



Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Clara Torrellas, Carmen Fraile, Juan Carlos Carril, Lucía Fernández Novoa, Ramón Cacabelos.

Centro de Investigación Biomédica Eurospes, Instituto para las Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, 15165, Bergondo, Coruña

La hipertensión arterial (HTA), como primer factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares que presentan el mayor índice de mortalidad a nivel mundial, es padecida por un 26% de la población. De esta elevada prevalencia tan sólo un escaso porcentaje consigue controlar eficientemente su tensión arterial (TA) con un tratamiento farmacológico adecuado. La farmacogenética, como herramienta para identificar qué polimorfismos se asocian con la respuesta terapéutica de los antihipertensivos

en cada paciente, podría contribuir a reducir esta problemática. Presentamos aquí un estudio epidemiológico de la prevalencia de HTA y de su tratamiento farmacológico, tratando de averiguar la tasa de error que los facultativos pueden cometer al desconocer el perfil genómico del paciente para la metabolización de los fármacos. La muestra utilizada estuvo formada por 1115 personas de las cuales 332 cumplieron los criterios definidos para HTA. Se registró la pauta farmacológica ➤

que cada paciente seguía previamente a su visita a nuestro centro, y se analizó su perfil farmacogenético. Del 30% de pacientes con HTA, un 61% no estaba tomando el agente antihipertensivo idóneo para su metabolización, según su idiosincrasia genética. La integración de pruebas farmacogenéticas en el manejo clínico de la HTA, puede favorecer la respuesta terapéutica de los fármacos administrados aumentando el control de la TA y reduciendo los efectos adversos de los antihipertensivos.



El perfil genético del paciente permitirá seleccionar el principio activo más adecuado para la reducción de la tensión arterial

Introducción

El ascenso de la enfermedad cardiovascular hasta la primera posición entre las enfermedades con mayor morbilidad y mortalidad a nivel internacional¹ hace que el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) alcance una prioridad mayúscula dentro del ámbito de la salud, por

considerarse el factor de riesgo más importante de dichas patologías². No obstante, tanto por su calificativo de “enemigo silencioso”, reflejo de la escasez e inespecificidad de las manifestaciones clínicas de la HTA, como por la habitual ausencia de una eficacia completa de la farmacoterapia empleada para su control, hace que la terapéutica de este desorden orgánico suponga un reto médico que requiere la búsqueda de nuevas perspectivas³. Dentro de ellas, emerge la farmacogenética como uno de los nuevos enfoques con mayor potencialidad. Numerosos estudios realizados en los últimos años, reflejan, por un lado, la heterogeneidad interindividual de los mecanismos responsables de la HTA^{4,5}, y, por otro, la significativa variabilidad que manifiestan los diferentes pacientes en el metabolismo de los antihipertensivos⁶. En este sentido, los expertos de esta nueva disciplina proponen que contar con información acerca del perfil genético del paciente permitirá seleccionar el principio activo más adecuado para la reducción de la tensión arterial (TA), maximizando la respuesta terapéutica, a la vez que se minimizan los posibles efectos adversos del tratamiento.

Tabla 1. Genes potencialmente asociados a la HTA

Gen	Nombre	Locus	OMIM
ACSM3	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	16p13.11	145505
ADD1	adducin 1 (alpha)	4p16.3	102680
AGT	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	1q42.2	106150
AGTR1	angiotensin II receptor, type 1	3q24	106165
ATP1B1	ATPase, Na+/K+ transporting, beta 1 polypeptide	1q24	182330
CYP3A5	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5	7q21.1	605325
ECE1	endothelin converting enzyme 1	1p36.1	600423
GNB3	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3	12p13	139130
HSD11B2	hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	16q22	614232
HTNB	hypertension with brachydactyly	12p12.2-p11.2	112410
HYT1	hypertension, essential, susceptibility to, 1	17q	603918
HYT2	hypertension, essential, susceptibility to, 2	15q	604329
HYT3	hypertension, essential, susceptibility to, 3	2p25-p24	607329
HYT4	hypertension, essential, susceptibility to, 4	12p12.2-p12.1	608742
HYT5	hypertension, essential, susceptibility to, 5	20q11-q13	610261
HYT6	hypertension, essential, susceptibility to, 6	5p13-q12	610262
HYT7	hypertension, essential, susceptibility to, 7	3p14.1-q12.3	610948
HYT8	hypertension, essential, susceptibility to, 8	18q21.2	611014
KCNMB1	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1	5q34	603951
NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2-q12	163730
NOS3	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	7q36	163729
NPR3	natriuretic peptide receptor C/guanylate cyclase C (atrionatriuretic peptide receptor C)	5p14-p13	108962
NR3C2	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2	4q31.1	600983
PNMT	phenylethanolamine N-methyltransferase	17q	171190
PTGIS	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	20q13.13	601699
RETN	resistin	19p13.2	605565
RGS5	regulator of G-protein signaling 5	1q23.3	603276
SELE	selectin E	1q24.2	131210

Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

No obstante, algunas investigaciones muestran que la problemática en el tratamiento de la HTA, no sólo radica en el grado de control que se logre sobre la misma, sino también en el bajo índice de detección de tal alteración. El Comité Conjunto Norteamericano sobre Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de la HTA (JNC-VII)⁷ señaló que alrededor del 40% de los pacientes con hipertensión no seguían ningún tratamiento, de los cuales un 30% ni siquiera conocía su alteración. Así, aunque en los últimos años hemos sido testigos de un incremento en el conocimiento, transmisión e intentos de regulación de dicha alteración, la atención primaria todavía dista de alcanzar niveles óptimos en esta área⁸. Así, además de potenciar esta tendencia preventiva, el énfasis en el análisis de la genómica y su aplicación no sólo al conocimiento del metabolismo de los fármacos, sino a la predicción, diagnóstico y pronóstico de la HTA⁹, podría suponer ventajas sustanciales en la detección de dicho cuadro, con la consiguiente reducción de la tasa de enfermedad cardiovascular.

Conceptos básicos

Hipertensión Arterial

Se ha definido la hipertensión arterial como una elevación anómala y sostenida de la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes del vaso sanguíneo por el que fluye. A esta fuerza en condiciones normales se le conoce con el término de tensión arterial, fluctuando en dos fases: la tensión arterial sistólica que aparece después de la contracción cardíaca, y la tensión arterial diastólica, tensión de la sangre sobre la arteria cuando circula por ella entre cada latido¹⁰.

A pesar de la arbitrariedad que supone fijar un punto de corte que defina de manera operativa la HTA, es preciso considerar determinadas cifras que faciliten la práctica clínica. Con este objetivo la guía del JNC-IV⁷ identifica la normalidad en relación a la TA con 120/80 mmHg, considerando como un paciente hipertenso aquel cuya cifra de TA iguale o supere los 140/90 mmHg. No obstante, estos valores no se ajustan de manera homogénea a la inmensa tipología de pacientes que puede padecer esta alteración, existiendo población con un mayor riesgo cardiovascular cuyos criterios diagnósticos deben alcanzar niveles más estrictos¹¹.

En función de su etiología, podemos distinguir dos categorías de HTA. El grupo más frecuente corresponde a la HTA primaria o esencial en la que se desconoce la causa concreta que genera la alteración dentro de la interacción de factores ambientales y genéticos responsables. En menor medida, aparece la HTA secundaria en la que la etiología puede identificarse, y la elevación de la TA se considera subyacente a otra alteración orgánica (renal, endocrina, etc.)¹⁰.

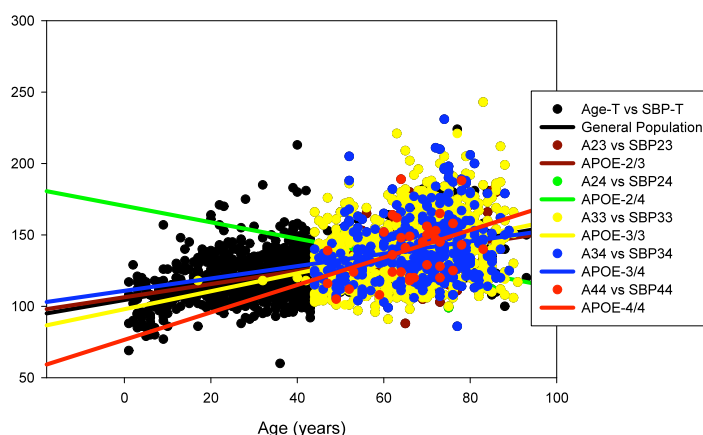
Epidemiología

Aunque en todas las publicaciones examinadas la HTA aparece como un síndrome de alta prevalencia, debemos matizar que estas tasas varían de manera importante de unos estudios a otros, en función del valor de tensión arterial por encima del cual se define el trastorno. Considerando los criterios internacionales de la guía JNC-VII previamente mencionada, Kearney y cols.² encontraron que el 26% de la población mundial padecía de HTA, pronosticando un aumento para los próximos años, que algunos autores¹² han tratado de explicar aludiendo al constante envejecimiento de la población y al aumento de la obesidad.

