



Artículo Original

Efectos farmacogenéticos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en variaciones de urea y creatinina asociadas con el envejecimiento en pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer

Pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors over age-related urea and creatinine variations in patients with dementia due to Alzheimer disease

Fabricio Ferreira de Oliveira¹, Juliana Marília Berretta², Elizabeth Suchi Chen³, Marília Cardoso Smith³, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

²Department of Medicine, Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

³Department of Morphology and Genetics, Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Ferreira DOF, Berretta JM, Suchi CE, Cardoso SM, Ferreira BPH. Pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors over age-related urea and creatinine variations in patients with dementia due to Alzheimer disease. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(2): 76-80.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 18 enero 2016
Revisado: 05 mayo 2016
Aceptado: 31 mayo 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer; farmacogenética; urea; creatinina; sistema renina-angiotensina

Keywords:

Alzheimer disease, pharmacogenetics, urea, creatinine, Renin-Angiotensin System

Resumen

Antecedentes: El deterioro de la función renal depende de la edad y los factores vasculares. La literatura sobre los efectos de fármacos antihipertensivos mediada genéticamente en la función renal es pobre.

Objetivo: Estimar las variaciones de urea y creatinina a través del análisis farmacogenético de los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) en pacientes con demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

Métodos: Fueron reclutados pacientes consecutivos mayores de 60 años de edad con enfermedad de Alzheimer y sin antecedentes de trasplante renal o diálisis. Se determinaron correlaciones prospectivas durante un año entre los cambios en los niveles sanguíneos de urea y creatinina, considerando genotipos y haplotipos de ACE (rs1800764 y rs4291) y el tratamiento con iECA a y las variaciones en la presión arterial.

Resultados: De 190 pacientes, 152 presentaron hipertensión, 122 usaron iECA. Las frecuencias de alelos polimórficos fueron de 0.492 para rs1800764-C y 0.337 para rs4291-T, los dos alelos en equilibrio de Hardy-Weinberg. No se determinaron fluctuaciones anuales significativas en los niveles de urea o creatinina, pero sus variaciones concomitantes se asociaron fuertemente ($p = <0.0001$). Cada alelo A de rs4291 condujo a aumentos anuales de 3,074 mg/dL en urea y 0.044 mg/dL en creatinina, mientras que el uso de iECA fue protector para las variaciones en la creatinina. El uso de iECA también fue protector para las personas con rs1800764-CT/rs4291-AA, mientras que los portadores de rs1800764-CT/rs4291-AT tuvieron reducciones de creatinina más altas, particularmente cuando se usó iECA.

Conclusión: Los efectos de iECA en la variación de la creatinina son genéticamente mediadas e independiente de las variaciones en la presión arterial en pacientes de edad avanzada con la enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Background: Renal function declines according to age and vascular risk factors, whereas few data are available regarding genetically-mediated effects of anti-hypertensives over renal function.

Objective: To estimate urea and creatinine variations in dementia due to Alzheimer disease (AD) by way of a pharmacogenetic analysis of the anti-hypertensive effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis).

Methods: Consecutive outpatients older than 60 years-old with AD and no history of kidney transplant or dialytic therapy were recruited for prospective correlations regarding variations in fasting blood levels of urea and creatinine in one year, considering ACE genotypes of rs1800764 and rs4291 and their respective haplotypes, and treatment with ACEis along with blood pressure variations.

Results: For 190 patients, 152 had arterial hypertension, and 122 used ACEis. Minor allele frequencies were 0.492 for rs1800764-C and 0.337 for rs4291-T, both in Hardy-Weinberg equilibrium. There were no overall significant yearly variations in levels of urea and creatinine, but their concurrent variations were positively correlated ($p < 0.0001$). Each A allele of rs4291 led to an yearly urea increase of 3,074 mg/dL, and an yearly creatinine increase of 0.044 mg/dL, while the use of ACEis was protective regarding creatinine variations. The use of ACEis was also protective for carriers of rs1800764-CT/rs4291-AA, while carriers of rs1800764-CT/rs4291-AT had steeper reductions in creatinine levels, particularly when they were treated with ACEis.

