

# Influencia de la genética y la genómica en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos

Eduardo Adiel Landrove-Escalona<sup>1</sup> , Lázaro Raidel Moreira-Díaz<sup>2</sup> , Miguel Alejandro Reyes-Ávila<sup>1</sup>

1 Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Las Tunas, Cuba.

2 Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Policlínico Docente "Camilo Cienfuegos Gorriarán". Artemisa, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción:** la hipertensión arterial es considerada un problema de salud a nivel mundial. Varios estudios farmacológicos reportan efectos adversos asociados a la influencia del componente genético y genómico en los antihipertensivos basados en la utilización de los principios de la farmacogenética y farmacogenómica. **Objetivo:** describir la influencia del componente genético y genómico en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica en el periodo de abril a mayo de 2021. Se utilizaron los recursos disponibles en PubMed/MEDLINE y SciELO. De 32 referencias encontradas mediante los descriptores en ciencias de la salud, se consultaron 29 referencias bibliográficas que cumplieron los criterios de selección. **Desarrollo:** las variantes genéticas que perjudican las interacciones fármaco-receptor o las señales intracelulares posteriores pueden cambiar la farmacodinamia y la eficacia del fármaco. Los efectos de los diuréticos se realizan a través de diferentes mecanismos, se han sugerido varios genes candidatos para influir en las respuestas individuales a estos fármacos. Se han observado mejoras en la presión arterial en respuesta al tratamiento con hidroclorotiazida en los portadores del genotipo GC en comparación con los portadores del genotipo CC. **Conclusiones:** los polimorfismos genéticos influyen en la respuesta de los antihipertensivos diuréticos, ya que intervienen en la sensibilidad a la sal y las concentraciones plasmáticas de renina. Se evidencian mejores respuestas antihipertensivas en individuos portadores de los genotipos AA+AG en comparación con los portadores de GG.

**Palabras clave:** Antihipertensivos; Diuréticos; Eventos adversos; Farmacogenética; Genes.

La hipertensión arterial (HTA) es considerada un factor de riesgo modificable que con frecuencia conlleva a complicaciones de tipo cardiovascular. Según las estimaciones, más de 116,4 millones de personas sufren esta entidad en todo el mundo, que se asocia con 203 muertes todos los días<sup>1</sup>.

Los tratamientos empleados en pacientes con hipertensión arterial en la actualidad pueden ser farmacológicos y no farmacológicos; el primero incluye la utilización de drogas hipotensoras y consiste en

una terapia escalonada donde se comienza con dosis bajas de un medicamento, al cual, se agregará en forma sucesiva otro según la necesidad; el segundo, que va encaminado a disminuir aquellos factores que pueden elevar la presión arterial<sup>2</sup>.

El arsenal terapéutico que constituyen actualmente los fármacos antihipertensivos es muy amplio y diverso. Existen seis grupos principales de agentes para el tratamiento de la HTA: bloqueadores beta, bloqueadores alfa, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los diuréticos<sup>3</sup>.

Los fármacos diuréticos se clasifican en tres grupos: diuréticos del asa o de alto techo, ahorradores de potasio, tiazidas y afines; estos no actúan directamente sobre el agua corporal, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos), ayudan al organismo humano a eliminar el líquido y sal sobrante por lo que hace que los riñones produzcan la orina. Estos fármacos son muy utilizados en el mundo y de manera particular en Cuba a gran escala<sup>3,4</sup>.

Si bien ciertos factores demográficos como la edad, el sexo y la raza pueden ayudar a guiar la selección de un agente antihipertensivo sobre otro, en gran medida la estrategia que reciben los pacientes

OPEN ACCESS

Correspondencia a: Eduardo Adiel Landrove-Escalona  
Correo electrónico: [eduarditolandrove2001@gmail.com](mailto:eduarditolandrove2001@gmail.com)

Publicado: 05/11/2021

Recibido: 26/06/2020; Aceptado: 10/08/2021

## Citar como:

Landrove-Escalona EA, Moreira-Díaz LR, Reyes-Ávila MA. Influencia de la genética y la genómica en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos. 16 de Abril [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 60 (282): e1361. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_4/article/view/1361](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/1361)

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

se basa en el ensayo y error. La secuenciación del genoma humano fue identificada en 2003<sup>5</sup>, un gran avance médico que marcó el comienzo de la esperanza de un enfoque de tratamiento de HTA individualizado para los pacientes.

