

Toma de Posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión (SAHA) sobre:

LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARA II).

(Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), Sistema Nervioso Periférico (SNP), órganos de los sentidos y cognición).

Coordinador:

Dr. Augusto Vicario

Redactores:

Dr. Gustavo H Cerezo, Dr. Alejandro E. De Cerchio, Dr. Pedro Forcada, Dra. Roxana Mondino, Dr. Roberto Parodi, Dr. Facundo Risso Patrón.

Abreviaturas:

Aβ	amiloide beta
Ang	angiotensina
ARA II	antagonista del receptor de angiotensina II
AVC	ataque vasculo-cerebral
BHE	barrera hemato-encefálica
DC	deterioro cognitivo
ECA	enzima de conversión de angiotensina
EA	enfermedad de Alzheimer
FSC	flujo sanguíneo cerebral
HTA	hipertensión arterial
IVC	injurias vasculares del cerebro
LSB	lesiones de sustancia blanca
SNC	sistema nervioso central
SRA	sistema renina-angiotensina
UNV	unidad neuro-vascular

INTRODUCCIÓN

La neurona, la glia (astrocitos) y las células vasculares (células musculares lisas, endoteliales y pericitos), mantienen un funcionamiento acoplado y conforman la “*unidad neurovascular*” (UNV)¹. La actividad neuronal (hiperemia funcional) como la “*auto-regulación*” del flujo sanguíneo cerebral (FSC) depende de su integridad. La UNV modifica el diámetro vascular en respuesta a estímulos mecánicos (presión intravascular) o señales químicas (sustancias vasoactivas). La evidencia experimental y clínica existente demuestra que las alteraciones de la UNV están involucradas en la patogénesis de las enfermedades vasculares, degenerativas y cognitivas del cerebro².

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA CEREBRAL (SRA)

La principal función del SRA es la homeostasis del agua y la sal³. Debido al aislamiento que la “*barrera hematoencefálica*” (BHE) confiere al cerebro, los componentes del SRA son sintetizados *in situ*. La glia proporciona el sustrato (angiotensinógeno) y las enzimas intervinientes en la cascada proteolítica se distribuyen en distintas regiones del sistema nervioso central (SNC)⁴. La angiotensina (Ang) es almacenada en vesículas y liberada en la hendidura sináptica actuando sobre receptores neuronales y gliales que modulan el FSC, el SN simpático y la cognición^{5,6}.

El efecto de la Ang II dependerá del receptor sobre el cual actúe: efecto *presor* (neurotóxico)

sobre el receptor AT1 (eje ACE/Ang II/AT1) o efecto *depresor* (neuroprotector) sobre el receptor AT2 (eje ACE/Ang II/AT2) o sobre el receptor Mas a través la Ang-(1-7) (eje ACE2/Ang-(1-7)/Mas)⁷. La Ang-(1-7)⁸ tiene efectos hipotensores^{9,10}, anti-inflamatorios^{11,12} y angiogénicos¹³. Las enzimas ACE y neprelisina intervienen en la degradación del amiloide- β (A β)¹⁴⁻¹⁶.

BARRERA HEMATO-ENCEFÁLICA (BHE)

Las características particulares del endotelio cerebral determinan la permeabilidad de la BHE. Una barrera física, dinámica y selectiva para sustancias insolubles en lípidos o de alto peso molecular¹⁷.

Evidencia experimental: La Ang II y la isquemia¹⁸ incrementan la respuesta inflamatoria¹⁹ y alteran la permeabilidad²⁰. Candesartan, un antagonista de los receptores de Ang II (ARA II) y la infusión de Ang-(1-7) disminuyen el edema cerebral y mejoran la permeabilidad^{21,22}. La penetración en el cerebro de los ARA II dependerá de la lipofilia de la droga activa, su dosificación crónica y la permeabilidad alterada de la BHE²³. Telmisartan, candesartan, valsartan son los más lipofílicos (acción central), losartan, ibersartan y olmesartan los menos (sin acción central).