Los análisis epidemiológicos realizados en la población española, presentan tasas ligeramente superiores a las internacionales, alcanzándose hasta un 35% de la población¹³, e intermedias si únicamente se toman en consideración países europeos¹⁴. La edad aparece como uno de los factores determinantes en la prevalencia de HTA en nuestro país, exhibiéndose una correlación directa entre ambas variables, al hallarse una frecuencia del síndrome del 15-20% en la población a partir de 15 años, del 30 al 36% en edades superiores a los 45 años y del 45-48% en la población de 65 o más años¹⁵.

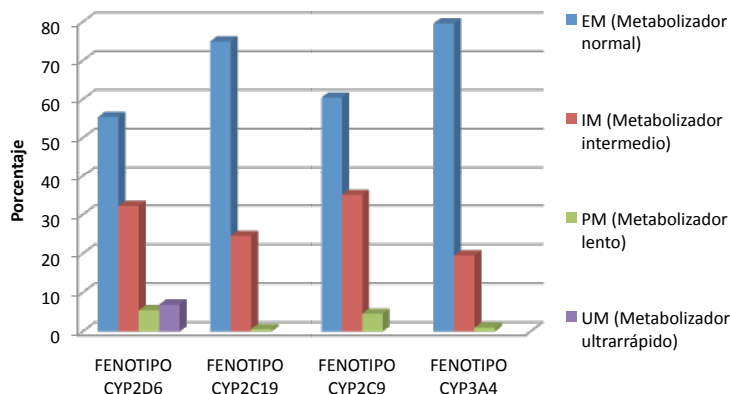
Las cifras de tensión arterial aumentan con la edad (*Figura 1*), y son múltiples los factores que influyen en este incremento progresivo asociado a la edad (*Tabla 1*). La HTA esencial tiene un importante componente heredo-familiar con gran número de genes potencialmente involucrados (*Tabla 1*). Un gen de especial interés es el APOE, cuyo alelo 4 representa un factor de riesgo para patologías cardiovasculares, arterioesclerosis y demencia (*Figura 1*).

Figura 1. Cambios en la tensión arterial sistólica en función de la edad y del genotipo APOE en la población general y en pacientes con demencia



Fuente: R. Cacabelos, Pharmacogenomics 2004; 5:1049-105

Figura 2. Porcentaje de los fenotipos metabolizadores asociados a las variantes polimórficas de los genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 en pacientes con HTA.



Tratamiento farmacológico de la hipertensión

El abordaje terapéutico de la HTA persigue la prevención de las posibles complicaciones que la elevación de la tensión arterial puede generar sobre los órganos diana. La intervención terapéutica puede ser farmacológica, no farmacológica o ambas.

A pesar de la existencia de múltiples agentes activos con efecto positivo sobre la tensión arterial, solo algunas categorías de antihipertensivos se consideran tratamientos de elección en este cuadro (Tabla 3):

1. Diuréticos: Actúan a nivel renal favoreciendo la excreción de sodio y agua, lo que implica una reducción del volumen extracelular y posteriormente de la resistencia del flujo sanguíneo en los vasos, lográndose de esta manera una disminución en la TA¹⁶.

2. Antagonistas beta-adrenérgicos: Al igual que otros agentes antihipertensivos, los también llamados beta-bloqueantes intervienen en la HTA a partir de la inhibición simpática. Se encargan de bloquear acciones catecolaminérgicas que se ejercen al estimular diferentes tipos de receptores beta-adrenérgicos. En función del principio activo administrado y del tipo de receptor sobre el que este actúe, se podrá producir, entre otros efectos, una reducción de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco, una vasodilatación, una inhibición de la actividad de la re-

nina plasmática y/o una disminución del tono broncodilatador, repercutiendo todo ello en los niveles de TA¹⁷.

