficiente y un mayor riesgo de mortalidad (Streit *et al.*, 2018). En estos estudios hay que tener en cuenta el fenómeno de causalidad inversa. El hecho de que los pacientes estén con tratamiento antihipertensivo en edades mayores de 75 años puede ser resultado de que hayan tenido hipertensión durante periodos más largos o que haya sido de más difícil control. Esto supondría que el grupo de tratados ya parte de un riesgo de mortalidad más alto que el de los no tratados.

Dentro de los escasos ensayos clínicos realizados en población mayor, destacan dos: HYVET y SPRINT. HYVET es un ensayo clínico que incluyó mayores de 80 años tratados con placebo o indapamida+/- perindopril. Este ensayo demostró que, en esta población, el tratamiento antihipertensivo se relacionaba con una disminución en la mortalidad por cualquier causa, así como en la incidencia de eventos cardiovasculares (Beckett *et al.*, 2008). El estudio SPRINT incluía pacientes de más de 75 años pero excluía pacientes frágiles, y mostró que el tratamiento antihipertensivo más intensivo, para lograr menores cifras de tensión arterial sistólica se asociaba con una reducción en la mortalidad de cualquier causa (Williamson *et al.*, 2016). Un análisis *post-hoc* de ambos estudios reveló que no había relación entre los beneficios del tratamiento antihipertensivo y la fragilidad de los pacientes. Estos resultados respaldan la conclusión, que ha sido incorporada en algunas guías clínicas, de que las estrategias de tratamiento en pacientes frágiles o

ancianos deben ser similares a las que se emplean otros pacientes (Benetos *et al.*, 2019).

Los resultados de nuestro estudio, a pesar de estar limitados por no tener datos sobre la fragilidad de los individuos ni de cifras de tensión arterial, apoyan esta última conclusión. Al estratificar los resultados, observamos que la reducción del riesgo de mortalidad en tratados con inhibidores del SRAA se mantiene incluyendo en el análisis únicamente pacientes mayores de 75 años (HR=0,93; IC 95%:0,91-0,96) y únicamente mayores de 85 años. (HR=0,95; IC 95%:0,92-0,99).

La reducción de riesgo de mortalidad en pacientes tratados con ARA-II frente a pacientes tratados con IECAs también se observaba en este grupo de edad. En mayores de 75 años, el HR era 0,89 (IC 95%: 0,84-0,96) y en mayores de 85 el HR era 0,87 (IC 95%: 0,79-0,95).

Nuestros resultados apoyan la idea de que la edad de los pacientes no debería influir en las decisiones terapéuticas en cuanto al tratamiento antihipertensivo, ya que los beneficios observados son similares a los de la población general.

7.4. Cognición en pacientes con demencia con IECAs o ARA-II

En el análisis de cognición, el tratamiento con IECAs centrales o ARA-II, comparado con un grupo control, se asoció a un enlentecimiento en el deterioro de las puntuaciones del MMSE de 1,09 (0,21-1,97) puntos más a los 3 años y 1,81 (0,34-3,28) a los 5 años.

En línea con lo planteado en la introducción de esta tesis doctoral, se reconoce el solapamiento existente entre la patología vascular y la patología de Alzheimer, lo cual sugiere que ambos extremos del espectro no son mutuamente excluyentes, y que es común encontrar pacientes con una combinación de ambas patologías. Por tanto,

podría argumentarse que la estricta categorización de los pacientes en el estudio de cognición, limitándonos a incluir solo pacientes con EA y demencia mixta en el análisis principal, no es coherente con esta información. Sin embargo, en la introducción también se estableció la estrecha relación entre el SRAA y la patología de Alzheimer. En aras de analizar de manera rigurosa la relación entre la cognición y la inhibición del SRAA en el contexto de la patología de Alzheimer, se decidió realizar el análisis excluyendo a los pacientes con diagnóstico clínico de demencia vascular (DV). Aunque es posible que algunos pacientes excluidos tuvieran lesiones neuropatológicas de EA, consideramos que los beneficios de esta estrategia superan los posibles inconvenientes por aumentar la especificidad en la selección de pacientes. Además, por la variabilidad en la afectación cognitiva que se presenta en DV, la herramienta utilizada para medir cognición, el MMSE, tiene mayor sensibilidad para EA que para DV (G. Xu *et al.*, 2002)

En cuanto al protocolo de este estudio, se destacan dos aspectos importantes. En primer lugar, se incluyeron las exposiciones actualizadas a la medicación en cada visita de seguimiento, ya que los efectos en la cognición al inhibir el SRAA pueden ser de corto plazo, tal y como se ha evidenciado en ensayos clínicos de corta duración (Fogari *et al.*, 2003). En segundo lugar, este estudio contó con la dosis de medicamento que el paciente recibía, lo cual es un dato distintivo respecto a la literatura existente, donde ningún estudio observacional disponía de esta información. Este hecho refuerza la validez de nuestro estudio, ya que nos permitió examinar la posible existencia de un efecto dependiente de dosis en la relación entre el uso de los inhibidores del SRAA y los efectos en la cognición.

En cuanto a la selección del grupo de tratamiento para el análisis principal, se optó por incluir a los pacientes tratados con IECAs centrales y ARA-II. Esta elección

se basa en la evidencia previa que sugiere una posible asociación entre los IECAs centrales y mejores puntuaciones en test cognitivos en pacientes con demencia o deterioro cognitivo en comparación con los IECAs no centrales (Gao *et al.*, 2013; Ho *et al.*, 2021; Ohruí *et al.*, 2004). Por otra parte, tal y como detallamos en una revisión realizada por nuestro grupo (Petek *et al.*, 2018), algunos trabajos han demostrado la superioridad de los ARA-II sobre los IECAs, en general, en cuanto a la cognición (Hajjar *et al.*, 2013). Una de nuestras hipótesis era que el uso de IECAs centrales y el uso de ARA-II en pacientes con demencia mixta o EA se asociaría con un mayor enlentecimiento del deterioro cognitivo respecto a los IECAs no centrales. Para todos los análisis se consideraron diferentes características que podrían influir en la variable de resultado, la cognición.

En la tabla 17 se muestra que los pacientes con EA o demencia mixta tratados con IECAs centrales o ARA-II presentaron un deterioro cognitivo más lento que el grupo control. Por cada unida dispensada de dosis diaria definida (DDD), los pacientes tratados con estos fármacos tuvieron puntuaciones más altas en MMSE después de 3 años (1,09 puntos) y en la proyección a 5 años (1'81 puntos). Este resultado se entiende como el cambio en MMSE por cada dosis diaria definida (DDD) en el periodo de seguimiento, observando un efecto dosis-respuesta. Este efecto es consistente con lo que se sabe sobre el SRAA y la neurodegeneración. Cuanto mayor sea la dosis y la inhibición del SRAA, menor será la activación de AT1R y, en el caso de los ARA-II, mayor será la activación de AT4R (Petek *et al.*, 2018).

Además, se realizó un análisis que incluyó todos los inhibidores del SRAA (incluyendo los IECAs no centrales) como variable categórica dicotómica comparada con tiazidas, mostrando resultados similares.

No obstante, los pacientes que recibieron tratamiento con ARA-II mostraron un mejor rendimiento cognitivo en comparación con aquellos tratados con IECAs centrales. La explicación de esta superioridad de los ARA-II en comparación con IECAs centrales podría fundamentarse en la figura 3 presentada en la introducción. De acuerdo con esta figura, se observan efectos positivos en la cognición cuando la angiotensina-II se une a los receptores AT₂R, AT₄R y MasR. Por lo tanto, bloquear el SRAA desde el principio, como lo hacen los IECAs, podría resultar en la inactivación de estos efectos positivos en la cognición. Por otro lado, al bloquear exclusivamente la unión de la angiotensina-II a AT₁R, como lo hacen los ARA-II, se maximizarían los efectos beneficiosos en la cognición.

En contra de lo publicado previamente, pero a favor de lo argumentado en el apartado anterior, no hubo diferencias significativas entre IECAs centrales y no centrales. En estudios previos que evaluaban la cognición en pacientes con demencia tratados con IECAs centrales frente a no centrales, se había encontrado que los primeros se asociaban con una tasa de deterioro cognitivo más lenta (Gao *et al.*, 2013; Ohruu *et al.*, 2004). Un estudio publicado en 2021 comparaba el efecto en cognición de IECAs centrales vs. no centrales y clasificaba a los pacientes según su genotipo ApoE. Los IECAs centrales tenían beneficio en cognición en los pacientes no portadores de ApoE ϵ 4, pero no había diferencias significativas en portadores de ApoE ϵ 4 (Ouk *et al.*, 2021). La presencia del alelo ϵ 4 aumenta con la latitud y los países nórdicos tienen una prevalencia de este alelo mayor que otros países de Europa (Kern *et al.*, 2015). La mayoría de nuestra población era de origen nórdico; sin embargo, una de nuestras limitaciones fue no haber controlado por esta variable. Una alta prevalencia de ApoE ϵ 4 podría ser una razón de la discordancia de nuestros resultados con los previos.

Además, todos estos datos, en conjunto, se podrían explicar por dos hipótesis alternativas y contradictorias. La primera se basaría en que todos los IECAs, por su mecanismo de actuación, al bloquear el SRAA a nivel de la producción de angiotensina-II, tendrían peores efectos en cognición. La segunda es que la habilidad de traspasar la barrera hematoencefálica (BHE) podría depender del tiempo de tratamiento y de las características de la BHE del paciente. Según esta teoría que proponemos, un IECA central pasaría la BHE desde los primeros meses de tratamiento. La permeabilidad alterada de la BHE en demencia y en hipertensión, junto con el suministro continuado de medicación, harían que, a largo plazo, los IECAs no centrales también vayan alcanzando concentraciones en SNC que permitan equiparar sus efectos con los de los IECAs centrales a largo plazo. Esta teoría merece una investigación adicional para comprender mejor cómo el uso crónico de una medicación que no atraviesa la BHE puede alcanzar concentraciones suficientes en el SNC si se administra en enfermedades que cursan con permeabilidad alterada de la misma.

En relación con los resultados obtenidos con los ARA-II, nuestros hallazgos respaldan investigaciones anteriores, que han evidenciado un impacto positivo en la cognición, tanto en personas cognitivamente intactas como en personas con deterioro cognitivo leve o EA (Fogari *et al.*, 2004; I. Hajjar *et al.*, 2013, 2020; Ouk *et al.*, 2021). A pesar de que los ARA-II mostraron resultados superiores en comparación con los IECAs centrales, en concordancia con estudios previos, no se observó una superioridad general de los ARA-II al compararlos con todos los IECAs, en conjunto. Este último hallazgo difiere de lo encontrado en otros estudios. Una posible explicación es que nuestro estudio no haya sido lo suficientemente sensible para detectar las diferencias entre IECAs y ARA-II debido a la escala utilizada, el

MMSE. Otros estudios que han comparado estos fármacos han empleado baterías neuropsicológicas más exhaustivas. Además, la falta de control del genotipo ApoE podría haber contribuido a que no se hayan encontrado diferencias. Como se ha mencionado previamente, en un trabajo reciente no se encontraron diferencias significativas entre IECAs y ARA-II en portadores del genotipo ApoE ϵ_4 (Ouk et al., 2021). Otra posibilidad es que, al contar con una muestra más amplia y un seguimiento prolongado, hayamos observado un efecto perjudicial en la cognición de los IECAs centrales, en comparación con ARA-II, que no se había detectado con muestras más reducidas y seguimientos de menor duración. Aunque estos resultados contradicen investigaciones anteriores sobre los IECAs, podrían justificarse mediante la hipótesis presentada anteriormente. Según esta hipótesis, bloquear el SRAA a nivel de la ECA, como lo hacen los IECAs centrales, podría inhibir los efectos beneficiosos de la Ang-II en su unión a los receptores AT₂R, AT₄R y MasR. Estos receptores están ligados con procesos de regeneración neuronal, reducción de la inflamación, procesos de aprendizaje y neuroplasticidad (Gallinat *et al.*, 1998; Hallberg, 2009; Rompe *et al.*, 2010).

7.5. Aportaciones del estudio

Los estudios presentados en esta tesis doctoral presentan varias fortalezas que contribuyen a la relevancia de los resultados obtenidos. En primer lugar, se destaca la amplia magnitud de los datos disponibles, así como el tamaño de ambas cohortes, tanto la cohorte para el análisis de mortalidad como la de pacientes con demencia. Además, es importante mencionar el seguimiento prolongado en el tiempo de los participantes. Al ser un abordaje observacional, nos permitió estudiar poblaciones que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos, como es el caso de pacientes mayores de 75 años o con diagnóstico de demencia. La inclusión de

cohortes tan numerosas y con tantas variables clínicas hizo que fuera posible ajustar los análisis en función de estas variables. Este enfoque permitió reducir el impacto de las posibles disparidades entre los grupos en la variable de resultado. En definitiva, estas fortalezas metodológicas amplían la generalización de los resultados y refuerzan la validez externa de los hallazgos obtenidos en esta investigación.

Según la literatura revisada, existen estudios sobre mortalidad en población hipertensa tratada con IECAs o ARA-II. Sin embargo, hasta la fecha no se han encontrado estudios que hayan examinado específicamente la supervivencia en pacientes hipertensos y con demencia que consumen estos fármacos. De cara a plantear el bloqueo del SRAA como una de las potenciales dianas terapéuticas en EA, consideramos que es importante estudiar los efectos en mortalidad además de los efectos en cognición.

Uno de los aspectos diferenciadores de nuestro estudio es haber contado con las dosis de medicación que cada paciente recibía. Esta información nos permitió hacer un análisis de dosis-respuesta que demostró que, a medida que aumentaban las dosis de estos fármacos, se producía un mayor enlentecimiento del deterioro cognitivo. Se sabe que para disminuir las cifras de tensión arterial hace falta bloquear completamente los receptores AT₁R, pero que incluso con dosis menores ya se observa un efecto neuroprotector (Tsukuda *et al.*, 2009). Sin embargo, nuestros resultados plantean una nueva pregunta que aún no ha sido abordada: ¿existe un efecto techo en la neuroprotección proporcionada por los IECAs y los ARA-II?

Respecto a la comparación del impacto cognitivo de los distintos inhibidores del SRAA, nuestro estudio evidencia la superioridad de los ARA-II sobre los IECAs centrales. Otro aspecto destacado de nuestros resultados es la ausencia de diferencias entre IECAs centrales y no centrales en cuanto a la cognición. Las discrepancias entre

nuestros resultados y los de estudios previos también suscita interrogantes aún no resueltos: ¿el uso crónico de una medicación que atraviesa la BHE en concentraciones reducidas alcanza niveles suficientes para inducir efectos a largo plazo?, ¿la alteración de la permeabilidad de la BHE en pacientes con demencia facilita el paso de fármacos que en condiciones normales apenas llegarían al SNC?

7.6. Posibles implicaciones clínicas

Los resultados de nuestros estudios llevan a dos grandes categorías de implicaciones clínicas. Por un lado, implicaciones relativas al tratamiento de hipertensión para el médico que trata a pacientes con demencia. Por otro lado, recalca las implicaciones en salud pública que otros estudios previos ya han sugerido.

En un escenario clínico, el médico que tiene que pautar un tratamiento antihipertensivo a un paciente con demencia necesita de estudios que apoyen por qué elige un tratamiento en lugar de otro. Como ya se ha mencionado, la exclusión de estos pacientes en ensayos clínicos hace que muchas veces nos enfrentemos a situaciones en las que nos falta evidencia para elegir qué tipo de tratamiento pautar.

A nivel de salud pública, aunque la evidencia proveniente de estudios observacionales no sea suficiente para incluir estas decisiones en guías terapéuticas, allanan el camino y apoyan futuros ensayos clínicos que estudien exactamente la relación entre IECAs y ARA-II, por un lado, y mortalidad y cognición, por otro. En todo caso, el posible beneficio en la supervivencia con el uso de ARA-II, así como el posible enlentecimiento en la tasa de deterioro cognitivo en pacientes con EA o demencia mixta, sitúa a estos fármacos como una buena opción de tratamiento de la hipertensión en pacientes con demencia por EA o demencia mixta.

7.7. Limitaciones y futuras líneas de investigación

La principal limitación radica en la naturaleza observacional del estudio, lo que impide realizar inferencias causales. Además, al tratarse de un estudio basado en farmacoepidemiología, nos enfrentamos a la limitación inherente de no poder controlar la polifarmacia ni garantizar la correcta administración del tratamiento. Es importante señalar que la simple recogida del medicamento en la farmacia no asegura el cumplimiento terapéutico. Por otro lado, al depender de registros con fuentes hospitalarias y de atención especializada, el infradiagnóstico de algunas enfermedades que se manejan en atención primaria es otra de nuestras limitaciones. Además, aunque intentamos controlar la gravedad de la HTA añadiendo una variable que es hipertensión con daño de órgano diana, no tenemos cifras de tensión arterial recogidas. Del mismo modo, no disponemos de variables que definan mejor el diagnóstico de demencia, como biomarcadores o fenotipo de la apolipoproteína E (ApoE), ni del estado de funcionalidad de los pacientes, variables que podrían ayudar a profundizar en las conclusiones.

En el estudio de cognición específicamente, contamos con la limitación de que, siendo *SveDem* un registro de lo que sucede en un escenario realista, hay muchos pacientes que abandonan el seguimiento. Además, por la misma razón, los pacientes se presentan a la consulta en su primera visita en distintas fases de la enfermedad, lo que hace más difícil la comparación del deterioro cognitivo entre unos y otros.

Por otro lado, en el estudio de cognición, elegimos como grupo de comparación los usuarios de tiazidas por las publicaciones que avalan un efecto neutro en cognición de este grupo de diuréticos. Sin embargo, cabe la posibilidad de

que exista un efecto en cognición de las tiazidas que no se haya detectado en estudios previos.

Nuestros estudios han respaldado información ya existente, pero al mismo tiempo han planteado nuevas preguntas que precisarían de nuevas líneas de investigación para ser aclaradas.

En nuestros estudios se ha utilizado el test cognitivo MMSE debido a su amplia difusión en las consultas de seguimiento en la práctica clínica habitual. No obstante, sugerimos que en futuros ensayos clínicos se utilice una batería neuropsicológica más sensible a los déficits en diferentes áreas cognitivas, lo que permitiría un análisis más exhaustivo. Respecto a la acción central de los IECAs, sería interesante aclarar exactamente qué fármacos atraviesan la BHE en humanos, ya que la clasificación de los IECAs en centrales y no centrales se basamayoritariamente en investigaciones con animales. Con ramipril ya se ha determinado la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a los 4 meses de tratamiento (Wharton *et al.*, 2012). No obstante, se necesitan nuevos estudios para conocer mejor el funcionamiento de los otros IECAs a corto y a largo plazo. Nuestros hallazgos y la hipótesis que planteamos justifican futuros estudios en los que se mida la actividad de la ECA en LCR en pacientes tratados crónicamente con IECAs, tanto los considerados centrales como los considerados no centrales. Es importante destacar nuevamente que los estudios previos con población cognitivamente intacta han evidenciado beneficios en la cognición con el uso de IECAs centrales, en comparación con los no centrales (Ho *et al.*, 2021). No obstante, en nuestro caso, no se ha demostrado dicho beneficio en pacientes con demencia. Este hallazgo enfatiza la necesidad de investigar si la modificación de la permeabilidad de la BHE en la demencia puede facilitar una

mayor penetración de medicamentos que, en condiciones normales, no acceden al sistema nervioso central (SNC).

Merece la pena mencionar que algunos ARA-II específicos cuentan con más datos sobre su efecto neuroprotector por parte de la investigación básica. Estos fármacos serían sobre todo telmisartán e irbesartán, que además de bloquear AT1R activan un factor nuclear llamado PPAR- γ . Este factor está vinculado con la neuroprotección por reducir la inflamación y la apoptosis y controlar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa (Saavedra, 2016). Sin embargo, en nuestra cohorte no había suficientes pacientes con prescripción de estos fármacos. Por esta razón, consideramos que sería interesante que en futuros estudios de investigación que sigan esta línea se incluya un número significativo de pacientes tratados con estos dos fármacos.

Aunque nuestros estudios se han centrado en los efectos de estas medicaciones en la EA, la evidencia disponible a día de hoy respalda la idea de que otras enfermedades neurodegenerativas podrían beneficiarse del bloqueo del SRAA. Por ejemplo, recientemente se ha publicado un estudio que vincula el uso de candesartán con una disminución de la apatía en pacientes con enfermedad de Parkinson (Kulisevsky *et al.*, 2023). Por este motivo, sugerimos que se lleven a cabo nuevos estudios observacionales o ensayos clínicos que, además de confirmar los hallazgos de cognición en Alzheimer, amplíen su alcance a otras enfermedades y analicen otras variables neuropsiquiátricas, como apatía, depresión, ansiedad y alteraciones conductuales.

En definitiva, consideramos que los datos obtenidos en nuestros estudios constituyen una valiosa guía para proponer ensayos clínicos que ayuden en la selección de un tratamiento antihipertensivo en pacientes con demencia. Además,

consideramos importante abordar cuestiones relacionadas con la permeabilidad de la BHE en humanos y la identificación de fármacos con un mayor efecto neuroprotector. De esta forma, se podría mejorar la atención de estos pacientes, ofreciéndoles las mejores opciones terapéuticas.