Evidencia clínica: Los hipertensos tratados con ARA II de acción central preservan la cognición²³, tienen menor volumen de lesiones de sustancia blanca (LSB)²³ pero, no evitaron la conversión a demencia²⁴.

ENFERMEDAD VASCULAR DEL CEREBRO (AVC)

La hipertensión arterial (HTA) es la principal causa de la injuria vascular cerebral (IVC). La IVC aguda (AVC) o crónica LSB causan disfunción de la UNV y el deterioro cognitivo (DC) vascular y los déficit neurológicos son su expresión clínica.

Evidencia experimental: La infusión de Ang-(1-7) en ratas tiene efecto angiogénico²⁵ (mayor densidad capilar), disminuyendo la inflamación²⁶ y reduce el tamaño del infarto (menor déficit neurológico y cognitivo)²⁵.

Evidencia Clínica: Candesartan (SCOPE)²⁷ y losartan (LIFE)²⁸ redujeron los AVC totales y no-fatal en hipertensos. En hipertensión sistólica aislada candesartan redujo AVC²⁹. En la fase aguda del AVC redujo los eventos vasculares (ACCESS)³⁰. Eprosartan (MOSES)³¹ y valsartan^{32,33} demostraron superioridad en prevención primaria de AVC. En prevención secundaria los ARAII fueron superiores a los IECA en diabéticos con HTA³⁴.

ENFERMEDAD VASCULAR DE LA RETINA

Las propiedades vasculares de la retina son similares a las del cerebro y su flujo está regulado por la UNV-*retina*³⁵ y la barrera *hemato-retinal*. La retina expresa receptores α y β adrenérgicos y todos los componentes del SRA³⁶ así, las hormonas adrenales y la Ang II modifican el tono vascular y podrían influir sobre las retinopatías vasculares (diabética, del recién nacido prematuro) y el glaucoma³⁷.

Evidencia experimental: La Ang II contribuye a la aparición de la retinopatía diabética (*stress oxidativo*, apoptosis de pericitos y productos de glicación avanzados)³⁸ y el bloqueo de los AT1 previene la angiogénesis patológica y re-vasculariza las regiones avasculares de la retina. La infusión intravitreal de Ang-(1-7) y los ARA II (olmesartan) disminuyen la presión intraocular en conejos.

Evidencia clínica: Los ARA II reducen la incidencia de la retinopatía diabética e inducen su regresión, independiente del efecto anti-hipertensivo³⁹. Valsartan no demostró mejorar la función endotelial en la retina de pacientes hipertensos⁴⁰.

ENFERMEDAD VASCULAR DEL OÍDO INTERNO

El SRA parece intervenir en la auto-regulación del FS-coclear^{41,42}.

Evidencia experimental: En ratas (WKY) la infusión de Ang II en la arteria cerebelar antero-inferior reduce el FS-coclear, efecto inhibido por el pre-tratamiento con un “*sartan*”^{43,44}. En el cerdo la infusión de Ang IV incremento el FS-coclear en 70%⁴⁵. El FS-coclear es resistente a las caídas de la presión arterial y la HTA desarrolla una auto-regulación exagerada⁴⁶. En ratas, losartan puede prevenir la otopatía diabética⁴⁷.

NEUROGLÍA (OLIGODENDROCITOS)

La neuroglía es responsable del sostén, nutrición y desarrollo de la UNV⁴⁸. Los oligodendrocitos mielinización de axones.

Evidencia experimental: La IVC es causa de desmielinización subcortical y DC⁴⁹. La activación del eje AC2/Ang-(1-7)/Mas previene la desmielinización axonal⁵⁰. En ratas, telmisartan previene la pérdida de oligodendrocitos, la desmielinización y mejora el compromiso cognitivo a través de la activación del receptor proliferador de peroxisoma gamma (PPAR- γ) en forma independiente al descenso de la presión arterial (efecto pleiotrópico)⁵¹.