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) son la variación más frecuente en el genoma humano, que están constituidos por la presencia de dos o más nucleótidos diferentes (alelos) en la misma posición en la población general. Algunos alelos pueden afectar la cantidad o la función de la proteína codificada por el gen. Por lo tanto, algunos alelos pueden ser de relevancia funcional, ya que pueden afectar la cantidad y/o actividad de los productos genéticos en las células, y pueden cambiar la farmacocinética o la farmacodinamia del fármaco dependiendo del genotipo individual<sup>5</sup>.

La farmacogenética es el estudio del efecto de los polimorfismos genéticos sobre la respuesta farmacológica y los efectos adversos; por otra parte, la farmacogenómica es un término más amplio que se usa para describir todos los genes del genoma que pueden afectar la respuesta a los medicamentos<sup>6</sup>; aunque los estudios farmacogenómicos todavía no se han reportado ampliamente para los medicamentos antihipertensivos.

Estudios genómicos han confirmado que los factores genéticos están relacionados no solo con la elevación de la presión arterial (PA), sino también con la variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento antihipertensivo. Debido a la naturaleza poligénica de la hipertensión, un solo fármaco no puede ser utilizado como un objetivo clínico relevante para todos los individuos<sup>6</sup>; por lo tanto, el análisis de rasgos complejos, como los fenotipos de respuesta farmacológica, debe involucrar la evaluación de las interacciones entre múltiples fármacos.

La baja eficacia de algunas terapias podría estar relacionada con la variabilidad genética interindividual. De hecho, los estudios genéticos de las familias han sugerido que la heredabilidad representa del 30 % al 50 % de la variación interindividual en la PA<sup>7</sup> por lo que el objetivo del presente artículo de revisión es describir la influencia del componente genético y genómico en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos.

## MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en el periodo de abril a mayo de 2021. La evaluación incluyó tesis publicadas en repositorios, así como artículos de revistas nacionales e internacionales. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE y SciELO.

La consulta se realizó bajo los términos (según los Descriptores de Ciencias de la Salud) de "Antihiper-

tensivos", "Diuréticos", "Farmacogenética", "Genes" y "Efectos Adverso" para idioma español; para idioma inglés se emplearon "Antihypertensive Agents", "Diuretics", "Pharmacogenetics" y "Adverse Effects".

Se utilizaron dos estrategias de búsqueda, una para español: [(Antihipertensivos) AND (Diuréticos)] AND [(Farmacogenética) OR (Genes)] AND (Efectos Adversos); y otra para inglés: [(AntihypertensiveAgents) AND (Diuretics)] AND [(Pharmacogenetics) OR (Genes)] AND (Adverse Effects); una vez realizada la búsqueda, se encontraron 51 artículos de revistas.

Para su utilización, las publicaciones encontradas se sometieron a los criterios de inclusión de la revisión (pertinencia con la temática del estudio, que describieran la influencia de la genética y la genómica en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos).

Cumpliendo con la característica de ser novedosos, haber sido publicados entre 2017-2021 y ser artículos de revisión, originales, presentaciones de casos, tesis. Se excluyeron aquellos publicados previos al año 2017, que no abordaran la influencia de la genética y la genómica en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos, así como cartas al editor y editoriales.

## DESARROLLO

Los desenlaces cardiovasculares adversos y la reducción de la PA por el uso de los fármacos antihipertensivos disponibles, se caracterizan en gran medida por la variabilidad interindividual, para la cual, las causas subyacentes no están completamente dilucidadas y se han identificado pocos predictores consistentes<sup>8</sup>.

Las diferencias en la respuesta al fármaco entre los individuos pueden explicarse por la cantidad de fármaco que llega a su receptor (farmacocinética) o por las diferencias en la respuesta desencadenada por las interacciones fármaco-receptor (farmacodinamia)<sup>8</sup>. Las variantes genéticas que afectan la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, pueden alterar la farmacocinética y, por tanto, la respuesta al fármaco y la toxicidad.

