



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FARMACOGENÓMICA DE LA HIPERTENSIÓN Y SU  
APLICACIÓN EN LA FARMACOTERAPIA**

Autor: Jesús Lucas Fernández

Tutor: Luis García García

Convocatoria: Junio 2018

## RESUMEN

A pesar del gran arsenal terapéutico disponible, son muchos los casos en los que la hipertensión arterial no consigue ser controlada de forma adecuada, manteniendo así el riesgo cardiovascular asociado y las consecuencias que pueden derivar de la misma. Partiendo de los buenos resultados que la farmacogenómica está logrando en el tratamiento de otras enfermedades, este trabajo analiza la posibilidad de trasladar este tipo de pruebas genéticas a la terapia antihipertensiva con el fin de optimizar la respuesta a estos fármacos.

Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de recopilar y analizar la información disponible sobre aquellos polimorfismos genéticos que han sido estudiados para las dianas implicadas en la respuesta a estos fármacos: enzimas metabólicas, receptores  $\beta$ -adrenérgicos, enzima convertidora de angiotensina y proteínas relacionadas con la respuesta a diuréticos y antagonistas del calcio.

Los resultados mostraron una gran variedad de polimorfismos, aunque en la mayoría de los casos la evidencia clínica era muy limitada. Esto, sumado a la influencia de factores externos y a los costes, hace imposible la aplicación de la farmacogenómica a la hipertensión en la actualidad. No obstante, las perspectivas futuras son muy prometedoras.

**PALABRAS CLAVE:** farmacogenómica, fracaso terapéutico, hipertensión, polimorfismos genéticos.

## ABSTRACT

*Despite the great amount of drugs available, there are so many cases in which hypertension cannot be adequately controlled, keeping the cardiovascular risk and the possible occurrence of other consequences. Given the good results that pharmacogenomics is achieving in other diseases treatment, this paper analyzes the possibility of applying these genetic tests in antihypertensive therapy.*

*A bibliographic review was carried out in order to collect and analyze the available information about those genetic polymorphisms studied for the targets involved in the response to these drugs: metabolic enzymes,  $\beta$ -adrenergic receptors, angiotensin-converting enzyme and proteins related to the response to diuretics and calcium channel blockers.*

*Results showed a great variety of polymorphisms, but in most cases the clinical evidence was very limited. This, added to the influence of external factors and costs, makes the application of pharmacogenomics to hypertension impossible at present. However, future perspectives are very promising.*

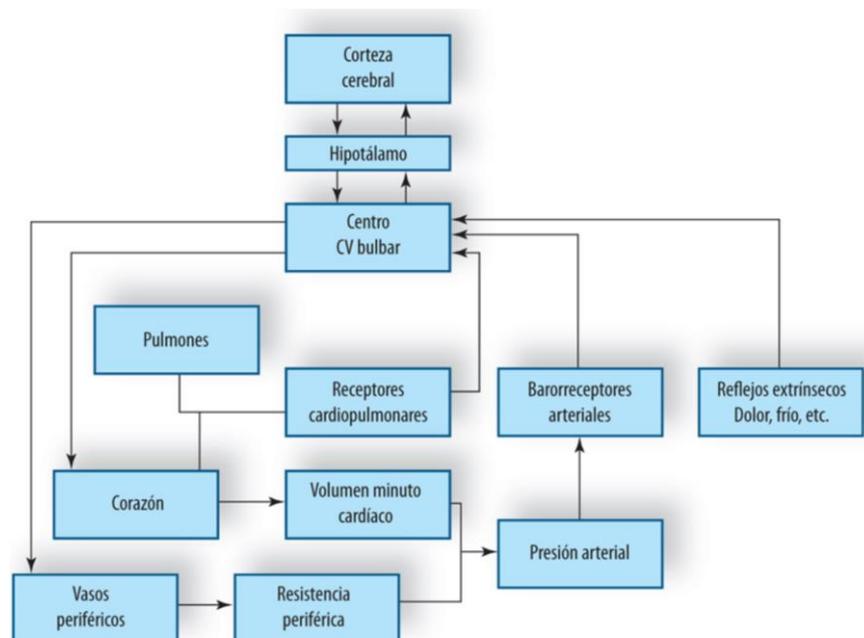
**KEY WORDS:** genetic polymorphisms, hypertension, pharmacogenomics, treatment failure.

## INTRODUCCIÓN

### La hipertensión arterial

Son varios los sistemas que actúan de forma coordinada en nuestro organismo para asegurar un correcto control de la presión arterial, consiguiendo que esta se mantenga en unos niveles adecuados a pesar de las variaciones a las que puede verse sometida, tales como la ingesta de sodio, los cambios de postura o el ejercicio físico.

A corto plazo, la regulación de la presión arterial se consigue fundamentalmente gracias a mecanismos nerviosos mediados por el sistema nervioso autónomo, el cual modificará el gasto cardíaco y la resistencia periférica para ajustar la presión arterial (figura 1). Para ello, el sistema nervioso recibe las señales de distintos receptores localizados en diversos puntos del organismo, entre los que destacan los barorreceptores presentes en el seno carotídeo y el cayado aórtico, quienes detectarán cambios en la presión arterial y generarán una respuesta nerviosa compensatoria. Dentro de esta respuesta compensatoria, además de la acción directa del sistema nervioso autónomo, participa también la hormona antidiurética o vasopresina (ADH), que es secretada por la neurohipófisis como respuesta a un descenso de la presión arterial y genera tanto un efecto vasoconstrictor propio como una disminución en la eliminación renal de agua, aumentando así la presión arterial<sup>[1]</sup>.



**Figura 1.** Regulación a corto plazo de la presión arterial por mecanismos nerviosos (tomada de Fernández-Tresguerres, JA)<sup>[2]</sup>.

A largo plazo, en cambio, cobran una mayor importancia los mecanismos de regulación a nivel renal basados en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual produce cambios en la vasoconstricción y, sobre todo, cambios en la excreción renal de agua y sodio<sup>[1]</sup>. Todo ello conducirá a la modificación de la presión arterial para alcanzar unos niveles normales.

Sociedades como la AHA o la OMS establecen dichos niveles de presión arterial normales en 120 mmHg de presión sistólica y 80 mmHg de presión diastólica. Estos niveles de presión arterial son importantes para el correcto funcionamiento de órganos como el corazón, el cerebro o los riñones, así como para la salud y el bienestar en general<sup>[3,4]</sup>.

La hipertensión arterial se define como un trastorno que cursa con una elevación de anómala y sostenida de la presión arterial, con valores de presión sistólica igual o superior a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg<sup>[3]</sup>. Se trata de un problema que afecta aproximadamente a un 31% de la población adulta mundial<sup>[5]</sup> y que en nuestro país alcanza una prevalencia del 42.6%, afectando al 37.1% de las mujeres y al 49,9% de los hombres<sup>[6]</sup>.