8. CONCLUSIONS

1. In our sample of hypertensive patients, those receiving treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor antagonists (ARBs) exhibited baseline differences compared to those not receiving these drugs. Patients treated with ACEIs or ARBs comprised a younger population with a higher proportion of males, higher income, higher educational levels, and a higher prevalence of all cardiovascular diseases, while showing a lower proportion of dementia diagnoses.

2. In patients with hypertension, the prescription of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors was associated with a lower risk of all-cause mortality. This association persisted when considering only patients with dementia or those aged 75 and 85 years or older. According to these results, advanced age and a dementia diagnosis should not be limitations in prescribing these drugs, as the observed benefits in terms of mortality reduction are comparable to those in the younger hypertensive population without dementia.

3. In our population, the use of ARBs was associated with a decreased risk of mortality compared to the use of ACEIs. However, this risk reduction was not observed in hypertensive patients diagnosed with dementia.

4. In patients diagnosed with Alzheimer's disease (AD) or mixed dementia, exposure to central ACEIs or ARBs was associated with a slower decline in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores compared to the control group treated with thiazides. For every two defined daily doses (DDD) of central ACEIs or ARBs, the decrease in MMSE score was 1.09 points less at three years of follow-up

and 1.81 points less at five years. Additionally, a dose-response effect was evident, with patients receiving higher doses showing better scores.

5. Patients with AD or mixed dementia receiving treatment with ARBs exhibited a slower cognitive decline than those treated with central ACEIs. Specifically, a difference of 2.99 points in the MMSE was observed at three years and 4.98 points at five years. Furthermore, central ACEIs did not demonstrate superiority over non-central ACEIs regarding the progression of cognitive decline. These findings suggest that ARBs might have beneficial effects on cognition, making them a recommended option for hypertension treatment in patients with AD.

6. None of the individually analyzed drugs were associated with a significant improvement in the progression of cognitive decline in patients with AD or mixed dementia compared to other RAAS inhibitors.

7. New research is needed to clarify the specific effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) inhibitors on the cognition of patients with dementia, as well as the potential influence of the passage of some of these drugs through the blood-brain barrier.

9. CONCLUSIONES

1. En nuestra muestra de pacientes hipertensos, los que recibían tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) mostraron diferencias basales en comparación con los que no recibían estos fármacos. Los pacientes tratados con IECAs o ARA-II conformaban una población más joven, con una mayor proporción de hombres, ingresos más altos, un nivel educativo superior y una mayor prevalencia de todas las enfermedades cardiovasculares, al tiempo que presentaban una menor proporción de diagnósticos de demencia.

2. En pacientes con hipertensión arterial (HTA), la prescripción de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se asoció con un menor riesgo de mortalidad de cualquier causa. Esta asociación se mantuvo cuando se seleccionaron únicamente pacientes con demencia o pacientes mayores de 75 y de 85 años. Según estos resultados, la edad avanzada y el diagnóstico de demencia no deberían suponer una limitación a la hora de prescribir estos fármacos, ya que los beneficios observados en términos de reducción de mortalidad son comparables a los de la población hipertensa más joven y sin demencia.

3. En nuestra población, el uso de ARA-II se asoció con una disminución en el riesgo de mortalidad en comparación con el uso de IECAs. Sin embargo, esta reducción de riesgo no se observó en los pacientes hipertensos diagnosticados de demencia.

4. En pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia mixta, la exposición a IECAs centrales o ARA-II se asoció con un menor

declive en las puntuaciones del *Mini Mental State Examination* (MMSE) en comparación con el grupo control tratado con tiazidas. Por cada dosis diaria definida (DDD) de IECAs centrales o ARA-II, el descenso en la puntuación del MMSE fue de 1,09 puntos menos a los tres años de seguimiento, y de 1,81 puntos menos a los cinco años. Además, se evidenció un efecto de dosis, de modo que los pacientes que recibieron dosis más altas mostraron mejores resultados en sus puntuaciones.

5. Los pacientes con EA o demencia mixta que recibían tratamiento con ARA-II presentaron un deterioro cognitivo más lento que los tratados con IECAs centrales. Específicamente, se observó una diferencia de 2,99 puntos en el MMSE obtenido a los tres años y de 4,98 puntos a los cinco años. Por otra parte, los IECAs centrales no mostraron superioridad frente a los IECAs no centrales en cuanto a la progresión del deterioro cognitivo. Estos hallazgos sugieren que los ARA-II podrían tener efectos beneficiosos sobre la cognición, lo que los convertiría en una opción recomendable para el tratamiento de la HTA en pacientes con EA.

6. Ninguno de los fármacos analizados individualmente se relacionó con una mejora significativa en la progresión del deterioro cognitivo de los pacientes con EA o demencia mixta frente a los otros fármacos inhibidores del SRAA.

7. Se necesitan nuevas investigaciones que clarifiquen el efecto específico de los inhibidores del SRAA en la cognición de los pacientes con demencia, así como la posible influencia del paso de algunos de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica.

BIBLIOGRAFÍA

- AbdAlla, S., Langer, A., Fu, X., & Quitterer, U. (2013). ACE inhibition with captopril retards the development of signs of neurodegeneration in an animal model of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(8), 16917-16942. <https://doi.org/10.3390/ijms140816917>
- Abdulrahman, H., van Dalen, J. W., den Brok, M., Latimer, C. S., Larson, E. B., & Richard, E. (2022). Hypertension and Alzheimer's disease pathology at autopsy: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, *18*(11), 2308-2326. <https://doi.org/10.1002/alz.12707>
- Abiodun, O. A., & Ola, M. S. (2020). Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *27*(3), 905-912. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.01.026>
- Alhusban, A., Kozak, A., Ergul, A., & Fagan, S. C. (2013). AT1 Receptor Antagonism Is Proangiogenic in the Brain: BDNF a Novel Mediator. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *344*(2), 348. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.197483>
- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (Eds.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(2), 363-382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
- Anderson, C., Teo, K., Gao, P., Arima, H., Dans, A., Unger, T., Commerford, P., Dyal, L., Schumacher, H., Pogue, J., Paolasso, E., Holwerda, N., Chazova, I., Binbrek, A., Young, J., Yusuf, S., & ONTARGET and TRANSCEND Investigators. (2011).

- Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: Analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *The Lancet. Neurology*, *10*(1), 43-53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70250-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70250-7)
- Anderson, R. M., Hadjichrysanthou, C., Evans, S., & Wong, M. M. (2017). Why do so many clinical trials of therapies for Alzheimer's disease fail? *The Lancet*, *390*(10110), 2327-2329. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32399-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32399-1)
- Angelousi, A., Girerd, N., Benetos, A., Frimat, L., Gautier, S., Weryha, G., & Boivin, J.-M. (2014). Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, *32*(8), 1562-1571; discussion 1571. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000235>
- Art. 89 Regulation (EU) 2016/679 GDPR (General Data Protection Regulation). (2018, mayo 25). General Data Protection Regulation (GDPR). <https://gdpr-info.eu/art-89-gdpr/>
- Attems, J., & Jellinger, K. A. (2014). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—Lessons from pathology. *BMC Medicine*, *12*, 206. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0206-2>
- Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., Macvicar, B. A., & Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, *468*(7321), 232-243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>
- Austin, P. C. (2009). Using the Standardized Difference to Compare the Prevalence of a Binary Variable Between Two Groups in Observational Research. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, *38*(6), 1228-1234. <https://doi.org/10.1080/03610910902859574>

- Baguley, T. (2012). *Serious Stat: A guide to advanced statistics for the behavioral sciences* (2012th edition). Springer.
- Bateman, R. J., Smith, J., Donohue, M. C., Delmar, P., Abbas, R., Salloway, S., Wojtowicz, J., Blennow, K., Bittner, T., Black, S. E., Klein, G., Boada, M., Grimmer, T., Tamaoka, A., Perry, R. J., Turner, R. S., Watson, D., Woodward, M., Thanasopoulou, A., ... Doody, R. S. (2023). Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 389(20), 1862-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304430>
- Beckett, N. S., Peters, R., Fletcher, A. E., Staessen, J. A., Liu, L., Dumitrascu, D., Stoyanovsky, V., Antikainen, R. L., Nikitin, Y., Anderson, C., Belhani, A., Forette, F., Rajkumar, C., Thijs, L., Banya, W., Bulpitt, C. J., & HYVET Study Group. (2008). Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England Journal of Medicine*, 358(18), 1887-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
- Benetos, A., Petrovic, M., & Strandberg, T. (2019). Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*, 124(7), 1045-1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
- Beshir, S. A., Aadithsoorya, A. M., Parveen, A., Goh, S. S. L., Hussain, N., & Menon, V. B. (2022). Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 9343514. <https://doi.org/10.1155/2022/9343514>
- Beveridge, J., Kaniecki, E., Naidu, A., Silverglate, B. D., & Grossberg, G. (2024). How promising are the latest monoclonal antibodies targeting amyloid- β for the treatment of early Alzheimer's disease? *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2304059>

- Bhat, S. A., Goel, R., Shukla, R., & Hanif, K. (2016). Angiotensin Receptor Blockade Modulates NFκB and STAT3 Signaling and Inhibits Glial Activation and Neuroinflammation Better than Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Molecular Neurobiology*, *53*(10), 6950-6967. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9584-5>
- Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*(6), CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
- Brunström, M., Carlberg, B., & Lindholm, L. H. (2018). Perspective From Sweden on the Global Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines. *Circulation*, *137*(9), 886-888. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033632>
- Burns, S., Selman, A., Sehar, U., Rawat, P., Reddy, A. P., & Reddy, P. H. (2022). Therapeutics of Alzheimer's Disease: Recent Developments. *Antioxidants*, *11*(12), 2402. <https://doi.org/10.3390/antiox11122402>
- Carlsson, A. C., Wändell, P., Ösby, U., Zarrinkoub, R., Wettermark, B., & Ljunggren, G. (2013). High prevalence of diagnosis of diabetes, depression, anxiety, hypertension, asthma and COPD in the total population of Stockholm, Sweden – a challenge for public health. *BMC Public Health*, *13*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-670>
- Carvalho, C., & Moreira, P. I. (2018). Oxidative Stress: A Major Player in Cerebrovascular Alterations Associated to Neurodegenerative Events. *Frontiers in Physiology*, *9*, 806. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00806>

- Chang Wong, E., & Chang Chui, H. (2022). Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 750-780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chen, Y. J., Li, L. J., Tang, W. L., Song, J. Y., Qiu, R., Li, Q., Xue, H., & Wright, J. M. (2018). First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>
- Chui, H. C., Victoroff, J. I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, 42(3 Pt 1), 473-480. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.3.473>
- Cochran, J. N., Hall, A. M., & Roberson, E. D. (2014). The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Research Bulletin*, 103, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.12.004>
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2009). Linking vascular disorders and Alzheimer's disease: Potential involvement of BACE1. *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1535-1544. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.012>
- Contador, I., Stern, Y., Bermejo-Pareja, F., Sanchez-Ferro, A., & Benito-Leon, J. (2017). Is Educational Attainment Associated with Increased Risk of Mortality in People with Dementia? A Population-based Study. *Current Alzheimer Research*, 14(5), 571-576. <https://doi.org/10.2174/1567205013666161201200209>

- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
- Cummings, J. (2023). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. *Drugs*, 83(7), 569-576. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01858-9>
- Cushman, D. W., Wang, F. L., Fung, W. C., Harvey, C. M., & DeForrest, J. M. (1989). Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *American Journal of Hypertension*, 2(4), 294-306. <https://doi.org/10.1093/ajh/2.4.294>
- Danaei, G., Tavakkoli, M., & Hernán, M. A. (2012). Bias in Observational Studies of Prevalent Users: Lessons for Comparative Effectiveness Research From a Meta-Analysis of Statins. *American Journal of Epidemiology*, 175(4), 250-262. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr301>
- Davies, N. M., Kehoe, P. G., Ben-Shlomo, Y., & Martin, R. M. (2011). Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 26(4), 699-708. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110347>
- De Felice, F. G., & Ferreira, S. T. (2014). Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2

- Diabetes to Alzheimer Disease. *Diabetes*, 63(7), 2262-2272.
<https://doi.org/10.2337/db13-1954>
- de Montgolfier, O., Thorin-Trescases, N., & Thorin, E. (2020). Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline. *American Journal of Hypertension*, 33(5), 375-390.
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa001>
- de Moraes, S. D. B., Shanks, J., & Zucker, I. H. (2018). Integrative Physiological Aspects of Brain RAS in Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 20(2), 10.
<https://doi.org/10.1007/s11906-018-0810-1>
- Ding, Q., Shults, N. V., Gychka, S. G., Harris, B. T., & Suzuki, Y. J. (2021). Protein Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is Upregulated in Brains with Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1687.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041687>
- Dobarro, M., Gerenu, G., & Ramírez, M. J. (2013). Propranolol reduces cognitive deficits, amyloid and tau pathology in Alzheimer's transgenic mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(10), 2245-2257.
<https://doi.org/10.1017/S1461145713000631>
- Dong, Y.-F., Kataoka, K., Tokutomi, Y., Nako, H., Nakamura, T., Toyama, K., Sueta, D., Koibuchi, N., Yamamoto, E., Ogawa, H., & Kim-Mitsuyama, S. (2011). Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 25(9), 2911-2920. <https://doi.org/10.1096/fj.11-182873>
- Drachman, D. A. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The*

Journal of the Alzheimer's Association, 10(3), 372-380.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.003>

- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Duchemin, S., Belanger, E., Wu, R., Ferland, G., & Girouard, H. (2013). Chronic perfusion of angiotensin II causes cognitive dysfunctions and anxiety in mice. *Physiology & Behavior*, 109, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.10.005>
- Dufouil, C., Brayne, C., & Clayton, D. (2004). Analysis of longitudinal studies with death and drop-out: A case study. *Statistics in Medicine*, 23(14), 2215-2226. <https://doi.org/10.1002/sim.1821>
- Elahi, F. M., & Miller, B. L. (2017). A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature reviews. Neurology*, 13(8), 457-476. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.96>
- Escobar, E., Rodríguez-Reyna, T. S., Arrieta, O., & Sotelo, J. (2004). Angiotensin II, cell proliferation and angiogenesis regulator: Biologic and therapeutic implications in cancer. *Current Vascular Pharmacology*, 2(4), 385-399. <https://doi.org/10.2174/1570161043385556>
- Fabris, B., Chen, B. Z., Pupic, V., Perich, R., & Johnston, C. I. (1990). Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *Journal of*

Cardiovascular Pharmacology, 15 Suppl 2, S6-13. <https://doi.org/10.1097/00005344-199000152-00003>

Fanni, D., Gerosa, C., Rais, M., Ravarino, A., Van Eyken, P., Fanos, V., & Faa, G. (2018). The role of neuropathological markers in the interpretation of neuropsychiatric disorders: Focus on fetal and perinatal programming. *Neuroscience Letters*, 669, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.063>

Farag, E., Sessler, D. I., Ebrahim, Z., Kurz, A., Morgan, J., Ahuja, S., Maheshwari, K., & John Doyle, D. (2017). The renin angiotensin system and the brain: New developments. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 46, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.08.055>

Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2012). Neuroimaging Results Impose New Views on Alzheimer's Disease—The Role of Amyloid Revised. *Molecular Neurobiology*, 45(1), 153-172. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8228-7>

Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Derosa, G., Pasotti, C., Fogari, E., & Preti, P. (2003). Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*, 17(11), 781-785. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001613>

Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Marasi, G., Pasotti, C., Poletti, L., Rinaldi, A., & Preti, P. (2004). Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(12), 863-868. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0717-9>

Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., & Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de

- Alzheimer: Estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47-58.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fountain, J. H., Kaur, J., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Renin Angiotensin System. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
- Fox, K. M. & EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. (2003). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet (London, England)*, 362(9386), 782-788. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9)
- Fry, M., & Ferguson, A. V. (2007). The sensory circumventricular organs: Brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiology & Behavior*, 91(4), 413-423. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.003>
- Gallinat, S., Yu, M., Dorst, A., Unger, T., & Herdegen, T. (1998). Sciatic nerve transection evokes lasting up-regulation of angiotensin AT2 and AT1 receptor mRNA in adult rat dorsal root ganglia and sciatic nerves. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 57(1), 111-122. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00079-5)
- Gallo-Payet, N., Guimond, M.-O., Bilodeau, L., Wallinder, C., Alterman, M., & Hallberg, A. (2011). Angiotensin II, a Neuropeptide at the Frontier between Endocrinology and Neuroscience: Is There a Link between the Angiotensin II Type 2 Receptor and Alzheimer's Disease? *Frontiers in Endocrinology*, 2, 17. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00017>

- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., Pandav, R. S., & DeKosky, S. T. (2005). Alzheimer disease and mortality: A 15-year epidemiological study. *Archives of Neurology*, *62*(5), 779-784. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.779>
- Ganten, D., Boucher, R., & Genest, J. (1971). Renin activity in brain tissue of puppies and adult dogs. *Brain Research*, *33*(2), 557-559. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90137-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90137-5)
- Gao, Y., O’Caoimh, R., Healy, L., Kerins, D. M., Eustace, J., Guyatt, G., Sammon, D., & Molloy, D. W. (2013). Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*, *3*(7), e002881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002881>
- Garcia-Ptacek, S., Farahmand, B., Kåreholt, I., Religa, D., Cuadrado, M. L., & Eriksdotter, M. (2014). Mortality Risk after Dementia Diagnosis by Dementia Type and Underlying Factors: A Cohort of 15,209 Patients based on the Swedish Dementia Registry. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *41*(2), 467-477. <https://doi.org/10.3233/JAD-131856>
- García-Ptacek, S., Kåreholt, I., Farahmand, B., Cuadrado, M. L., Religa, D., & Eriksdotter, M. (2014). Body-mass index and mortality in incident dementia: A cohort study on 11,398 patients from SveDem, the Swedish Dementia Registry. *Journal of the American Medical Directors Association*, *15*(6), 447.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.03.001>
- Garrido, M. M., Kelley, A. S., Paris, J., Roza, K., Meier, D. E., Morrison, R. S., & Aldridge, M. D. (2014). Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores. *Health Services Research*, *49*(5), 1701-1720. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12182>
- Gliebus, G., & Lippa, C. F. (2007). The influence of beta-blockers on delayed memory function in people with cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer’s*

Disease and Other Dementias, 22(1), 57-61.

<https://doi.org/10.1177/1533317506295889>

- Gold, G., Bouras, C., Canuto, A., Bergallo, M. F., Herrmann, F. R., Hof, P. R., Mayor, P.-A., Michel, J.-P., & Giannakopoulos, P. (2002). Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1), 82-87. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.82>
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., Parisi, J. E., & Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 41(1), 17-24. <https://doi.org/10.1002/ana.410410106>
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., ... Seshadri, S. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Gottesman, R. F., Albert, M. S., Alonso, A., Coker, L. H., Coresh, J., Davis, S. M., Deal, J. A., McKhann, G. M., Mosley, T. H., Sharrett, A. R., Schneider, A. L. C., Windham, B. G., Wruck, L. M., & Knopman, D. S. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*, 74(10), 1246-1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
- Gouveia, F., Camins, A., Ettcheto, M., Bicker, J., Falcão, A., Cruz, M. T., & Fortuna, A. (2022). Targeting brain Renin-Angiotensin System for the prevention and treatment

- of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Ageing Research Reviews*, 77, 101612. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101612>
- Guimond, M.-O., & Gallo-Payet, N. (2012). How does angiotensin AT2 receptor activation help neuronal differentiation and improve neuronal pathological situations? *Frontiers in Endocrinology*, 3, 164. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00164>
- Guze, S. B. (1995). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). *American Journal of Psychiatry*, 152(8), 1228-1228. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1228>
- Haass, C., Kaether, C., Thinakaran, G., & Sisodia, S. (2012). Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a006270. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006270>
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., Russell, R. W., & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32(9), 632-637. <https://doi.org/10.1001/archneur.1975.00490510088009>
- Hajjar, I., Hart, M., Chen, Y.-L., Mack, W., Novak, V., C Chui, H., & Lipsitz, L. (2013). Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(2), 194-201. <https://doi.org/10.1111/jgs.12100>
- Hajjar, I. M., Keown, M., Lewis, P., & Almor, A. (2008). Angiotensin converting enzyme inhibitors and cognitive and functional decline in patients with Alzheimer's disease: An observational study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 23(1), 77-83. <https://doi.org/10.1177/1533317507309803>
- Hajjar, I., Okafor, M., McDaniel, D., Obideen, M., Dee, E., Shokouhi, M., Quyyumi, A. A., Levey, A., & Goldstein, F. (2020). Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild Cognitive Impairment:

- A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2012252.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12252>
- Hajjar, I., & Rodgers, K. (2013). Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? *Current Opinion in Cardiology*, 28(4), 417-425.
<https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283620745>
- Hallberg, M. (2009). Targeting the insulin-regulated aminopeptidase/AT4 receptor for cognitive disorders. *Drug News & Perspectives*, 22(3), 133-139.
<https://doi.org/10.1358/dnp.2009.22.3.1325032>
- Handels, R., Jönsson, L., Garcia-Ptacek, S., Eriksdotter, M., & Wimo, A. (2020). Controlling for selective dropout in longitudinal dementia data: Application to the SveDem registry. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(5), 789-796. <https://doi.org/10.1002/alz.12050>
- Hanon, O., Lee, Y.-S., Pathak, A., & OSCAR Publication Group. (2015). Association between eprosartan-based hypertension therapy and improvement in cognitive function score: Long-term follow-up from the OSCAR observational study. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 16(2), 366-373.
<https://doi.org/10.1177/1470320313491795>
- Hansson, L., Lithell, H., Skoog, I., Baro, F., Bánki, C. M., Breteler, M., Castaigne, A., Correia, M., Degaute, J. P., Elmfeldt, D., Engedal, K., Farsang, C., Ferro, J., Hachinski, V., Hofman, A., James, O. F., Krisin, E., Leeman, M., de Leeuw, P. W., ... Reischies, F. M. (2000). Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Baseline characteristics. *Blood Pressure*, 9(2-3), 146-151.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>

- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 353-356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Heidari, B., Avenatti, E., & Nasir, K. (2022). Pharmacotherapy for Essential Hypertension: A Brief Review. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 18(5), 5-16. <https://doi.org/10.14797/mdevj.1175>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Hemming, M. L., & Selkoe, D. J. (2005). Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37644-37650. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508460200>
- Ho, J. K., Moriarty, F., Manly, J. J., Larson, E. B., Evans, D. A., Rajan, K. B., Hudak, E. M., Hassan, L., Liu, E., Sato, N., Hasebe, N., Laurin, D., Carmichael, P.-H., & Nation, D. A. (2021). Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis. *Hypertension*, 78(3), 629-643. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17049>

- Ho, J. K., & Nation, D. A. (2018). Cognitive benefits of angiotensin IV and angiotensin-(1-7): A systematic review of experimental studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92, 209-225. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.005>
- Høilund-Carlsen, P. F., Revheim, M.-E., Costa, T., Alavi, A., Kepp, K. P., Sensi, S. L., Perry, G., Robakis, N. K., Barrio, J. R., & Vissel, B. (2023). Passive Alzheimer's immunotherapy: A promising or uncertain option? *Ageing Research Reviews*, 90, 101996. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101996>
- Hu, J., Igarashi, A., Kamata, M., & Nakagawa, H. (2001). Angiotensin-converting Enzyme Degrades Alzheimer Amyloid β -Peptide ($A\beta$); Retards $A\beta$ Aggregation, Deposition, Fibril Formation; and Inhibits Cytotoxicity*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(51), 47863-47868. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104068200>
- Hughes, D., Judge, C., Murphy, R., Loughlin, E., Costello, M., Whiteley, W., Bosch, J., O'Donnell, M. J., & Canavan, M. (2020). Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment. *JAMA*, 323(19), 1-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>
- Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Sacczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki Al Hazzouri, A., & American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 68(6), e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
- Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L.,

- Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jackson, L., Eldahshan, W., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2018). Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3), 876. <https://doi.org/10.3390/ijms19030876>
- Jagust, W. (2016). Is amyloid- β harmful to the brain? Insights from human imaging studies. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(Pt 1), 23-30. <https://doi.org/10.1093/brain/awv326>
- Janusinfo. (2023a, enero 10). *Inled behandling av hypertoni med två läkemedel direkt. Detta för att uppnå målblodtryck inom tre månader vilket räddar liv* [Text]. <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/inledbehandlingavhypertonimedtvalakemedeldirektdettaforattuppnamalblodtryckinomtremanadervilketraddarliv.5.3daa1b3d160c00a26d236f6.html>
- Janusinfo. (2023b, marzo 21). *Hjärta och kärl, Kloka listan*. <https://klokalistan.se/terapiomrade/hjarta-och-karl.html>
- Jing, F., Mogi, M., Sakata, A., Iwanami, J., Tsukuda, K., Ohshima, K., Min, L.-J., Steckelings, U. M., Unger, T., Dahlöf, B., & Horiuchi, M. (2012). Direct Stimulation of Angiotensin II Type 2 Receptor Enhances Spatial Memory. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(2), 248-255. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.133>
- Johannsen, P., Jørgensen, K., Kørner, A., Elmo, E. G., Lauesen, L. B., & Utzon, J. (2011). Development of a dementia assessment quality database. *Aging & Mental Health*, *15*(1), 40-46. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.508769>

- Kales, H. C., Lyketsos, C. G., Miller, E. M., & Ballard, C. (2019). Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: An international Delphi consensus. *International Psychogeriatrics*, *31*(1), 83-90. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000534>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*, *134*(2), 171-186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Kaschina, E., & Unger, T. (2003). Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Pressure*, *12*(2), 70-88. <https://doi.org/10.1080/08037050310001057>
- Kehoe, P. G., Wong, S., Al Mulhim, N., Palmer, L. E., & Miners, J. S. (2016). Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>
- Kelly, D. M., & Rothwell, P. M. (2020). Blood pressure and the brain: The neurology of hypertension. *Practical Neurology*, *20*(2), 100-108. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002269>
- Kern, S., Mehlig, K., Kern, J., Zetterberg, H., Thelle, D., Skoog, I., Lissner, L., Blennow, K., & Börjesson-Hanson, A. (2015). The Distribution of Apolipoprotein E Genotype Over The Adult Lifespan and in Relation to Country of Birth. *American Journal of Epidemiology*, *181*(3), 214-217. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu442>
- Khalifa, M., Safar, M. M., Abdelsalam, R. M., & Zaki, H. F. (2020). Telmisartan Protects Against Aluminum-Induced Alzheimer-like Pathological Changes in Rats. *Neurotoxicity Research*, *37*(2), 275-285. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00085-z>

- Kim, J. H., Go, S. M., Seo, S. W., Kim, S. H., Chin, J., Moon, S. Y., Lim, H., Cheong, H. K., Choi, S. A., Lee, J. H., & Na, D. L. (2015). Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *40*(3-4), 210-221. <https://doi.org/10.1159/000434626>
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the Proper Diagnoses of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Major Subtypes of Dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, *78*(10), 1290-1308. <https://doi.org/10.4065/78.10.1290>
- Kocyigit, S. E., Soysal, P., Ates Bulut, E., Dokuzlar, O., & Isik, A. T. (2019). Thiazide therapy is not related to any changes in cognitive function in older hypertensive patients with or without dementia: A 26-week follow-up study. *Psychogeriatrics*, *19*(1), 16-22. <https://doi.org/10.1111/psyg.12353>
- Kopple, J. D. (2005). The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(6), 1257-1266. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.6.1257>
- Korczyn, A. D., Vakhapova, V., & Grinberg, L. T. (2012). Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*(1-2), 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.027>
- Krysinska, K., Sachdev, P., Breitner, J., Kivipelto, M., Kukull, W., & Brodaty, H. (2017). Dementia registries around the globe and their applications: A systematic review. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *13*(9), 1031-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.04.005>
- Kua, E. H., Ho, E., Tan, H. H., Tsoi, C., Thng, C., & Mahendran, R. (2014). The natural history of dementia. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *14*(3), 196-201. <https://doi.org/10.1111/psyg.12053>

- Kulisevsky, J., Martínez-Horta, S., Campolongo, A., Pascual-Sedano, B., Marín-Lahoz, J., Bejr-Kasem, H., Labandeira-Garcia, J. L., Lanciego, J. L., Puig-Davi, A., Horta-Barba, A., Pagonabarraga, J., & Rodríguez-Antigüedad, J. (2023). A randomized clinical trial of candesartan for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *110*, 105367. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105367>
- Kume, K., Hanyu, H., Sakurai, H., Takada, Y., Onuma, T., & Iwamoto, T. (2012). Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*, *12*(2), 207-214. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00746.x>
- Kuo, H.-K., Sorond, F., Iloputaife, I., Gagnon, M., Milberg, W., & Lipsitz, L. A. (2004). Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*(11), 1191-1194. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.11.1191>
- Kyriacou, D. N., & Lewis, R. J. (2016). Confounding by Indication in Clinical Research. *JAMA*, *316*(17), 1818-1819. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16435>
- Läkemedelsverket. (2014, octubre). *Information från Läkemedelsverket*. <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/information-fran-lakemedelsverket-nr-5-2014.pdf>
- Langa, K. M., Foster, N. L., & Larson, E. B. (2004). Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, *292*(23), 2901-2908. <https://doi.org/10.1001/jama.292.23.2901>
- Laurent, S. (2017). Antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*, *124*, 116-125. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.026>

- Leclerc, M., Bourassa, P., Tremblay, C., Caron, V., Sugère, C., Emond, V., Bennett, D. A., & Calon, F. (2023). Cerebrovascular insulin receptors are defective in Alzheimer's disease. *Brain*, *146*(1), 75-90. <https://doi.org/10.1093/brain/awac309>
- Lee, M., & Chodosh, J. (2009). Dementia and life expectancy: What do we know? *Journal of the American Medical Directors Association*, *10*(7), 466-471. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.03.014>
- Leenen, F. H., & Yuan, B. (2001). Prevention of hypertension by irbesartan in Dahl S rats relates to central angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *37*(3), 981-984. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.981>
- Li, Z., Bains, J. S., & Ferguson, A. V. (1993). Functional evidence that the angiotensin antagonist losartan crosses the blood-brain barrier in the rat. *Brain Research Bulletin*, *30*(1-2), 33-39. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90036-b](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90036-b)
- Liang, C.-S., Li, D.-J., Yang, F.-C., Tseng, P.-T., Carvalho, A. F., Stubbs, B., Thompson, T., Mueller, C., Shin, J. I., Radua, J., Stewart, R., Rajji, T. K., Tu, Y.-K., Chen, T.-Y., Yeh, T.-C., Tsai, C.-K., Yu, C.-L., Pan, C.-C., & Chu, C.-S. (2021). Mortality rates in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Healthy Longevity*, *2*(8), e479-e488. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00140-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00140-9)
- Lilly. (2023, 05). *Lilly's Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease* | Eli Lilly and Company. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-donanemab-significantly-slowed-cognitive-and-functional>
- Lin, X., Wallis, K., Ward, S. A., Brodaty, H., Sachdev, P. S., Naismith, S. L., Kryszinska, K., McNeil, J., Rowe, C. C., & Ahern, S. (2020). The protocol of a clinical quality registry for dementia and mild cognitive impairment (MCI): The Australian dementia

- network (ADNeT) Registry. *BMC Geriatrics*, 20, 330.
<https://doi.org/10.1186/s12877-020-01741-2>
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Jagger, C., Martinez-Lage, J., Soininen, H., & Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.
- Long, J. S., & Freese, J. (2001). *FITSTAT: Stata module to compute fit statistics for single equation regression models* [Software]. Boston College Department of Economics.
<https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s407201.html>
- Lopatko Lindman, K., Hemmingsson, E.-S., Weidung, B., Brännström, J., Josefsson, M., Olsson, J., Elgh, F., Nordström, P., & Lövheim, H. (2021). Herpesvirus infections, antiviral treatment, and the risk of dementia-a registry-based cohort study in Sweden. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 7(1), e12119.
<https://doi.org/10.1002/trc2.12119>
- Ludvigsson, J. F., Almqvist, C., Bonamy, A.-K. E., Ljung, R., Michaëlsson, K., Neovius, M., Stephansson, O., & Ye, W. (2016). Registers of the Swedish total population and their use in medical research. *European Journal of Epidemiology*, 31(2), 125-136.
<https://doi.org/10.1007/s10654-016-0117-y>
- Ludvigsson, J. F., Andersson, E., Ekbom, A., Feychting, M., Kim, J.-L., Reuterwall, C., Heurgren, M., & Olausson, P. O. (2011). External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*, 11(1), 450.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-450>
- Ludvigsson, J. F., Svedberg, P., Olén, O., Bruze, G., & Neovius, M. (2019). The longitudinal integrated database for health insurance and labour market studies (LISA) and its use

- in medical research. *European Journal of Epidemiology*, 34(4), 423-437.
<https://doi.org/10.1007/s10654-019-00511-8>
- Lv, J., Perkovic, V., Foote, C. V., Craig, M. E., Craig, J. C., & Strippoli, G. F. (2012). Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004136.pub3>
- Lysholm, J., & Lindahl, B. (2019). Strong development of research based on national quality registries in Sweden. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 124(1), 9-11.
<https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1520761>
- Majidazar, R., Rezazadeh-Gavani, E., Sadigh-Eteghad, S., & Naseri, A. (2022). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: An overview of systematic reviews. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(10), 1567-1587.
<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03363-6>
- McDade, E. M. (2022). Alzheimer Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(3), 648. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001131>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Messiha, B. A. S., Ali, M. R. A., Khattab, M. M., & Abo-Youssef, A. M. (2020). Perindopril ameliorates experimental Alzheimer's disease progression: Role of amyloid β degradation, central estrogen receptor and hyperlipidemic-lipid raft signaling.

Inflammopharmacology, 28(5), 1343-1364. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00724-4>

Miners, J. S., Ashby, E., Van Helmond, Z., Chalmers, K. A., Palmer, L. E., Love, S., & Kehoe, P. G. (2008). Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 34(2), 181-193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x>

Molina-Van den Bosch, M., Jacobs-Cachá, C., Vergara, A., Serón, D., & Soler, M. J. (2021). El rol del sistema renina angiotensina a nivel cerebral. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 38(3), 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.12.001>

Moore, K. B. E., Hung, T.-J., & Fortin, J. S. (2023). Hyperphosphorylated tau (p-tau) and drug discovery in the context of Alzheimer's disease and related tauopathies. *Drug Discovery Today*, 103487. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103487>

Nagy, A., Májer, R., Csikai, E., Dobos, A., Süvegh, G., & Csiba, L. (2022). The Correlation between Two Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor's Concentrations and Cognition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14375. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114375>

Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet (London, England)*, 357(9251), 169-175. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03589-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03589-3)

Noda, A., Fushiki, H., Murakami, Y., Sasaki, H., Miyoshi, S., Kakuta, H., & Nishimura, S. (2012). Brain penetration of telmisartan, a unique centrally acting angiotensin II type

- 1 receptor blocker, studied by PET in conscious rhesus macaques. *Nuclear Medicine and Biology*, 39(8), 1232-1235. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.06.012>
- Noh, J., Kim, H. C., Shin, A., Yeom, H., Jang, S.-Y., Lee, J. H., Kim, C., & Suh, I. (2016). Prevalence of Comorbidity among People with Hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2013. *Korean Circulation Journal*, 46(5), 672-680. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.5.672>
- O'Brien, J. T., Holmes, C., Jones, M., Jones, R., Livingston, G., McKeith, I., Mittler, P., Passmore, P., Ritchie, C., Robinson, L., Sampson, E. L., Taylor, J.-P., Thomas, A., & Burns, A. (2017). Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(2), 147-168. <https://doi.org/10.1177/0269881116680924>
- Oh, G. C., & Cho, H.-J. (2020). Blood pressure and heart failure. *Clinical Hypertension*, 26(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0132-x>
- Ohruai, T., Tomita, N., Sato-Nakagawa, T., Matsui, T., Maruyama, M., Niwa, K., Arai, H., & Sasaki, H. (2004). Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*, 63(7), 1324-1325. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140705.23869.E9>
- Ouk, M., Wu, C.-Y., Rabin, J. S., Jackson, A., Edwards, J. D., Ramirez, J., Masellis, M., Swartz, R. H., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Black, S. E., & Swardfager, W. (2021). The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors vs. angiotensin receptor blockers and cognitive decline in Alzheimer's disease: The importance of blood-brain barrier penetration and APOE ε4 carrier status. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00778-8>

- Ower, A. K., Hadjichrysanthou, C., Gras, L., Goudsmit, J., Anderson, R. M., de Wolf, F., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Temporal association patterns and dynamics of amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *European Journal of Epidemiology*, 33(7), 657-666. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0326-z>
- Pantoni, L., Garcia, J. H., & Brown, G. G. (1996). Vascular pathology in three cases of progressive cognitive deterioration. *Journal of the Neurological Sciences*, 135(2), 131-139. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00273-5](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00273-5)
- Paradela, R. S., Ferreira, N. V., Nucci, M. P., Cabella, B., Martino, L. M., Torres, L. A., Costa, D. I. da, Consolim-Colombo, F. M., Suemoto, C. K., & Irigoyen, M. C. (2021). Relation of a Socioeconomic Index with Cognitive Function and Neuroimaging in Hypertensive Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 82(2), 815-826. <https://doi.org/10.3233/JAD-210143>
- Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 94, 317-325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- Pelisch, N., Hosomi, N., Ueno, M., Masugata, H., Murao, K., Hitomi, H., Nakano, D., Kobori, H., Nishiyama, A., & Kohno, M. (2010). Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 33(2), 161-164. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.200>
- Persson, K., Brækhus, A., Selbæk, G., Kirkevold, Ø., & Engedal, K. (2015). Burden of Care and Patient's Neuropsychiatric Symptoms Influence Carer's Evaluation of Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(5-6), 256-267. <https://doi.org/10.1159/000437298>

- Petek, B., Villa-Lopez, M., Loera-Valencia, R., Gerenu, G., Winblad, B., Kramberger, M. G., Ismail, M. -a.-M., Eriksdotter, M., & Garcia-Ptacek, S. (2018). Connecting the brain cholesterol and renin-angiotensin systems: Potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 620-642. <https://doi.org/10.1111/joim.12838>
- Peters, R., Collerton, J., Granic, A., Davies, K., Kirkwood, T., & Jagger, C. (2015). Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: An observational study - the Newcastle 85+ Study. *Journal of Hypertension*, 33(10), 2156-2164. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000653>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Pimplikar, S. W. (2009). Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(6), 1261-1268. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.12.015>
- Prince, M., Ali, G.-C., Guerchet, M., Prina, A. M., Albanese, E., & Wu, Y.-T. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8>
- R Core Team. (s. f.). *R: The R Project for Statistical Computing*. Recuperado 7 de junio de 2023, de <https://www.r-project.org/>
- Ranadive, S. A., Chen, A. X., & Serajuddin, A. T. (1992). Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharmaceutical Research*, 9(11), 1480-1486. <https://doi.org/10.1023/a:1015823315983>

- Recital 159—Regulation (EU) 2016/679 GDPR*. (2018, mayo 25). General Data Protection Regulation (GDPR). <https://gdpr-info.eu/recitals/no-159/>
- Religa, D., Fereshtehnejad, S.-M., Cermakova, P., Edlund, A.-K., Garcia-Ptacek, S., Granqvist, N., Hallbäck, A., Kåwe, K., Farahmand, B., Kilander, L., Mattsson, U.-B., Nägga, K., Nordström, P., Wijk, H., Wimo, A., Winblad, B., & Eriksdotter, M. (2015). SveDem, the Swedish Dementia Registry—A tool for improving the quality of diagnostics, treatment and care of dementia patients in clinical practice. *PLoS One*, *10*(2), e0116538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116538>
- Reveret, L., Leclerc, M., Emond, V., Loiselle, A., Philippe, B., Tremblay, C., Bennett, D. A., Hebert, S. S., & Calon, F. S. (2023). *Higher Angiotensin I Converting Enzyme 2 (ACE2) levels in the brain of individuals with Alzheimer's disease*. (p. 2023.01.17.524254). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.01.17.524254>
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Research International*, *2014*, 908915. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and Epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 10.1016/j.cger.2013.07.003. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., & Hofman, A. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, *43*(2), 250-260. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.250>
- Rompe, F., Artuc, M., Hallberg, A., Alterman, M., Ströder, K., Thöne-Reineke, C., Reichenbach, A., Schacherl, J., Dahlöf, B., Bader, M., Alenina, N., Schwaninger, M.,

- Zuberbier, T., Funke-Kaiser, H., Schmidt, C., Schunck, W.-H., Unger, T., & Steckelings, U. M. (2010). Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappaB. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *55*(4), 924-931. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147843>
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Bertoletti, E., Conti, M., Del Rio, I., Trabucchi, M., & Padovani, A. (2006). Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(6), 550-555. <https://doi.org/10.1002/gps.1523>
- Rygiel, K. (2016). Can angiotensin-converting enzyme inhibitors impact cognitive decline in early stages of Alzheimer's disease? An overview of research evidence in the elderly patient population. *Journal of Postgraduate Medicine*, *62*(4), 242-248. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.188553>
- Saavedra, J. M. (2016). Evidence to Consider Angiotensin II Receptor Blockers for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *36*(2), 259-279. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0327-y>
- Safarudin, F., Iloabuchi, C. O., Ladani, A., & Sambamoorthi, U. (2020). The Association of Beta-Blocker Use to Cognitive Impairment among Adults with Hypertension or Cardiovascular Diseases in the United States. *Chronic Pain & Management*, *4*, 125. <https://doi.org/10.29011/2576-957x.100025>
- Sakaguchi, K., Chai, S. Y., Jackson, B., Johnston, C. I., & Mendelsohn, F. A. (1987). Blockade of angiotensin converting enzyme in circumventricular organs of the brain after oral lisinopril administration demonstrated by quantitative in vitro autoradiography. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *14*(3), 155-158. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1987.tb00367.x>

- Sakaguchi, K., Chai, S. Y., Jackson, B., Johnston, C. I., & Mendelsohn, F. A. (1988). Differential angiotensin-converting enzyme inhibition in brain after oral administration of perindopril demonstrated by quantitative in vitro autoradiography. *Neuroendocrinology*, *48*(3), 223-228. <https://doi.org/10.1159/000125015>
- Sarki, A. M., Nduka, C. U., Stranges, S., Kandala, N.-B., & Uthman, O. A. (2015). Prevalence of Hypertension in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, *94*(50), e1959. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001959>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, *69*(24), 2197-2204. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24>
- Schwarz, G. (1978). Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*, *6*(2), 461-464.
- Scotti, L., Bassi, L., Soranna, D., Verde, F., Silani, V., Torsello, A., Parati, G., & Zambon, A. (2021). Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of dementia: A meta-analysis. *Pharmacological Research*, *166*, 105515. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105515>
- Scuteri, A., & Antonelli Incalzi, R. (2022). Subclinical HMOD in Hypertension: Brain Imaging and Cognitive Function. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, *29*(6), 577-583. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00546-1>
- Sink, K. M., Leng, X., Williamson, J., Kritchevsky, S. B., Yaffe, K., Kuller, L., Yasar, S., Atkinson, H., Robbins, M., Psaty, B., & Goff, D. C. (2009). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: Results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine*, *169*(13), 1195-1202. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.175>