ENFERMEDADES COGNITIVAS

(DETERIORO COGNITIVO, DEMENCIA VASCULAR y ALZHEIMER)

Con el compromiso funcional de la UNV, el A β se deposita en el cerebro y arteriolas corticales (Alzheimer, angiopatía amiloide) y la IVC-subcortical “*desconecta*” la corteza pre-frontal (disfunción ejecutiva). El SRA interviene el metabolismo del A β y en la fisiopatología de EA⁵². Los ARA II podrían ejercer efectos neuroprotectores⁵³.

Evidencia Clínica: Candesartan disminuyó la declinación cognitiva en hipertensos con mini-mental basal entre 24-28 pts. (SCOPE)⁵⁴, preserva la memoria⁵⁵ y la función ejecutiva (AVEC)⁵⁶. Los ensayos TRANSCED/ONTARGET⁵⁷ y PRoFESS⁵⁸ (telmisartan) no demostraron mejoría cognitiva, en tanto el estudio PROBE⁵⁹ demostró mejoría cognitiva. Los ARAII fueron superiores a otros anti-hipertensivos al evitar la conversión de DC a demencia⁶⁰ y la reducción del riesgo de demencia⁶¹. Los hipertensos tratados con ARA II que cruzan la BHE tienen menor volumen de LSB y preservan más la función cognitiva⁶⁰. Existe una relación inversa entre los depósitos de A β en hipertensos con Alzheimer (estadios de Braak-Braak) y el uso de ARAII⁶². Los ARA II redujeron la incidencia (55%) y progresión (70%) de la EA comparado con los iECA u otras medicaciones cardiovasculares⁶³.

CONCLUSIONES

El SRA regula el funcionamiento de la UNV y la BHE. El bloqueo de los receptores AT1 podría ejercer una respuesta neuroprotectora a través del eje ACE2/Ang-(1-7)/Mas mediante un efecto anti-inflamatorio y angiogénico, preservando las neuronas y oligodendrocitos y protegiendo la BHE. Los ARAII (ensayos randomizados) podrían ser útiles en el tratamiento de la HTA, la prevención secundaria del AVC y las enfermedades neurocognitivas (demencia).

Referencias

Introducción

1. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Review* **2004**;5:347-60.
2. Iadecola C and Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metabolism* **2008**;7:476-84.

Sistema renina-angiotensina cerebral

3. Wright JW, Harding JW. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases. *Pflugers Arch* **2013**;465:133-51.
4. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2010**;50:439-65.
5. Grobe JL, Xu D, Sigmund CD. An Intracellular Renin-Angiotensin System in Neurons: Fact, Hypothesis or Fantasy. *Physiology (Bethesda)* **2008**; 23:187-93.
6. Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M. Roles of brain angiotensin II in cognitive function and dementia. *Int J hypertens* **2012**;2012:169649.
7. Hocht C, Gironacci M, Mayer MA et al. Involvement of angiotensin-(1-7) in the hypothalamic hypotensive effect of captopril in sinoaortic denervated rats *Regulatory Peptides* **2008**;146:58-66
8. M. Gironacci Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *The Adv Cardiovasc Dis* **2015**;9(4):209-16.
9. Costa MA, Lopez Verrilli MA, Gomez KA et al. Angiotensin-(1-7) upregulates cardiac nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2010**;299(4):H1205-11.
10. M. Gironacci Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *The Adv Cardiovasc Dis* **2015**;9(4):209-16.
11. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)*. **2012**;123(10): 567-90.
12. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology* **2013**;71:154-63.
13. Jiang T, Yu JT, Zhu XC et al. Angiotensin-(1-7) induced cerebral ischemia tolerance by promoting brain angiogenesis in a Mas/eNOS-dependent pathway. *Br J Pharmacol* **2014**;171(18):4222-32.
14. Miners JC, Barua N, Kehoe PG et al. A β -Degrading Enzymes: Potential for Treatment of Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **2011**;70:944-59.
15. Nicolas Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *European Heart Journal* **2015**;36: 902-5.
16. Eckman EA, Adams SK, Troendle FJ et al. Regulation of Steady-state-Amyloid Levels in the Brain by Neprilysin and Endothelin-converting Enzyme but Not Angiotensin-converting Enzyme. *The J Biol Chemistry* **2006**;281: 30471-8.