Conclusions: Effects of ACEis over creatinine variations are genetically mediated and independent of blood pressure variations in older people with AD.

Autor de correspondencia:

Fabricio Ferreira de Oliveira. Department of Neurology and Neurosurgery, Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil. E-mail: fabricio.oliveira@unifesp.br

Introducción

La función renal disminuye con la edad y de acuerdo con la carga de factores de riesgo vascular, mientras la creatinina sérica y proteinuria se han asociado con la vida incidente finales de todas las causas de demencia¹. La enzima convertidora de la angiotensina modula la generación de angiotensina II, un vasoconstrictor que puede conducir a glomerulopatía por el aumento de la presión hidráulica intraglomerular que puede ser mejorada mediante el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina². Tanto las tasas de filtración glomerular baja y alta pueden ser marcadores útiles para la mortalidad y eventos cardiovasculares³, mientras que las influencias genéticas podrían ser importantes para mediar esos riesgos.

Los efectos genéticos representan la mayor parte de la varianza en los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina⁴. Las dos variantes funcionales del gen ACE con los efectos más significativos para una mayor actividad de la enzima convertidora de la angiotensina son rs1800764 y rs4291⁵. También afectan el riesgo⁶ y la edad del comienzo⁷ del fenotipo amnésico de demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, así como el descenso cognitivo⁵: rs1800764 se encuentra en ~0.2 kb del sitio de inicio de la transcripción en el promotor de ACE en 17q23, mientras rs4291 es a ~3.8 kb de la misma sitio⁶. Ambas variantes tienen efectos locales impulsando en los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina en suero, y han sido fuertemente vinculada con el riesgo de hipertensión arterial^{8,9}, particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular¹⁰.

Se demostró que el polimorfismo A1166C del gen AT1R puede aumentar el efecto antihipertensivo de Benazepril¹¹. Sin embargo, los efectos farmacogenéticos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina sobre el declive en la función renal relacionado con la edad, no se han estudiado previamente, a pesar de que parecen aumentar los efectos neuroprotectores, mediadas genéticamente, sobre la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer⁵; mientras que también se benefician las capacidades de aprendizaje en personas mayores sanas¹².

El objetivo fue estimar la variación en el lapso de un año, de los niveles de urea y creatinina en personas mayores con demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer por medio de un análisis farmacogenético de los efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, teniendo en cuenta los posibles impactos de la presión arterial sistólica y diastólica disparidades de presión arterial más de tales variaciones.

Materiales y Métodos

Participantes y evaluación clínica

Fueron reclutados prospectivamente pacientes ambulatorios de forma consecutiva que presentaron demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer. Se utilizaron los criterios de National Institute on Aging - Alzheimer's Association¹³. El reclutamiento se hizo entre octubre 2010 y mayo 2014 en la Sección de Neurología del Comportamiento de nuestro hospital universitario. Los pacientes fueron ≥ 60 años de edad, y se excluyeron pacientes con antecedentes de trasplante de riñón o con una terapia de diálisis. Todos los pacientes fueron seguidos durante un año.

Después de la confirmación del diagnóstico, todos los pacientes tuvieron al menos tres consultas anuales, y se evaluó la edad, el sexo, la hipertensión arterial, y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Para las estadísticas, sólo se tuvieron en cuenta las primeras y las últimas evaluaciones, la

última evaluación un año de diferencia del primero. Los niveles de ayuno de urea y creatinina se midieron a partir de muestras de sangre venosa al principio y al final del seguimiento después de un año. La presión arterial se mide en cada evaluación después de que el participante se sentó en reposo durante 5 min en una habitación cálida y tranquila, mientras que el diagnóstico de la hipertensión arterial siguió el informe JNC 7¹⁴. Todos los esfuerzos se dirigieron a controlar la presión arterial de todos los pacientes en lugar de disminuir los niveles de presión arterial sistólica y diastólica.