- Sinnott, S.-J., Douglas, I. J., Smeeth, L., Williamson, E., & Tomlinson, L. A. (2020). First line drug treatment for hypertension and reductions in blood pressure according to age and ethnicity: Cohort study in UK primary care. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *371*, m4080. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4080>
- Skrobot, O. A., Black, S. E., Chen, C., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., Kalaria, R. N., O'Brien, J., Pantoni, L., Pasquier, F., Roman, G. C., Wallin, A., Sachdev, P., Skoog, I., VICECS group, Ben-Shlomo, Y., Passmore, A. P., Love, S., & Kehoe, P. G. (2018). Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *14*(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.007>
- Skrobot, O. A., O'Brien, J., Black, S., Chen, C., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., Kalaria, R. N., Pantoni, L., Pasquier, F., Roman, G. C., Wallin, A., Sachdev, P., Skoog, I., VICECS group, Ben-Shlomo, Y., Passmore, A. P., Love, S., & Kehoe, P. G. (2017). The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *13*(6), 624-633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>
- Sociedad Española de Neurología. (2018). : *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias*. Luzán. https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Kehoe, P. G., Imbimbo, B. P., Baldereschi, M., Crepaldi, G., Di Carlo, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Inzitari, D., Maggi, S., Pilotto, A., Panza, F., & Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2013). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild

- cognitive impairment. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(2), 441-453. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9360-z>
- SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., & Cohn, J. N. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 325(5), 293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
- Soto, M. E., van Kan, G. A., Nourhashemi, F., Gillette-Guyonnet, S., Cesari, M., Cantet, C., Rolland, Y., & Vellas, B. (2013). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Alzheimer's disease progression in older adults: Results from the Réseau sur la Maladie d'Alzheimer Français cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(9), 1482-1488. <https://doi.org/10.1111/jgs.12415>
- Staekenborg, S. S., Pijnenburg, Y. A. L., Lemstra, A. W., Scheltens, P., & Vd Flier, W. M. (2016). Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 53(1), 135-142. <https://doi.org/10.3233/JAD-151063>
- Staessen, J. A., Fagard, R., Thijs, L., Celis, H., Arabidze, G. G., Birkenhäger, W. H., Bulpitt, C. J., de Leeuw, P. W., Dollery, C. T., Fletcher, A. E., Forette, F., Leonetti, G., Nachev, C., O'Brien, E. T., Rosenfeld, J., Rodicio, J. L., Tuomilehto, J., & Zanchetti, A. (1997). Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet (London, England)*, 350(9080), 757-764. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05381-6)
- StataCorp. (s. f.-a). *Comando de STATA linktest* [Documento PDF]. Recuperado 29 de noviembre de 2023, de <https://www.stata.com/manuals/rlinktest.pdf>
- StataCorp. (s. f.-b). *Comando de STATA phtest* [Documento PDF]. Recuperado 29 de noviembre de 2023, de <https://www.stata.com/manuals/ststcoxph-assumptiontests.pdf>

- StataCorp. (s. f.-c). *Comando de STATA predict* [Documento PDF]. Recuperado 29 de noviembre de 2023, de <https://www.stata.com/manuals/rpredict.pdf>
- StataCorp. (s. f.-d). *Comando de STATA stcox*. <https://www.stata.com/manuals/ststcox.pdf>
- Statistics Sweden. (s. f.). *Consumer Price Index, annual rates, percent (Inflation rate)*. <https://www.scb.se/en/finding-statistics/statistics-by-subject-area/prices-and-consumption/consumer-price-index/consumer-price-index-cpi/pong/tables-and-graphs/consumer-price-index-cpi/cpi-annual-changes-inflation-rate/>
- Stensrud, M. J., & Hernán, M. A. (2020). Why Test for Proportional Hazards? *JAMA*, 323(14), 1401-1402. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1267>
- Streit, S., Poortvliet, R. K. E., & Gussekloo, J. (2018). 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 and Ageing*, 47(4), 545-550. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy072>
- Strippoli, G. F., Craig, M. E., Craig, J. C., Lv, J., & Perkovic, V. (2005). Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004136.pub2>
- Sudilovsky, A., Turnbull, B., Croog, S. H., & Crook, T. (1987). Angiotensin converting enzyme and memory: Preclinical and clinical data. *International Journal of Neurology*, 21-22, 145-162.
- Sun, X., Dong, C., Levin, B. E., Caunca, M., Zeki Al Hazzourie, A., DeRosa, J. T., Stern, Y., Cheung, Y. K., Elkind, M. S. V., Rundek, T., Wright, C. B., & Sacco, R. L. (2021). Systolic Blood Pressure and Cognition in the Elderly: The Northern Manhattan Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 82(2), 689-699. <https://doi.org/10.3233/JAD-210252>

- Svenska Demensregistret. (2021). *Svedem Årsrapport 2020*.
<https://www.ucr.uu.se/svedem/om-svedem/arsrapporter/svedem-arsrapport-2020/viewdocument/1048>
- Svenska registret för kognitiva & sjukdomar/demenssjukdomar. (2022). *Svedem Årsrapport 2021*.
<https://www.ucr.uu.se/svedem/om-svedem/arsrapporter/svedem-arsrapport-2021/viewdocument/1063>
- Swerdlow, R. H., & Khan, S. M. (2009). The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis: An Update. *Experimental neurology*, 218(2), 308-315.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.01.011>
- Szeto, J. Y. Y., & Lewis, S. J. G. (2016). Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Current Neuropharmacology*, 14(4), 326-338.
<https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208112754>
- Tampi, R. R., Forester, B. P., & Agronin, M. (2021). Aducanumab: Evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs in Context*, 10, 2021-7-3.
<https://doi.org/10.7573/dic.2021-7-3>
- Tan, E. C. K., Eriksson, M., Garcia-Porta, S., Fastbom, J., & Johnell, K. (2018). Anticholinergic Burden and Risk of Stroke and Death in People with Different Types of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 65(2), 589-596.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180353>
- Tan, J., Wang, J. M., & Leenen, F. H. H. (2005). Inhibition of brain angiotensin-converting enzyme by peripheral administration of trandolapril versus lisinopril in Wistar rats. *American Journal of Hypertension*, 18(2 Pt 1), 158-164.
<https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.09.004>
- Tedesco, M. A., Ratti, G., Mennella, S., Manzo, G., Grieco, M., Rainone, A. C., Iarussi, D., & Iacono, A. (1999). Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive

- function and quality of life in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 12(11 Pt 1), 1130-1134. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00156-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00156-9)
- Tian, M., Zhu, D., Xie, W., & Shi, J. (2012). Central angiotensin II-induced Alzheimer-like tau phosphorylation in normal rat brains. *FEBS Letters*, 586(20), 3737-3745. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.09.004>
- Torika, N., Asraf, K., Roasso, E., Danon, A., & Fleisher-Berkovich, S. (2016). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Ameliorate Brain Inflammation Associated with Microglial Activation: Possible Implications for Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 11(4), 774-785. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9703-8>
- Tsukuda, K., Mogi, M., Iwanami, J., Min, L.-J., Sakata, A., Jing, F., Iwai, M., & Horiuchi, M. (2009). Cognitive Deficit in Amyloid- β -Injected Mice Was Improved by Pretreatment With a Low Dose of Telmisartan Partly Because of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activation. *Hypertension*, 54(4), 782-787. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136879>
- Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., Chalmers, J., & PROGRESS Collaborative Group. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*, 163(9), 1069-1075. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: From pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology*, 17(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>

- van Dalen, J. W., Marcum, Z. A., Gray, S. L., Barthold, D., Moll van Charante, E. P., van Gool, W. A., Crane, P. K., Larson, E. B., & Richard, E. (2021). Association of Angiotensin II-Stimulating Antihypertensive Use and Dementia Risk: Post Hoc Analysis of the PreDIVA Trial. *Neurology*, *96*(1), e67-e80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010996>
- van der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L. H., & Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *388*(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- van Vark, L. C., Bertrand, M., Akkerhuis, K. M., Brugts, J. J., Fox, K., Mourad, J.-J., & Boersma, E. (2012). Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal*, *33*(16), 2088-2097. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>
- Villain, N., Planche, V., & Levy, R. (2022). High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: Putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France. *Revue Neurologique*, *178*(10), 999-1010. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.08.002>
- Villarejo, A., Benito-León, J., Trincado, R., Posada, I. J., Puertas-Martín, V., Boix, R., Medrano, M. R. A. J., & Bermejo-Pareja, F. (2011). Dementia-associated mortality at

- thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 26(3), 543-551. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110443>
- Visser, A. G. R., Schols, J. M. G. A., Prevo, M. A. L. M., Janknegt, R., & Winkens, B. (2021). Deprescribing Statins and Proton Pump Inhibitors in Nursing Home Residents; a Pragmatic Exploratory Study. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 7, 23337214211050807. <https://doi.org/10.1177/23337214211050807>
- Waldmeier, F., & Schmid, K. (1989). Disposition of [14C]-benazepril hydrochloride in rat, dog and baboon. Absorption, distribution, kinetics, biotransformation and excretion. *Arzneimittel-Forschung*, 39(1), 62-67.
- Wallentin, F., Wettermark, B., & Kahan, T. (2018). Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(1), 106-114. <https://doi.org/10.1111/jch.13149>
- Wallerstedt, S. M., Wettermark, B., & Hoffmann, M. (2016). The First Decade with the Swedish Prescribed Drug Register—A Systematic Review of the Output in the Scientific Literature. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 119(5), 464-469. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12613>
- Wang, J., Pang, T., Hafko, R., Benicky, J., Sanchez-Lemus, E., & Saavedra, J. M. (2014). Telmisartan ameliorates glutamate-induced neurotoxicity: Roles of AT(1) receptor blockade and PPAR γ activation. *Neuropharmacology*, 79, 249-261. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.022>
- Weggen, S., & Beher, D. (2012). Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4(2), 9. <https://doi.org/10.1186/alzrt107>

- Welsh, T. J., Gladman, J. R., & Gordon, A. L. (2014). The treatment of hypertension in people with dementia: A systematic review of observational studies. *BMC Geriatrics*, *14*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-19>
- Wettermark, B., Hammar, N., Fored, C. M., MichaelFored, C., Leimanis, A., Otterblad Olausson, P., Bergman, U., Persson, I., Sundström, A., Westerholm, B., & Rosén, M. (2007). The new Swedish Prescribed Drug Register—Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *16*(7), 726-735. <https://doi.org/10.1002/pds.1294>
- Wharton, W., Stein, J. H., Korcarz, C., Sachs, J., Olson, S. R., Zetterberg, H., Dowling, M., Ye, S., Gleason, C. E., Underbakke, G., Jacobson, L. E., Johnson, S. C., Sager, M. A., Asthana, S., & Carlsson, C. M. (2012). The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: Results of a pilot clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *32*(1), 147-156. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120763>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, *71*(6), e13-e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2023, enero 23). *WHOCC - ATC/DDD Index*.

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C09CA&showdescription=no

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. (2022). World Health Organization.

https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Authors/Task Force Members: (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(10), 1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>

Williamson, J. D., Supiano, M. A., Applegate, W. B., Berlowitz, D. R., Campbell, R. C., Chertow, G. M., Fine, L. J., Haley, W. E., Hawfield, A. T., Ix, J. H., Kitzman, D. W., Kostis, J. B., Krousel-Wood, M. A., Launer, L. J., Oparil, S., Rodriguez, C. J., Roumie, C. L., Shorr, R. I., Sink, K. M., ... SPRINT Research Group. (2016). Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(24), 2673-2682. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>

Wolters, F. J., & Ikram, M. A. (2019). Epidemiology of Vascular Dementia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(8), 1542-1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>

- World Health Organization (Ed.). (2004). *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th revision, 2nd edition). World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312180>
- World Health Organization. (2021). *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>
- World Health Organization. (1996). *Defined Daily Dose (DDD)*. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
- World Health Organization. (2023, marzo 15). *World Health Organization. Fact Sheet on Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wright, J. W., & Harding, J. W. (2008). The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 9(4), 226-237. <https://doi.org/10.1177/1470320308099084>
- Xia, H., & Lazartigues, E. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2: Central regulator for cardiovascular function. *Current Hypertension Reports*, 12(3), 170-175. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0105-7>
- Xu, G., Meyer, J. S., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(11), 1027-1033. <https://doi.org/10.1002/gps.744>
- Xu, H., Garcia-Ptacek, S., Jönsson, L., Wimo, A., Nordström, P., & Eriksson, M. (2021). Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology*, 96(17), e2220-e2230. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011832>

- Xue, X., Xie, X., Gunter, M., Rohan, T. E., Wassertheil-Smoller, S., Ho, G. Y., Cirillo, D., Yu, H., & Strickler, H. D. (2013). Testing the proportional hazards assumption in case-cohort analysis. *BMC Medical Research Methodology*, *13*(1), 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-88>
- Yasar, S., Lin, F.-M., Fried, L. P., Kawas, C. H., Sink, K. M., DeKosky, S. T., Carlson, M. C., & Investigators, G. E. of M. (GEM) S. (2012). Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory study. *Alzheimer's & Dementia*, *8*(3), 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>
- Yasar, S., Zhou, J., Varadhan, R., & Carlson, M. C. (2008). The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics is associated with a reduced incidence of impairment on cognition in elderly women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *84*(1), 119-126. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100483>
- Ye, R., Hu, Y., Yao, A., Yang, Y., Shi, Y., Jiang, Y., & Zhang, J. (2015). Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, *69*(6), 674-681. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12626>
- Yu, J.-T., Xu, W., Tan, C.-C., Andrieu, S., Suckling, J., Evangelou, E., Pan, A., Zhang, C., Jia, J., Feng, L., Kua, E.-H., Wang, Y.-J., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Li, J.-Q., Hou, X.-H., Wan, Y., Tan, L., Mok, V., ... Vellas, B. (2020). Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *91*(11), 1201-1209. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>

- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., & Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, 342(3), 145-153. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>
- Zhang, Z.-Y., Yu, Y.-L., Asayama, K., Hansen, T. W., Maestre, G. E., & Staessen, J. A. (2021). Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy. *Hypertension*, 77(3), 788-798. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12858>
- Zhou, H., Zhu, Z., Liu, C., Bai, Y., Zhan, Q., Huang, X., Zeng, Q., Ren, H., & Xu, D. (2022). Effect of Hypertension Duration and Blood Pressure Control During Early Adulthood on Cognitive Function in Middle Age. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 85(2), 779-789. <https://doi.org/10.3233/JAD-215070>
- Zhu, D., Shi, J., Zhang, Y., Wang, B., Liu, W., Chen, Z., & Tong, Q. (2011). Central Angiotensin II Stimulation Promotes β Amyloid Production in Sprague Dawley Rats. *PLoS ONE*, 6(1), e16037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016037>
- Zlokovic, B. V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 57(2), 178-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>

ANEXOS

- **Anexo 1.** *Mini Mental State Examination* (MMSE) versión en español.
- **Anexo 2.** Índice de comorbilidad de Charlson
- **Anexo 3.** Artículo de revisión. Petek, B., Villa-López, M., Loera-Valencia, R., Gerenu, G., Winblad, B., Kramberger, M. G., Ismail, M. -a.-M., Eriksdotter, M., & Garcia-Ptacek, S. (2018). Connecting the brain cholesterol and renin-angiotensin systems: Potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 620–642. <https://doi.org/10.1111/joim.12838>

Anexo 1

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. H²: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)	
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	


a.e.g.(1999)

Anexo 2

Patologías	Puntuación
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con daño de órgano diana	2
Cualquier tumor, leucemia o linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)	6

Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson *et al.*, 1987)

Connecting the brain cholesterol and renin–angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia

■ B. Petek^{1,2,3} , M. Villa-Lopez⁴, R. Loera-Valencia⁵, G. Gerenu^{1,6,7}, B. Winblad^{1,8}, M. G. Kramberger^{1,2,3}, M.-A.-M. Ismail^{5,9}, M. Eriksdotter^{4,3} & S. Garcia-Ptacek^{4,10}

From the¹Division of Neurogeriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Neurology, University Medical Centre; ³University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁴Division of Clinical Geriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet; ⁵Center for Alzheimer Research, Division of Neurogeriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁶Department of Neurosciences, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastian; ⁷Center for Networked Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Health Institute Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain; ⁸Department of Geriatric Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm; ⁹Theme Neuro, Diseases of the Nervous System patient flow, Karolinska University Hospital, Huddinge; and ¹⁰Department of Internal Medicine, Neurology Section, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden

Abstract. Petek B, Villa-Lopez M, Loera-Valencia R, Gerenu G, Winblad B, Kramberger MG, Ismail M-A-M, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; University Medical Centre; University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; Biodonostia Health Research Institute, San Sebastian, Spain; Health Institute Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain; Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; Södersjukhuset, Stockholm, Sweden). Connecting the brain cholesterol and renin–angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia (Review). *J Intern Med* 2018;**284**: 620–642.

Millions of people worldwide receive agents targeting the renin–angiotensin system (RAS) to treat hypertension or statins to lower cholesterol. The RAS and cholesterol metabolic pathways in the brain are autonomous from their systemic counterparts and are interrelated through the cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol (27-OHC). These systems contribute to memory and dementia pathogenesis through interference in the amyloid-beta cascade, vascular mechanisms, glucose metabolism, apoptosis, neuroinflammation and oxidative stress. Previous studies examining the relationship between these treatments and cognition and dementia risk have produced inconsistent results. Defining the blood–brain

barrier penetration of these medications has been challenging, and the mechanisms of action on cognition are not clearly established. Potential biases are apparent in epidemiological and clinical studies, such as reverse epidemiology, indication bias, problems defining medication exposure, uncertain and changing doses, and inappropriate grouping of outcomes and medications. This review summarizes current knowledge of the brain cholesterol and RAS metabolism and the mechanisms by which these pathways affect neurodegeneration. The putative mechanisms of action of statins and medications inhibiting the RAS will be examined, together with prior clinical and animal studies on their effects on cognition. We review prior epidemiological studies, analysing their strengths and biases, and identify areas for future research. Understanding the pathophysiology of the brain cholesterol system and RAS and their links to neurodegeneration has enormous potential. In future, well-designed epidemiological studies could identify potential treatments for Alzheimer's disease (AD) amongst medications that are already in use for other indications.

Keywords: Alzheimer's disease, antihypertensive drugs, cholesterol, dementia, hypertension, statins.

Introduction

The failure of strategies targeting the amyloid cascade in delivering therapeutic agents for

Alzheimer's disease (AD) could indicate that some important aspect of the puzzle is missing [1, 2]. A broader approach is justified, which could target a variety of metabolic pathways or repurpose

existing drugs for their potential role in dementia [1]. The development of new research methodologies, including new methods of data acquisition and analysis, allows a more efficient search for these agents.

The breadth of the metabolic disturbances present in AD is increasingly understood and reveals potential targets. The brain cholesterol and renin-angiotensin system (RAS), in particular, are critical elements of brain health and memory [3–5]. They are autonomous from their systemic counterparts and share important interconnections with each other and with the amyloidogenic and nonamyloidogenic pathways [5–7]. Moreover, those two systems are involved in central glucose metabolism, cerebral blood flow regulation, neuroinflammation and oxidative stress [8–11]. The brain RAS participates in memory, although its effects are poorly understood, and overactivation of the central RAS has been demonstrated in early stages of cognitive decline [3, 4]. Interactions between central cholesterol and the central RAS pathways occur, and in addition, the peripheral cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol (27-OHC) is capable of crossing the BBB and upregulating the brain RAS [6, 12]. Cholesterol has been implicated in the amyloid-beta cascade [13–15]. The critical role of cholesterol in AD pathogenesis is supported by the fact that the cholesterol transporter apolipoprotein E4 (ApoE4) is one of the strongest risk factors for AD [16]. Midlife hypercholesterolaemia is widely recognized as a risk factor for AD [17] associated with an almost threefold increase in the likelihood of developing the disease [18]. Additionally, high systolic blood pressure in midlife is established as a risk factor for AD and vascular dementia [18].

Medications to lower cholesterol levels and modify the RAS are amongst the most prescribed in the world and could inadvertently have central effects if they crossed the blood-brain barrier (BBB). Such effects might be unpredictable and even paradoxical compared to their systemic mechanism of action. With millions of patients worldwide exposed to these treatments, it is urgent to examine their putative central effects.

This review summarizes current knowledge of the role of the brain cholesterol system and RAS on the pathogenesis of dementia. The interrelationship between these two systems and the neuropathological changes associated with dementia are discussed. Finally, we present an overview of previous

clinical trials and epidemiological research on the use of statins and medications acting on the RAS (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists) together with a discussion of directions for future research.

Search strategy

For this review, we conducted PubMed database searches with 'Cognitive Dysfunction' [Mesh] OR 'Dementia' [Mesh] OR 'Alzheimer disease' [Mesh] AND ('HMG-CoA Reductase Inhibitors' [Mesh]) ($n = 411$, January 2018) and 'Cognitive Dysfunction' [Mesh] OR 'Dementia' [Mesh] AND ('Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors' [Mesh] OR 'Angiotensin Receptor Antagonists' [Mesh]) ($n = 175$, January 2018). All abstracts of studies published in English language were screened for relevance. Occasionally, the search was expanded to the references of selected articles. The breadth of the subject prevented a more systematic approach.