Aunque la hipertensión puede aparecer como consecuencia de una patología inicial (alteraciones renales, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, etc.), la gran mayoría de los casos que se producen presentan un origen desconocido, sin asociación con una patología subyacente. Esto se conoce como hipertensión esencial o primaria, y su aparición está influida por numerosos factores, tales como el sedentarismo, el consumo excesivo de sodio o el estrés, entre otros<sup>[3]</sup>.

Las consecuencias de mantener unos valores elevados de presión arterial en el tiempo son muy numerosas e implican tanto al corazón como a los vasos sanguíneos de órganos importantes. Estas consecuencias derivan tanto de la afectación directa de estos órganos (sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo, encefalopatía hipertensiva, lesiones de la retina,...) como de la formación de placas de ateroma que comprometan el flujo sanguíneo a los mismos<sup>[7]</sup>. Por todo esto, la hipertensión arterial constituye un importante factor de riesgo cardiovascular, de modo que la concomitancia entre la hipertensión y otros factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia,...), incrementa en gran medida el de padecer eventos cardiovasculares.

Teniendo en cuenta las consecuencias y la elevada prevalencia de este problema, la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento es muy grande. El tratamiento de la hipertensión se basa, en primera instancia, en adoptar una serie de hábitos y estilos de vida

que disminuyan los factores predisponentes al aumento de presión arterial (alimentación, ejercicio físico, dejar de fumar,...). No obstante, en la mayoría de los casos –y sobre todo en aquellos pacientes que presentan más de un factor de riesgo cardiovascular- suele ser necesario instaurar un tratamiento farmacológico. La farmacología de la hipertensión comprende una gran variedad de grupos terapéuticos diferentes, los cuales se muestran en la siguiente tabla:

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Ejemplos
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</b>	Inhibición de la ECA, responsable de la transformación de angiotensina I en angiotensina II.	Enalapril Lisinopril Captopril
<b>Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)</b>	Bloqueo del receptor de angiotensina II, disminuyendo así los efectos de la misma	Valsartán Candesartán Losartán Olmesartán Irbesartán
<b>Inhibidores de renina</b>	Inhibición de la renina, responsable de la conversión del angiotensinógeno en angiotensina	Aliskiren
<b><math>\beta</math>-bloqueantes</b>	Bloqueo de los receptores $\beta$ -adrenérgicos de tipo 1, produciendo la disminución de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca. Actuación también a nivel de la producción de catecolaminas y de la liberación de renina. Además, algunos presentan también acción antagonista $\alpha_1$ , ocasionando un efecto vasodilatador directo.	Atenolol Bisoprolol Carvedilol
<b>Antagonistas de los canales de calcio</b>	Bloqueo de la entrada de calcio a través de canales de tipo L, produciendo vasodilatación. Los compuestos no dihidropiridínicos, además, disminuyen la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca.	<b>Dihidropiridínicos:</b> Amlodipino, nifedipino, nicardipino  <b>No dihidropiridínicos:</b> Verapamilo, diltiazem
<b>Diuréticos tiazídicos</b>	Aumento de la excreción renal de sodio, disminuyendo así el volumen plasmático. A largo plazo, disminuyen la resistencia periférica.	Hidroclorotiazida Clorotiazida Clortalidona
<b>Diuréticos ahorradores de potasio</b>	Aumento de la excreción renal de sodio por inhibición de canales de sodio o antagonismo de los receptores de aldosterona.	Espironolactona Eplerenona Amilorida
<b>Diuréticos del asa</b>	Aumento de la excreción renal de sodio, disminuyendo así el volumen plasmático	Furosemida Torasemida
<b>Otros</b>		
<b>Bloqueantes <math>\alpha_1</math>-adrenérgicos</b>	Bloqueo de receptores adrenérgicos $\alpha_1$ en vasos sanguíneos, produciendo vasodilatación	Doxazosina, prazosina, terazosina.
<b>Hipotensores centrales</b>	Activación de receptores $\alpha_2$ y/o receptores imidazolínicos I <sub>1a</sub> nivel central, disminuyendo la actividad simpática.	Clonidina, metildopa, moxonidina.
<b>Agonistas de canales de K<sup>+</sup></b>	Apertura de canales de potasio, favoreciendo la hiperpolarización de la célula y la vasodilatación	Minoxidilo
<b>Vasodilatadores mediados por NO</b>	Vasodilatación producida por la liberación de óxido nítrico	Hidralazina, nitroprusiato.

**Tabla 1.** Principales grupos terapéuticos con acción antihipertensiva y sus mecanismos de acción<sup>[8,9]</sup>.

Esta gran diversidad de grupos farmacológicos permite actuar sobre distintas dianas en los diferentes sistemas de control de la presión arterial descritos anteriormente, ya sea de forma individual o por combinación de fármacos, con el fin de normalizar los niveles de presión arterial.

Sin embargo, a pesar de este arsenal terapéutico, son muchos los casos en los que el tratamiento farmacológico no resulta efectivo y no se consigue controlar la hipertensión. El fracaso en el control de la hipertensión se produce en un 60-70% de los pacientes<sup>[10, 11, 12]</sup>, para los que supone la persistencia de la enfermedad y, por tanto, del riesgo asociado a la misma. En estos casos, la práctica clínica se basa en realizar cambios en la posología y/o en los fármacos empleados hasta conseguir un control de la presión arterial. Esto, sin embargo, puede suponer un largo periodo de tiempo, durante el cual el paciente seguiría en riesgo. La prescripción farmacológica mediante criterios clásicos de ensayo y error alcanza una tasa de error del 61%<sup>[13]</sup>. El objetivo de la terapéutica será, por tanto, conseguir reducir los errores en el tratamiento que puedan llevar al fracaso terapéutico, para lograr así un control de la enfermedad en el menor tiempo posible.

### **Farmacogenética y farmacogenómica**

La Farmacogenética y la Farmacogenómica son dos disciplinas que emplean las técnicas genómicas para el descubrimiento y desarrollo de medicamentos más seguros y eficaces adaptados a las condiciones genéticas del paciente, teniendo en cuenta que muchos medicamentos presentan una mayor o menor variabilidad interindividual en relación a la eficacia y la toxicidad. Dicha variabilidad comprende tanto aspectos farmacocinéticos (principalmente a nivel de metabolismo) como aspectos farmacodinámicos (receptores y mediadores intercelulares)<sup>[14]</sup>. En consecuencia, el margen de respuesta a un tratamiento es diverso, por lo que algunos individuos obtienen los efectos esperados, mientras que otros no obtienen un resultado terapéutico o incluso pueden experimentar efectos adversos<sup>[15]</sup>.