Además, las variantes genéticas que perjudican las interacciones fármaco-receptor o las señales intracelulares posteriores pueden cambiar la farmacodinamia y la eficacia del fármaco<sup>8</sup>.

Los diuréticos, especialmente los tipos tiazida, son los fármacos de primera línea para la mayoría de los pacientes con hipertensión. El diurético tiazídico hidroclorotiazida inhibe el cotransportador de cloruro sódico expresado en el túbulo contorneado distal de la nefrona<sup>9</sup>.

Los efectos antihipertensivos iniciales de estos fármacos implican el aumento de la excreción de sodio (natriuresis) y la disminución del volumen extracelular, lo que resulta en una reducción del gasto

cardíaco. Además, estos fármacos ejercen efectos adversos a largo plazo, a través de una disminución de la resistencia vascular<sup>9</sup>.

Cada segmento de la nefrona posee en su epitelio mecanismos especializados en el transporte de determinados iones; por lo que, la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrolitos y viceversa, a partir de un patrón de eliminación iónica se puede deducir, al menos de manera aproximada, el segmento donde el diurético actúa<sup>9</sup>.

Los efectos de los diuréticos se realizan a través de diferentes mecanismos, se han sugerido varios genes candidatos para influir en las respuestas individuales a estos fármacos<sup>10</sup>.

La eficacia de las hidroclorotiazidas (HCTZ) utilizadas en monoterapia puede verse reducida por factores asociados a la variación interindividual, lo que lleva a un aumento de la mortalidad entre pacientes con hipertensión no controlada<sup>10</sup>.

Las tiazidas pueden causar hipopotasemia, alterar la tolerancia a la glucosa o aumentar los niveles de colesterol sérico y ácido úrico; la susceptibilidad a las reacciones adversas<sup>10</sup> también podría estar relacionada con la variación interindividual, la edad, el sexo y el origen étnico.

Singh et al<sup>11</sup> alegan que los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) dentro de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa (HMGCS) en afroamericanos y caucásicos se asocian con niveles elevados de glucosa en sangre después del tratamiento con clortalidona y HCTZ.

Por otra parte, Carey et al<sup>12</sup> refieren que el gen ADD1 codifica la  $\alpha$ -adducina, que es una proteína relacionada con el citoesqueleto, que modula el transporte de iones. Su estudio reveló, además, que los polimorfismos dentro de los genes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la proteína 1 de unión a los elementos reguladores de esteroides (ADD1) afectaron las respuestas de la PA a la HCTZ.

Eadon et al<sup>13</sup> en su estudio demuestran una relación significativa entre los genotipos de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) y del genotipo DD; por lo que se evidenció cambios en la PA. También, demostraron que los portadores del genotipo II mostraron mejores respuestas antihipertensivas a la HCTZ que aquellos portadores del propio genotipo DD.

Un estudio de Surendran et al<sup>14</sup> en la población china revelaron que este polimorfismo moduló las respuestas de HCTZ de manera específica para cada sexo. En hombres portadores del genotipo DD, los efectos de la terapia antihipertensiva fueron mejores que los de mujeres portadoras del genotipo ECA II.

Sin embargo, otros estudios no demostraron tal asociación. En un estudio GenHAT (Genética de los

Tratamientos Asociados a la Hipertensión), se analizaron varios genes candidatos relacionados con la hipertensión en individuos, con el fin de determinar las posibles variantes de seis genes que afectan la respuesta al fármaco antihipertensivo<sup>15</sup>.

Los resultados indicaron que el genotipo DD no influye en la reducción de la PA ni en los resultados cardiovasculares en los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA en comparación con los alelos ID y II. Para el polimorfismo ADD1 Gly460Trp, se reveló una relación considerable para los genotipos de GliGly vs. GlyTrp y GlyGly vs. TrpTrp<sup>15</sup>.

En otro estudio de Morrell et al<sup>16</sup> indican que los portadores del alelo Trp para el polimorfismo Gly460Trp en el gen ADD1 han disminuido la actividad basal de la renina plasmática y han mejorado las respuestas antihipertensivas al tratamiento con HCTZ en comparación con los homocigotos Gly/Gly. Estos estudios sugirieron que este polimorfismo (rs4961) podría modular el manejo renal del sodio al cambiar el transporte de iones a través de la membrana celular.