Brain cholesterol

The brain represents 2% of the total body weight of an adult but contains about 25% of all cholesterol, mostly within myelin [8, 19]. This makes it the richest cholesterol-containing organ, with approximately 23 mg of cholesterol per gram of brain matter [20, 21]. Brain cholesterol synthesis occurs locally and requires many enzymatic processes consuming large amounts of energy. Whilst astrocytes and oligodendrocytes are the main producers of cerebral cholesterol, neurons may also contribute to an extent [22]. The half-life of brain cholesterol is estimated at 5 years in the adult [23].

Brain cholesterol metabolites

Cholesterol homeostasis, in the adult brain, is regulated by the interaction between components of the neurovascular unit, consisting of neurons, cerebral blood vessels, astrocytes and perivascular macrophages [8]. Furthermore, the cerebral cholesterol pool is separated from the periphery by the blood-brain barrier (BBB), which cholesterol cannot cross. Exchange between peripheral and central cholesterol is limited but does occur in the form of hydroxylated sterol metabolites, oxysterols [8, 23].

In peripheral circulation, CYP27A1 is an enzyme mediating the conversion of cholesterol to 27-OHC which has a net influx into the brain of 5 mg day^{-1} . 27-OHC levels in the plasma correlate well with

total plasma cholesterol levels; however, the levels of 27-OHC in the CSF might vary from total cholesterol levels in the plasma [6, 24]. As 27-OHC enters the brain, CYP7B1, a neuronal enzyme, mediates its conversion to 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoic acid (7-HOCA), which effluxes from the brain to be further metabolized by the liver into bile acids [19]. Cholesterol excretion from the brain occurs after oxidation by CYP46A1 enzyme to 24S-hydroxycholesterol (24S-OHC) which crosses into the peripheral circulation and is metabolized by the liver [19]. 24S-OHC leaves the brain at a rate of 7 mg day⁻¹, and since most of this metabolite originates in the brain, peripheral circulating levels are a good gauge of central cholesterol metabolism [23]. Other oxysterols are present in the brain and participate in cholesterol homeostasis; however, 24-OHC and 27-OHC are the major metabolites participating in both brain function and neurodegeneration [12].

Role of CYP46A1

Cholesterol levels in the brain are primarily balanced through the processes of synthesis (primarily controlled by the HMG-CoA reductase activity) and degradation (facilitated by the action of the CYP46A1) [25]. The levels and activity of CYP46A1 lead to compensatory changes in the synthesis of cholesterol on which the activity of the HMG-CoA reductase, catalysing the rate-limiting step, is dependent [26]. Central CYP46A1 activity is essential for long-term potentiation in Schaffer collaterals in the hippocampus and influences memory and learning [27, 28]. Interestingly, CYP46A1 expression and activity seems to be independent from common regulatory axes, such as cholesterol and oxysterol levels [25, 26], but does respond to oxidative stress in cultured cells [29]. The activity of CYP46A1 is decreased in AD patients, and gene therapy-mediated overexpression of CYP46A1 improved cognition and decreased amyloid pathology in AD animal models [30, 31].

Role of ApoE

Apolipoprotein E has an important role in maintaining brain cholesterol homeostasis. It is predominantly synthesized in astrocytes and is involved in transportation of cholesterol between astrocytes and neurons [32]. Several isoforms exist, and ApoE4 homozygosity results in a significantly higher risk for AD [33], increased serum levels of LDL and higher risk for cardiovascular

disease [34]. ApoE probably has a role in A β degradation and clearance [33]. It may also be involved in tau phosphorylation, neuroinflammation and mitochondrial dysfunction [32, 33] in addition to increasing synaptic vulnerability to neurodegenerative processes [35].

Role of ACAT

Additionally, acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT) could contribute to cerebral amyloidosis when cholesterol metabolism is disrupted in the brain [7, 36]. Elevated levels of cholesterol activate ACAT1 and induce production of cholesteryl esters, which ultimately generate A β and increase levels of β -APP carboxyl free segments [37]. It is noteworthy that inhibition of ACAT1 both increases 24-OHC levels in the brain and reduces amyloidosis in the brain of AD mice [38].

The role of cholesterol in neurodegeneration

High serum cholesterol in midlife, regardless of ApoE status, is associated with increased risk for AD in epidemiological studies [18, 39]. These findings are supported by the increased presence of amyloid plaques in animal models of AD which were fed with a cholesterol-rich diet [5]. Furthermore, A β burden was decreased in hippocampal neurons by reducing cellular levels of cholesterol [13], also demonstrated in cell culture studies showing inhibition of β -cleavage with cholesterol reduction [40]. Cholesterol has been implicated in the metabolism of amyloid precursor protein (APP) via several mechanisms, modifying β - and γ -secretase activities [13–15], stimulating amyloid-beta (A β) oligomerization [41], favouring the amyloidogenic pathway or inhibiting the α -secretase processing [7, 42]. Lower levels of cholesterol have been observed to stimulate nonamyloidogenic pathway [43]. Moreover, serum hypercholesterolaemia results in higher concentration of peripheral oxidized sterols and higher level of oxidized LDL (oxLDL) which has been shown to have a disruptive role on the blood–brain barrier function in cell models [44, 45]. Cholesterol was proven to cause disturbance of the neurovascular unit which results in impaired clearance of A β [46], disruption of BBB function and impairment in cerebral blood flow [8]. It also promoted central insulin resistance in mice fed with high-cholesterol diet [10], whilst reduced glucose uptake into the brain was observed in mice with chronically elevated levels of 27-OHC [9].

Cholesterol homeostasis disturbance in AD

A disequilibrium of brain cholesterol homeostasis reflected as an altered ratio between the cholesterol metabolites 27-OHC and 24S-OHC has been described in AD pathogenesis [47, 48]. The level of 24S-OHC is decreased in plasma of AD patients, possibly due to a lower CYP46A1 activity associated with lower neuronal metabolic activity [49], and it correlates with disease severity. 24S-OHC participates in cholesterol transportation between the neurons and astrocytes [49] and could favour the nonamyloidogenic pathway [50] but could also be neurotoxic in accumulation [51]. Additionally, research on animal models observed improved spatial memory performance and increased hippocampal levels of various synaptic markers when CYP46A1 activity was higher, resulting in higher levels of 24S-OHC [26]. On the other hand, peripheral hypercholesterolaemia along with the higher brain levels of 27-OHC might promote inflammation and A β production, which will be discussed in more detail later in this review. In any case, disrupted balance in the brain levels of those two metabolites may contribute to neurodegeneration [52].

The brain renin-angiotensin system

The RAS has an important role regulating blood pressure and fluid homeostasis and is important in the brain as well [53]. The RAS is the main physiological pathway to keep the electrolyte balance in the periphery, and its dysregulation drives hypertension, cardiovascular diseases and metabolic syndrome [54]. The brain has a high metabolic rate, and the correct regulation of electrolyte flux is crucial. In order to fulfil this role, the brain has its own autonomous RAS.

Additionally, the brain RAS has been implicated in learning and memory consolidation processes [55], discussed in more detail below. Brain RAS overactivation has been linked to AD [56] and, more specifically, to A β clearance and metabolism in preclinical studies [57]. Subsequently, brain RAS modulation can be an important pathway to providing new treatment strategies for AD.

Brain RAS intermediates and receptors

Angiotensinogen is cleaved by renin to form angiotensin I (Ang I), which forms angiotensin II (Ang II) through angiotensin-converting enzyme (ACE) catalysation [53] (Fig. 1). Angiotensin peptides exert

their effects through binding to angiotensin receptors (ATR). Ang I is considered biologically inactive [56]. Ang II exerts its effects mostly by binding to two receptors AT1R and AT2R [58]. The half-life of Ang II is only about two minutes. Ang II acts on the hypothalamus stimulating thirst, but also participates in memory consolidation and cognition. Further downstream, peptidases form angiotensin III (Ang III) and angiotensin IV (Ang IV) [58].

Angiotensin IV binds to AT4 receptors which are predominately expressed in neocortex, hippocampus, amygdala and nucleus basalis of Meynert [56]. AT4 receptor signalling enhances memory and learning processes [59]. AT4 receptor is thought to be insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) which promotes catabolism of different memory-enhancing neuropeptides [60]. Ang IV can also bind to c-Met receptor, but it is generally thought that the cognitive enhancing effects are more related to AT4R/IRAP [56]. Additionally, there is evidence of co-activation of IRAP and GLUT4 which can be found in the same vesicle in the cell. The activation of GLUT4 promotes glucose uptake in hippocampal neurons [61]. Modulation of IRAP is influenced by the balance in counteracting effects of Ang III (IRAP activator/GLUT4 inhibitor) and Ang IV (IRAP inhibitor/GLUT4 activator) [9].

Although Ang IV is classically considered as the main effector of RAS for learning, memory and cognition function [56], other molecules derived from angiotensin such as Ang 1-9 or Ang 1-7 may be relevant [62].

Overactivation of the RAS in AD

Elevated levels of ACE have been found in the hippocampus, frontal cortex and caudate nucleus of AD patients in postmortem studies regardless of the presence of hypertension. These levels have been reported to correlate with AD pathology (Braak stage) [63]. It is important to note that ACE is able to directly degrade A β peptide [64] and higher ACE levels and activity have been found in brain tissue of AD patients [65]. Angiotensinogen levels are also increased in CSF of AD patients [4].

Furthermore, ACE polymorphisms have been linked to late-onset AD (LOAD) risk [66, 67] although some genome-wide association studies and case-control studies have not supported a direct role of the ACE gene in LOAD [68, 69]. Instead, the effects of ACE gene as a risk factor of

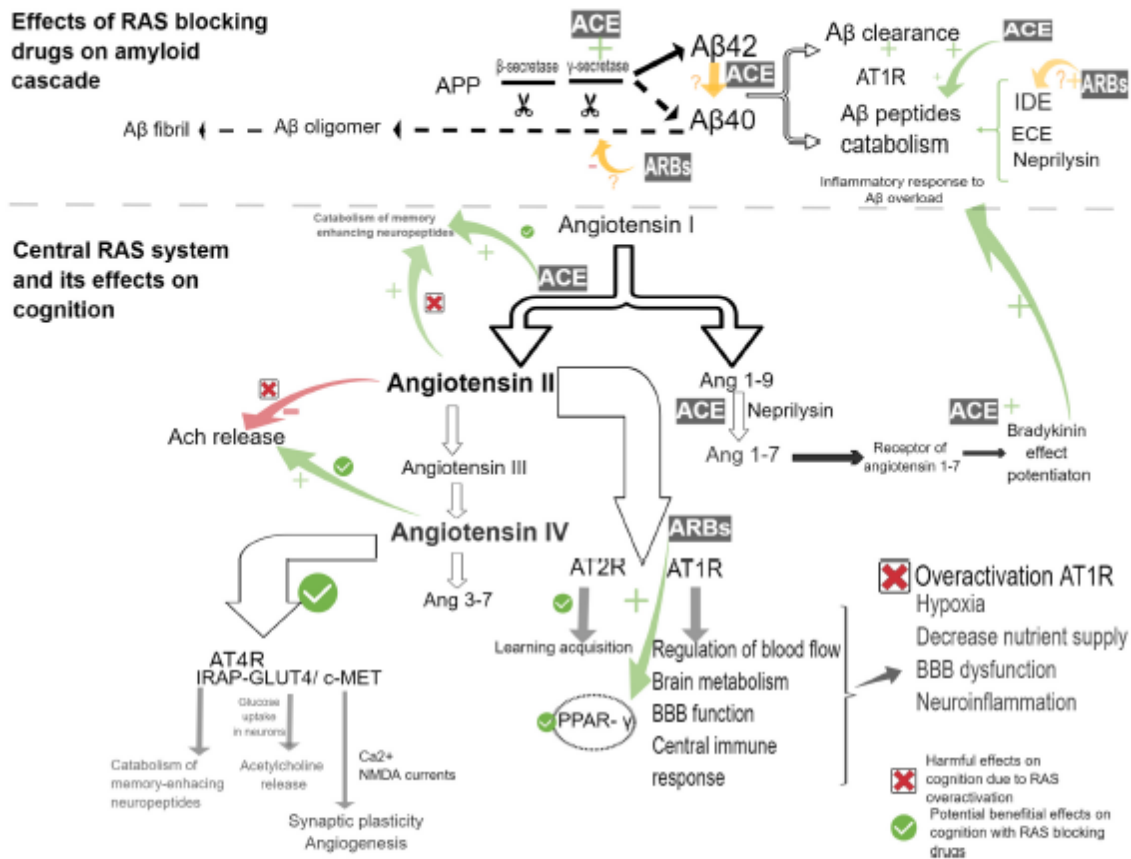


Fig. 1 Brain RAS and its role in cognition and pathophysiology of Alzheimer's disease. The figure shows the effects of the overactivation of brain RAS and some of the effects of the drugs that block it. Angiotensin II binds to AT1R which affects cerebral blood flow promoting hypoxia, downregulation of brain metabolism, dysfunction in BBB permeability and neuroinflammation. Drugs blocking Ang II formation or AT1R force the system to produce more Ang IV that binds to AT4R. The activation of AT4R has beneficial effects in cognition acting mainly through glucose metabolism, Ach release and synaptic plasticity. These drugs can also have some effects in the A β cascade, diminishing its production and increasing its clearance. However, ACE is involved in A β catabolism in pathologic conditions. The influence of some intermediates/ medication is represented by (+) when the effect is activation, (-) when the effect is inhibition and (?) when there is inconsistency in the literature. A β , amyloid-beta; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE 2, angiotensin-converting enzyme type 2; Ach, acetylcholine; Ang 1-9, angiotensin 1-9; Ang 1-7, angiotensin 1-7; Ang 3-7, angiotensin 3-7; AP-A, aminopeptidase A; ARBs, angiotensin II receptor blockers; AT1R, angiotensin II receptor type I; AT2R, angiotensin II receptor type II; AT4R, angiotensin II receptor type 4; BBB, blood-brain barrier; c-Met, tyrosine-protein kinase Met; ECE, endothelin-degrading enzyme; GLUT4, glucose transporter type 4; IDE, insulin-degrading enzyme; IRAP, insulin-regulated aminopeptidase; NMDA currents, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated currents; PPAR- γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma.

Alzheimer's disease could be mediated by the interaction with other variants of risk [69].

Memory-related effects of brain RAS overactivation
The memory-related effects of brain RAS activation are complex and could be both protective and harmful (Fig. 1):

1 Acetylcholine release is inhibited by Ang II [70] and promoted by Ang IV [71].

2 The catabolism of cognition-enhancing peptides can be increased when RAS is overactivated. This catabolism is mainly mediated through IRAP activation (vasopressin, oxytocin, somatostatin

and cholecystokinin) [60], but ACE contributes to the catabolism of other metabolites, such as substance P, neurotensin, dynorphin and enkephalin [72].

3 ACE participates in neurodegeneration induced by environmental stress, a major factor of AD pathology. Glutamate neurotoxicity and neurodegeneration are increased by genes which downregulate microtubule-associated protein 2 (*Map2*), synuclein-gamma (*Sncg*) and glutamate decarboxylase 2 (*Gad2*) [73]. This downregulation occurs through angiotensin 1 receptor (AT1R) activation. In a rat model of chronic unpredictable stress, ACE hippocampal upregulation and tau hyperphosphorylation could be averted by treatment with central-acting captopril [73].

4 AT1 receptors in brain vessels control cerebrovascular flow and vessel autoregulation and thus contribute to regulate oxygen and nutrient supply to the brain [11]. Overactivation of AT1 receptors in neurons blocks hippocampal long-term potentiation [74], increases oxidative stress and promotes neuroinflammation [75]. AT2 receptor activation has shown to be critical in conditioned avoidance responses in animal models [76].

5 Ang IV has a previously described positive role. To sum up, it inhibits IRAP which promotes degradation of cognition-enhancing peptides, and the location in the same vesicle of GLUT4 would enhance cognition by increasing glucose uptake in the hippocampus [61]. Moreover, Ang IV could additionally bind to c-Met receptor [56] which would be relevant to cognition since c-Met stimulates angiogenesis and enhances NMDA currents and synaptic plasticity in the hippocampus [77].

6 Some angiotensin receptor blockers (ARB) can activate the nuclear receptor PPAR- γ , which is involved in inflammation, apoptosis, glucose metabolism and homeostasis [78].

7 Bradykinin was shown to be involved in the A β -induced neurotoxic effect through synaptic dysfunction induced by oxidative stress in mice [79].

8 Ang 1-7 peptide induces opposite effects in memory and learning processes compared to Ang II [80]. Neprilysin is involved in the generation of Ang 1-7 from Ang I [81].

9 Effects on A β cascade:

- A β production is promoted by Ang II via increasing γ -secretase activity [82].

- The conversion from A β -43 and A β -42 into the less toxic A β -40 by ACE has been shown in animal models [83].

- Ang II may also be involved in A β clearance by increasing BBB permeability through AT1R [84] and potentially by activating receptor for advanced glycation end products (RAGE), which has not been confirmed in the brain [85].

- In pathologic conditions, some enzymes such as ACE [86], neprilysin, endothelin-converting enzyme (ECE) and insulin-degrading enzyme (IDE) have a A β degrading property [87]. However, this ability is thought to be influenced by the polymorphisms in ACE gene [88].

The link between brain cholesterol system and RAS: the role of 27-OHC

In vitro and in vivo studies have suggested an interaction between cholesterol metabolism and central RAS [4] (Fig. 2). To explain the epidemiological evidence linking midlife hypercholesterolaemia in the blood with AD, we hypothesize that the brain-penetrating cholesterol metabolite 27-OHC has the ability to cause detrimental effects that would manifest later in life through inflammation and synaptic dysfunction [25, 52, 89]. Moreover, 27-OHC upregulates brain RAS on various levels, including the substrate (angiotensinogen), enzymes (ACE, aminopeptidase A, aminopeptidase N) and receptors (AT1R, AT4R/IRAP) [9, 12] (Fig. 2).

The negative effect of 27-OHC on cognition could occur through several mechanisms:

1 Negative effects of brain RAS overactivation which were previously discussed, such as BBB dysfunction, hypoxia, reducing Ach release and activation of IRAP. The latter effect could be mediated in a LXR-dependent mechanism [9].

2 Promotion of oxidative stress by acting on LRX in astroglia [90, 91].

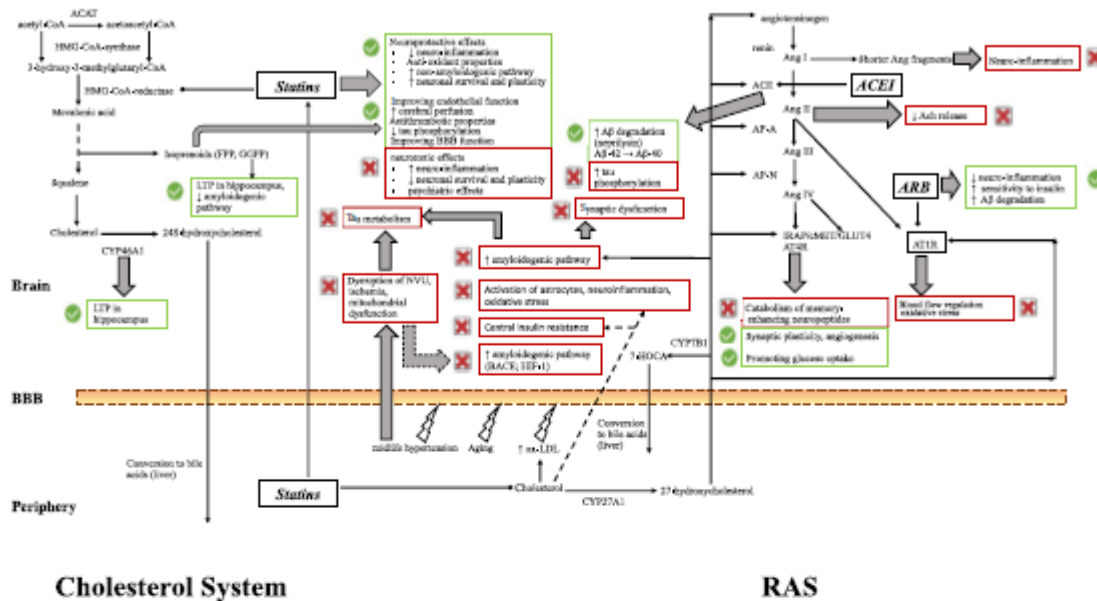


Fig. 2 The connection between brain cholesterol system and RAS. The figure shows the most important enzymes involved in cholesterol system and RAS and medications interfering with those pathways (statins, ACEIs and ARBs). Cognition-related effects are shown in squares with presumable positive (green tick) or negative (red cross) effects on cognition. Dotted lines represent the effects which have been hypothesized in literature with less clearly described mechanisms. Some risk factors with a presumable connection to those systems are also included in the figure which have been shown to have a role in disturbed BBB function (midlife hypertension, ageing). Blocking the cholesterol synthesis with statins results in lower isoprenoid levels which are supposed to be responsible for the most of effects of statins on cognition. A detailed explanation of cognitive effects of RAS intermediates is given elsewhere. A cholesterol metabolite 27-OHC is a likely candidate to link the systems, and it upregulates the RAS exerting the negative effects on cognition. Aβ, amyloid-beta; ACAT, acyl-CoA cholesterol acyl-transferase; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; Ach, acetylcholine; Ang I, angiotensin I; Ang II, angiotensin II; Ang III, angiotensin III; Ang IV, angiotensin IV; AP-A, aminopeptidase A; AP-N, aminopeptidase N; ARBs, angiotensin II receptor blockers; AT1R, angiotensin II receptor type 1; AT4R, angiotensin II receptor type 4; BACE, β-secretase; BBB, blood-brain barrier; c-Met, tyrosine-protein kinase Met; FPP, farnesyl pyrophosphate; GGPP, geranylgeranyl pyrophosphate; GLUT4, glucose transporter type 4; HIF-1, hypoxia-inducible factor 1; HMG-CoA reductase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase; IRAP, insulin-regulated aminopeptidase; LTP, long-term potentiation; NVU, neurovascular unit; oxLDL, oxidized LDL.

