

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

Eduardo Adiel Landrove-Escalona¹ , Lázaro Raidel Moreira-Díaz² , Miguel Alejandro Reyes-Ávila¹

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 días¹.

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 arterial².

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 diuréticos³.

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^{3,4}.

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

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

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 2003⁵, 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 individual⁵.

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 medicamentos⁶; 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 individuos⁶; 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 PA⁷ 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 consistentes⁸.

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)⁸. 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 fármaco⁸.

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 nefrona⁹.

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 vascular⁹.

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 actúa⁹.

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 fármacos¹⁰.

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 controlada¹⁰.

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 adversas¹⁰ también podría estar relacionada con la variación interindividual, la edad, el sexo y el origen étnico.

Singh et al¹¹ 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 al¹² refieren que el gen ADD1 codifica la α -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 al¹³ 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 al¹⁴ 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 antihipertensivo¹⁵.

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. TrpTrp¹⁵.

En otro estudio de Morrell et al¹⁶ 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 al¹⁷ 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 β 3 de la proteína G y modulación de la transducción de señales.

Conjuntamente indicaron que la GNB3, que codifica la subunidad β 3 de la proteína G, es otro gen posiblemente implicado en las respuestas al tratamiento con HCTZ¹⁷. 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 al¹⁸ 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 al¹⁹ 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 al²⁰ 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/ β -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 HCTZ²¹.

En el estudio de Ferdinand et al²¹ 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 al²² 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 al²³ sobre la respuesta de la PA a la hidroclorotiazida en individuos hipertensos blancos notificaron una fuerte correlación entre la hidroxidelta-5-esteroide deshidrogenasa, 3 β -y el esteroide δ - 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 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa²³, que es de importancia clave en la biosíntesis de aldosterona y ouabaína endógena.

En los estudios de Christian et al²⁴, 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 NEDD4L²⁴.

Los resultados del estudio de Ma et al²⁵ 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 al²⁶ 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 al²⁷ 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)²⁷.

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)²⁷.

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 HCTZ²⁷.

Oliveira-Paula et al²⁸ 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 PAD²⁸.

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 α ENaC en el conducto colector renal²⁸.

Padmanabhan et al²⁹ 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'nykharterial'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/mgg3.942>
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>

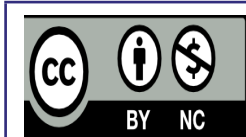
Influence of the genetics and the genomic in the treatment with diuretics antihypertensives

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*.

Influence of genetics and genomics on the treatment with antihypertensive diuretics

Eduardo Adiel Landrove-Escalona ¹ , Lázaro Raidel Moreira-Díaz ² , Miguel Alejandro Reyes-Avila ¹ 

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.

ABSTRACT

Introduction: arterial hypertension is considered a worldwide health problem. Several pharmacological studies report adverse effects associated to the influence of genetic and genomic component in antihypertensive drugs, 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 antihypertensive diuretics. **Method:** a literature review was conducted from April to May 2021. The available resources in PubMed/MEDLINE and SciELO were used. Of 32 references found using 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 signaling can 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 treatment have been observed in GC genotype carriers compared to CC genotype carriers. **Conclusions:** genetic polymorphisms influence the response to diuretic antihypertensives since 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.

Arterial Hypertension (HT) is considered a modifiable risk factor that frequently leads to cardiovascular complications. According to estimates, more than 116,4 million people worldwide suffer from this condition, which is associated to 203 deaths everyday¹.

The treatments currently used in patients with arterial hypertension can be pharmacological and non-pharmacological; the first one includes the use of hypotensive drugs and it consists of a stepwise therapy that starts with low doses of a drug, to which another drug will be added successively according to need; the latter is aimed at reducing those factors that can raise blood pressure².

The current therapeutic arsenal of antihypertensive drugs is very broad and diverse. There are six main groups of agents for the treatment of hypertension: beta blockers, alpha blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers (ARBs), and diuretics³.

Diuretic drugs are classified into three groups: loop or high-ceiling diuretics, potassium-sparing, thiazides and related drugs; these do not act directly on body water, but through sodium (natriuretic diuretics) or osmolarity (osmotic diuretics), helping the human organism to eliminate excess fluid and salt, thereby causing the kidneys to produce urine. These drugs are used worldwide and particularly in Cuba on a large scale^{3,4}.