Manosroi et al<sup>17</sup> alegan la presencia del alelo T para el polimorfismo C825T (rs5443) en el gen GNB3 y que se asocia con la formación de una variante de empalme de ARN que carece de nucleótidos 498-620 dentro del exón 9, lo que resulta en modificaciones estructurales de la subunidad  $\beta$ 3 de la proteína G y modulación de la transducción de señales.

Conjuntamente indicaron que la GNB3, que codifica la subunidad  $\beta$ 3 de la proteína G, es otro gen posiblemente implicado en las respuestas al tratamiento con HCTZ<sup>17</sup>. Esta familia de proteínas participa en la transducción de señales desde los receptores de membrana a una amplia gama de efectores intracelulares.

En un estudio de Loucaet al<sup>18</sup> se encontró que el alelo T se relaciona con mejores respuestas antihipertensivas a la HCTZ y que este efecto está relacionado con la dosis génica. Dado que un estudio más amplio proporcionó resultados contradictorios, la asociación entre el polimorfismo rs5443 y las respuestas de hidroclorotiazida requiere confirmación.

Williams et al<sup>19</sup> refieren que los efectos a cuatro clases de fármacos antihipertensivos diuréticos, incluyendo HCTZ de los SNPs en pacientes masculinos de descendencia europea, se identificaron más de 80 polimorfismos diferentes. Sin embargo, encontraron una asociación significativa solo para el miembro del aldehído deshidrogenasa 1 y el canal intracelular de cloruro 5 (CLIC 5).

Magvanjav et al<sup>20</sup> sugirieron que otros dos familiares del gen ADH (ALDH1A2 y ALDH7) están relacionados con la presencia de hipertensión en afroamericanos, mientras que ALDH2 se asoció con el control de la PA en una población de Asia oriental. En su análisis de asociación genómica se compro-

baron una relación entre el SNP rs261316 en el gen ALDH1A2 y la PA no controlada después del tratamiento con una combinación de diurético tiazídico/ $\beta$ -bloqueante en pacientes de raza blanca.

En poblaciones afroamericanas, los SNPs dentro de la lisozima (LYZ) los genes del sustrato del receptor de crecimiento de fibroblastos 2 (FRS2) ubicados en el cromosoma 12q15 mostraron ejercer un efecto sobre la respuesta de HCTZ<sup>21</sup>.

En el estudio de Ferdinand et al<sup>21</sup> se demostró que los afroamericanos portadores del haplotipo ATC una combinación de alelos para SNPs rs317689 (A), rs315135 (T) y rs7297610(C) responden a HCTZ mucho mejor que en personas con haplotipos ACT o ATT.

No obstante, en el estudio de Sá et al<sup>22</sup> se comprobó que el haplotipo ATT en la población afroamericana también se relacionó con una buena respuesta HCTZ. Además, se observó una reducción en la expresión en los afroamericanos que eran homocigotos CC para el SNP rs7297610, pero no en portadores T, lo que implica una asociación entre la variante de expresión en los afroamericanos y la respuesta HCTZ.

Los resultados del estudio de Tu et al<sup>23</sup> sobre la respuesta de la PA a la hidroclorotiazida en individuos hipertensos blancos notificaron una fuerte correlación entre la hidroxidelta-5-esteroide deshidrogenasa, 3  $\beta$ -y el esteroide  $\delta$ -isomerasa 1 (HSD3B1), y la respuesta de la PA.

Estudios también demostraron la relación entre las variantes genéticas en HSD3B1 y la variación de HTA o PA debido a que la HSD3B1 codifica la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa<sup>23</sup>, que es de importancia clave en la biosíntesis de aldosterona y ouabaína endógena.

En los estudios de Christian et al<sup>24</sup>, el genotipo CC en rs6203 se relacionó con la presencia de hipertensión o con valores de PA más altos. A su vez, demostró que un polimorfismo genético (rs4149601G/A) en la célula precursora neural expresa, regulada por el desarrollo 4-like, E3 ubiquitina proteína ligasa (NEDD4L), lo que llevó a la formación de un sitio de empalme críptico en NEDD4L<sup>24</sup>.