Barrera hemato-encefálica

17. Biancardi VC and Stern J E. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to

- sympathoexcitatory centres during hypertension. *J Physiol* **2016**; 594:1591–1600
18. Taheri S, Gasparovic Ch, Huisa BN et al. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment. *Stroke* **2011**;42(8):2158-63.
 19. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective Effects of Angiotensin Receptor Blockers. *Am J of Hypertens* **2015**;28(3):289-99.
 20. Zhang M, Mao Y, Ramirez Sh et al. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. *Neuroscience* **2010**;171(3):852-8.
 21. Panahpour H, Nekooeian AA, Dehghani GA. Candesartan Attenuates Ischemic Brain Edema and Protects the Blood–Brain Barrier Integrity from Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Iranian Biomedical Journal* **2014**;18(4):232-38.
 22. Wu J, Zhao D, Wu S et al. Ang-(1-7) exerts protective role in blood-brain barrier damage by the balance TIMP/MMP-9. *Eur J Pharm* **2015**;748:30–36
 23. Michel MC, Foster C, Brunner HR et al. A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Pharmacol Rev* **2013**;65:809–48.
 24. Wharton W, Goldstein Fc, Zhao L et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *J Am Geriatr Soc* **2015**;63:1749-56.

Enfermedad vascular del cerebro (AVC)

25. Jiang T, Yu JT, Zhu XC et al. Angiotensin-(1-7) induced cerebral ischaemia tolerance by promoting brain angiogenesis in a Mas/eNOS-dependent pathway. *Br J Pharmacol* **2014**;171(18):4222-32.
26. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology* **2013**;71:154-63.
27. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **2003**;21(5):875-86.
28. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **2002** 23;359:995-1003.
29. Papademetirou V, Farsang C, Elmfeldt D et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *JACC* **2004**;44(6):1175-80.
30. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. The ACCESSS Study. Evaluation of acute candesartan Cilexetil Therapy in stroke survivors stroke. *Stroke* **2003**;34:1699-1703.
31. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* **2005**; 36: 1218–1226.
32. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (JIKKI Heart Study): a

- randomised, openlabel, blinded endpoint morbidity-mortality study. **Lancet** **2007**; 369: 1431–1439.
33. Sawada T, Yamada H, Dahlof B, Matsubara H. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: Kyoto Heart Study. **Eur Heart J** **2009**; 30: 2461–2469.
34. Pai y, Muo Ch-H, Shung FH, et al. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes — A real-world population study in Taiwan. **Int J Cardiol** **2016**;215:114–119.

Enfermedad vascular de la retina (retinopatía)

35. Nakahara T, Mori A, Kurauchi Y et al. Neurovascular Interactions in the Retina: Physiological and Pathological Roles. **J Pharmacol Sci** **2013**;123:79 – 84.
36. Vaajanen A, Lakkisto P, Virtanen I et al. Angiotensin receptors in the eyes of arterial hypertensive rats. **Acta Ophthalmol.** **2010**; 88: 431–8.
37. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature. **Prog Retin Eye Res.** **2010**;29(4):284-311.
38. Behl T, Kotwani A. Potential of angiotensin II receptor blockers in the treatment of diabetic retinopathy. **Life Sci.** **2017**;176:1-9.
39. Fouda AY, Artham S, El-Remessy A et al. Renin–angiotensin system as a potential therapeutic target in stroke and retinopathy: experimental and clinical evidence. **Clinical Science** **2016**;130:221-38.
40. Oehmer S, Harazny J, Delles C et al. Valsartan and retinal endotelial function in elderly hypertensive patients. **Blood Press** **2006**;15(3):185-91.