While certain demographic factors such as age, sex, and race can help guiding the selection of an antihypertensive agent over another, to a large extent the strategy that patients receive is based on trial and error. Human genome sequencing was identified in 2003⁵, a medical breakthrough that ushered in the hope of an individualized HT treatment approach for patients.

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the most frequent variation in the human genome, consisting of the presence of two or more different nucleotides (alleles) at the same position in



OPEN ACCESS

Corresponding author: Eduardo Adiel Landrove-Escalona
Email: eduarditolandrove2001@gmail.com

Published: November 05th, 2021

Received: June 26th, 2020; **Accepted:** August 10th, 2021

Cite as:

Landrove-Escalona EA, Moreira-Díaz LR, Reyes-Avila 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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests..

general population. Some alleles can affect the amount or function of the protein encoded by the gene. Therefore, some alleles may be of functional relevance, as they may affect the amount and/or activity of gene products in cells, and may change the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the drug depending on the individual genotype⁵.

Pharmacogenetics is the study of the effect of genetic polymorphisms on pharmacological response and adverse effects; on the other hand, pharmacogenomics is a broader term used to describe all the genes in the genome that may affect drug response⁶; although pharmacogenomic studies have not yet been widely reported for antihypertensive drugs.

Genomic studies have confirmed that genetic factors are related not only to blood pressure (BP) elevation, but also to interindividual variability in response to antihypertensive treatment. Due to the polygenic nature of hypertension, a single drug cannot be used as a relevant clinical target for all individuals⁶; therefore, the analysis of complex traits, such as drug response phenotypes, must involve the assessment of multidrug interactions.

The low efficacy of some therapies could be related to interindividual genetic variability. In fact, genetic studies of families have suggested that heritability represented 30 % to 50 % of the interindividual variation in BP⁷, so the aim of the present review article is to describe the influence of the genetic and genomic component on treatment with diuretic antihypertensives.

METHOD

A literature review was carried out in the period from April to May 2021. The evaluation included theses published in repositories, as well as articles from national and international journals. The search was carried out in PubMed/MEDLINE and SciELO databases.

The consultation was performed under the terms (according to the Health Sciences Descriptors) "Antihipertensivos", "Diuréticos", "Farmacogenética", "Genes" and "Efectos adversos" for Spanish; for English "Antihypertensive Agents", "Diuretics", "Pharmacogenetics" and "Adverse Effects" were used.

Two search strategies were used, one for Spanish: [(Antihipertensivos) AND (Diuréticos)] AND [(Farmacogenética) OR (Genes)] AND (Efectos Adversos); and another for English: [(AntihypertensiveAgents) AND (Diuretics)] AND [(Pharmacogenetics) OR (Genes)] AND (Adverse Effects); once the search was carried out, 51 journal articles were found.

For their use, the publications found were subjected to the inclusion criteria of the review (relevance to the subject matter of the study, describing the influence of genetics and genomics on treatment with diuretic antihypertensives).

Complying with the characteristic of being novel, having been published between 2017-2021 and being review articles, original articles, case presentations, theses. Those published prior to 2017, that did not address the influence of genetics and genomics on treatment with diuretic antihypertensives, as well as letters to the editor and editorials, were excluded.

DEVELOPMENT

Adverse cardiovascular outcomes and BP reduction by the use of available antihypertensive drugs are largely characterized by interindividual variability, for which the underlying causes are not fully elucidated and few consistent predictors have been identified⁸.

Differences in drug response among individuals may be explained by the amount of drug reaching its receptor (pharmacokinetics) or by differences in response triggered by drug-receptor interactions (pharmacodynamics)⁸. Genetic variants that affect absorption, distribution, metabolism, and elimination, can alter pharmacokinetics and thus drug response and toxicity.

In addition, genetic variants that impair drug-receptor interactions or subsequent intracellular signaling can change the pharmacodynamics and drug efficacy⁸.

Diuretics, especially thiazide types, are the first-line drugs for most patients with hypertension. The thiazide diuretic hydrochlorothiazide inhibits the sodium chloride cotransporter expressed in the distal convoluted tubule of the nephron⁹.

The initial antihypertensive effects of these drugs involve increased sodium excretion (natriuresis) and decreased extracellular volume, resulting in reduced cardiac output. In addition, these drugs exert long-term adverse effects through a decrease in vascular resistance⁹.