3 Suppression of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc) via NMDA receptor and consequent memory consolidation impairment [92].

- Promotion of neuroinflammation. The pro-inflammatory cytokine S100A8 has been reported to induce Ang II-induced cardiac inflammation and injury [93], whilst in the brain it precedes Aβ plaques formation in APP mice [94]. Preliminary evidence suggests that 27-OHC may increase S100A8 levels in the brain and activate its receptor RAGE [9], which in turn can induce amyloidosis [95]. Therefore, a link between 27-OHC, the renin-angiotensin system

and inflammation exists and demands further investigation.

4 Reducing plasma cholesterol levels reduces the influx of 27-OHC into the brain. However, it is unlikely to reverse neuronal damage and loss of neuronal CYP46A1 enzymes [29].

Medications with potential effects on the brain cholesterol system and RAS: statins

Statins are a heterogeneous group of medications widely used in the primary and secondary prevention of atherosclerotic disease. They act through a

competitive, reversible inhibition of enzyme HMG-CoA reductase which represents a rate-limiting step in a branched multistep endogenous production of cholesterol (Fig. 2) [96, 97]. This leads to reduced levels of LDL due to synthesis inhibition and upregulation of LDL receptors, reduced triglycerides and increased HDL levels [98]. Additionally, the reduction in the synthesis of mevalonate, an intermediate metabolite in the cholesterol pathway, affects the production of several other molecules, particularly isoprenoids, notably farnesyl pyrophosphate (FPP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) [96]. This affects the production of other molecules such as heme A, coenzyme Q, ubiquinone and dolichol. Reduction of isoprenoid synthesis leads to prevention of the isoprenylation of various GTPases (e.g. Ras, Rab and Rho) which have an important function in many intracellular signalling pathways [99]. Interference with those intermediate metabolites may explain the pleiotropic effects that statins demonstrate in addition to their lipid-lowering mechanisms [98].

Brain penetration

The ability of statins to penetrate into the brain was historically linked to their individual lipophilicity [100]. The lipophilicity of a certain statin is expressed as a logarithm of octanol/water partition coefficient ($\log P$) and can be relatively represented on a scale. Hydrophilicity could be a result of hydrophilic residues [96]. Biochemical studies [96–98, 101] more or less consistently divided statins into lipophilic (simvastatin, atorvastatin, fluvastatin) and hydrophilic (rosuvastatin, pravastatin) groups, whereas epidemiological studies were sometimes [102–105] but not always [106, 107] consistent with this classification. Lipophilic statins more readily bind to plasma proteins and represent a substrate for several cytochrome P450-mediated reactions, whereas hydrophilic statins undergo minimal systemic degradation [98]. Other differences in pharmacodynamics, such as oral absorption, bioavailability, protein binding, and effect on different transporters which display several genetic polymorphisms, could explain the different effects observed for different statins regardless of lipophilicity [98].

However, there are other features relevant to brain penetration, such as the molecular weight, area and orientation of a molecule and presence of a specific transporter [46, 100, 108]. One

in vitro study observed more than 25% BBB penetration of simvastatin and fluvastatin, whereas the also-lipophilic atorvastatin along with the hydrophilic rosuvastatin and pravastatin presented less than 5% penetration [100, 109]. The lack of penetration of atorvastatin was possibly due to its large molecular size and its structure. Moreover, different transporters [108] as well as BBB integrity [100, 110] could play a role in the entrance of statins to the brain. Conflicting findings have been reported amongst different authors regarding the integrity of the BBB in dementia. A recent study showed evidence of BBB dysfunction in humans reflected by the altered serum/CSF albumin ratio which was specific for the dementia type and the most evident in vascular dementia [111]. These various additional factors could explain the results from studies on animal models which observed presence of hydrophilic statins in brain tissue [112–114].

Many studies approached the question of entry to the brain by analysing lipophilic and hydrophilic statins separately. Some epidemiological studies [106, 115–118] and meta-analyses [107] found no difference in effects on cognition when comparing lipophilic and hydrophilic groups, but others reported a beneficial effect of the lipophilic group [102, 103, 119, 120]. Yet others suggested a beneficial role of lipophilic statins in noncarriers of ApoEε4 [105] or a harmful effect of lipophilic statins [121, 122]. Another study showed that use of lipophilic statins was associated with more favourable white matter structural integrity in older adults with lower cognitive performance but no dementia diagnosis [123]. Animal models reported beneficial effects of lipophilic (but possibly low BBB-penetrating) atorvastatin which protected against Aβ-40 changes in a mouse model, reversed hippocampal cell damage [124] and improved spatial cognition [125]. Statin therapy may also have an effect on dementia biomarkers in the CSF [126, 127]. Recently, a 12-month randomized placebo-controlled clinical trial of simvastatin in cognitively intact adults ($n = 46$) showed a greater reduction of p-tau in treatment group in patients with high LDL before treatment [128].

Mechanism of action on cognition

The central effects of statins are complex, and they may simultaneously exhibit both protective and

harmful influence on cholesterol-dependent as well as cholesterol-independent metabolic processes in a neurovascular unit [110, 129].

Cholesterol-dependent effects

Lowering cholesterol levels *in vitro* has been shown to disrupt the amyloidogenic processing of A β by reduction of membrane rafts clustering (also known as lipid rafts), preventing the association of the active form of γ -secretase complex with membrane rafts [130], promoting α -secretase cleavage by reducing the thickness and fluidity of membrane rafts [131], and regulating the activity of ACAT [132]. Moreover, cholesterol enrichment could promote apoptosis [133].

Non-cholesterol-related effects ('pleiotropic')

1 Isoprenoid-related effects: anti-inflammatory [125], antithrombotic, and antioxidant effects [101], neuroprotective effects (via modulation of α -7 nicotinic acetylcholine receptors and stimulation of brain-derived neurotrophic factor) [134], promoting and inhibiting apoptosis at different points in a cell cycle (via isoprenylation of Ras family GTPases) [101], affecting neurotransmission, vesicle trafficking, A β processing [99] and endothelial protection (via induction of nitric oxide synthase system in endothelial cells [135, 136]).

- The isoprenoid effect has been attributed to intracellular levels of GGPP and FPP which exhibit opposing effects on cognition [98].

- The effect of statins on the isoprenoid levels seems to be dose-dependent. Low doses of statins preferentially affected the isoprenoid synthesis in cell models [137], without change in intracellular cholesterol levels, which resulted in decreased A β production [138].

- The beneficial role of statins on cognition related to the isoprenoid levels has been suggested to be a result of preferentially lowering FPP levels [125, 139]. More specifically, a protective mechanism of statins against glutamate excitotoxicity has been shown to occur by diminishing FPP levels. This resulted in disassociation of glutamate NMDA receptors and lipid rafts [140] or increased phosphorylation of the NR2B subunit of the receptor [139].

- GGPP is required for learning and has a role in memory as it is essential for long-term

potentiation in the hippocampus and promotes neurite outgrowth [27, 28]. Additionally, GGPP has a beneficial role in amyloid processing by regulating the active γ -secretase complex and membrane raft association [130]. A reduction of GGPP results in neurite loss [141], and this could be one of the reasons for adverse effects of statins [27, 28, 142].

2 Other, presumably isoprenoid-unrelated mechanisms: protective role on BBB integrity in the presence of A β [143], stimulation of neurotrophins [144], and mitochondrial dysfunction [145].

The overall beneficial or harmful effect of statins on cognition is therefore difficult to predict due to the factors previously discussed:

1 The question of brain penetration.

2 Simultaneous protective as well as harmful influence of statins on many processes in the neurovascular unit and interference with multiple aspects of neurodegeneration.

3 The contributions of sink effect [47] and peripheral reduction of cholesterol (less oxysterol-mediated RAS activation) to the central effects of statins in the brain.

4 Individual genetic polymorphisms affecting the peripheral metabolism (e.g. OATP1B1 transporter) and transport of statins to the brain (ABCG2 transporter on the BBB) [108].

Clinical studies on statins

Reports of adverse effects on cognition

The reports on cognitive adverse effects from some observational studies, randomized controlled trials and case reports had led to a warning on the labelling of statins by US Food and Drug Administration (FDA) in 2012. The effects of statins on cognition described in those studies usually included mild memory loss and confusion which occurred with all types of statins, dosages and various age groups [1, 122]. Time of onset of those problems was typically within a year from the initiation of treatment, and the effects were usually reversible after the discontinuation of the medication. More recently, a large study on Australian Medicare Australia and Pharmaceutical Benefits

Scheme (PBS) websites and Therapeutic Goods Administration (TGA) adverse events data examined over 270 million statin prescriptions and found no significant difference in cognitive adverse effects between statins and other cholesterol-lowering medications [146]. Additionally, a systematic review found a low report rate on cognition-related adverse effects of statins on cognition which was similar to the rates of losartan and clopidogrel [147].

Observational studies and randomized clinical trials

The first epidemiologic observational studies in the 2000s suggested up to 70% reduction in the prevalence of AD with statins [148, 149]. Numerous epidemiological studies, randomized controlled trials and studies on animal models were conducted in the next decades and overall provided inconclusive results. Some observational studies reported an overall beneficial effect of statin treatment on cognition during the follow-up period [150–152], and decrease in incident dementia/AD [104, 106, 119, 153–158]. In contrast, other studies did not observe a difference in cognition in the follow-up period [117] or dementia/AD [118, 159–162]. Only one study reported an adverse effect on cognition [163]. The interaction between ApoE4 and statin treatment appears to be mixed [117, 150, 160], but a recent study suggested a beneficial role of simvastatin in slowing the cognitive decline and improving cognitive function in a 10-year follow-up of AD patients homozygous for ApoE ϵ 4 [102]. The outcomes and inclusion criteria of enrolled patients differed amongst studies making them hard to compare [115, 117, 151, 153, 154, 157, 160, 164]. A comparison of the effects shown in different study designs identified that the protective effect of statins was reported usually in cross-sectional but not in longitudinal studies [106, 107]. The protective role suggested in observational studies was generally not confirmed in clinical trials [165–169]. Additionally, a potential effect on disease progression was discussed in a total population-based study [103] where initiation of statins in newly diagnosed dementia was associated with slower progression of AD. Previous studies have failed to demonstrate effects on cognition for nonstatin lipid-lowering agents (e.g. niacin, cholestyramine or fibrates) [106, 160].

Reviews and meta-analyses

Several systematic reviews and meta-analyses on the association between statins and cognition

were published in the last 5 years [107, 109, 115, 120, 147, 170–172] (Table S1). Overall, the authors found no effects of statins on cognition [147, 170–172] or suggested a possible beneficial role of statins [107]. None of those studies reported any evidence for adverse effects on cognition with statin use [115, 147, 170]. When addressing the time-dependent effects of statin treatment, these analyses suggested a possible beneficial effect of midlife use of statins in dementia prevention [171], but no beneficial role of statins in late-life initiation [1, 171] and a possible overall benefit of long-term treatment [115]. A recent review questioned the role of cholesterol in AD pathogenesis [173]. The authors argued that there is inconsistency in epidemiological studies on statin efficacy in cognition, and between animal and human studies. They proposed a new evaluation of cholesterol's role in AD given problems with prior study designs and assessment of cholesterol levels and given our increasing understanding of factors involved in the pathogenesis of AD [173].

Dose-related effects

The dosage of statins seems to be important for their overall effect on neurons. Signs of dose-dependent neuroprotection and neurotoxicity of simvastatin in a 'U-type' manner were observed in a study on an AD mouse model [139]. The production and release of A β observed with statin treatment was reduced in a dose-dependent manner in two studies, but with contradictory findings. In the first study, high doses of atorvastatin were associated with dose-dependent prevention of cell damage in the hippocampus of mice [125]. In contrast, low-dose statin improved A β production more than high dose in another cellular study [131], and this effect was proven to be mediated by isoprenoid reduction.

The answer to the question whether a high or low dose of statins would benefit patients is not clarified in epidemiological studies. A large longitudinal study with a 12-year follow-up reported decreased incidence of dementia in patients on high dosages and more potent statins (rosuvastatin and atorvastatin) [164], whereas other studies did not observe a dose-response relationship [106, 159]. A recent large longitudinal study observed a lower incidence of AD depending on different statins, exposure time, sex and ethnic groups in a 7-year follow-up [104].

Renin-angiotensin system inhibitors

Antihypertensive treatment has been associated with delay in the progression of cognitive decline [174] and with reduced risk of dementia incidence [175, 176]. This association is not evident in all studies [177–179], whilst others have only found risk reduction related to vascular dementia incidence but not AD [180].

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers may lower dementia risk and slow the progression of cognitive decline independent of their blood pressure-lowering effects [181–183]. ARBs have been associated with reduced amyloid retention in patients in neuroimaging studies [184] and with less AD pathology in autopsy series [185]. Ramipril was found not to change A β levels in CSF [186], whereas ARBs have shown significant reduction of tau and p-tau amongst patients with mild cognitive impairment (MCI) [187] and reduced age-related decrease of CSF A β -42 in healthy patients after 24 months of treatment compared to other antihypertensive drugs [184]. A summary of cognition-related effects with the use of RAS-interfering medication connected to previously discussed effects of brain RAS intermediates is presented in Table 1.

Brain penetration

As previously discussed with statins, the blood-brain barrier permeability of medications depends on molecular size, lipophilicity and plasma concentration of the drug.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors

The molecular weight of all ACE inhibitors (200–500 g mol⁻¹) [188] categorizes them as small molecules, so BBB permeability depends on lipophilicity and concentration of the drug in plasma. However, lisinopril, which is hydrophilic, has been shown to inhibit central ACE [188], suggesting that this aspect is insufficient to determine which ACEIs have the ability to cross the BBB.

Most of the studies on BBB permeability of ACEIs have used animal models. Two different methods were applied: either analysing tissue specific ACE activity in postmortem brain after ACEI administration or using radiolabelled ACE inhibitors and measuring location with imaging methods [189].

Epidemiological studies in humans have divided ACE inhibitors according to their ability to cross the BBB based mainly on these animal studies [189, 190]. This classification may not be optimal as ramipril has not been found to inhibit brain ACE in spontaneous hypertensive rats in one study [191], but decreased ACE activation in CSF of healthy humans after 4 months of treatment [186]. There may be substantial differences between humans and animal models in BBB penetration, and BBB disruption of hypertensive/AD subjects versus healthy subjects must be taken into account. The duration of the studies in animal models has to be long enough to represent human long-term treatment [192]. Dosages are an important factor; for example, lisinopril reduces brain ACE activity by 85% when given at high doses (50 mg kg⁻¹ day⁻¹) and only 30% when given at low doses (2 mg kg⁻¹ day⁻¹) in spontaneous hypertensive rats [188].

Studies in humans are needed to establish BBB permeability of these medications. However, until better data are available, it seems reasonable to attempt to classify the BBB permeability in humans according to available results in animals:

1 Central-acting ACEIs: captopril [193],trandolapril [188], lisinopril [188, 194], ramipril [186], perindopril at high doses [195] and fosinopril [196].

2 Non-central-acting ACEIs: enalapril [192], zofenopril [196], benazepril [197] and quinapril [198].

Angiotensin receptor blockers

All ARBs have low molecular weights between 400 and 560 g mol⁻¹. Their lipophilicity is distributed in a wide range with telmisartan being the most lipophilic and olmesartan the least [199].

1 Telmisartan has the strongest evidence supporting BBB penetration. Studies in rats, rhesus macaques and healthy humans have proven its ability to reach the brain with radiolabelled telmisartan and PET imaging. It crosses in low concentrations but enough to exert AT1R blockade [200, 201].

2 Candesartan downregulates the RAS in rats and decreases Ang II binding to AT1R in the brain [202]. Sartans may somehow downregulate the

Table 1 Summary of potential beneficial or harmful cognition-related effects of inhibiting brain RAS with ACEIs and ARBs.

Potential beneficial effects	ACEIs	ARBs
Enhancing Ach release (by ↓Ang II and/or ↑Ang IV)	+	+
Decreasing the catabolism of cognition-enhancing peptides by inhibiting ACE and ↓Ang II	+	+
Decreasing environmental stress-related neurodegeneration	+	+
Reducing AT1R over-activation: improving long-term potentiation; reducing neuroinflammation; improving cerebrovascular flow; reducing oxidative stress; improving BBB dysfunction	+	+
AT2R activation as a consequence of AT1R inhibition	–	+
Ang IV signalling: IRAP. Ang IV inhibits IRAP, thus counteracting its effect on the catabolism of cognition-enhancing peptides; GLUT 4: promoting glucose uptake, increasing intracellular calcium; c-Met: angiogenesis, NMDA currents, synaptic plasticity	–	+
PPAR expression	–	some
Increasing Aβ-40 and Aβ-42 catabolism	–	+(valsartan)
Inhibition of Aβ oligomerization	–	+(valsartan)
Decreasing tau hyperphosphorylation, induced by ACE through AT1R	+	–
Decreasing Aβ production by decreasing the Ang II-mediated γ-secretase activation	+	–
Potential harmful effects	ACEIs	ARBs
Decreasing Aβ-40 and Aβ-42 catabolism	± (by inhibiting ACE and degrading neprilysin)	–
Decreasing Aβ clearance, promoted by activation of AT1R and BBB disruption	+	+
Bradykinin potentiation, synaptic dysfunction	+	+

brain RAS without crossing the BBB or crossing it at undetectable levels [203].

3 Losartan has also been associated with decreased Ang II binding to AT1R in rats' brains [204]. Inconsistent information regarding the ability to penetrate the brain has been published [205]. Dosage may affect BBB penetration [206].

4 Irbesartan can act in the central RAS [207], but higher doses of irbesartan were required to reach the same effect as losartan [206].

5 Eprosartan had a central effect but only at supratherapeutic doses [208].

6 Olmesartan had central effects, but it is debatable whether this was mediated through AT1R in circumventricular organs that lack a BBB [209].

7 No information about central penetration of valsartan and azilsartan has been published.

In conclusion, there is some evidence that ARBs can penetrate the brain, especially telmisartan. However, it has been hypothesized that they may not need to cross the BBB to exert their beneficial effects on cognition. Neuroprotection may be mediated by blocking the overstimulation of AT1R present in the cerebral vessels [210], ameliorating BBB dysfunction [211] and modulating

brain Ang II production through the parts of the brain which lack the BBB, such as circumventricular organs [203]. Evidence to support these mechanisms and which sartans are more likely to cross the BBB is still not clear, and further studies are needed.

Clinical studies on RAS-affecting medications

Several clinical trials and observational studies have examined the role of the RAS blockade in cognitive performance (Tables S2 and S3). These studies have been conducted both in patients with normal cognition and in patients diagnosed with dementia.

Angiotensin receptor blockers and central ACEIs have been associated with cognitive improvement or slower rates of cognitive decline compared to no treatment or other antihypertensive drugs in patients without dementia [180, 189, 212–214] and in those with prior diagnoses of cognitive decline or dementia [181, 190, 215–218]. This association was not supported in some clinical trials [178, 219–221]. Some of the studies have compared ACEIs and ARBs, reporting no differences [222] or better results with ARBs [214, 223]. Studies with longer follow-ups were more likely to report positive effects [177, 180, 189, 216, 224].

Although one recent meta-analysis has not supported the protective role of ARBs in cognition [225], many observational studies have reported better results in cognitive scales and improved blood flow parameters with ARBs compared with other antihypertensive drugs [220, 223].

Many observational studies have studied the risk of incident dementia in patients treated with ACEIs or ARBs. Clinical trials designed to find an association between these drugs and other parameters have only included the risk of incident dementia as a secondary outcome.

When studying ACEIs and ARBs, some studies have reported a reduction in the risk of incident vascular dementia in treated patients [180, 182, 226, 227] and even a dose–effect relationship [182]. Studies that have included AD diagnosis as an outcome have reported inconsistent results [181, 182, 190, 226–231]. The fact that ACEIs categorized as noncentral were associated with greater risk for all-cause dementia in one study compared

with other antihypertensive drugs requires special attention [189].

When comparing ACEIs and ARBs, a lower incidence of all-cause dementia with ARBs treatment has been reported [181, 227, 232, 233].

In the two recent meta-analyses available, ACEIs and ARBs were protective against the development of AD [218], and central ACEIs and ARBs showed a risk reduction of all-cause dementia [233].

To sum up, clinical trials and observational studies up to date have not demonstrated consistent evidence supporting a favourable cognitive effect of ACEIs and ARBs in patients with or without dementia diagnosis. However, the positive trend of some studies (despite nonstatistically significant results) combined with positive results in others suggests that this line of investigation is still worth exploring.

Although most epidemiological studies have supported a risk reduction of all-cause dementia and VaD with ACEIs and ARBs compared to treatment or with other antihypertensive drugs, more evidence is needed to support this association in AD.