En muchas ocasiones, los términos “Farmacogenética” y “Farmacogenómica” se emplean indistintamente. No obstante, en sentido estricto la Farmacogenética se ocupa de las variaciones interindividuales en el DNA relacionadas con la respuesta al medicamento, mientras que la Farmacogenómica estudia la variabilidad de la expresión de los genes (tanto DNA como RNA) relevantes en relación con la enfermedad, así como la respuesta del medicamento a nivel celular, tisular y poblacional<sup>[14]</sup>.

En cualquier caso, ambas disciplinas se centran en el estudio de polimorfismos genéticos que conducen a una respuesta diferente ante un medicamento. Un polimorfismo genético es aquella variación en la secuencia de DNA que se encuentra presente en más de un 1% de individuos de una población<sup>[16]</sup>. De este modo, un gen será polimórfico si presenta más de un alelo dentro de una población. Los polimorfismos pueden ser de varios tipos:

- Polimorfismos de único nucleótido (SNP, *Single Nucleotide Polymorphisms*), producidos por la sustitución de una base por otra. Constituyen el polimorfismo más frecuente, y sus consecuencias dependerán de que se trate de una zona codificadora, una zona no codificadora o una región reguladora del gen afectado.
- Polimorfismos de inserción/delección (DIP, *Deletion Insertion Polymorphisms*). Se deben a la inserción o delección de una pequeña secuencia de nucleótidos (normalmente un único par de bases)<sup>[17]</sup>.
- Pequeñas repeticiones en tándem (STR, *Short Tandem Repeats*), también conocidas como microsatélites: pequeñas secuencias de DNA (1-6 pares de bases) que se repiten en tándem dando lugar a series de hasta 100 nucleótidos<sup>[18]</sup>.
- Variación del número de copias (CNV, *Copy Number Variation*): se trata de una alteración en el número de copias que constituyen una región de DNA, ya sea por eliminación o por duplicación, lo cual conduce a al déficit (incluso ausencia) o exceso de la proteína codificada por dicha región de DNA<sup>[19]</sup>.

El estudio de la relación entre la presencia de un determinado polimorfismo y la respuesta del organismo ante un medicamento permitiría, en teoría, predecir cómo responderá un paciente concreto ante un determinado tratamiento en términos tanto de eficacia como de seguridad. Sin embargo, no siempre es posible predecir esta respuesta; por ejemplo, cuando los fármacos actúan sobre múltiples dianas, o cuando no hay resultados positivos o sólidos en los estudios preclínicos, o en patologías en las que es difícil reclutar pacientes u obtener muestras<sup>[20]</sup>. Esto, sumado a las dificultades propias de las pruebas de laboratorio necesarias para la caracterización de los pacientes, hace que la transferencia de las asociaciones genéticas a la práctica clínica se esté llevando a cabo lentamente.

Son muchos los aspectos a considerar a la hora de validar una prueba farmacogenética e implementarla en la práctica clínica. A continuación se indican algunos de los más relevantes, extraídos de las revisiones realizadas por varios autores<sup>[14,21]</sup>.

- Prevalencia de la enfermedad en cuestión.

- Severidad y coste de dicha enfermedad.
- Prevalencia de la mutación genética objeto de estudio.
- Fuerza de asociación entre la mutación genética y los resultados clínicos.
- Coste, tiempo y exactitud de la prueba, y si los resultados proporcionan información para una sola condición o para condiciones múltiples.
- Beneficio de la prueba sobre el paciente: mayor efectividad del tratamiento, menor aparición de efectos secundarios, mejora en la evolución de la enfermedad,...
- Beneficio económico derivado del ahorro de costes por los efectos mencionados en el apartado anterior.

Un ejemplo de aplicación en la práctica clínica es la determinación farmacogenética de tiopurina metiltransferasa (TPMT), enzima que participa en la metilación de mercaptopurina y tioguanina, inactivando estos compuestos de forma que se establece una relación inversamente proporcional entre la actividad de la TPMT y la concentración de metabolitos activos de la tioguanina. Aquellos pacientes con una menor actividad de la TPMT presentan un mayor riesgo de mielosupresión severa en el tratamiento con dosis normales de este tipo de fármacos, por lo que la caracterización farmacogenética de esta enzima permite establecer una posología adecuada a cada paciente a fin de reducir el riesgo de mielosupresión<sup>[22]</sup>. Otro ejemplo a destacar es la identificación del genotipo HLA-B\*57:01 previamente al tratamiento antirretroviral con abacavir, ya que se ha demostrado que la presencia de esta variante aumenta significativamente la incidencia de síndrome de hipersensibilidad a este fármaco<sup>[23]</sup>.

Fármacos/genes analizados	Enfermedad
Tiopurinas/TPMT	Enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis
Inmunosupresores/CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR	Trasplante renal pediátrico, psoriasis
Voriconazol/CYP2C19	Aspergilosis en pacientes con trasplante de médula ósea infantil
Anticoagulantes/CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, APOE	Enfermedad tromboembólica y fibrilación auricular
Simvastatina/SLCO1B1, ABCG2	Elevado riesgo cardiovascular
Metotrexato/MTHFR	Leucemia, psoriasis
Irinotecan/UGT1A1	Cáncer colorrectal
Fluoropirimidinas/DPYD, TP53	Cáncer colorrectal

**Tabla 2.** Pruebas farmacogenéticas realizadas rutinariamente en el Hospital Universitario La Paz de Madrid (tomada de Borobia et al)<sup>[24]</sup>.

Todos estos ejemplos se implementaron en la práctica clínica porque satisfacían alguno o varios de los requisitos comentados anteriormente, de modo que generaban un beneficio que justificaba su utilización.

Partiendo de los datos sobre la enfermedad presentados previamente, ¿sería posible aplicar las técnicas farmacogenéticas y farmacogenómicas en el tratamiento de la hipertensión arterial?

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es analizar la existencia de polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento antihipertensivo y evaluar la posibilidad de instaurar en la práctica clínica pruebas farmacogenéticas basadas en los mismos con el fin de optimizar el tratamiento de la hipertensión y favorecer así el control de la enfermedad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas, tales como PubMed o ScienceDirect, sobre artículos científicos y estudios clínicos relacionados con el tratamiento de la hipertensión arterial desde un punto de vista farmacogenético. Se consultaron también bases públicas de polimorfismos genéticos, como PharmGKB. Además, se revisaron libros científicos y webs de sociedades científicas y organismos oficiales para ampliar la información sobre el tema de este trabajo. Los términos empleados para la búsqueda fueron: hipertensión /*hypertension*, farmacogenética/*pharmacogenetics*, farmacogenómica/*pharmacogenomics*, polimorfismo/*polymorphisms*, β-bloqueantes/*β-blockers*, IECA/*ACEI*, diuréticos/*diuretics*, etc.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A continuación se presentan los resultados más relevantes obtenidos en esta revisión, estableciendo dos grupos en función de que se trate de polimorfismos que afecten a la farmacocinética o a la farmacodinamia, y organizados además según el grupo terapéutico en cuestión.