Los resultados del estudio de Ma et al<sup>25</sup> que incluyeron a pacientes hipertensos caucásicos, encontraron que la presencia del alelo G regulaba el canal epitelial de sodio (ENaC) y aumentaba aún más la retención/reabsorción de sodio en la nefrona distal, junto con el desarrollo de hipertensión. Además, los autores encontraron una relación entre el alelo G y una mayor respuesta de reducción de la PA a HCTZ en comparación con los homocigotos AA.

Carey et al<sup>26</sup> ratifican que los portadores hipertensos blancos de copias acumuladas del haplotipo GC del gen NEDD4L (para SNPs rs4149601 y rs292449, respectivamente) respondieron mejor a la hidroclorotiazida.

Estas observaciones no se replicaron en afroamericanos. Por lo tanto, se necesita más investigación para determinar si las decisiones de tratamiento en pacientes con HTA podrían basarse en el análisis de este polimorfismo.

También demostraron en el estudio de Loganathan et al<sup>27</sup> que, en estadounidenses y europeos, las respuestas sistólicas y diastólicas de la PA al tratamiento con HCTZ fueron consistentemente mayores en portadores de los genotipos GACAA que en portadores de genes GG homocigóticos.

Comprobaron que, en la población caucásica, también se ha encontrado que la respuesta de la PA a la monoterapia con HCTZ está relacionada con SNPs dentro del gen de la Proteína Adaptadora SH2B 3 (SH2B3—rs3184504), el factor 5 de crecimiento de fibroblastos (FGF5—rs1458038) y el Factor B Temprano de Células (EBF1—rs45551053)<sup>27</sup>.

El primer SNP mencionado anteriormente se mostró relacionado con valores de PA más altos y mayor riesgo de HTA en individuos caucásicos. Además, los portadores del genotipo CC respondieron mejor a los fármacos antihipertensivos (especialmente atenolol) que a otros genotipos (TT y TC)<sup>27</sup>.

Las variantes que afectan a las respuestas antihipertensivas a la HCTZ revelaron además que rs2273359 dentro de la región EDN3 modula significativamente la respuesta de la PA sistólica (PAS) a la HCTZ<sup>27</sup>.

Oliveira-Paula et al<sup>28</sup> observaron mejoras en la PA en respuesta al tratamiento con HCTZ en los portadores del genotipo GC en comparación con los portadores del genotipo CC. Los estudios PEAR y PEAR-2 sugirieron que la respuesta antihipertensiva a los diuréticos tiazídicos puede estar relacionada con variantes genéticas de la proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 15A (PPP1R15A), fosfatasa de doble especificidad 1 (DUSP1) y homólogo oncogénico viral del osteosarcoma murino (FOS).

En aquellos que mejor respondieron a HCTZ o clortalidona, se observó una regulación ascendente en la transcripción de los genes antes mencionados. A su vez, se evaluó la respuesta al tratamiento con HCTZ en individuos caucásicos con PA sistólica (PAS) > 140 mmHg y PA diastólica (PAD) > 90 mmHg sin tratamiento previo, reveló seis variantes que son predictivas de la respuesta de PAS y cinco variantes predictivas de PAD<sup>28</sup>.

El efecto más fuerte sobre la respuesta de la PAS se observó para los polimorfismos dentro de TET2 y dos SNPs en CSMD1. La CSMD1 pertenece a la familia de la proteína vacuolar asociada a la clasificación 13C, mientras que el TET2 está involucrado en la transcripción del gen  $\alpha$ ENaC en el conducto colector renal<sup>28</sup>.

Padmanabhan et al<sup>29</sup> alegan que el genoma y los análisis transcriptómicos revelaron que el SNP rs10995 en el gen VASP (que codifica la fosfoproteína

na estimulada por vasodilatadores) es un SNP funcional asociado con respuestas de hidroclorotiazida; por lo que se demostró que el alelo G para este SNP está relacionado con una mayor respuesta de la PA a la hidroclorotiazida y una mayor expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la VASP.