Difficulties faced when examining the association between statins, ACEIs or ARBs and cognition in epidemiological studies and clinical trials

Statins and antihypertensive medications acting on the RAS are so widespread for cardiovascular prevention that epidemiological studies exploring their use in dementia have the advantage of large cohorts and long follow-up [189]. The standard biases present in epidemiological studies apply, perhaps enhanced by the nature of the diseases that statins and RAS medications are primarily intended to treat.

The association between hypercholesterolaemia and hypertension in midlife with later dementia is well known [18, 174]. Cohorts treated for hypercholesterolaemia and hypertension would naturally present higher risks for dementia, making non-treated groups unsuitable for comparison. There are a wide variety of medication strategies to reduce cholesterol and blood pressure: the resulting by-effects on cognition could be due to lowering cholesterol and blood pressure or to intrinsic effects for each medication class or individual medication. For this reason, studies examining

several treatment strategies are often contradictory and confusing [179]. Choosing an adequate comparison group is critical: nontreated patients are more likely to not present the risk factors (high blood pressure and cholesterol) that often motivate treatment with statins or RAS inhibitors, which would confound results. One option is to choose patients treated for hypertension or hypercholesterolaemia with medications of a different class [189]. This is easier for hypertension where a wide variety of treatment strategies exist. For patients with hypercholesterolaemia, comparison groups with resins are a possibility, but their limited use leads to issues of representability and power. A better solution is to compare statins and RAS inhibitors that cross the BBB with those which only have a peripheral effect [189, 229]. This reduces indication bias, since clinicians are not likely to consider cognition when choosing these medications [229]. In practice, this strategy is somewhat limited by the contradictions in literature as to which medications actually cross the BBB [189, 229, 234], and individual patient variability to BBB permeability. Indeed, as previously mentioned, BBB permeability increases in old age and in some dementias [100, 110, 111], particularly those presenting a vascular component and in patients with cardiovascular risk factors who would be more likely to receive statins and RAS inhibitors [111]. At least theoretically, this could lead to central effects in old age and after development of dementia for medications that only acted peripherally earlier in life.

To further complicate matters, both hypertension and hypercholesterolaemia are subject to reverse epidemiology in regard to dementia risk: this is a common phenomenon in epidemiological studies where factors traditionally increasing risk of a disease act as protective for the same disease in certain populations [235]. In dementia, this is often observed when the same factors that increase dementia risk when present in midlife become associated with reduced risk for dementia onset or progression when examined within a few years prior to dementia onset [236, 237]. Thus, hypercholesterolaemia, high body mass index (BMI) and hypertension are risk factors for dementia in midlife but act as protective factors for dementia onset and rate of cognitive decline when examined within a few years prior to dementia onset [18, 238, 239]. The nature of the reverse epidemiology phenomenon is not completely established, but it appears that issues of competing risks are at play

[235]. In diseases with long prodromal stages such as dementia, it is reasonable that the factors initiating the disease process may not be the same as factors relative to disease progression or even prognosis after onset [236, 237]. Once the disease is established (whether or not it is yet symptomatic), other factors, such as inflammation, heart failure or malnutrition, could present a greater threat to survival and cognition and would compete with high cholesterol or hypertension [236]. Thus, hypercholesterolaemia and hypertension in these already-ill patients would be markers of milder disease stage or better prognosis [236] (Fig. 3).

Whatever the reasons behind reverse epidemiology, it is evident that cohort studies need to clearly define their population of interest. Studies focusing on lifelong risk for dementia should limit inclusion criteria to subjects in midlife (and further stratify by early or late-middle age), since neuropathological changes related to dementia appear up to two decades before clinical symptoms [240]. Conversely, studies focusing on potential disease modifying treatments should include patients very close to dementia onset or incident

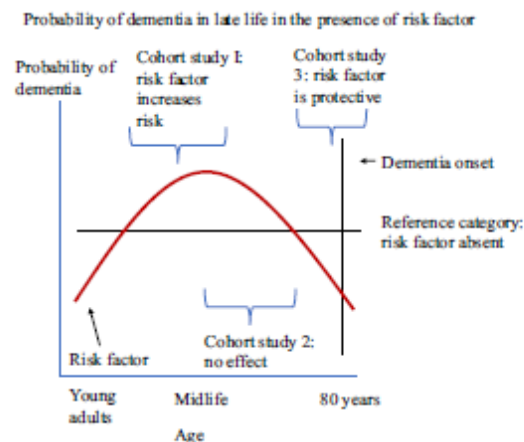


Fig. 3 Probability of dementia in the presence of a risk factor. If the influence of a risk factor in the development of dementia changes over time, studies with population in preprodromal stages will show a positive association between risk factor and development of dementia. However, studies with patients in symptomatic stages can find a negative association between risk factor and development of dementia. In conclusion, studies mixing populations with different ages can report conflicting results.

Table 2 Previous biases in studies examining the effects of statins on dementia prevention and treatment

Previous biases in studies on statins for dementia prevention and treatment	Reference that discusses this bias
Analysis on one statin extrapolated to the whole class	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Analysing together statins with low and high blood–brain barrier (BBB) penetrance	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Analysing cognitive effects of a statin with low BBB penetrance and concluding no effect	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Not establishing BBB penetrance of statins	Shepardson <i>et al.</i> [234], Kandiah <i>et al.</i> [47]
Distinction between pre-existing and incident AD	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Time-point of statin exposure (early vs late adult life)	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Not assessing statin dose	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Not considering duration of treatment	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Short observation period	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Mixing AD and other dementias	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Compliance	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Controlling for cardiovascular risk factors	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Indication bias: healthier patients more likely to receive prevention treatments	Kandiah <i>et al.</i> [47]
Differences in prescription patterns for different statins	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Statistical power	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Not considering ApoE	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Not assessing LDL and HDL separately	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Survival bias	Solomon <i>et al.</i> [39]
Cognition as a secondary outcome	Shepherd <i>et al.</i> [166]
Confounding by indication	Shepardson <i>et al.</i> [234]
Reverse causation: dementia patients less likely to receive statins	Power <i>et al.</i> [171]
Misclassification bias	Power <i>et al.</i> [171]
Differential attrition due to death masking cognitive protective effects (delayed death provides an opportunity for dementia to appear)	Power <i>et al.</i> [171]
Definition of statin use: time-updated current use vs time-updated ever use with or without 1 or 2 years lag leads to different results	Power <i>et al.</i> [171]
Time-dependent confounding: confounding variable (e.g. cholesterol) acts also as a mediator of the effect	Power <i>et al.</i> [171]

cases. If the association between risk factors and dementia risk does change over time, mixing patients in preprodromal, prodromal and symptomatic disease stages is likely to lead to confusion [107]. Medications used for cardiovascular prevention are not isolated exposures, with individuals taking different drugs, classes and dosages over their lifetimes. The definition of medication exposure (time-updated current exposure versus definitions including a time lag between exposure and outcome) leads to different study results and must be carefully considered [171].

A summary of possible biases of epidemiological studies when examining the association of statins on dementia risk is shown in Table 2.

Conclusions and future directions

Medications acting on the cholesterol system or RAS are amongst the most widely prescribed in the world. Their complex central effect on cognition is an overall result of interfering with multiple aspects of neurodegeneration, such as inflammation, oxidative stress, A β cascade, BBB function and cerebral blood flow, neuronal survival and

plasticity, mitochondrial dysfunction, neurotransmission and synaptic function.

A growing body of evidence suggests that similar pathophysiological processes are common to different types of dementia at different time-points in the development of the diseases. With such approach, the distinction between those diseases becomes less clear but also underlines shared risk factors and justifies the use of medication with an effect on those processes in cognition. The question remaining is choice and timing of medication to achieve potential cognitive effects. More basic research and epidemiological studies are needed to answer those questions.

The present epidemiological evidence on the effect of lipid-lowering and RAS-affecting medications on cognition is controversial. However, recent research does not support negative effects of statins on cognition. We hope that this review can contribute to a deeper understanding of these metabolic relationships which could enhance the quality of future clinical and epidemiological studies. Future studies must clearly define inclusion criteria, address brain penetration and define cumulative effects of medications and cognitive outcomes. Examining genetic polymorphisms, long follow-ups and effects of mid-life intervention will be particularly valuable.

Acknowledgements

This project was conducted with support from the FORTE: Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare (Grant No. 2017-01646), the Swedish Order of Saint John/Johannerorden i Sverige, the Swedish Society for Medical Research, the Swedish Stroke Association, Stiftelse för Sigurd och Elsa Goljes Minne, Stiftelsen Dementia, the Foundation for Aging Diseases at Karolinska Institutet, and Margaretha af Ugglas Foundation. Dr. Villa is supported by a research training fellowship from the European Academy of Neurology. Dr Garcia-Ptacek is supported by a postdoctoral fellowship from the Swedish Society of Medical Research.

Conflict of Interests

None.

References

- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD003160.
- Ankarcrona M, Winblad B, Monteiro C *et al.* Current and future treatment of amyloid diseases. *J Intern Med* 2016; **280**: 177–202.
- Zhuang S, Wang X, Wang HF *et al.* Angiotensin converting enzyme serum activities: relationship with Alzheimer's disease. *Brain Res* 2016; **1650**: 196–202.
- Mateos L, Ismail MA, Gil-Bea FJ *et al.* Upregulation of brain renin angiotensin system by 27-hydroxycholesterol in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; **24**: 669–79.
- Refolo LM, Malester B, LaFrancois J *et al.* Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; **7**: 321–31.
- Heverin M, Meaney S, Lütjohann D, Diczfalussy U, Wahren J, Björkhem I. Crossing the barrier: net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain. *J Lipid Res* 2005; **46**: 1047–52.
- Rurz H, Rietdorf J, Tomic I *et al.* Inhibition of intracellular cholesterol transport alters presenilin localization and amyloid precursor protein processing in neuronal cells. *J Neurosci* 2002; **22**: 1679–89.
- Czuba E, Steliga A, Lietzau G, Kowianski P. Cholesterol as a modifying agent of the neurovascular unit structure and function under physiological and pathological conditions. *Metab Brain Dis* 2017; **32**: 935–48.
- Ismail MA, Mateos L, Maidi S *et al.* 27-Hydroxycholesterol impairs neuronal glucose uptake through an IRAP/GLUT4 system dysregulation. *J Exp Med* 2017; **214**: 699–717.
- Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR *et al.* High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiol Dis* 2014; **67**: 79–87.
- Saavedra JM. Angiotensin II. AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)* 2012; **123**: 567–90.
- Mateos L, Ismail MA, Gil-Bea FJ *et al.* Side chain-oxidized oxysterols regulate the brain renin-angiotensin system through a liver X receptor-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2011; **286**: 25574–85.
- Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 6460–4.
- Grimm MO, Grimm HS, Tomic I, Beyreuther K, Hartmann T, Bergmann C. Independent inhibition of Alzheimer disease beta- and gamma-secretase cleavage by lowered cholesterol levels. *J Biol Chem* 2008; **283**: 11302–11.
- Xiong H, Callaghan D, Jones A *et al.* Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and Abeta production. *Neurobiol Dis* 2008; **29**: 422–37.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; **278**: 1349–56.
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 455–532.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk

- factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 149–55.
- 19 Björkhem I. Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med* 2006; **260**: 493–508.
 - 20 Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 806–15.
 - 21 Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004; **45**: 1375–97.
 - 22 Vance JE, Hayashi H, Karten B. Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells. *Semin Cell Dev Biol* 2005; **16**: 193–212.
 - 23 Björkhem I, Lütjohann D, Diczfalussy U, Stähle L, Ahlborg G, Wahren J. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. *J Lipid Res* 1998; **39**: 1594–600.
 - 24 Thelen KM, Laaksonen R, Paiva H, Lehtimäki T, Lütjohann D. High-dose statin treatment does not alter plasma marker for brain cholesterol metabolism in patients with moderately elevated plasma cholesterol levels. *J Clin Pharmacol* 2006; **46**: 812–6.
 - 25 Ali Z, Heverin M, Olin M *et al.* On the regulatory role of side-chain hydroxylated oxysterols in the brain. Lessons from CYP27A1 transgenic and *cyp27a1*^{-/-} mice. *J Lipid Res* 2013; **54**: 1033–43.
 - 26 Maioli S, Bavner A, Ali Z *et al.* Is it possible to improve memory function by upregulation of the cholesterol 24S-hydroxylase (CYP46A1) in the brain? *PLoS ONE* 2013; **8**: e68534.
 - 27 Kotti TJ, Ramirez DM, Pfeiffer BE, Huber KM, Russell DW. Brain cholesterol turnover required for geranylgeraniol production and learning in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 3869–74.
 - 28 Kotti T, Head DD, McKenna CE, Russell DW. Biphasic requirement for geranylgeraniol in hippocampal long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 11394–9.
 - 29 Ohyama Y, Meaney S, Heverin M *et al.* Studies on the transcriptional regulation of cholesterol 24-hydroxylase (CYP46A1): marked insensitivity toward different regulatory axes. *J Biol Chem* 2006; **281**: 3810–20.
 - 30 Hudry E, Van Dam D, Kulik W *et al.* Adeno-associated virus gene therapy with cholesterol 24-hydroxylase reduces the amyloid pathology before or after the onset of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Ther* 2010; **18**: 44–53.
 - 31 Ayciriex S, Djelti F, Alves S *et al.* Neuronal cholesterol accumulation induced by *Cyp46a1* down-regulation in mouse hippocampus disrupts brain lipid homeostasis. *Front Mol Neurosci* 2017; **10**: 211.
 - 32 Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; **9**: 106–18.
 - 33 Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009; **63**: 287–303.
 - 34 Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; **1**: 507–37.
 - 35 Chung WS, Verghese PB, Chakraborty C *et al.* Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; **113**: 10186–91.
 - 36 Puglielli L, Konopka G, Paek-Chung E *et al.* Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol* 2001; **3**: 905–12.
 - 37 Huttunen HJ, Peach C, Bhattacharyya R *et al.* Inhibition of acyl-coenzyme A: cholesterol acyl transferase modulates amyloid precursor protein trafficking in the early secretory pathway. *FASEB J* 2009; **23**: 3819–28.
 - 38 Bryleva EY, Rogers MA, Chang CC *et al.* ACAT1 gene ablation increases 24(S)-hydroxycholesterol content in the brain and ameliorates amyloid pathology in mice with AD. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 3081–6.
 - 39 Solomon A, Kareholt I, Ngandu T *et al.* Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; **68**: 751–6.
 - 40 Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *NeuroReport* 1999; **10**: 1699–705.
 - 41 Yanagisawa K, Matsuzaki K. Cholesterol-dependent aggregation of amyloid beta-protein. *Ann NY Acad Sci* 2002; **977**: 384–6.
 - 42 George AJ, Holsinger RM, McLean CA *et al.* APP intracellular domain is increased and soluble Aβ is reduced with diet-induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 2004; **16**: 124–32.
 - 43 Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marx W, Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 5815–20.
 - 44 Dias IH, Polidori MC, Griffiths HR. Hypercholesterolemia-induced oxidative stress at the blood-brain barrier. *Biochem Soc Trans* 2014; **42**: 1001–5.
 - 45 Griffiths H, Irundika D, Lip G, Spickett C, Polidori C. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med* 2014; **75(Suppl 1)**: S15–6.
 - 46 Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; **68**: 1239–44.
 - 47 Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; **283**: 230–4.
 - 48 Famer D, Meaney S, Mousavi M, Nordberg A, Björkhem I, Crisby M. Regulation of alpha- and beta-secretase activity by oxysterols: cerebrosterol stimulates processing of APP via the alpha-secretase pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **359**: 46–50.
 - 49 Leoni V, Solomon A, Lovgren-Sandblom A *et al.* Diagnostic power of 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid: candidate marker of brain health. *J Alzheimers Dis* 2013; **36**: 739–47.
 - 50 Prasanthi JR, Huls A, Thomasson S, Thompson A, Schommer E, Ghribi O. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on beta-amyloid precursor protein levels and processing in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol Neurodegener* 2009; **4**: 1.
 - 51 Kolsch H, Lütjohann D, Tulke A, Björkhem I, Rao ML. The neurotoxic effect of 24-hydroxycholesterol on SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Brain Res* 1999; **818**: 171–5.
 - 52 Björkhem I, Cedazo-Minguez A, Leoni V, Meaney S. Oxysterols and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med* 2009; **30**: 171–9.

- 53 McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM et al. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; **35**: 901-18.
- 54 de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010; **100**: 525-34.
- 55 Wright JW, Harding JW. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases. *Pflugers Arch* 2013; **465**: 133-51.
- 56 Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; **9**: 226-37.
- 57 Ongali B, Nicolakakis N, Tong XK et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan prevents and rescues cerebrovascular, neuropathological and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Neurobiol Dis* 2014; **68**: 126-36.
- 58 Wright JW, Harding JW. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2010; **223**: 326-33.
- 59 Hallberg M. Targeting the insulin-regulated aminopeptidase/AT4 receptor for cognitive disorders. *Drug News Perspect* 2009; **22**: 133-9.
- 60 Albiston AL, McDowall SG, Matsacos D et al. Evidence that the angiotensin IV (AT4) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J Biol Chem* 2001; **276**: 48623-6.
- 61 De Bundel D, Smolders I, Yang R, Albiston AL, Michotte Y, Chai SY. Angiotensin IV and LVV-haemorphin 7 enhance spatial working memory in rats: effects on hippocampal glucose levels and blood flow. *Neurobiol Learn Mem* 2009; **92**: 19-26.
- 62 Santos RAS, Sampaio WO, Akamora AC et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018; **98**: 505-53.
- 63 Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; **34**: 181-93.
- 64 Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem* 2005; **280**: 37644-50.
- 65 Miners S, Ashby E, Baig S et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *Am J Transl Res* 2009; **1**: 163-77.
- 66 Kehoe PG, Katzov H, Andreassen N et al. Common variants of ACE contribute to variable age-at-onset of Alzheimer's disease. *Hum Genet* 2004; **114**: 478-83.
- 67 Kehoe PG, Russ C, McLory S et al. Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat Genet* 1999; **21**: 71-2.
- 68 Belbin O, Brown K, Shi H et al. A multi-center study of ACE and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; **24**: 587-97.
- 69 de Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PHF. Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with Alzheimer's disease dementia. *Curr Alzheimer Res* 2017; **15**: 386-98.
- 70 Barnes JM, Barnes NM, Costall B et al. Angiotensin II inhibits cortical cholinergic function: implications for cognition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; **16**: 234-8.
- 71 Lee J, Chai SY, Mendelsohn FA, Morris MJ, Allen AM. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7. *Neuropharmacology* 2001; **40**: 618-23.
- 72 Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009; **9**: 1413-31.
- 73 AbdAlla S, ElHakim A, Abdelbaset A, Elfaramawy Y, Quitterer U. Inhibition of ACE retards tau hyperphosphorylation and signs of neuronal degeneration in aged rats subjected to chronic mild stress. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 917156.
- 74 Wayner MJ, Armstrong DL, Polan-Curtain JL, Denny JB. Role of angiotensin II and AT1 receptors in hippocampal LTP. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; **45**: 455-64.
- 75 Takeda S, Sato N, Takeuchi D et al. Angiotensin receptor blocker prevented beta-amyloid-induced cognitive impairment associated with recovery of neurovascular coupling. *Hypertension* 2009; **54**: 1345-52.
- 76 Braszko JJ. AT(2) but not AT(1) receptor antagonism abolishes angiotensin II increase of the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. *Behav Brain Res* 2002; **131**: 79-86.
- 77 Akimoto M, Baba A, Ikeda-Matsuo Y et al. Hepatocyte growth factor as an enhancer of nmda currents and synaptic plasticity in the hippocampus. *Neuroscience* 2004; **128**: 155-62.
- 78 Heneka MT, Reyes-Irisarri E, Hull M, Kummer MP. Impact and therapeutic potential of PPARs in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2011; **9**: 643-50.
- 79 Prediger RD, Medeiros R, Pandolfo P et al. Genetic deletion or antagonism of kinin B(1) and B(2) receptors improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2008; **151**: 631-43.
- 80 Bild W, Ciobica A. Angiotensin-(1-7) central administration induces anxiolytic-like effects in elevated plus maze and decreased oxidative stress in the amygdala. *J Affect Disord* 2013; **145**: 165-71.
- 81 Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; **300**: R804-17.
- 82 Zhu D, Shi J, Zhang Y et al. Central angiotensin II stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS ONE* 2011; **6**: e16037.
- 83 Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (Abeta(1-42)) to Abeta(1-40), and its inhibition enhances brain Abeta deposition. *J Neurosci* 2007; **27**: 8628-35.
- 84 Zhang M, Mao Y, Ramirez SH, Tuma RF, Chabrashvili T. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. *Neuroscience* 2010; **171**: 852-8.
- 85 Ruster C, Bondeva T, Franke S, Tanaka N, Yamamoto H, Wolf G. Angiotensin II upregulates RAGE expression on podocytes: role of AT2 receptors. *Am J Nephrol* 2009; **29**: 538-50.
- 86 Hu J, Igarashi A, Kamata M, Nakagawa H. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta); retards A beta aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001; **276**: 47863-8.