Medidas resultado

La medida de resultado primario fue la variación de un año de los niveles de urea y creatinina, tomando las siguientes variables independientes en cuenta: el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y los genotipos o haplotipos de ACE. En los análisis secundarios, se evaluaron los efectos de las variaciones de presión arterial sistólica y diastólica en un año más de las variaciones en los niveles de urea y creatinina.

Procedimientos de genotipado

Después las muestras de sangre se recogieron de todos los pacientes en tubos con ácido etilendiaminotetraacético 0.1%, se extrajo ADN genómico usando un procedimiento de salting-out estándar. La genotipificación se realizó a modo de tiempo real las reacciones en cadena de polimerasa utilizando TaqMan[®] SNP genotipificación. Los ensayos en el Applied Biosystems 7500 Fast System Real-Time PCR (Applied Biosystems, CA, EE.UU.), siguiendo los protocolos estándar del fabricante. La presencia de genotipos de ACE o de rs1800764 rs4291, o sus representados haplotipos, se correlacionó con el tratamiento antihipertensivo usando inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Todos los procedimientos de genotipificación se llevaron a cabo sólo después de que los datos clínicos se obtuvieron de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Se empleó el análisis unidireccional de varianza con la prueba post-hoc de Tukey para las variaciones de la presión arterial, urea y creatinina en un año, tomando los valores iniciales y finales en cuenta. El equilibrio de Hardy-Weinberg para los genotipos de ACE se calcula por medio de la prueba de Chi-cuadrado. Se emplearon regresiones lineales múltiples para las comparaciones dentro de cada grupo de pacientes relativos a las modificaciones de urea y creatinina en un año, con dos grados de libertad: los genotipos de ACE o haplotipos, y el uso o no de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Regresiones lineales simples se utilizaron para las correlaciones entre las variaciones anuales en urea y creatinina, y las variaciones anuales en la presión arterial sistólica y diastólica, por lo que los efectos mediados genéticamente de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina más variaciones de urea y creatinina podrían ser evaluados de forma independiente de su presión arterial que baja propiedades. El umbral de significación se fijó en $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Este estudio forma parte del proyecto de investigación 1067/10 (CAAE 0540.0.174.000-10) aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital universitario en agosto de 2010. Los procedimientos del estudio fueron de conformidad con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes invitados y sus representantes legales estuvieron de acuerdo en participar en la investigación y firmaron el formulario de consentimiento informado antes de la evaluación.

Tabla 1. Resultados demográficas y clínicas.

Factores Evaluados, n=190		n (%)	Media±SD*	Rango	p**
Género	Hombres	126 (66.3)	-	-	-
	Hembras	64 (33.7)	-	-	-
Edad en la inclusión en el estudio (años de edad)		-	78.06±6.1	60.0-94.5	-
Urea (mg/dl)	Valores iniciales	-	40.27±15.9	11.00-118.0	0.777
	Valores finales	-	40.73±16.5	14.00-115.9	
	Variación anual	-	0.46±15.0	-79.00 to +89.0	
Creatinina (mg/dl)	Valores iniciales	-	0.98±0.3	0.34-2.40	0.989
	Valores finales	-	0.98±0.3	0.32-2.10	
	Variación anual	-	-0.01±0.2	-0.70 to +0.78	
Hipertensión arterial		152 (80.0)	-	-	-
Presión arterial sistólica (mmHg)	Valores iniciales	-	131.89±17.4	90-180	<0.01
	Valores finales	-	120.00±15.3	90-180	
	Variación anual	-	-11.89±17.3	-50 to +30	
Presión arterial diastólica (mmHg)	Valores iniciales	-	78.53±10.1	60-110	<0.01
	Valores finales	-	73.62±9.5	50-100	
	Variación anual	-	-4.91±10.4	-40 to +30	
El tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina	Captopril	111	74.44±29.7	37.5-150.0	-
	Perindopril	3	6.67±2.3	4.0-8.0	-
	Enalapril	8	37.50±7.1	20.0-40.0	-

*SD = desviación estándar.