3. Agentes bloqueantes de los canales de calcio: Inhiben la entrada de los iones de calcio al interior de las células del músculo liso, reduciendo la contractilidad del mismo en la pared de los vasos sanguíneos, lo que a su vez produce una vasodilatación que disminuye la TA¹⁸. Estas sustancias pueden iniciar su acción de una forma excesivamente rápida, por lo que sólo suele recomendarse el uso de aquellas de liberación prolongada¹³.

4. Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Dentro de este eje de acción se enmarcan dos categorías con entidad propia, que tratan de reducir la vasoconstricción que la angiotensina II produce en las arterias. Este efecto se consigue, entre otras maneras, a partir de la disminución de la producción de la enzima que actúa en la transformación de la angiotensina II a partir de su precursora (por parte de los *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)*) o bien bloqueando selectivamente los receptores de la misma una vez que ésta ya se ha formado (*acción de los Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)*)¹⁹.

5. Otras categorías de fármacos antihipertensivos. Existen otras categorías farmacológicas con efectos reductores de la TA que las principales guías internacionales de hipertensión consideran categorías secundarias en el tratamiento de la HTA. Se trata de los alfa-bloqueantes, de los fármacos de acción central y de los vasodilatadores arteriales directos¹³.

En algunas ocasiones, para alcanzar una reducción de la TA hasta el umbral deseado es necesaria la asociación de más de un principio activo. El tratamiento combinado a su vez conlleva otros beneficios añadidos como son la prolongación del efecto, el uso de dosis menores de cada agente, con la subyacente disminución de los efectos secundarios, así como un mayor cumplimiento terapéutico¹³.

Farmacogenética de los antihipertensivos asociada a la familia Citocromo P-450 (CYP-450)

La farmacogenética y la farmacogenómica nacen como dos ramas científicas complementarias. La primera se centra en el estudio de los genes responsables del metabolismo de los fármacos y en cómo éstos interactúan con los primeros; mientras que la farmacogenómica busca conocer qué genes causan una enfermedad o contribuyen a su expresión fenotípica, así como la forma de influir farmacológicamente sobre la expresión anómala de dichos genes. En definitiva, ambas áreas tratan de explorar la respuesta diferencial de las personas ante los fármacos y como éstos afectan de manera variable a los individuos²⁰.



El objetivo del tratamiento de la HTA es prevenir sus posibles complicaciones en los órganos diana

Con la administración de un principio activo, se desencadenan una serie de procesos, entre los cuales, la metabolización, se sitúa como uno de los más estudiados. Esta fase depende, entre otros factores, de las variaciones en el genoma del individuo que son responsables de la respuesta a una determinada concentración del fármaco en el sitio de acción. Concretamente, la metabolización de los agentes antihipertensivos tiene lugar principalmente en el hígado a través de dos tipos de reacciones: las de fase I, mediadas por enzimas que causan oxidación, reducción e hidrólisis; y las de fase II, reacciones de conjugación originadas por enzimas que actúan por acetilación, glucuronidación, sulfatación y metilación²⁰.

Las isoenzimas del citocromo P450 tienen como función catalizar reacciones de la fase I en los microsomas hepáticos. Las enzimas principales de dicho citocromo, se encargan de oxidar las moléculas para aumentar su solubilidad en agua y así poder excretarlas. Dentro de esta gran familia sabemos que las enzimas codificadas en los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 son las responsables del 60-80% de la metabolización de los fármacos antihipertensivos que actúan como sustratos mayores de estas enzimas (Tabla 3). En la tabla 2 se describen las distintas vías de metabolización por enzimas del citocromo P450 de los principales agentes antihipertensivos²⁰.

Los polimorfismos, o variaciones en la secuencia de ADN en las enzimas metabolizadoras de los fármacos, dan lugar a cuatro subgrupos de fenotipos diferentes en la habilidad para realizar dicha metabolización de los fármacos, en general, y los antihipertensivos, en particular: (a) Metabolizadores normales (EM): El genotipo consiste en dos alelos activos, dando lugar a un enzima funcional. Responden al fármaco con normalidad en las dosis convencionales; (b) Metabolizadores intermedios (IM): El genotipo está formado por un alelo activo y otro inactivo, de manera que se ve mermada su dotación enzimática funcional. Al disminuir la capacidad de metabolización del fármaco, se debe reducir también la dosis del medicamento para equipararse a la respuesta de los EM; (c) Metabolizadores lentos (PM): El genotipo está formado por dos alelos inactivos, dando lugar a la pérdida de enzima funcional. En este caso, el individuo no consigue metabolizar el fármaco y por tanto debe descartarse el empleo de esta sustancia y sustituirse por otra alternativa que se metaboli-