## Farmacocinética

En lo que a farmacocinética se refiere, las principales variaciones genéticas se producen a nivel del metabolismo, concretamente en las distintas isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), responsable del metabolismo de numerosos fármacos. En la siguiente tabla se muestran las principales vías por las que se metabolizan los fármacos antihipertensivos:

FÁRMACOS	METABOLISMO HEPÁTICO					NO METABOLIZACIÓN
	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4	No a través del CYP450	
<b>β-bloqueantes</b>	Carvedilol, Metoprolol  Nevibolol Propranolol Betaxolol Labetalol Bisoprolol Timolol	Carvedilol	Propranolol	Celiprolol, Bisoprolol	Atenolol, Esmolol, Acebutolol	Nadolol, Sotalol
<b>Antagonistas de canales de calcio</b>				La mayoría de ellos		
<b>IECA</b>	Captopril			Enalapril		Lisinopril
<b>ARA II</b>		Losartán Irbesartán			Valsartán	Candesartán Telmisartán Olmesartán
<b>Bloqueantes α-adrenérgicos</b>					Doxazosina Prazosina	
<b>Diuréticos</b>		Torasemida			Espironolactona	Hidroclorotiazida Piretanida

**Tabla 3.** Principales vías metabólicas por las que se metabolizan los fármacos antihipertensivos (tomada de Rodríguez Arcas et al)<sup>[25]</sup>.

Los individuos que porten determinadas variantes o alelos en los genes que codifican para estas isoenzimas pueden experimentar un descenso en la eficacia de estos fármacos, o bien un incremento de su toxicidad. En función de las variantes genéticas que presenten, se establecen tres fenotipos metabolizadores: metabolizadores normales, metabolizadores lentos y metabolizadores ultrarrápidos. A continuación se indican algunos de los alelos de las isoenzimas en cuestión y los fenotipos que codifican:

- Metabolizadores lentos: alelos \*2 y \*3 del CYP2C19; alelos \*3, \*4, \*5 y \*6 del CYP2D6, y alelos \*2 y \*3 del CYP2C9. Estos dos últimos presentan una frecuencia considerable en población caucásica del sur de Europa (en torno a un 13% para el alelo \*2 y un 8% para el \*3). Otros alelos de metabolizadores lentos

con importante frecuencia en esta región son el CYP2C19\*2 (hasta un 14%) y el CYP2D6\*4 (hasta un 17,8%)<sup>[25]</sup>.

- Metabolizadores ultrarrápidos: alelos con duplicaciones de un gen funcional CYP2D6 (\*1 o \*2). Estas duplicaciones alcanzan frecuencias de hasta el 7% en población caucásica del sur de Europa<sup>[25]</sup>.

Estas variaciones genéticas a nivel del metabolismo de fármacos se traducen en unos niveles plasmáticos de los compuestos con actividad farmacológica diferentes a los normales, ya sea por defecto o por exceso, lo que conduce a una disminución del efecto farmacológico o a un aumento de la toxicidad, respectivamente.

Sin embargo, a la hora de predecir los niveles plasmáticos del fármaco que derivarán del metabolismo del mismo hay que tener en cuenta otro fenómeno que afecta a este proceso: la inducción/inhibición enzimática. Por esta razón, dos individuos con la misma variante genética para una enzima del CYP450 pueden presentar una mayor o menor actividad de la misma, en función de que su inducción sea mayor o menor. Por tanto, predecir la respuesta del fármaco atendiendo solo al componente genético resulta más complicado.

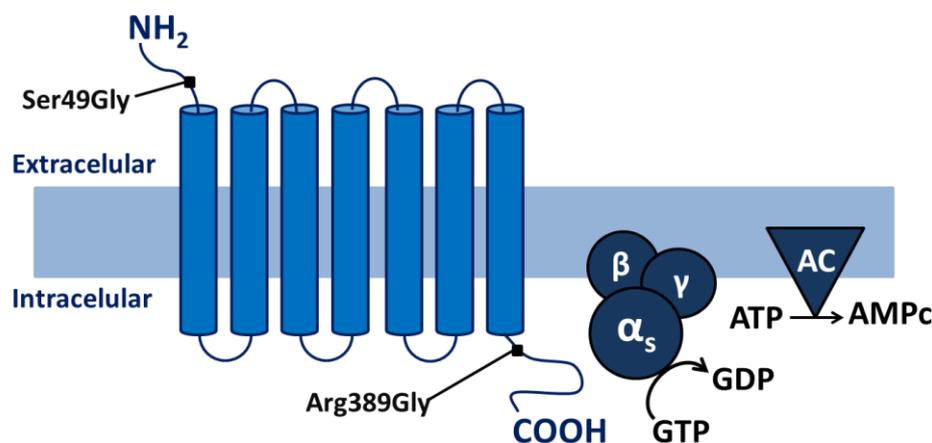
Otras dianas a nivel farmacocinético que podrían tener implicación en la respuesta a los fármacos o su toxicidad serían los distintos transportadores empleados en procesos de absorción y distribución. Por ejemplo, para el aliskiren se ha planteado una posible relación entre mutaciones en el gen *ABCB1* (que codifica la glicoproteína P) o en el gen *SLCO2B1* (que codifica un transportador de aniones orgánicos) y la variabilidad en los niveles del fármaco. Sin embargo, los estudios encontrados en esta revisión no mostraban diferencias significativas entre distintos polimorfismos de estos genes)<sup>[26]</sup>.

## **Farmacodinamia**

### **➤ *β-bloqueantes***

Los estudios farmacogenómicos sobre las dianas de estos fármacos se centran en los principales subtipos implicados en la hipertensión: los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  (a nivel cardíaco, cuya activación genera un efecto inotrope y cronotrope positivo) y  $\beta_2$  (en vasos sanguíneos, su activación produce vasodilatación). En ambos casos se han encontrado varios polimorfismos con posible repercusión en el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.

En el caso de los receptores  $\beta_1$ , existen 12 polimorfismos (SNPs), pero solo dos de ellos presentan relevancia funcional. El primero de ellos se localiza en el extremo amino terminal y consiste en el intercambio de una A por una G en el par de bases número 145, lo que se traduce en un cambio de Ser a Gly en el residuo 49 de la cadena peptídica (Ser49Gly). Este polimorfismo presenta una frecuencia de aproximadamente un 15%, aunque es ligeramente superior en población hispánica. El segundo polimorfismo se localiza más próximo al extremo carboxilo terminal y se debe al intercambio de una C por G en posición 1165, de forma que la proteína presenta un residuo de Gly en posición 389 en lugar de Arg (Arg389Gly). La frecuencia de este polimorfismo es mayor (en torno al 30%), y aún más en población afroamericana (40%)<sup>[27, 28, 29]</sup>.