- 87 Eckman EA, Adams SK, Troendle FJ et al. Regulation of steady-state beta-amyloid levels in the brain by neprilysin and endothelin-converting enzyme but not angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2006; **281**: 30471–8.
- 88 Hajjar I, Rodgers K. Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? *Curr Opin Cardiol* 2013; **28**: 417–25.
- 89 Zhang DD, Yu HL, Ma WW et al. 27-Hydroxycholesterol contributes to disruptive effects on learning and memory by modulating cholesterol metabolism in the rat brain. *Neuroscience* 2015; **300**: 163–73.
- 90 Infante J, Rodríguez-Rodríguez E, Mateo I et al. Gene-gene interaction between heme oxygenase-1 and liver X receptor-beta and Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging* 2010; **31**: 710–4.
- 91 Vaya J, Song W, Khatib S, Geng G, Schipper HM. Effects of heme oxygenase-1 expression on sterol homeostasis in rat astroglia. *Free Radic Biol Med* 2007; **42**: 864–71.
- 92 Mateos L, Akterin S, Gil-Bea FJ et al. Activity-regulated cytoskeleton-associated protein in rodent brain is down-regulated by high fat diet in vivo and by 27-hydroxycholesterol in vitro. *Brain Pathol* 2009; **19**: 69–80.
- 93 Wu Y, Li Y, Zhang C et al. S100a8/a9 released by CD11b+Gr1+ neutrophils activates cardiac fibroblasts to initiate angiotensin II-induced cardiac inflammation and injury. *Hypertension* 2014; **63**: 1241–50.
- 94 Lodeiro M, Puerta E, Ismail MA et al. Aggregation of the inflammatory S100A8 precedes Aβeta plaque formation in transgenic APP mice: positive feedback for S100A8 and Aβeta productions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; **72**: 319–28.
- 95 Amancio O, Zhang HP, Chen X et al. RAGE potentiates Aβeta-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. *EMBO J* 2004; **23**: 4096–105.
- 96 Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; **19**: 117–25.
- 97 Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; **88**: 3–11.
- 98 McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2014; **15**: 20607–37.
- 99 Cole SL, Grudzien A, Manhart IO, Kelly BL, Oakley H, Vassar R. Statins cause intracellular accumulation of amyloid precursor protein, beta-secretase-cleaved fragments, and amyloid beta-peptide via an isoprenoid-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2005; **280**: 18755–70.
- 100 Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vazquez JA, Burgos JS. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *J Alzheimers Dis* 2011; **23**: 307–18.
- 101 Ahmadi Y, Ghorbanhaghjo A, Argani H. The balance between induction and inhibition of mevalonate pathway regulates cancer suppression by statins: a review of molecular mechanisms. *Chem Biol Interact* 2017; **273**: 273–85.
- 102 Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017; **9**: 10.
- 103 Lin FC, Chuang YS, Hsieh HM et al. Early statin use and the progression of Alzheimer disease: a total population-based case-control study. *Medicine* 2015; **94**: e2143.
- 104 Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton RD, Joyce G. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 225–32.
- 105 de Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PHF. Longitudinal lipid profile variations and clinical change in Alzheimer's disease dementia. *Neurosci Lett* 2017; **646**: 36–42.
- 106 Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 13–7.
- 107 Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**: 345–58.
- 108 Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; **87**: 130–3.
- 109 Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015; **30**: 348–58.
- 110 Mendoza-Oliva A, Zepeda A, Arias C. The complex actions of statins in brain and their relevance for Alzheimer's disease treatment: an analytical review. *Curr Alzheimer Res* 2014; **11**: 817–33.
- 111 Skölbäck T, Delsing L, Synnergren J et al. CSF/serum albumin ratio in dementias: a cross-sectional study on 1861 patients. *Neurobiol Aging* 2017; **59**: 1–9.
- 112 Lutjohann D, Ströck M, Bertsch T et al. High doses of simvastatin, pravastatin, and cholesterol reduce brain cholesterol synthesis in guinea pigs. *Steroids* 2004; **69**: 431–8.
- 113 Johnson-Anuna LN, Eckert GP, Keller JH et al. Chronic administration of statins alters multiple gene expression patterns in mouse cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; **312**: 786–93.
- 114 Thelen KM, Rentsch KM, Gutteck U et al. Brain cholesterol synthesis in mice is affected by high dose of simvastatin but not of pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; **316**: 1146–52.
- 115 Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**: 1213–21.
- 116 Chuang CS, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao CH. Decreased prevalence of dementia associated with statins: a national population-based study. *Eur J Neurol* 2015; **22**: 912–8.
- 117 Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008; **70**: 1795–802.
- 118 Rea TD, Breitner JC, Psaty BM et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1047–51.
- 119 Bettermann K, Arnold AM, Williamson J et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; **21**: 436–44.
- 120 Chu CS, Tseng PT, Stubbs B et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; **8**: 5804.
- 121 Sahebzamani FM, Munro CL, Marroquin OC, Diamond DM, Keller E, Kip KE. Examination of the FDA warning for statins and cognitive dysfunction. *Aust J Pharm* 2014; **2**: 141.

- 122 Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; **23**: 871-80.
- 123 Nadkarni NK, Perera S, Hanlon JT et al. Statins and brain integrity in older adults: secondary analysis of the Health ABC study. *Alzheimers Dement* 2015; **11**: 1202-11.
- 124 Ludka FK, Cunha MP, Dal-Cim T et al. Atorvastatin protects from Abeta1-40-induced cell damage and depressive-like behavior via ProBDNF cleavage. *Mol Neurobiol* 2017; **54**: 6163-73.
- 125 Zhao L, Chen T, Wang C et al. Atorvastatin in improvement of cognitive impairments caused by amyloid beta in mice: involvement of inflammatory reaction. *BMC Neurol* 2016; **16**: 18.
- 126 Riekse RG, Li G, Petrie EC et al. Effect of statins on Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis* 2006; **10**: 399-406.
- 127 Simons M, Schwarzer F, Lutjohann D et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; **52**: 346-50.
- 128 Li G, Mayer CL, Morelli D et al. Effect of simvastatin on CSF Alzheimer disease biomarkers in cognitively normal adults. *Neurology* 2017; **89**: 1251-5.
- 129 Sallustio F, Studer V. Targeting new pharmacological approaches for Alzheimer's disease: potential for statins and phosphodiesterase inhibitors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016; **15**: 647-59.
- 130 Reid PC, Urano Y, Kodama T, Hamakubo T. Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J Cell Mol Med* 2007; **11**: 383-92.
- 131 Parsons RB, Price GC, Farrant JK, Subramaniam D, Adeagbo-Sheikh J, Austen BM. Statins inhibit the dimerization of beta-secretase via both isoprenoid- and cholesterol-mediated mechanisms. *Biochem J* 2006; **399**: 205-14.
- 132 Pugliese L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003; **6**: 345-51.
- 133 Zhou MH, Yang G, Jiao S, Hu CL, Mei YA. Cholesterol enhances neuron susceptibility to apoptotic stimuli via cAMP/PKA/CREB-dependent up-regulation of Kv2.1. *J Neurochem* 2012; **120**: 502-14.
- 134 Wang C, Chen T, Li G, Zhou L, Sha S, Chen L. Simvastatin prevents beta-amyloid(25-35)-impaired neurogenesis in hippocampal dentate gyrus through alpha7nAChR-dependent cascading PI3K-Akt and increasing BDNF via reduction of farnesyl pyrophosphate. *Neuropharmacology* 2015; **97**: 122-32.
- 135 Giannopoulos S, Katsanos AH, Kosmidou M, Tsivgoulis G. Statins and vascular dementia: a review. *J Alzheimers Dis* 2014; **42(Suppl 3)**: S315-20.
- 136 Giannopoulos S, Katsanos AH, Tsivgoulis G, Marshall RS. Statins and cerebral hemodynamics. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; **32**: 1973-6.
- 137 Jeong JH, Yum KS, Chang JY et al. Dose-specific effect of simvastatin on hypoxia-induced HIF-1alpha and BACE expression in Alzheimer's disease hybrid cells. *BMC Neurol* 2015; **15**: 127.
- 138 Ostrowski SM, Wilkinson BL, Golde TE, Landreth G. Statins reduce amyloid-beta production through inhibition of protein isoprenylation. *J Biol Chem* 2007; **282**: 26832-44.
- 139 Jin H, Chen T, Li G et al. Dose-dependent neuroprotection and neurotoxicity of simvastatin through reduction of farnesyl pyrophosphate in mice treated with intracerebroventricular injection of Abeta 1-42. *J Alzheimers Dis* 2016; **50**: 501-16.
- 140 Ponce J, de la Ossa NP, Hurtado O et al. Simvastatin reduces the association of NMDA receptors to lipid rafts: a cholesterol-mediated effect in neuroprotection. *Stroke* 2008; **39**: 1269-75.
- 141 Schulz JG, Bosel J, Stoeckel M, Megow D, Dirnagl U, Endres M. HMG-CoA reductase inhibition causes neurite loss by interfering with geranylgeranylpyrophosphate synthesis. *J Neurochem* 2004; **89**: 24-32.
- 142 Baytan SH, Alkanat M, Okuyan M et al. Simvastatin impairs spatial memory in rats at a specific dose level. *Tohoku J Exp Med* 2008; **214**: 341-9.
- 143 Griffin JM, Kho D, Graham ES, Nicholson LF, O'Carroll SJ. Statins inhibit fibrillary beta-amyloid induced inflammation in a model of the human blood brain barrier. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0157483.
- 144 Roy A, Jana M, Kundu M et al. HMG-CoA reductase inhibitors bind to PPARalpha to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice. *Cell Metab* 2015; **22**: 253-65.
- 145 Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; **8**: 373-418.
- 146 Jamolowicz AI, Chen HY, Panegyres PK. Statins and memory loss: an Australian experience. *Australas Med J* 2015; **8**: 73-9.
- 147 Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 688-97.
- 148 Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1439-43.
- 149 Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; **356**: 1627-31.
- 150 Sewast SJ, Hendrie HC, Lane KA et al. Association of statin use with cognitive decline in elderly African Americans. *Neurology* 2007; **69**: 1873-80.
- 151 Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 1449-55.
- 152 Bemick C, Katz R, Smith NL et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005; **65**: 1388-94.
- 153 Hendrie HC, Hake A, Lane K et al. Statin use, incident dementia and Alzheimer disease in elderly African Americans. *Ethn Dis* 2015; **25**: 345-54.
- 154 Chou CY, Chou YC, Chou YJ, Yang YF, Huang N. Statin use and incident dementia: a nationwide cohort study of Taiwan. *Int J Cardiol* 2014; **173**: 305-10.
- 155 Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; **67**: 99-109.
- 156 Wolozin B, Wang SW, Li NC, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007; **5**: 20.

- 157 Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; **71**: 344–50.
- 158 Beydoun MA, Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH *et al*. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Health* 2011; **65**: 949–57.
- 159 Li G, Higdon R, Kukul WA *et al*. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; **63**: 1624–8.
- 160 Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS *et al*. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**: 217–24.
- 161 Ancelin ML, Carriere I, Barberger-Gateau P *et al*. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. *J Alzheimers Dis* 2012; **30**: 629–37.
- 162 Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; **340**: c2197.
- 163 Roy S, Weinstock JL, Ishino AS *et al*. Association of cognitive impairment in patients on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA reductase inhibitors. *J Clin Med Res* 2017; **9**: 638–49.
- 164 Wu CK, Yang YH, Lin TT *et al*. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2015; **277**: 343–52.
- 165 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7–22.
- 166 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al*. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 1623–30.
- 167 Sano M, Bell KL, Galasko D *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011; **77**: 556–63.
- 168 Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M *et al*. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010; **74**: 956–64.
- 169 Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; **117**: 823–9.
- 170 Liang T, Li R, Cheng O. Statins for treating Alzheimer's Disease: Truly ineffective? *Eur Neurol* 2015; **73**: 360–6.
- 171 Power MC, Weuve J, Sharrett AR, Blacker D, Gottesman RF. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol* 2015; **11**: 220–9.
- 172 Samarasinghe K, Brodaty H, Sachdev PS. Does statin use cause memory decline in the elderly? *Trends Cardiovasc Med* 2016; **26**: 550–65.
- 173 Wood WG, Li L, Muller WE, Eckert GP. Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis. *J Neurochem* 2014; **129**: 559–72.
- 174 Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; **4**: 487–99.
- 175 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. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2046–52.
- 176 Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009; **72**: 1727–34.
- 177 Hansson L, Lithell H, Skoog I *et al*. Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press* 2000; **9**: 146–51.
- 178 Peters R, Beckett N. Hypertension, dementia, and antihypertensive treatment: implications for the very elderly. *Curr Hypertens Rep* 2009; **11**: 277–82.
- 179 McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004034.
- 180 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**: 1069–75.
- 181 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. *BMJ* 2010; **340**: b5465.
- 182 Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis* 2011; **26**: 699–708.
- 183 Hajjar I, Hart M, Milberg W, Novak V, Lipsitz L. 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 Geriatr* 2009; **9**: 48.
- 184 Nation DA, Ho J, Yew B. Older adults taking AT1-receptor blockers exhibit reduced cerebral amyloid retention. *J Alzheimers Dis* 2016; **50**: 779–89.
- 185 Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 2012; **69**: 1632–8.
- 186 Wharton W, Stein JH, Korcarz C *et al*. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2012; **32**: 147–56.
- 187 Hajjar I, Levey A. Association between angiotensin receptor blockers and longitudinal decline in tau in mild cognitive impairment. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 1069–70.
- 188 Tan J, Wang JM, Leenen FH. Inhibition of brain angiotensin-converting enzyme by peripheral administration oftrandolapril versus lisinopril in Wistar rats. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 158–64.
- 189 Sink KM, Leng X, Williamson J *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**: 1195–202.
- 190 Ohnishi T, Tomita N, Sato-Nakagawa T *et al*. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; **63**: 1324–5.
- 191 Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Harvey CM, DeFarrar JM. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens* 1989; **2**: 294–306.

- 192 Jouquey S, Mathieu MN, Hamon G, Chevillard C. Effect of chronic treatment with trandolapril or enalapril on brain ACE activity in spontaneously hypertensive rats. *Neuropharmacology* 1995; **34**: 1689–92.
- 193 AbdAlla S, Langer A, Fu X, Quittner U. ACE inhibition with captopril retards the development of signs of neurodegeneration in an animal model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2013; **14**: 16917–42.
- 194 Sakaguchi K, Chai SY, Jackson B, Johnston CI, Mendelsohn FA. Blockade of angiotensin converting enzyme in circumventricular organs of the brain after oral lisinopril administration demonstrated by quantitative in vitro autoradiography. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; **14**: 155–8.
- 195 Sakaguchi K, Chai SY, Jackson B, Johnston CI, Mendelsohn FA. Differential angiotensin-converting enzyme inhibition in brain after oral administration of perindopril demonstrated by quantitative in vitro autoradiography. *Neuroendocrinology* 1988; **48**: 223–8.
- 196 Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res* 1992; **9**: 1480–6.
- 197 Waldmeier F, Schmid K. Disposition of [14C]-benazepril hydrochloride in rat, dog and baboon. Absorption, distribution, kinetics, biotransformation and excretion. *Arzneimittelforschung* 1989; **39**: 62–7.
- 198 Fabris B, Chen BZ, Pupic V, Perich R, Johnston CI. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; **15**(Suppl 2): S6–13.
- 199 Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; **65**: 809–48.
- 200 Shimizu K, Takashima T, Yamane T et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of [11C] telmisartan as a biomarker for hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3. *Nucl Med Biol* 2012; **39**: 847–53.
- 201 Noda A, Fushiki H, Murakami Y et al. Brain penetration of telmisartan, a unique centrally acting angiotensin II type 1 receptor blocker, studied by PET in conscious rhesus macaques. *Nucl Med Biol* 2012; **39**: 1232–5.
- 202 Song K, Kanehara H, Takai S et al. Inhibition of the angiotensin II type 1 receptor by TCY-116: quantitation by in vitro autoradiography. *Jpn J Pharmacol* 1999; **79**: 131–9.
- 203 Pelisch N, Hosomi N, Ueno M et al. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hyperten Res* 2010; **33**: 161–4.
- 204 Li Z, Bains JS, Ferguson AV. Functional evidence that the angiotensin antagonist losartan crosses the blood-brain barrier in the rat. *Brain Res Bull* 1993; **30**: 33–9.
- 205 Bui JD, Kimura B, Phillips MI. Losartan potassium, a nonpeptide antagonist of angiotensin II, chronically administered p.o. does not readily cross the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 1992; **219**: 147–51.
- 206 Polidori C, Cicocioppo R, Nisato D, Cazaubon C, Massi M. Evaluation of the ability of irbesartan to cross the blood-brain barrier following acute intragastric treatment. *Eur J Pharmacol* 1998; **352**: 15–21.
- 207 Leenen FH, Yuan B. Prevention of hypertension by irbesartan in Dahl S rats relates to central angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertension* 2001; **37**: 981–4.
- 208 Mudera F, Palkovits M, Bahner U, Kirst I, Elsner D, Jandeleit-Dahm K. Central inhibition of AT1 receptors by eprosartan—in vitro autoradiography in the brain. *Pharmacol Res* 2001; **43**: 251–5.
- 209 Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Olmesartan reduces oxidative stress in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats assessed by an in vivo ESR method. *Hyperten Res* 2009; **32**: 1091–6.
- 210 Saavedra JM. Evidence to consider angiotensin II receptor blockers for the treatment of early Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol* 2016; **36**: 259–79.
- 211 Pelisch N, Hosomi N, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. RAS inhibition attenuates cognitive impairment by reducing blood-brain barrier permeability in hypertensive subjects. *Curr Hypertens Rev* 2013; **9**: 93–8.
- 212 Tedesco MA, Ratti G, Mennella S et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; **12**: 1130–4.
- 213 Hanon O, Lee YS, Pathak A. Association between eprosartan-based hypertension therapy and improvement in cognitive function score: long-term follow-up from the OSCAR observational study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; **16**: 366–73.
- 214 Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; **59**: 863–8.
- 215 Rozzini L, Chilovi BV, Bertoletti E et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; **21**: 550–5.
- 216 Soto ME, van Kan GA, Nourhashemi F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Alzheimer's disease progression in older adults: results from the Reseau sur la Maladie d'Alzheimer Francais cohort. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 1482–8.
- 217 Gao Y, O'Caomh R, Healy L et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open* 2013; **3**: e002881.
- 218 Ye R, Hu Y, Yao A et al. Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015; **69**: 674–81.
- 219 Sudilovsky A, Cutler NR, Sramek JJ et al. A pilot clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor candesartan in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; **7**: 105–11.
- 220 Kume K, Hanyu H, Sakurai H, Takada Y, Onuma T, Iwamoto T. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; **12**: 207–14.
- 221 O'Caomh R, Healy L, Gao Y et al. Effects of centrally acting angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; **40**: 595–603.
- 222 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.

- 223 Hajjar I, Hart M, Chen YL *et al*. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 194–201.
- 224 Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)* 2013; **35**: 441–53.
- 225 Zhuang S, Wang HF, Li J, Wang HY, Wang X, Xing CM. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2016; **624**: 53–61.
- 226 Kuan YC, Huang KW, Yen DJ, Hu CJ, Lin CL, Kao CH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers reduced dementia risk in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol* 2016; **220**: 462–6.
- 227 Chiu WC, Ho WC, Lin MH *et al*. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; **32**: 938–47.
- 228 Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG *et al*. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; **63**: 686–92.
- 229 Hebert PL, McBean AM, O'Connor H, Frank B, Good C, Maciejewski ML. Time until incident dementia among Medicare beneficiaries using centrally acting or non-centrally acting ACE inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**: 641–8.
- 230 Yasar S, Xia J, Yao W *et al*. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo evaluation of memory study. *Neurology* 2013; **81**: 896–903.
- 231 Hsu CY, Huang CC, Chan WL *et al*. Angiotensin-receptor blockers and risk of Alzheimer's disease in hypertension population—a nationwide cohort study. *Circ J* 2013; **77**: 405–10.
- 232 Goh KL, Bhaskaran K, Minassian C, Evans SJ, Smeeth L, Douglas IJ. Angiotensin receptor blockers and risk of dementia: cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2015; **79**: 337–50.
- 233 Zhuang S, Li J, Wang X *et al*. Renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs and risk of vascular cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2016; **615**: 1–8.
- 234 Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol* 2011; **68**: 1385–92.
- 235 Levin NW, Handelman GJ, Coresh J, Port FK, Kaysen GA. Reverse epidemiology: a confusing, confounding, and inaccurate term. *Semin Dial* 2007; **20**: 586–92.
- 236 Garcia-Placsek S, Faxen-Irving G, Cermakova P, Eriksson M, Religa D. Body mass index in dementia. *Eur J Clin Nutr* 2014; **68**: 1204–9.
- 237 Garcia-Placsek S, Kareholt I, Farahmand B, Cuadrado ML, Religa D, Eriksson M. Body-mass index and mortality in incident dementia: a cohort study on 11,398 patients from SveDem, the Swedish Dementia Registry. *J Am Med Dir Assoc* 2014; **15**: 447 e1–7.
- 238 Benito-León J, Vega-Quiroga S, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Hypercholesterolemia in elders is associated with slower cognitive decline: a prospective, population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci* 2015; **350**: 69–74.
- 239 Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krawski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 2017; **61**: 143–87.
- 240 Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF *et al*. Diverging longitudinal changes in astrogliosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain* 2016; **139**: 922–36.

Correspondence: Sara Garcia-Placsek, MD, PhD, Division of Clinical Geriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Neo plan 7 SE 141-83, Stockholm, Sweden.
(e-mail: sara.garcia-placsek@ki.se).

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Systematic reviews and meta-analyses on the effects of statins on cognition, published in the last 5 years.

Table S2. Previous studies on RAS-affecting medications and cognition.

Table S3. Previous studies on RAS-affecting medication and dementia. ■