ce por un enzima diferente; y (d) Metabolizador ultrarrápido (UM): El genotipo está formado por más de dos alelos activos dando lugar a una mayor dotación enzimática. La actividad metabólica alcanza gran rapidez, disminuyendo el efecto del fármaco en el organismo al ser destruido prematuramente²⁰.

Algunos fármacos tienen un efecto inductor o inhibidor de las enzimas implicadas, aumentando o disminuyendo su actividad²⁰ (Tabla 3).

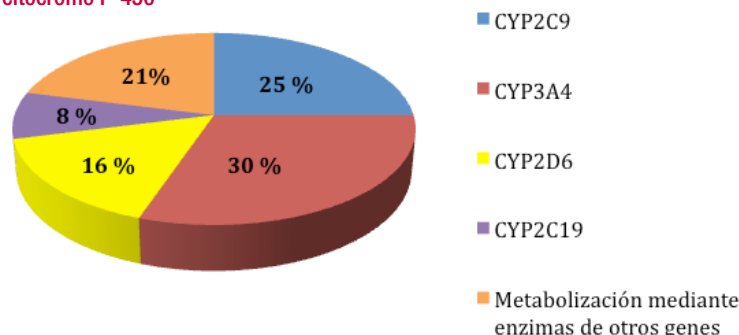
Cualquier tratamiento crónico, como el de la HTA, adquiere una mayor complejidad por verse involucrados más factores a lo largo del tiempo (la dieta, el estilo de vida, la función de otros órganos diana, etc.) que dificultan la definición de los genes involucrados en el metabolismo de los fármacos pautados, así como el descubrimiento de los polimorfismos relacionados con la heterogeneidad de la respuesta a los mismos²¹.

Tabla 2. Vías de metabolización de agentes antihipertensivos por enzimas del citocromo P450

CYP2D6	CYP3A4/5	CYP2C19	CYP2C9	OTRA VÍA CYP
Betaxolol	Amlodipino	Carvedilol	Candesartán	Benazepril
Bisoprolol	Bisoprolol	Doxazosina	Carvedilol	Betaxolol
Captopril	Captopril	Losartán	Diltiazem	Candesartán
Carvedilol	Carvedilol	Propranolol	Irbesartán	Clorotiazida
Diltiazem	Diltiazem	Telmisartán	Losartán	Guanabenz
Doxazosina	Doxazosina	Timolol	Olmesartán	Hidroclorotiazida
Nebivolol	Enalapril		Telmisartán	Irbesartán
Propranolol	Eplerenona		Torasemida	Losartán
Timolol	Espironolactona		Valsartán	Propranolol
Triamtireno	Felodipino		Verapamilo	Quinapril
	Indapamida			Ramipril
	Irbesartán			Triamtireno
	Isradipino			Verapamilo
	Losartán			
	Nicardipino			
	Nifedipino			
	Nimodipino			
	Nisoldipino			
	Triamtireno			

Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

Figura 3. Distribución de antihipertensivos metabolizados por enzimas del citocromo P-450



Estudio epidemiológico en población española

Objetivos

Dadas las alarmantes cifras recogidas en la bibliografía internacional en base a la detección y control óptimo de la HTA, nos propusimos analizar la farmacoepidemiología de la población de pacientes que con esta patología acuden al Centro de Investigación Biomédica Euroespes (CIBE), institución especializada en Medicina Genómica y Farmacogenómica, tratando de ir más allá de una simple descripción comparativa de la situación, mediante el estudio de la influencia del conocimiento del perfil farmacogenético en la prescripción de fármacos antihipertensivos.

Nos planteamos los siguientes objetivos: (a) identificar la prevalencia de HTA dentro de la población de pacientes del CIBE de nueva inscripción en los últimos años, (b) detectar el porcentaje de casos con HTA que acudieron al centro sin tratamiento (c) conocer el patrón de prescripción farmacológica para la HTA en la población española en los últimos años, y (d) valorar la tasa de error en las pautas de uso de agentes antihipertensivos ante el desconocimiento del perfil farmacogenético de los pacientes.