Each nephron segment has specialized mechanisms in its epithelium for the transport of certain ions; therefore, diuretic action in a given segment will cause a characteristic pattern of water and electrolyte elimination and vice versa, from a pattern of ionic elimination it is possible to deduce, at least approximately, the segment where the diuretic acts⁹.

The effects of diuretics are carried out through different mechanisms, and several candidate genes have been suggested to influence individual responses to these drugs¹⁰.

The efficacy of hydrochlorothiazides (HCTZ) used in monotherapy may be reduced by factors associated to interindividual variation, leading to an increased mortality among patients with uncontrolled hypertension¹⁰.

Thiazides may cause hypokalemia, alter glucose tolerance, or increase serum cholesterol and uric acid levels; susceptibility to adverse reactions¹⁰ may also be related to interindividual variation, age, sex, and ethnicity.

Singh *et al.*¹¹ claim that single nucleotide polymorphisms (SNPs) within 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase (HMGCS) in African Americans and Caucasians are associated with elevated blood glucose levels after treatment with chlorthalidone and HCTZ.

On the other hand, Carey *et al.*¹² report that the ADD1 gene encodes α -adducin, which is a cytoskeleton-related protein that modulates ion transport. Their study further revealed that polymorphisms within the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and sterol regulatory element-binding protein 1 (ADD1) genes affected BP responses to HCTZ.

In their study, Eadon *et al.*¹³ demonstrate a significant relationship between angiotensin-converting enzyme II (ACE II) genotypes and the DD genotype; thus, changes in BP were evidenced. They also demonstrated that carriers of genotype II showed better antihypertensive responses to HCTZ than those carriers of the DD genotype itself.

A study by Surendran *et al.*¹⁴ in Chinese population revealed that this polymorphism modulated HCTZ responses in each sex. In men, carriers of the DD genotype, the effects of antihypertensive therapy were better than those in women, carriers of the ECA II genotype.

However, other studies did not demonstrate such relationship. In a GenHAT (Genetics of Hypertension Associated Treatments) study, several candidate hypertension-related genes were analyzed in individuals to determine the possible variants of six genes that affect antihypertensive drug response¹⁵.

The results indicated that the DD genotype does not influence BP reduction or cardiovascular outcomes in patients on ACE inhibitors treatment compared to the ID and II alleles. For the ADD1 Gly460Trp polymorphism, a considerable relationship was revealed for the GliGly vs. GlyTrp and GlyGly vs. TrpTrp genotypes¹⁵.

Another study by Morrell *et al.*¹⁶ indicates that carriers of the Trp allele for the Gly460Trp polymorphism in the ADD1 gene have decreased basal plasma renin activity and improved antihypertensive responses to HCTZ treatment compared to Gly/Gly homozygotes. These studies suggested

that this polymorphism (rs4961) could modulate renal sodium handling by changing ion transport across the cell membrane.

Manosroi *et al.*¹⁷ claim the presence of the T allele for the C825T polymorphism (rs5443) in the GNB3 gene and that it is associated with the formation of an RNA splice variant lacking nucleotides 498-620 within exon 9, resulting in structural modifications of the β 3 subunit of the G protein and modulation of signal transduction.

They jointly indicated that GNB3, which encodes the β 3 subunit of the G protein, is another gene possibly involved in responses to HCTZ treatment¹⁷. This family of proteins is involved in the signals transduction from membrane receptors to a wide range of intracellular effectors.

In a study by Louca *et al.*¹⁸, it was found that the T allele is related to improved antihypertensive responses to HCTZ and that this effect is related to gene dose. Since a larger study provided conflicting results, the relation between the rs5443 polymorphism and hydrochlorothiazide responses requires confirmation.

Williams *et al.*¹⁹ reports that the effects to four classes of antihypertensive diuretic drugs, including HCTZ of the SNPs in male patients of European descent, more than 80 different polymorphisms were identified. However, they found a significant relation only for the aldehyde dehydrogenase member 1 and the chloride intracellular channel 5 (CLIC 5).

Magvanjav *et al.*²⁰ suggested that two other ADH gene family members (ALDH1A2 and ALDH7) are related to hypertension in African Americans, whereas ALDH2 was associated with BP control in an East Asian population. Their genomic association analysis verified a relationship between the SNP rs261316 in the ALDH1A2 gene and uncontrolled BP after treatment with a thiazide diuretic / β -blocker combination in white patients.