Enfermedad vascular del oído interno

41. Quirk WS, Dengerink HA, Coleman JK et al. Cochlear blood flow autoregulation in Wistar-Kyoto rats. **Hearing Res** **1989**;41:53-60.
42. Hasegawa M, Yokoyama K, Kobayashi N et al. Blood pressure and cochlear blood flow in the guinea pig. **Acta Otolaryngol** **1989**;107:413-6.
43. Quirk WS, Dengerink HA, Hardong JW et al. Autoregulation of cochlear blood flow in normotensive and spontaneously hypertensive rats following intracerebroventricularly mediated adjustment of blood pressure. **Hear Res** **1989**;38(1-2):119-23.
44. Goldwin B, Khan MJ, Shivapuja B et al. Sarthran preserves cochlear microcirculation and reduces temporary threshold shifts after noise exposure. **Otolaryngol Head Neck Surg** **1998**;118(5):576-83.
45. Coleman JK, Lee JI, Miller JM et al. Changes in cochlear blood flow due to intra-arterial infusions of angiotensin II (3-8) (angiotensin IV) in guinea pigs. **Hear Res** **1989**;1998;119(1-2):61-8.
46. McLaren GM, Coleman Jk, Quirk WS eet al. The influence of intra-arterial infusion of arginine vasopressin on cochlear blood flow in the rat. **Hear Res** **1991**;55(1):1-8.
47. Meyer Z, Gottesberge Am, Massing T et al. Zucker diabetic fatty rats, a model for type 2 diabetes, develop an inner ear dysfunction that can be attenuated by losartan treatment. **Cell Tissue Res** **2015**;362(2):307-15.

Neuroglía (oligodendrocitos)

48. De Kloet, AD, Liu M, Rodríguez V, et al. Role of neurons and glia in the CNS actions of the renin-angiotensin system in cardiovascular control. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015**;309(5):R444-458.
49. Shibata M, Ohtani R, Ihara M et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. ***Stroke* 2004**;35:2598-2603.
50. Goldstein J, Carden TR, Perez MJ, Gironacci M et al. Angiotensin-(1-7) protect from damage induce by shiga toxin 2- producing enterohemorrhagic Escherichia coli. ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016**;311(6):R1173-R1185
51. Washida K, Ihara M, Nishio K et al. Nonhypertensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due peroxisome proliferator-activated receptors- γ activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion. ***Stroke* 2010**;41:1798-1806.

Enfermedades Cognitivas

(Deterioro Cognitivo, Demencia y Alzheimer)

52. Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M. Roles of brain angiotensin II in cognitive function and dementia. ***Int J hypertension* 2012**;2012:169649.
53. Villapol S and Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. ***Am J Hypertens* 2015**;28(3):289-99.
54. Trenkwalder P. The study on Cognition and Prognosis in the elderly (SCOPE)-recent analyses. ***J Hypertens Suppl* 2006**;24:S107-14.)
55. Ho JK, Nation DA. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. ***Alzheimer's Research & Therapy* 2017**;9:33.
56. Hajjar I, Hart M, Chen YL et al. Effects on anti-hypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. ***Arch Int Med* 2012**;172(5):442-444
57. Cukierman-Yaffe T, Anderson C, Teo K et al. Dysglycemia and cognitive Dysfunction and Ill health in people with high CV risk: results from the ONTARGET/TRANSCEND Studies. ***J Clin Endocrinol Metab* 2015**;100:2682-9
58. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind active and placebo-controlled study. ***Lancet Neurol* 2008**;7:875-84.
59. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs Lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. ***J Hum Hypertens* 2006**;20:177-85.
60. Wharton W, Goldstein Fc, Zhao L et al. Modulation of renin-angiotensin system may slow conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. ***J Am Geriatr Soc* 2015**;63:1749-56.
61. Chiu W-Ch, Ho W-Ch, Lin M-H et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. ***J of Hypertens* 2014**;32:938-47.

62. Hajjar I, Brown L, Mack WJ et al. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* **2012**;69(12):1632-8.
63. 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.