**Una forma de análisis de varianza con el post-hoc test de Tukey.

Resultados

Un total de 217 pacientes fueron incluidos en este estudio. Durante el seguimiento, 14 pacientes (6.5%) fallecieron, 11 pacientes (5.1%) abandonaron el estudio, y 2 pacientes (0.9%) fueron excluidos debido a los datos clínicos incompletos, lo que resulta en una muestra final de 190 pacientes.

La Tabla 1 muestra los resultados demográficas y clínicas para todos los pacientes. A menos de dos tercios de ellos utilizan inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para el control de la presión arterial. Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica se redujeron significativamente después de un año, mientras que no se encontraron variaciones significativas en general para los niveles de urea o creatinina en sangre venosa.

Tabla 2. Proporciones genéticas para los genotipo ACE y los respectivos haplotipos.

Genotipos y Haplotipos, n=190	n (%)	p*
CC	51 (26.9)	0.148
Genotipos rs1800764 CT	85 (44.7)	
TT	54 (28.4)	
AA	89 (46.9)	0.077
Genotipos rs4291 AT	74 (38.9)	
TT	27 (14.2)	
rs1800764 CC / rs4291 AA	7 (3.7)	-
rs1800764 CC / rs4291 AT	17 (9.0)	-
rs1800764 CC / rs4291 TT	27 (14.2)	-
rs1800764 CT / rs4291 AA	28 (14.7)	-
Haplotipos ACE** rs1800764 CT / rs4291 AT	57 (30.0)	-
rs1800764 CT / rs4291 TT	0 (0.0)	-
rs1800764 TT / rs4291 AA	54 (28.4)	-
rs1800764 TT / rs4291 AT	0 (0.0)	-
rs1800764 TT / rs4291 TT	0 (0.0)	-

** Hardy-Weinberg (Prueba de Chi-cuadrado)

** ACE= gen de la enzima convertidora de la angiotensina

La Tabla 2 muestra los resultados de genotipado para todos los pacientes. Las frecuencias de alelos menores fueron 0.492 para rs1800764 (C) y 0.337 para rs4291 (T), con las dos variantes de Hardy-Weinberg. De los nueve posibles haplotipos de ACE, seis fueron representados en la muestra.

La Tabla 3 muestra las variaciones de urea y creatinina en un año según genotipo y frecuencias de haplotipos de polimorfismos de ACE y el uso o no de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. No hay impactos significativos sobre urea o creatinina se encontraron variaciones con respecto a cualquier genotipos independientes de rs1800764. La presencia de cada alelo de rs4291 condujo a un aumento de urea anual de 3,074 mg / dl, y un aumento de la creatinina anual de 0.044 mg/dL, mientras que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina fue protector con respecto a las variaciones de creatinina. Con respecto a las variaciones de creatinina para todos los haplotipos estudiados, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina era de protección para los portadores de rs1800764 CT / rs4291 AA, mientras que los portadores de CT rs1800764 / rs4291 AT tenían mayores reducciones en los niveles de creatinina en sangre, especialmente cuando fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En general, no se encontraron correlaciones entre las variaciones de urea y variaciones en la presión arterial sistólica ($p=0.212$) o la presión arterial diastólica ($p=0.098$) en un año. Del mismo modo, no se encontraron correlaciones entre las variaciones de creatinina y las variaciones en la presión arterial sistólica ($p=0.767$) o la presión arterial diastólica ($p=0.713$) en un año. Sin embargo, las variaciones de urea y creatinina en un año se correlacionaron positivamente con los demás ($p<0.0001$).

Discusión

Nuestros resultados mostraron que, a pesar de la ausencia de variaciones globales significativas de urea o creatinina, los portadores del alelo A del rs4291 tuvieron mayores aumentos relacionados con la edad en la urea y la creatinina en un año, mientras que el uso de inhibidores de la enzima convertidora

Tabla 3. Efectos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina sobre las variaciones de urea y creatinina en un año según los genotipos de ACE y los respectivos haplotipos.