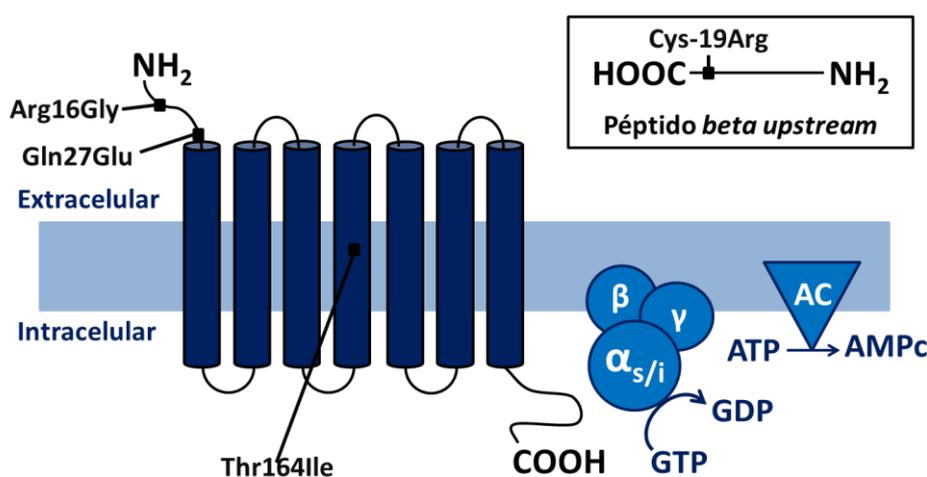
**Figura 2.** Polimorfismos del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico implicados en la respuesta a  $\beta$ -bloqueantes<sup>[27]</sup>.

En cuanto a la repercusión de estos polimorfismos, en estudios *in vitro* la sustitución Ser49Gly conduce a un incremento de la regulación a la baja inducida por agonistas; por su parte, el polimorfismo Arg389Gly produce una reducción de la actividad basal del receptor y tras la activación del mismo, además de una menor desensibilización a corto plazo<sup>[27]</sup>. Por otra parte, los datos sobre la respuesta a los  $\beta$ -bloqueantes en estudios *in vivo* para cada genotipo son bastante limitados. Algunos estudios muestran que los pacientes con el polimorfismo Arg389Arg tratados con metoprolol experimentan una mejor reducción tanto de la presión sistólica como de la diastólica, y que la máxima reducción se observa en los pacientes Arg389Arg y Ser49Gly<sup>[29]</sup>.

Los polimorfismos descritos para el receptor  $\beta_1$  resultan, por tanto, muy importantes como objetos de estudio y posibles marcadores farmacogenéticos, ya que presentan frecuencias bastante considerables y más o menos homogéneas entre distintos grupos

poblacionales. No obstante, es necesario realizar más estudios clínicos que avalen los resultados obtenidos hasta ahora antes de considerar la aplicación clínica de estas mutaciones.

Respecto a los receptores  $\beta_2$ , al menos 4 de los 19 SNPs identificados se asocian a consecuencias funcionales. El primero de ellos se localiza en el péptido *beta upstream*, una región anterior al codón de inicio responsable de la regulación de la expresión del gen de este receptor. El cambio de Cys a Arg en posición -19 (sustitución de C por T en la base -47) disminuye la expresión del receptor  $\beta_2$ . Se trata de una mutación con una frecuencia variable entre distintas poblaciones, siendo elevada en caucásicos (35%) pero menos frecuente en asiáticos (8-12%)<sup>[27]</sup>.



**Figura 3.** Polimorfismos del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico implicados en la respuesta a  $\beta$ -bloqueantes<sup>[27]</sup>.

Las siguientes dos mutaciones se localizan en la región amino terminal del receptor, y corresponden a los polimorfismos Arg16Gly (cambio de A por G en posición 46) y Gln27Glu (G en lugar de C en posición 79). El polimorfismo Arg16Gly presenta una frecuencia bastante elevada, llegando a ser mayoritario en población asiática (54-59%), y su presencia produce un aumento de la regulación a la baja por acción agonista en estudios *in vitro*. Por el contrario, el Gln27Glu produce una menor regulación a la baja; en este caso, la frecuencia es menor, sobre todo en población asiática<sup>[27]</sup>.

La última mutación afecta al aminoácido 164, en el cuarto dominio transmembrana, y se basa en el cambio de Thr por Ile como consecuencia del intercambio C491T. Su presencia supone una menor afinidad *in vitro* por los agonistas, por lo que se disminuye tanto la actividad basal como la máxima. Se trata de un polimorfismo poco frecuente, presente aproximadamente en un 2-3% de la población<sup>[27]</sup>.

Al igual que en el caso anterior, los resultados *in vivo* son muy limitados y, en general, inconcluyentes en lo que a vasodilatación se refiere. Cabe mencionar que en pacientes que portan al menos un alelo Ile164, la respuesta vasodilatadora es menor que en aquellos homocigotos Thr164, lo cual es debido a la menor afinidad que se comentó anteriormente<sup>[27]</sup>.

En el caso del receptor  $\beta_2$ , algunas de las mutaciones presentan frecuencias bastante elevadas (como es el caso de Arg16Gly), pero los resultados son más dispares entre distintos grupos étnicos e, incluso, no se dispone de información sobre alguno de ellos (latino-hispánicos, por ejemplo). Esto, sumado a la reducida información procedente de *estudios in vivo*, hace que estos polimorfismos sean más difíciles de ser empleados como marcadores predictivos de la respuesta al tratamiento.

#### ➤ **Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Como puede verse en la tabla 1, existen varios grupos terapéuticos que actúan sobre esta vía de regulación, por lo que son varias las dianas que pueden estar sujetas a variaciones farmacogenéticas. No obstante, la diana más estudiada a este nivel es la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ya que juega un papel fundamental en esta vía y cuyos inhibidores (IECAs) constituyen uno de los grupos terapéuticos más utilizados en la terapia antihipertensiva.

