



## I Jornada Científica de Farmacología y Salud

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

### **Influence of genetics and genomics in the antihypertensives diuretics treatment**

Eduardo Adiel Landrove-Escalona<sup>1\*</sup>, Eduardo Antonio Hernández-González<sup>2</sup>,  
Lázaro Raidel Moreira-Díaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Estudiante de primer año de la carrera de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4261-5719>

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Estudiante de primer año de la carrera de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-6099>

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Policlínico Docente Camilo Cienfuegos Gorriarán. Residente de primer año de Medicina General Integral. Profesor Instructor. Artemisa. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-8125>

\* Autor para la correspondencia: [eduarditolandrove2001@gmail.com](mailto:eduarditolandrove2001@gmail.com) Telef: 58707711

### **RESUMEN**

La hipertensión arterial es una de las condiciones de salud más comunes y graves en todo el mundo; para el tratamiento de esta enfermedad son usados frecuentemente los antihipertensivos diuréticos, fármacos que reportan sensibilidad colateral atendiendo a raza, sexo y al polimorfismo genético. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir la influencia del componente genético y genómico en el tratamiento con antihipertensivos diuréticos. Se utilizaron los recursos disponibles en Infomed, PubMed y Google Scholar; del total de la bibliografía consultada se citaron 29 referencias

bibliográficas. Se concluyó que los polimorfismos influyen en la sensibilidad a la sal, las concentraciones plasmáticas de renina, y la susceptibilidad a desarrollar hipertensión. Los afroamericanos portadores del haplotipo ATC responden mejor a la hidroclorotiazida que personas con haplotipos ACT o ATT. También se evidencian mejores respuestas antihipertensivas en individuos portadores de los genotipos AA+AG en comparación con los portadores de GG.

**Palabras clave:** Antihipertensivos; Diuréticos; Hipertensión; Población; Poliformismo genético.

## **ABSTRACT**

Arterial hypertension is one of the most common and serious health conditions in the world; for the treatment of this disease antihypertensive diuretics are frequently used, drugs that report collateral sensitivity according to race, sex and genetic polymorphism. A literature review was conducted to describe the influence of the genetic and genomic component in the treatment with diuretic antihypertensives. The resources available in Infomed, PubMed and Google Scholar were used; of the total bibliography consulted, 29 bibliographic references were cited. It was concluded that polymorphisms influence salt sensitivity, plasma renin concentrations, and susceptibility to hypertension. African Americans with the ATC haplotype respond better to hydrochlorothiazide than people with ACT or ATT haplotypes. Better antihypertensive responses are also evident in individuals carrying the AA+AG genotypes compared to GG carriers.

**Key words:** Antihypertensive; Diuretics; Hypertension; Polymorphisms, Genetic; Population.

## **INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial (HTA) se define como la enfermedad que se produce cuando las cifras de tensión arterial, tomadas como promedio en tres mediciones en las condiciones apropiadas, con intervalo de tres a siete días entre cada medición supera el valor de 140 milímetros de mercurio (mmHg) de tensión arterial sistólica y 90 mmHg de tensión arterial diastólica en pacientes mayores de 18 años<sup>1</sup>.

La hipertensión arterial es considerada uno de los factores de riesgo modificables más fuertes para enfermedades cardiovasculares, y su prevalencia aumenta constantemente en todo el mundo. Según las estimaciones, más de 116,4 millones de personas sufren esta enfermedad, que se asocia con 2.303 muertes por enfermedad cardiovascular (ECV) todos los días<sup>1</sup>.

Los tratamientos de la hipertensión arterial actualmente pueden ser farmacológicos; que son los que incluyen la utilización de drogas hipotensoras y consisten en una terapia escalonada donde se comienza con dosis bajas de un medicamento, al cual se elevará la dosis y posteriormente se agrega en forma sucesiva una droga tras otra según la necesidad; también puede ser no farmacológica que es la que va encaminada a disminuir aquellos factores que pueden elevar la tensión arterial (TA)<sup>2</sup>.

El arsenal terapéutico que constituyen actualmente los fármacos antihipertensivos es muy amplio y diverso. Existen 6 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 (K), tiazidas y afines; estos no actúan directamente sobre el agua, 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 particularmente en Cuba a gran escala<sup>3</sup>.

La alta prevalencia de hipertensión no diagnosticada e incontrolada se asocia con una frecuente falta de manifestaciones clínicas específicas de la hipertensión, mala eficacia de los tratamientos y baja adherencia resultante de posibles reacciones adversas a los principios activos<sup>4</sup>, a pesar de aumentar la conciencia pública sobre la hipertensión y sus complicaciones.