Genotipos y Haplotipos	Variaciones de urea (media±DS* in mg/dL)			Variaciones de creatinina (media±DS* in mg/dL)			
	Usuarios de ACEis**	No Usuarios de ACEis**	Total	Usuarios de ACEis**	No Usuarios de ACEis**	Total	
rs1800764 Genotipos	CC	-1.32±11.5	-0.90±12.7	-1.17±11.8	0.02±0.2	-0.05±0.2	-0.01±0.2
	CT	2.01±17.0	-2.61±19.1	0.60±17.7	-0.02±0.2	0.00±0.2	-0.01±0.2
	TT	-2.10±11.9	6.66±13.1	1.79±13.1	-0.06±0.2	0.12±0.2	0.02±0.2
	β (p)	-0.448 (0.563)‡		1.477 (0.315)†	0.016 (0.210)‡		0.016 (0.410)†
rs4291 Genotipos	AA	0.95±15.7	5.63±12.8	2.68±14.8	-0.01±0.2	0.12±0.2	0.04±0.2
	AT	0.06±13.8	-2.46±19.2	-0.89±15.9	-0.02±0.2	-0.04±0.2	-0.03±0.2
	TT	-2.17±13.1	-5.86±9.0	-3.13±12.1	-0.02±0.2	-0.09±0.2	-0.04±0.2
	β (p)	2.996 (0.127)‡		-3.074 (0.045)†	0.057 (0.029)‡		-0.044 (0.028)†
rs1800764cc/rs4291 AA	Si (n= 7)	-3.00±9.4	0.00±14.7	-1.71±10.9	0.07±0.1	0.00±0.2	0.04±0.1
	No (n= 183)	0.21±14.7	1.17±16.1	0.55±15.2	-0.02±0.2	0.03±0.2	0.00±0.2
	β (p)	1.219 (0.836)‡		-2.262 (0.697)†	0.029 (0.233)‡		0.045 (0.555)†
rs1800764cc/rs4291 AT	Si (n= 17)	1.33±8.8	3.10±14.8	2.16±11.7	0.07±0.1	-0.04±0.0	0.02±0.1
	No (n= 173)	0.00±14.9	0.85±16.2	0.30±15.3	-0.02±0.2	0.04±0.2	0.00±0.2
	β (p)	0.909 (0.817)‡		1.867 (0.626)†	0.029 (0.256)‡		0.023 (0.647)†
rs1800764cc/rs4291 TT	Si (n= 27)	-2.17±13.1	-5.86±9.0	-3.13±12.1	-0.02±0.2	-0.09±0.2	-0.04±0.2
	No (n= 163)	-0.55±14.8	1.92±16.4	1.06±15.4	-0.02±0.2	0.04±0.2	0.01±0.2
	β (p)	1.537 (0.386)‡		-4.185 (0.180)†	0.035 (0.170)‡		-0.045 (0.275)†
rs1800764CT/rs4291 AA	Si (n= 28)	5.82±20.0	4.33±12.1	5.50±18.4	0.03±0.2	0.15±0.2	0.06±0.2
	No (n= 162)	-1.16±12.8	0.80±16.3	-0.41±14.2	-0.03±0.2	0.02±0.2	-0.01±0.2
	β (p)	0.571 (0.124)‡		5.906 (0.054)†	0.024 (0.045)‡		0.067 (0.096)†
rs1800764CT/rs4291 AT	Si (n= 57)	-0.25±14.8	-4.69±20.6	-1.81±17.0	-0.05±0.2	-0.04±0.2	-0.04±0.2
	No (n= 133)	0.25±14.5	3.53±13.1	1.44±14.0	0.00±0.2	0.06±0.2	0.02±0.2
	β (p)	2.067 (0.360)‡		-3.244 (0.173)†	0.049 (0.035)‡		-0.063 (0.043)†
rs1800764TT/rs4291 AA	Si (n= 54)	-2.10±11.9	6.66±13.1	1.79±13.1	-0.06±0.2	0.12±0.2	0.02±0.2
	No (n= 136)	0.82±15.3	-1.91±16.7	-0.06±15.7	-0.01±0.2	-0.02±0.2	-0.01±0.2
	β (p)	0.496 (0.699)‡		1.855 (0.444)†	0.021 (0.185)‡		0.033 (0.294)†