Para la ECA se ha descrito un polimorfismo que consiste en la inserción (I)/delección (D) de un fragmento de 287 bases en el intrón número 16<sup>[30]</sup>. Este polimorfismo se relaciona con una variación en los niveles plasmáticos de ECA, de modo que los pacientes portadores de uno o dos alelos D presentan aproximadamente un 30% y 60% más de esta enzima, respectivamente, que los pacientes homocigotos II<sup>[31]</sup>. A priori, esto podría entenderse como que el tratamiento con IECAs será menos efectivo en estos pacientes, ya que la misma dosis de fármaco inhibirá un porcentaje menor de la enzima presente en plasma; de hecho, este fue el efecto observado en el tratamiento agudo con IECAs, donde la mayor reducción de presión arterial se producía en pacientes con niveles más bajos de ECA. Sin embargo, los estudios crónicos mostraron la existencia de una relación inversa entre la disminución de la presión arterial y los niveles iniciales de la enzima: los pacientes con mayores niveles eran los que mejor reducción de la presión arterial (tanto sistólica como diastólica) mostraron. De esta forma, los pacientes homocigotos DD son los que mejor respuesta al tratamiento crónico con IECAs manifiestan. La explicación para este fenómeno podría radicar en que la presión arterial, como se expuso anteriormente, es el resultado de la intervención de distintos sistemas

que se compensan entre sí. Por tanto, los pacientes que presentan unos niveles más elevados de ECA tienen una mayor participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el control de la presión arterial, por lo que la inhibición de esta vía de regulación con IECAs será mayor y, por consiguiente, la variación de la presión arterial también lo será<sup>[31]</sup>.

Sin embargo, esta no es la única mutación genética que puede conducir a un incremento de los niveles plasmáticos de ECA. Por ejemplo, se ha descrito la existencia de una mutación en la que el codón GAT que codifica la Tyr465 en el extremo N-terminal de la enzima es sustituido por un codón TAT (Asp). El polimorfismo Tyr465Asp da lugar a un incremento de la sedimentación de la ECA, lo que se traduce en un incremento de los niveles plasmáticos de la misma<sup>[32]</sup>. Otra mutación que se ha descubierto recientemente consiste en la sustitución del codón TGG (Trp) por TGA (STOP) para el residuo 1197 de la proteína. La aparición de este codón de parada origina una ECA de 1196 aminoácidos que carece de la secuencia que sirve de anclaje a la membrana celular, de manera que la proteína será directamente secretada a la circulación, aumentando los niveles plasmáticos de la misma<sup>[33]</sup>.

En definitiva, distintas variaciones genéticas conducen a un mismo fenotipo, por lo que predecir la relación entre un polimorfismo y la respuesta al tratamiento resulta más complicado. Además, a estas variaciones genéticas hay que sumar aquellas patologías que cursan también con niveles aumentados de ECA, como el hipertiroidismo o trastornos en la producción de glucocorticoides<sup>[31]</sup>.

### ➤ **Diuréticos**

Entre los distintos tipos de diuréticos que se emplean en el tratamiento de la hipertensión, cabe destacar los diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida, ya que constituyen también uno de los fármacos más utilizados en esta patología. Su efecto antihipertensivo se debe, por una parte, a un aumento de la excreción de sodio a nivel renal por inhibición de canales implicados en su reabsorción, aumentando con ello la excreción de agua y disminuyendo así el volumen plasmático. Por otra parte, se ha observado que el efecto antihipertensivo a largo plazo de estos fármacos no se debe tanto a su acción diurética, sino a una disminución de la resistencia periférica, aunque los mecanismos por los que se consigue no son del todo claros<sup>[34]</sup>.

Se han descrito varios polimorfismos distintos que afectan a distintas proteínas y cuya presencia se relaciona con una respuesta diferente al tratamiento con tiazidas. El primero de

ellos afecta a la NEDD4L (*neural precursor cell expressed developmentally downregulated 4-like*), una enzima ubiquitin ligasa que produce una disminución de la expresión renal de canales epiteliales de sodio (ENaC), los cuales participan en la reabsorción de este ion. El polimorfismo rs4149601G>A (SNP debido a la sustitución de G por A) en el gen que codifica dicha enzima ocasiona un *splicing* diferente al habitual, de modo que los individuos que portan el alelo A presentan una expresión de ENaC menor respecto a los portadores del alelo G. De esta manera, aquellos pacientes que presentan el alelo G tendrán una mayor expresión basal de ENaC (con el correspondiente aumento de sodio plasmático) y, por tanto, responderán mejor a la inhibición producida con el tratamiento con tiazidas (mayor excreción de sodio). Distintos estudios *in vivo* han confirmado que los pacientes homocigotos GG presentan una mayor reducción de la presión arterial (tanto sistólica como diastólica) que los pacientes homocigotos AA<sup>[34]</sup>.

Otra proteína que se ha estudiado en relación a estos fármacos es la proteína kinasa C alfa (PRKCA), proteína de la familia PKC a la que se atribuye un papel importante en la regulación de la contractibilidad cardíaca y el manejo del calcio en miocitos, así como una participación en procesos como la contracción del músculo liso o las vías de señalización del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Varios estudios han revelado que el polimorfismo rs16960228 es un importante predictor de la respuesta al tratamiento con hidroclorotiazida: aquellos individuos portadores del alelo A presentan una mejor respuesta en la presión arterial que los homocigotos GG. Además de su utilidad para predecir la respuesta al tratamiento con tiazidas, la relación de esta proteína con el metabolismo del calcio y la contracción del músculo liso vascular sugiere que los efectos a largo plazo del tratamiento con diuréticos tiazídicos pueden estar relacionados con la musculatura vascular o con el manejo o sensibilidad al calcio<sup>[34]</sup>.

Aparte de estos dos polimorfismos, existen estudios que plantean la relación de otros genes, como YEATS4 (dominio 4 de la proteína YEATS) o GNAS-EDN3 (subunidad alfa de la proteína G de la vía de la endotelina 3) con la respuesta a tiazidas en el tratamiento antihipertensivo, aunque esta relación no está tan estudiada como las anteriores<sup>[34]</sup>.

En este caso, la relación entre los polimorfismos descritos para NEDD4L y PRKCA está más estudiada en ensayos *in vivo*, por lo que la asociación parece ser más clara, aunque sigue siendo necesario confirmarlo en ensayos clínicos de mayor calibre. Además, no se dispone de los datos de frecuencia de las mutaciones en cuestión en los distintos grupos

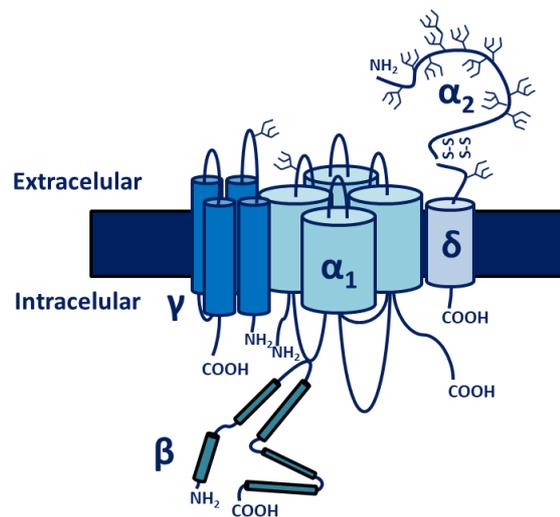
étnicos, por lo que no es posible determinar el impacto real de las mismas, así como su posible utilidad como predictores de respuesta al tratamiento con diuréticos tiazídicos.