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 se basa en el ensayo y error. La secuenciación del genoma humano fue en 2003<sup>5</sup> es considerada un gran avance médico y 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<sup>5</sup>.

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 farmacodinámica 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>.

Solo un tercio de los pacientes hipertensos alcanzan estabilizar su PA, a pesar de varias clases de medicamentos antihipertensivos disponibles. Los errores de prescripción, la no adhesión y los efectos adversos se encuentran entre las causas de estas tasas alarmantes<sup>7</sup>. Además, teniendo en cuenta las bajas tasas de control de la PA, la capacidad de identificar el agente antihipertensivo más eficaz tiene potencial para ser beneficioso para un paciente individual antes de iniciar el tratamiento. Es por ello que en la presente se tuvo como objetivo general 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 Infomed, PubMed, a través de los motores de búsqueda Internet Explorer y Google Scholar; se incluyeron todos los artículos en idioma inglés y español y publicados entre 2018 a 2021, del total de consultas se citaron 29 referencias bibliográficas. Se utilizaron operadores booleanos como "and" "or". Para la confección del informe final fueron necesario los métodos empíricos a través de la revisión documental y métodos del nivel teórico como analítico y sintético. Se tuvo en cuenta los parámetros éticos ya que se divulgaron los resultados por los canales correspondientes y no se tergiversó la información brindada.

## **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 (farmacodinámica)<sup>8</sup>. Las variantes genéticas que afectan a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación pueden alterar la farmacocinética y, por lo 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 farmacodinámica y la eficacia del fármaco<sup>8</sup>.

Los diuréticos, especialmente los tipos tiazida, son los fármacos de primera línea de elección 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 a largo plazo a través de una disminución de la resistencia vascular, posiblemente resultante de una inhibición del renina–angiotensina y/o sistema nervioso simpático<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 puede llevar 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 S *et al*<sup>11</sup> alega 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 RM *et al*<sup>12</sup> refiere que el gen ADD1 codifica la  $\alpha$ -adducina, que es una proteína relacionada con el citoesqueleto que modula el transporte de iones, mientras que el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina, un componente central del sistema renina–angiotensina que regula el volumen de fluidos corporales y controla la PA.

Su estudio relevó 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 HCTZ<sup>12</sup>.

Eadon MT *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 DD; por lo que se evidenció cambios en la PA. Además, demostraron que los portadores del genotipo II mostraron mejores respuestas antihipertensivas a la hidroclorotiazida que aquellos portadores del genotipo DD.

Un estudio de Surendran P *et al*<sup>14</sup> en la población china reveló que este polimorfismo moduló las respuestas de hidroclorotiazida 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>.

Otro estudio de Morrell NW *et al*<sup>16</sup> indica 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 hidroclorotiazida 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 W *et al*<sup>17</sup> establece la presencia del alelo T para el polimorfismo C825T (rs5443) en el gen GNB3 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 hidroclorotiazida<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 Louca P *et al*<sup>18</sup> se encontró que el alelo T se relaciona con mejores respuestas antihipertensivas a la hidroclorotiazida 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 RB *et al*<sup>19</sup> refiere que los efectos de los SNPs en pacientes masculinos de descendencia europea a cuatro clases de fármacos antihipertensivos diuréticos, incluyendo HCTZ, se identificaron más de 80 polimorfismos diferentes. Sin embargo, se encontró una asociación significativa solo para el miembro de la familia aldehído deshidrogenasa 1 13 (ALDH1A3) y el canal intracelular de cloruro 5 (CLIC 5).

Magvanjav O *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 comprobó 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<sup>20</sup>.

En poblaciones afroamericanas, los SNPs dentro de la lisozima (LYZ), el Dominio de Levadura Que Contiene 4 (YEATS4) y 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 KC *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 ACC *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 YA *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.

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

En los estudios de Christian C *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 crítico en NEDD4L<sup>24</sup>.

Los resultados del estudio de Ma H 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 RM et al<sup>26</sup> también se encontró que los portadores hipertensos blancos de copias acumuladas del haplotipo G-C 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 se demostró en el estudio de Loganathan L et al<sup>27</sup> que en estadounidenses 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 GG homocigotas, probablemente debido al hecho de que el alelo A (rs16960228).

Se comprobó 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). Las variantes que afectan a las respuestas antihipertensivas a la hidroclorotiazida 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 GH et al<sup>28</sup> observó 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 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 intrónicos 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 a ENaC en el conducto colector renal<sup>28</sup>.