*DS = desviación estándar

** ACEis = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

‡ Coeficiente para el tratamiento farmacológico con respecto a múltiples regresiones lineales con dos grados de libertad: las variaciones del genotipo o haplotipo y el uso o no de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

† Coeficiente para cada alelo T en relación con regresiones lineales simples entre genotipos o haplotipos y variaciones de urea o creatinina

de la angiotensina fue protector con respecto variaciones de creatinina. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina también fue protector con respecto a las variaciones de creatinina para los portadores de rs1800764 CT / AA rs4291, pero era perjudicial para los portadores de rs1800764 CT / AT rs4291. Estos resultados fueron independientes de las variaciones anuales en la presión arterial sistólica o diastólica, y parece que rs4291 es más importante para la urea y creatinina variaciones que rs1800764.

El alelo A de rs4291 se ha asociado con un aumento de los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina⁹, mientras que un estudio informó aumento de la expresión de los productos génicos de ACE con este alelo¹⁵. Asociaciones con el alelo A del rs4291 también se han encontrado para disminuir la glucosa en ayunas, mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se han asociado con la reducción del riesgo de la diabetes mellitus incidente¹⁶. Por otro lado, el alelo C de rs1800764 se ha asociado con un mayor riesgo de nefropatía diabética². Estos hallazgos sugieren la independencia entre las vías genéticas que median la homeostasis de la glucosa y la función renal.

Un estudio anterior encontró que las personas con demencia tienden a experimentar una mayor finales de la vida disminuye en presión arterial sistólica y diastólica¹⁷. Esto podría explicar las diferencias significativas en las variaciones de la presión arterial en nuestros hallazgos, aunque nuestro seguimiento de cerca con el tratamiento antihipertensivo agresivo también podría haber afectado a los resultados. Por otra parte, hemos encontrado la

mayoría de asociaciones genéticas con creatinina en lugar de con los niveles de urea. Dado que los niveles de urea en la sangre pueden verse afectados por proteínas de la dieta y la función hepática, y no sólo por la función renal, la creatinina se considera un mejor indicador de tasas de filtración glomerular, lo que explica los resultados que encontramos.

En general, el 80% de nuestros pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer tenía hipertensión arterial, lo que confirma el peso de este factor de riesgo sobre la salud cardiovascular en las personas mayores. A pesar de que emplea convenientemente una cohorte de pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, el diagnóstico neurológico probablemente tuvo poco efecto sobre la carga cardiovascular de nuestra población. Sin embargo, estudios anteriores han confirmado el efecto combinado de los factores de riesgo cerebrovasculares (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo y el consumo de alcohol) más temprano inicio demencia¹⁸ y más lento el deterioro cognitivo¹⁹ para personas con demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, posiblemente relacionadas con los mecanismos de aterosclerosis en toda la vida y el aumento de la presión de perfusión cerebral en la edad avanzada, respectivamente. A pesar de los efectos neuroprotectores mediadas genéticamente de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer¹⁹, ahora hemos demostrado que el tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina también puede proteger la filtración glomerular de creatinina para los portadores de genotipos

específicos, lo que justifica la utilización preferente de estos fármacos como terapia antihipertensiva para estos pacientes.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que se llevó a cabo en un solo centro, con un seguimiento a corto plazo y sin aleatorización, y carencia de mediciones de los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina o aclaramiento de creatinina urinaria, así como una evaluación de la sarcopenia. Además, se desconoce si los efectos de farmacogenética de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina más de variaciones de urea y creatinina son ya sea dependiente de la dosis o más significativo al inicio del tratamiento o en cualquier momento durante la terapia anti-hipertensiva, debido al hecho de que muchos pacientes ya estaban en tratamiento cuando se incluyeron en el estudio. Tratamos de minimizar estas limitaciones, manteniendo observadores ciegos a los datos genéticos durante las evaluaciones. Sin embargo, a lo mejor de nuestro conocimiento, este es el primer estudio para evaluar los efectos farmacogenéticos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina más variaciones de urea y creatinina relacionadas con la edad.