Además de su posible utilidad como marcadores farmacogenéticos, es importante resaltar que el estudio de estos polimorfismos ha arrojado nuevos datos sobre los posibles mecanismos de acción a largo plazo de las tiazidas en el control de la presión arterial.

Por último, es preciso mencionar que en el caso de NEDD4L se habla de una mutación con repercusión en los canales ENaC, los cuales constituyen la diana de los diuréticos ahorradores de potasio como el triamtereno o la amilorida, que actúan bloqueando dichos canales. Por tanto, no sería extraño suponer que el efecto de estos fármacos se verá alterado también en función de la expresión basal de estos canales debida al polimorfismo descrito. No obstante, no se han encontrado estudios en esta revisión sobre la relación entre este polimorfismo y el tratamiento con ahorradores de potasio.

#### ➤ *Antagonistas del calcio*

Los canales de calcio median la entrada de calcio en las células como respuesta a potenciales de acción y señales despolarizantes. Estos canales están constituidos por varias subunidades:  $\alpha_1$  (que constituye la subunidad formadora del poro),  $\alpha_2$  (subunidad auxiliar),  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ <sup>[35]</sup>.



**Figura 4.** Estructura de los canales de calcio<sup>[35]</sup>.

Todos los antagonistas del calcio ejercen su acción farmacológica mediante la unión a la subunidad  $\alpha_1$  de los canales de calcio tipo L, bloqueando así el flujo de calcio a través de la membrana. La subunidad  $\beta_2$  de estos canales, codificada por el gen *CACNB2* y expresada en tejido cardiovascular, es responsable de la señalización de la superficie celular para la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  formadora del poro<sup>[36]</sup>.

Por esta razón, se ha estudiado este gen y la proteína que codifica para determinar la existencia de variaciones que puedan resultar en una respuesta diferente al tratamiento con antagonistas del calcio. En estudios clínicos se observó la existencia de un SNP (rs2357928) en la segunda región promotora alternativa de *CACNB2* asociado con interacciones en el tratamiento en población hispánica y caucásicos, de forma que los pacientes homocigotos GG

(alelo minoritario) presentaban mayor riesgo de efectos adversos en el tratamiento con verapamilo en comparación con el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes, mientras que los pacientes AA y AG presentaban respuestas similares con ambos tratamientos. Este hallazgo fue confirmado con estudios *in vitro*, los cuales sugirieron que este SNP en una región reguladora alternativa puede afectar a la activación transcripcional basal de esta proteína<sup>[36]</sup>.

Se encontró también un SNP (rs11014166) en una región intrónica para el que también existía asociación farmacogenética en población hispánica, donde el tratamiento con antagonistas del calcio se asociaba con mayor riesgo de fracaso terapéutico en homocigotos TT (alelo minoritario) respecto a los homocigotos AA. No obstante, la evidencia de este hallazgo es mucho más reducida<sup>[36]</sup>.

En el caso del polimorfismo rs2357928, los estudios realizados parecen confirmar la relación entre el alelo minoritario y un mayor riesgo de efectos adversos en el tratamiento con antagonistas del calcio. Sin embargo, estos estudios se han asociado a grupos poblacionales concretos, de modo que no se dispone de resultados en otros grupos étnicos. Además, tampoco se conoce la frecuencia de dicho alelo, por lo que no es posible establecer aún la utilidad de esta mutación en la aplicación clínica.

## CONCLUSIÓN

A lo largo de esta revisión se han analizado varias mutaciones genéticas que podrían condicionar la respuesta al tratamiento antihipertensivo y, por tanto, podrían ser utilizadas para predecir la eficacia y la toxicidad del mismo.

En general, uno de los principales inconvenientes que se han observado en la mayoría de los casos es el reducido número de estudios clínicos realizados para cada mutación (y el pequeño tamaño muestral de alguno de ellos), lo cual dificulta en gran medida establecer si realmente existe una asociación significativa entre mutación y respuesta. Del mismo modo, son muchos los casos en los que la mutación estudiada presenta una frecuencia desconocida en la población, o bien se restringe a un grupo étnico en particular, lo que supone también una limitación importante a la hora de considerarla como marcador farmacogenético. No obstante, hay que reconocer que algunos de los polimorfismos descritos disponen de información suficiente como para considerar su asociación como más que probable, como es el caso del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico o la NEDD4L.

<b>Diana</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Consecuencias</b>
<b>Citocromo P450</b>	Varios polimorfismos en distintas isoenzimas.	Modificación en el perfil metabolizador con la correspondiente alteración de los niveles plasmáticos
<b>Receptores <math>\beta_1</math>-adrenérgicos</b>	Ser49Gly	Mayor regulación a la baja del receptor, por lo que se potencia la reducción de la presión arterial.
<b>Receptores <math>\beta_1</math>-adrenérgicos</b>	Arg389Gly	Menor reducción de la presión arterial en el tratamiento con $\beta$ -bloqueantes que en individuos Arg389Arg.
<b>Receptores <math>\beta_2</math>-adrenérgicos</b>	Cys-19Arg	Menor expresión del receptor, lo que en teoría disminuye la respuesta vasodilatadora.
<b>Receptores <math>\beta_2</math>-adrenérgicos</b>	Arg16Gly	Aumento de la regulación a la baja, lo que teóricamente disminuye la acción vasodilatadora.
<b>Receptores <math>\beta_2</math>-adrenérgicos</b>	Gln27Glu	Menor regulación a la baja, por lo que se favorece la vasodilatación.
<b>Receptores <math>\beta_2</math>-adrenérgicos</b>	Thr164Ile	Menor afinidad del receptor por agonistas, por lo que disminuye la respuesta vasodilatadora.
<b>Enzima convertidora de angiotensina</b>	I/D	DD/ID presentan mayores niveles de ECA, lo que disminuye la eficacia de IECAs a corto plazo pero la incrementa a largo plazo.
<b>NEDD4L</b>	rs4149601	El alelo A disminuye la expresión de ENaC, produciendo una peor respuesta a diuréticos tiazídicos.
<b>PRKCA</b>	rs16960228	El alelo A produce una mejor respuesta en el tratamiento con tiazidas.
<b>Subunidad <math>\beta_2</math> de los canales de calcio tipo L</b>	rs2357928 (A>G)	Los individuos GG presentan un mayor riesgo de efectos adversos en el tratamiento con antagonistas del calcio.
<b>Subunidad <math>\beta_2</math> de los canales de calcio tipo L</b>	rs11014166 (A>T)	Los homocigotos TT poseen un mayor riesgo de fracaso terapéutico.