A pesar de estas dificultades, un enfoque farmacogenómico simplificado para que los pacientes hipertensos reciban el régimen farmacológico más eficaz, eficiente y bien tolerado sería de gran utilidad. Esto resultaría en menos visitas de pacientes para reajustar los medicamentos y un mejor cumplimiento con su régimen médico.

Un mejor control de la PA conllevaría un menor número de complicaciones cardiovasculares y renales, así como una mejora en la calidad de vida y la longevidad de los pacientes hipertensos.

La demostración de tales resultados mejorados en ensayos clínicos sería un estímulo poderoso para llevar la farmacogenómica al uso clínico en pacientes con HTA y cumplir con la promesa de la medicina personalizada.

## CONCLUSIONES

Los polimorfismos genéticos influyen en la respuesta a los antihipertensivos diuréticos ya que intervienen en la sensibilidad a la sal y las concentraciones plasmáticas de renina. Se evidencian mejores respuestas antihipertensivas en individuos portadores de los genotipos AA+AG en comparación con los portadores de GG.

## AUTORÍA

**EAL:** conceptualización, administración del proyecto, curación de datos, análisis formal, investigación.

**LRMD y MARA:** redacción-revisión y edición, borrador original, investigación.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2019 [citado 07/04/2021]; 15(4):531-541. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.hfc.2019.06.007>
- Tsioufis C, Thomopoulos C. Combination drug treatment in hypertension. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 125(3):266-271. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.phrs.2017.09.011>
- Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 101(1):229-245. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005>
- Chang TI. Impact of drugs on intradialytic hypotension: Antihypertensives and vasoconstrictors. *Semin Dial* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 30(6):532-536. Disponible en: <https://doi:10.1111/sdi.12633>
- Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, et al. Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 101(2):167-176. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012>
- Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, Ryzhikova KA, Morozova TE. Farmakogeneticheskie podkhody v prognozirovanií e ffektivnosti i bezopasnostiamlodipina u bol'nykh arterial'noígipertenzié [Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension]. *Biomed Khim Russian* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 63(5):432-439. Disponible en: <https://doi:10.18097/PBMC20176305432>
- Kelley EF, Olson TP, Curry TB, Sprissler R, Snyder EM. The Effect of Genetically Guided Mathematical Prediction and the Blood Pressure Response to Pharmacotherapy in Hypertension Patients. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21]; 13:1179546819845883. Disponible en: <https://doi:10.1177/1179546819845883>
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21]; 4:18014. Disponible en: <https://doi:10.1038/nrdp.2018.14>
- Eadon MT, Kanuri SH; Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21]; 3(1):33-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23808993.2018.1420419>
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* [Internet]. 2016 [citado 07/04/21]; 29(10):1130-7. Disponible en: <https://doi:10.1093/ajh/hpw030>
- Singh S, McDonough CW, Gong Y, Alghamdi WA, Arwood MJ, Bargal SA, et al. Genome wide association study identifies the HMGCS2 Locus to be Associated With Chlorthalidone Induced Glucose Increase in Hypertensive Patients. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21]; 7(6) e007339. Disponible en: <http://doi.org/10.1161/JAHA.117.007339>
- Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21]; 72(11):1278-1293. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.jacc.2018.07.008>
- Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21]; 3(1):33-47. Disponible en: <https://doi:10.1080/23808993.2018.1420419>
- Surendran P, Drenos F, Young R, Warren H, Cook JP, Manning AK.

- Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *NatGenet* [Internet]. 2016 [citado 07/04/21];48(10):1151-1161. Disponible en: <https://doi:10.1038/ng.3654>
15. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21];34(5):575-584. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005>
16. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21];53(1):1801899. Disponible en: <https://doi:10.1183/13993003.01899-2018>
17. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21];40(3):825-856. Disponible en: <https://doi:10.1210/er.2018-00071>
18. Louca P, Menni C, Padmanabhan S. Genomic Determinants of Hypertension With a Focus on Metabolomics and the Gut Microbiome. *Am J Hypertens* [Internet]. 2020 [citado 07/04/21];33(6):473-481. Disponible en: <https://doi:10.1093/ajh/hpaa022>
19. Williams RB, Bishop GD, Habershtick BC, Smolen A, Brummett BH, Siegler IC, et al. Population differences in associations of serotonin transporter promoter polymorphism (5HTTLPR) di- and triallelic genotypes with blood pressure and hypertension prevalence. *Am Heart J* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 185:110-122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.013>
20. Magvanjav O, Gong Y, McDonough CW, Chapman AB, Turner ST, Gums JG, et al. Genetic variants associated with uncontrolled blood pressure on thiazide diuretic/beta-blocker combination therapy in the PEAR (Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses) and INVEST (International Verapamil-SR Trandolapril Study) Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21]; 6(11):e006522. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006522>
21. Ferdinand KC, Yadav K, Nasser SA, Clayton-Jeter HD, Lewin J, Cryer DR, et al. Disparities in hypertension and cardiovascular disease in blacks: The critical role of medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2017 [citado 07/04/21];19(10):1015-1024. Disponible en: <https://doi:10.1111/jch.13089>
22. Sá ACC, Webb A, Gong Y, McDonough CW, Shahin MH, Datta S, et al. Blood pressure signature genes and blood pressure response to thiazide diuretics: results from the PEAR and PEAR-2 studies. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21];11(1):55. Disponible en: <https://doi:10.1186/s12920-018-0370-x>
23. Tu YA, Lin SJ, Chen PL, Chou CH, Huang CC, Ho HN, et al. HSD3B1 gene polymorphism and female pattern hair loss in women with polycystic ovary syndrome. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21];118(8):1225-1231. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.jfma.2019.04.013>
24. Christian C, Borden BA, Danahey K, Yeo KJ, van Wijk XMR, Ratain MJ, et al. Pharmacogenomic-Based Decision Support to Predict Adherence to Medications. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [citado 07/04/21];108(2):368-376. Disponible en: <https://doi:10.1002/cpt.1838>
25. Ma H, He Y, Bai M, Zhu L, He X, Wang L, et al. The genetic polymorphisms of ZC3HC1 and SMARCA4 are associated with hypertension risk. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21];7(11):e942. Disponible en: <https://doi:10.1002/mggg.3.942>
26. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2018 [citado 07/04/21];72(5):e53-e90. Disponible en: <https://doi:10.1161/HYP.0000000000000084>
27. Loganathan L, Gopinath K, Sankaranarayanan VM, Kukreti R, Rajendran K, Lee JK, et al. Computational and Pharmacogenomic Insights on Hypertension Treatment: Rational Drug Design and Optimization Strategies. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2020 [citado 07/04/21];21(1):18-33. Disponible en: <https://doi:10.2174/1389450120666190808101356>
28. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers Med* [Internet]. 2019 [citado 07/04/21];12:341-359. Disponible en: <https://doi:10.2147/PGPM.S230201>
29. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 07/04/21]; 18(4):235-250. Disponible en: <https://doi:10.1038/s41569-020-00466-4>

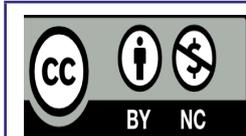
## Influence of the genetics and the genomic in the treatment with diuretics antihypertensives

### ABSTRACT

**Introduction:** hypertension is considered a global health problem. Several pharmacological studies report adverse effects associated with the influence of the genetic and genomic components on antihypertensives based on the use of the principles of pharmacogenetics and pharmacogenomics. **Objective:** to describe the influence of the genetic and genomic component in the

treatment with diuretic antihypertensives. **Method:** a literature review was carried out between April and May 2021. The resources available in PubMed/MEDLINE and SciELO were used. Out of 32 references found through the health sciences descriptors, 29 bibliographic references that met the selection criteria were consulted. **Development:** genetic variants that impair drug-receptor interactions or subsequent intracellular signals may change pharmacodynamics and drug efficacy. The effects of diuretics are made through different mechanisms, several candidate genes have been suggested to influence individual responses to these drugs. Improvements in blood pressure in response to hydrochlorothiazide therapy have been observed in GC genotype carriers compared to CC genotype carriers. **Conclusions:** genetic polymorphisms influence the response to diuretic antihypertensives as they intervene in salt sensitivity and plasma renin concentrations. Better antihypertensive responses are evidenced in individuals carrying the AA+AG genotypes compared to GG carriers.

**Keywords:** Antihypertensives; Adverse events; Diuretics; Genes; Pharmacogenetics.



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.