Conclusiones

Llegamos a la conclusión de que los efectos de la terapia antihipertensiva con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina más variaciones de creatinina están mediadas genéticamente e independiente de las variaciones de presión arterial sistólica o diastólica. Los estudios futuros deben evaluar los efectos farmacogenéticos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina con respecto a las variaciones en el aclaramiento de creatinina en orina, y considerar los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina como una variable.

Financiación:

Este trabajo fue apoyado por la CAPES - Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Nivel Superior (subvención # 1067-10) y la FAPESP - El estado de Sao Paulo Fundación de Investigación (subvención # 2015 / 10109-5). Los patrocinadores financieros no tuvieron ningún papel en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de datos, o la escritura del estudio.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos financieros u otros de interés relacionados con este estudio

Referencias

1. Higuchi M, Chen R, Abbott RD, Bell C, Launer L, Ross GW, *et al*. Mid-life proteinuria and late-life cognitive function and dementia in elderly men: The Honolulu-Asia aging study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015; 29: 200–5.
2. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, Kazeem G, Marre M, Groop PH, *et al*. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: Case-control, haplotype, and family-based study in three european populations. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1284–91.
3. Peters R, Beckett N, Poulter R, Burch L, Narkiewicz K, Fagard R, *et al*. Kidney function in the very elderly with hypertension: data from the hypertension in the very elderly (HYVET) trial. *Age Ageing*. 2013; 42: 253–8.
4. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JCM. ACE Polymorphisms. *Circ Res*. 2006; 98: 1123–33.

5. De Oliveira FF, Bertolucci PHF, Chen ES, Smith MC. Brain-penetrating angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive change in patients with dementia due to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42: S321–4.
6. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses. *Nature Rev Neurosci*. 2008; 9: 768–78.
7. Kehoe PG, Katzov H, Andreassen N, Gatz M, Wilcock GK, Cairns NJ, *et al*. Common variants of ACE contribute to variable age-at-onset of Alzheimer's disease. *Hum Genet*. 2004; 114: 478–83.
8. Chung C-M, Wang R-Y, Fann CSJ, Chen JW, Jong YS, Jou YS, *et al*. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: Separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS ONE*. 2013; 8: e56119.
9. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villareal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, *et al*. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS ONE*. 2013; 8: e65700.
10. Brugts JJ, Isaacs A, de Maat MPM, Boersma E, van Duijn CM, Akkerhuis KM, *et al*. A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals. *J Hypertens*. 2009; 29: 509–19.
11. Zhang N, Cui H, Yang L. Effect of angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism on benazepril action in hypertensive patients: A family-based association test study. *Arch Pharm Res*. 2012; 35: 1817–22.
12. Schuch JB, Constantin PC, da Silva VK, Korb C, Bamberg DP, da Rocha TJ, *et al*. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance. *Age*. 2014; 36: 1515–22.
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr, Kawas CH, *et al*. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011; 7: 263–9.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, *et al*. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure - the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560–72.
15. Kim TH, Chang HS, Park SM, Nam BY, Park JS, Rhim T, *et al*. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 1727–37.
16. Irvin MR, Lynch AI, Kabagambe EK, Tiwari HK, Barzilay JI, Eckfeldt JH, *et al*. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *J Hypertens*. 2010; 28: 2076–83.
17. Stewart R, Xue Q-L, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, *et al*. Change in blood pressure and incident dementia: A 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009; 54: 233–40.
18. De Oliveira FF, Bertolucci PHF, Chen ES, Smith MC. Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from São Paulo, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29: 1033–9.
19. De Oliveira FF, Pivi GAK, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PHF. Risk factors for cognitive and functional change in one year in patients with Alzheimer's disease dementia from São Paulo, Brazil. *J Neurol Sci*. 2015; 359: 127–32.