**Tabla 4.** Resumen de los principales polimorfismos genéticos presentados en esta revisión.

Otro de los aspectos a tener en cuenta es que la hipertensión es una enfermedad multifactorial, por lo que dos personas con un mismo genotipo pueden expresar distintos valores de presión arterial debido a la influencia de distintos factores externos (tabaquismo, ingesta de sodio,...). Del mismo modo, distintos genotipos pueden conducir a un mismo fenotipo, haciendo más difícil establecer asociaciones entre mutaciones y efectos. Para solucionar estos contratiempos, será necesario realizar estudios clínicos con un amplio tamaño muestral, de forma que se permita reducir la variabilidad asociada a otros factores.

En definitiva, considerando la insuficiente asociación, los datos de frecuencia desconocidos, la influencia de factores externos y el gasto de tiempo y dinero que suponen este tipo de pruebas, no cabe duda de que el ensayo y error sigue siendo a día de hoy la alternativa más rentable para el tratamiento de la hipertensión, ya que los medicamentos empleados no implican en su mayoría un gasto sanitario mayor que el que suponen dichas pruebas, y el margen temporal no resulta mucho más favorable.

A pesar de estos inconvenientes, es innegable que la farmacogenómica constituye una herramienta con una gran cantidad de beneficios tanto para pacientes como para el sistema sanitario y que, en un futuro no demasiado lejano, la medicina de precisión se aplicará no solo en terapias de elevado impacto económico o elevada toxicidad, sino en cualquier tipo de patologías. El objetivo para lograrlo será, por tanto, incrementar el conocimiento sobre todos estos polimorfismos genéticos y sus efectos y mejorar las técnicas de laboratorio, de forma que finalmente la balanza se incline indudablemente a favor de la medicina personalizada.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hall J, Guyton A. Tratado de fisiología médica. 12ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2011. 1112 p.
- (2) Fernández-Tresguerres, JA. Fisiología humana. 4ª Edición. Madrid: McGraw-Hill; 2010.
- (3) Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. 2013. Número de documento: WHO/DCO/WH/D/2013.2.
- (4) Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017.
- (5) Mills, KT et al. Global Disparities of hypertension Prevalence and control: a systematic analysis of Population-Based studies From 90 countries. Circulation. 2016;134:441-450.
- (6) Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. Revista española de cardiología 2016; 69(6):572-578.
- (7) Pérez Arellano JL. Manual de patología general. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
- (8) Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
- (9) Saseen JJ. Pharmacologic Management of Hypertension. En: DiPiro JT. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 8th edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 474-489.
- (10) Rodríguez Roca GC , Artigao Ródenas LM, Llisterri Caro JL, , Alonso Moreno FJ et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. Med Clin 2008; 130:681-7.
- (11) Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence and control. Annu Rev Public Health 2006; 27: 465-90.
- (12) Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. Journal of Human Hypertension 2010; 24:336-44.
- (13) Torrellas C, Fraile C, Carril JC, Fernández L, Cacabelos R. Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial. Gen-T enero 2013. 15-30.
- (14) Del Llano Señarís J, Rovira Fornis J, Albarracín Medina G. La medicina individualizada en Oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud. En: La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica. Medical Economics 2019. 11-28.
- (15) Quiñones L, Roco A, Miranda C. Farmacogenómica: aplicaciones cardiovasculares. Rev. Med. Clin Condes 2015; 26(2) 198-209.
- (16) Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. BMC Med Genomics 2015; 8:37.

- (17) Väli Ü, Brandström M, Johansson M, Ellegren H. Insertion-deletion polymorphisms (indels) as genetic markers in natural populations. *BMC Genet* 2008; 9:8.
- (18) Fan H, Chu J-Y. A brief review of Short Tandem Repeat Mutation. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2007; 5(1):7-14.
- (19) Thapar A, Cooper M. Copy Number Variation: what is it and what has it told us about child psychiatric disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(8): 772-774.
- (20) Cabaleiro T, Ochoa D, Abad Santos F. La farmacogenética desde una perspectiva crítica. La medicina individualizada a debate. En: Dal-Re E. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013.
- (21) Soto Álvarez J. Evaluación económica en la era de la farmacogenética y la farmacogenómica: ¿un rayo de luz en la oscuridad? *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(17):657-9.
- (22) Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Mar; 89(3): 387-391.
- (23) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-579.
- (24) Borobia A, Dapia I, Tong H, Arias P et al. Clinical implementation of pharmacogenetic testing in a hospital of the Spanish National Health System: strategy and experience over 3 years.
- (25) Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez F, Conesa-Zamora P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp*. 2011; 35(2):84-92.
- (26) Tapaninen T, Niemi M (dir), Neuvonen P (dir). *Pharmacokinetic interactions and pharmacogenetics of aliskiren* [tesis doctoral en Internet]. [Finlandia]: Universidad de Helsinki; 2012.
- (27) Leineweber K, Heusch G.  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoreceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *British Journal of Pharmacology* (2009), 158, 61–69.
- (28) Liu J, Liu Z-Q, Yu B-N, Xu F-H et al.  $\beta$ 1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80:23-32.
- (29) Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of  $\beta$ -blockers. *Pharmacotherapy* 2007 Jun; 27(6): 874-887.
- (30) Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for angiotensin-converting enzyme. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010, 20:143–146.
- (31) Danilov SM, Tovsky SI, Schwartz DE, Dull RO. ACE Phenotyping as a guide toward personalized therapy with ACE inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2017, Vol. 22(4) 374-386.
- (32) Danilov SM, Gorden K, Nesterovitch AB, Lünsdorf H et al. An angiotensin I-converting enzyme mutation (Y465D) causes a dramatic increase in blood ACE via accelerated ACE shedding. *PLoS One* 2011; 6(10): e25952.
- (33) Nesterovitch AB, Hogarth KD, Adarichev VA, Vinokour EI et al. Angiotensin I-converting enzyme mutation (Trp1197Stop) causes a dramatic increase in blood ACE. *PLoS One* 2009; 4(12): e8282.
- (34) Shahin MH, Johnson JA. Mechanisms and pharmacogenetic signals underlying thiazide diuretic blood pressure response. *Current Opinion in Pharmacology* 2016, 27:31-37.
- (35) Arikath J, Chen C-C, Ahern C, Allamand V et al.  $\gamma$ <sub>1</sub> subunit interactions within the skeletal muscle L-type voltage-gated calcium channels. *The Journal of Biological Chemistry* 2003, 278:1212-1219.
- (36) Niu Y, Gong Y, Langae TY, Davis HM et al. Genetic Variation in the Beta 2 subunit of the voltage-gated calcium channel (CACNB2) and pharmacogenetic association with adverse cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study-Genetic Substudy (INVEST-GENES).