In African American populations, SNPs within the lysozyme (LYZ) fibroblast growth receptor substrate 2 (FRS2) genes located on chromosome 12q15 were shown to exert an effect on the HCTZ response²¹.

In the study by Ferdinand *et al.*²¹, it was shown that African Americans carrying the ATC haplotype a combination of alleles for SNPs rs317689 (A), rs315135 (T) and rs7297610 (C) respond to HCTZ much better than in people with ACT or ATT haplotypes.

However, the study by Sá *et al.*²² found that the ATT haplotype in the African American population was also associated with a good HCTZ response. Furthermore, a reduced expression was observed in African Americans who were CC homozygotes for the SNP rs7297610, but not in T carriers, implying a relation between the variant expression of

African Americans and HCTZ response.

The results of the study by Tu *et al.*²³ on BP response to hydrochlorothiazide in white hypertensive individuals reported a strong correlation between hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 β - and the steroid δ -isomerase 1 (HSD3B1), and BP response.

Studies also demonstrated the relationship between the genetic variants in HSD3B1 and the variation of HT or BP because HSD3B1 encodes the enzyme 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase²³, which is of key importance in the biosynthesis of endogenous aldosterone and ouabain.

In the studies of Christian *et al.*²⁴, the CC genotype at rs6203 was associated with hypertension or higher BP values. In turn, he demonstrated that a genetic polymorphism (rs4149601G/A) in the neural precursor cell expresses, developmentally regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase (NEDD4L), which led to the formation of a cryptic splice site in NEDD4L²⁴.

The results of the study by Ma *et al.*²⁵ study, involving Caucasian hypertensive patients found that the presence of the G allele upregulated the epithelial sodium channel (ENaC) and further increased sodium retention/reabsorption in the distal nephron, along with the development of hypertension. In addition, the authors found a relationship between the G allele and a greater BP lowering response to HCTZ compared to AA homozygotes.

Carey *et al.*²⁶ confirm that white hypertensive carriers of cumulative copies of the GC haplotype of the NEDD4L gene (for SNPs rs4149601 and rs292449, respectively) responded better to hydrochlorothiazide. These observations were not replicated in African Americans. Therefore, more research is needed to determine whether treatment decisions in patients with HT could be based on the analysis of this polymorphism.

They also demonstrated in the study by Loganathan *et al.*²⁷ that, in Americans and Europeans, systolic and diastolic responses of BP to HCTZ treatment were consistently higher in GACAA genotypes carriers than in homozygous GG genes carriers.

They found that, in Caucasian population, BP response to HCTZ monotherapy has also been found to be related to SNPs within the Adapter Protein SH2B 3 gene (SH2B3 – rs3184504), fibroblast growth factor 5 (FGF5 – Rs1458038) and Early Cell Factor B (EBF1 – rs45551053)²⁷.

The first SNP mentioned above was shown to be related to higher BP values and increased risk of HT in Caucasian individuals. Furthermore, CC genotype carriers responded better to antihypertensive drugs (especially atenolol) than to other genotypes (TT and TC)²⁷.

Variants affecting antihypertensive responses to HCTZ further revealed that rs2273359 within the EDN3 region significantly modulate the systolic BP (SBP) response to HCTZ²⁷.

Oliveira-Paula *et al.*²⁸ observed improvements in BP in response to HCTZ treatment in GC genotype carriers compared with CC genotype carriers. The PEAR and PEAR-2 studies suggested that antihypertensive response to thiazide diuretics may be related to genetic variants of protein phosphatase 1, regulatory subunit 15A (PPP1R15A), dual specificity phosphatase 1 (DUSP1), and murine osteosarcoma viral oncogene homologue (FOS).

In those that responded best to HCTZ or chlorthalidone, an upregulation in the transcription of the aforementioned genes was observed. In turn, response to HCTZ treatment was evaluated in Caucasian individuals with SBP > 140 mmHg and diastolic BP (DBP) > 90 mmHg without prior treatment, revealed six variants that are predictive of the SBP response and five variants predictive of DBP²⁸.

The strongest effect on the SBP response was observed for polymorphisms within TET2 and two SNPs in CSMD1. CSMD1 belongs to the 13C-associated vacuolar protein family with the classification, whereas TET2 is involved in the aENaC gene transcription in the renal collecting duct²⁸.