Padmanabhan S et al<sup>29</sup> alega que el genoma y los análisis transcriptómicos revelaron que el SNP rs10995 en el gen VASP (que codifica la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores) es un SNP funcional asociado con respuestas de hidroclorotiazida<sup>29</sup>; 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.

Los autores consideran que a pesar de estas dificultades, un enfoque farmacogenómico simplificado para que los pacientes hipertensos reciban el régimen farmacológico más eficaz, eficiente y bien tolerado valdría enormemente la pena. Esto resultaría en menos visitas de pacientes para reajustar los medicamentos BP, menos medicamentos por paciente y potencialmente 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 nuestros 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 influyen en la sensibilidad a la sal, las concentraciones plasmáticas de renina, y la susceptibilidad a desarrollar hipertensión. Los afroamericanos portadores del haplotipo ATC responden mejor a la hidroclorotiazida que personas con haplotipos ACT o ATT. También se evidencian mejores respuestas antihipertensivas en individuos portadores de los genotipos AA+AG en comparación con los portadores de GG por lo que se evidenció su relación entre el alelo G y una mayor respuesta de reducción de la PA a hidroclorotiazida en comparación con los homocigotos AA.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin*[Internet]. 2019 [citado 07 Abr 2021]; 15(4): 531-541. Disponible en: doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.007
2. Tsioufis C, Thomopoulos C. Combination drug treatment in hypertension. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 [citado 07 Abr 2021]; 125(3): 266-271. Disponible en: doi: 10.1016/j.phrs.2017.09.011
3. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado 07 Abr 2021]; 101(1):229-245. Disponible en: doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
4. Chang TI. Impact of drugs on intradialytic hypotension: Antihypertensives and vasoconstrictors. *Semin Dial* [Internet]. 2017[citado 08 Abr 2021];30(6):532-536. Disponible en: doi: 10.1111/sdi.12633
5. 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 Abr 2021] 3; 101(2): 167-176. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.012

6. Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, Ryzhikova KA, Morozova TE. Farmakogeneticheskie podkhody v prognozirovanii éffektivnosti i bezopasnosti amlodipina u bol'nykh arterial'noï gipertenzieï [Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension]. Biomed Khim Russian [Internet]. 2017[citado 08 Abr 2021];63(5):432-439. Disponible en: doi: 10.18097/PBMC20176305432
7. 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 08 Abr 2021] 3;13:1179546819845883. Disponible en: doi: 10.1177/1179546819845883
8. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018[citado 07 Abr 2021]; 4:18014. Disponible en: doi: 10.1038/nrdp.2018.14 4
9. Michael T. Eadon, Sri H. Kanuri & Arlene B. Chapman (2017):Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment, Expert Review of Precision Medicine and Drug Development[Internet].2017[citado 07 Abr 2021];21:18. Disponible en:https://doi.org/10.1080/23808993.2018.1420419
10. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. Am J Hypertens[Internet]. 2016[citado 07 Abr 2021];29(10):1130-7. Disponible en:doi: 10.1093/ajh/hpw030
11. Singh S, McDonough CW, Gong Y, AlghamdiWA, 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 Abr 2021];7, e007339. Disponible en:http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007339
12. 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 Abr 2021];72(11):1278-1293. Disponible en: doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.008 4
13. 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 Abr 2021];3(1):33-47. Disponible en: doi: 10.1080/23808993.2018.14204194
  14. 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 [citado 07 Abr 2021];48(10):1151-1161. Disponible en: 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 Abr 2021];34(5):575-584. Disponible en: doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005 4
  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 Abr 2021] 24;53(1):1801899. Disponible en: 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 Abr 2021]1;40(3):825-856. Disponible en: doi: 10.1210/er.2018-0007144
  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 Abr 2021]21;33(6):473-481. Disponible en: 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[citado 07 Abr 2021];185:110-122. Disponible en: doi: 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 Abr 2021], 6, e006522. <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 Abr 2021];19(10):1015-1024. Disponible en: 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 Abr 2021];20;11(1):55. Disponible en: 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 Abr 2021];118(8):1225-1231. Disponible en: 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.* 2020 [citado 07 Abr 2021];108(2):368-376. Disponible en: 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 Abr 2021];7(11):e942. Disponible en: doi: 10.1002/mgg3.942
  26. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American

- Heart Association. Hypertension[Internet]. 2018[citado 07 Abr 2021];72(5):e53-e90. Disponible en: doi: 10.1161/HYPERTENSION.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 Abr 2021];21(1):18-33. Disponible en: 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 Abr 2021];22;12:341-359. Disponible en: 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 Abr 2021];18(4):235-250. Disponible en: doi: 10.1038/s41569-020-00466-4