Padmanabhan *et al.*²⁹ claim that genome and transcriptomic analyses revealed that the SNP rs10995 in the VASP gene (encoding vasodilator-stimulated phosphoprotein) is a functional SNP associated with hydrochlorothiazide responses; thus, the G allele for this SNP was shown to be related to increased BP response to hydrochlorothiazide and increased expression of the VASP messenger ribonucleic acid (mRNA).

Despite these difficulties, a simplified pharmacogenomic approach to ensure that hypertensive patients receive the most effective, efficient, and well-tolerated drug regimen would be helpful. This would result in fewer patient visits for medication readjustment and better compliance with its medical regimen.

Better BP control would lead to fewer cardiovascular and renal complications, as well as improved life quality and longevity of hypertensive patients.

Demonstration of such improved results in clinical trials would be a powerful stimulus to bring pharmacogenomics to clinical use in patients with HT and fulfill the promise of personalized medicine.

CONCLUSIONS

Genetic polymorphisms influence the response of diuretic antihypertensives since they intervene in

salt sensitivity and plasma renin concentrations. Better antihypertensive responses are evidenced in individuals with AA + AG genotypes compared to GG carriers

data curation, formal analysis, investigation. LRMD y MARA: writing-review & editing, original draft, investigation.

AUTHORSHIP

EALE: conceptualization, project administration

FINANCING

The authors did not receive funding for this article.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2019 [cited 04/07/2021]; 15(4):531-541. Available from: <https://doi:10.1016/j.hfc.2019.06.007>
- Tsioufis C, Thomopoulos C. Combination drug treatment in hypertension. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 [cited 04/07/21]; 125(3):266-271. Available from: <https://doi:10.1016/j.phrs.2017.09.011>
- Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 [cited 04/07/21]; 101(1):229-245. Available from: <https://doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005>
- Chang TI. Impact of drugs on intradialytic hypotension: Antihypertensives and vasoconstrictors. *Semin Dial* [Internet]. 2017 [cited 04/07/21]; 30(6):532-536. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 101(2):167-176. Available from: <https://doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012>
- Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, Ryzhikova KA, Morozova TE. Farmakogeneticheskie podkhody v prognozirovaniie i effektivnosti i bezopasnostiamlodipina u bol'nykh arterial'noy hipertenziei [Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension]. *Biomed Khim Russian* [Internet]. 2017 [cited 04/07/21]; 63(5):432-439. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 13:1179546819845883. Available from: <https://doi:10.1177/1179546819845883>
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifkova R, Dominiczak AF, *et al.* Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [cited 04/07/21]; 4:18014. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 3(1):33-47. Available from: <https://doi.org/10.1080/23808993.2018.1420419>
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* [Internet]. 2016 [cited 04/07/21]; 29(10):1130-7. Available from: <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 Chlorothalidone Induced Glucose Increase in Hypertensive Patients. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 [cited 04/07/21]; 7(6) e007339. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 72(11):1278-1293. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 3(1):33-47. Available from: <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. *Nat Genet* [Internet]. 2016 [cited 04/07/21]; 48(10):1151-1161. Available from: <https://doi:10.1038/ng.3654>
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 04/07/21]; 34(5):575-584. Available from: <https://doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, *et al.* Gene-

- tics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 [cited 04/07/21];53(1):1801899. Available from: <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 [cited 04/07/21];40(3): 825-856. Available from: <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 [cited 04/07/21];33(6):473-481. Available from: <https://doi:10.1093/ajh/hpaa022>
19. Williams RB, Bishop GD, Haberstick 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 [cited 04/07/21]; 185:110-122. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 6(11): e006522. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 19(10): 1015-1024. Available from: <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 [cited 04/07/21];11(1):55. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 118(8): 1225-1231. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 108(2):368-376. Available from: <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 [cited 04/07/21];7(11): e942. Available from: <https://doi:10.1002/mgg3.942>
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 [cited 04/07/21]; 72(5): e53-e90. Available from: <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 [cited 04/07/21];21(1):18-33. Available from: <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 [cited 04/07/21]; 12:341-359. Available from: <https://doi:10.2147/PGPM.S230201>
29. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 04/07/21]; 18(4):235-250. Available from: <https://doi:10.1038/s41569-020-00466-4>

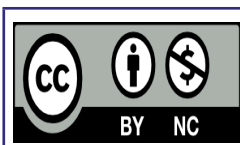
Influencia de la genética y la genómica en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos

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 ge-

nético 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.



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.