Participantes y Método

La población estudiada estuvo compuesta por 1115 pacientes que acudieron a consulta en el CIBE entre los años 2008-2012. De este total, se seleccionó una muestra de 332 pacientes utilizando un muestreo discrecional basado en los criterios diagnósticos de HTA. Tratando de evitar posibles falsos negativos, en base a la heterogeneidad tanto demográfica como clínica de los pacientes considerados en el estudio, así como por la amplia experiencia del Centro Médico en la valoración de la HTA en este perfil de pacientes, se optó por un punto de corte ligeramente más estricto que aquel propuesto de manera estándar por las principales guías internacionales para el tratamiento de la HTA. Se clasificó como pacientes hipertensos aquellos mayores de 30 años con una tensión arterial superior a 150/85 mm Hg.

Como parte de la entrevista clínica, se recogió la pauta farmacológica indicada para cada paciente en el periodo previo a la visita al CIBE, y como parte del protocolo médico, se identificó el perfil genético de cada individuo para el metabolismo de los fármacos. Sobre esta base, se clasificó como inadecuada aquella prescripción antihipertensiva metabolizada por un gen con alelos anómalos; es decir, se consideró la existencia de un error en la pauta farmacológica, la indicación de un principio activo para un paciente concreto cuyo fenotipo del gen encargado del metabolismo de dicho fármaco se categorizara como UM, IM o PM.

Con esta información se generó una base de datos procesada mediante el programa SPSS 15.0, con el que se realizó un cálculo de las frecuencias y porcentajes de las diferentes variables analizadas en nuestra investigación.

Resultados

De la población inicial constituida por 1115 pacientes con una media de edad de 48 años (DE: 21) y con una proporción similar en función del género (mujeres 48.9% y varones 51.1%), un 29.76% de los individuos cumplieron los criterios propuestos para el diagnóstico de HTA.

Centrándonos únicamente en la muestra de pacientes hipertensos, cuyo promedio de edad aumenta hasta los 65 años (DE: 13.27), encontramos un ligero predominio del género femenino (54.5%) frente al masculino (45.5%), y un elevado índice de masa corporal (IMC), con una cifra media de 29 kg/m², situándose un 83.2% de estos pacientes en los intervalos de sobrepeso, de los cuales el 35.2% alcanza la categoría de obesidad.

La descripción de las características farmacogenómicas analizadas en la muestra con HTA, se refleja en la figura 2.

Aparece una menor proporción de fenotipos normo-metabolizadores asociados a los genes CYP2D6 y CYP2C9 con unas cifras de 55.4% y 60.4% respectivamente, frente a la distribución de frecuencias alélicas no anómalas del CYP2C19 (EM: 74.9%) y el CYP3A4 (EM: 79.56%).

Del total de la población hipertensa estudiada, tan sólo un 40.4% estaba recibiendo algún tratamiento para el control de HTA antes de su llegada al CIBE. Entre las categorías farmacológicas más comúnmente prescritas en la casuística (*Tabla 4*), encontramos principalmente a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, seguidos de los agentes bloqueantes del calcio y los antagonistas beta-adrenérgicos. Dentro del tratamiento farmacológico combinado, destacan las asociaciones de cualquiera de los principios activos de los principales grupos terapéuticos con el diurético hidroclorotiazida, en especial su unión con los beta-bloqueantes. No obstante, aparece una marcada supremacía de la monoterapia (77.3%), frente al uso de los polifármacos (21.3%) en los hábitos de prescripción antihipertensiva en la población española.

El estudio de las rutas enzimáticas de metabolización de cada uno de los fármacos prescritos en nuestra muestra, indica que un 78.95% de los principios activos pautados lo hacían a través de los principales genes de la familia CYP, teniendo una mención especial el CYP2C9 y el CYP3A4 (*Figura 3*).

Asimismo, considerando únicamente el análisis genómico de aquellos pacientes hipertensos con un tratamiento previo de fármacos metabolizados por alguno de los principales genes CYPs,

y excluyendo las transformaciones enzimáticas realizadas por otras vías genéticas, se obtuvo una significativa tasa de error del 61.21% en la pauta farmacológica realizada con el habitual criterio médico de ensayo-error (*Figura 4*).

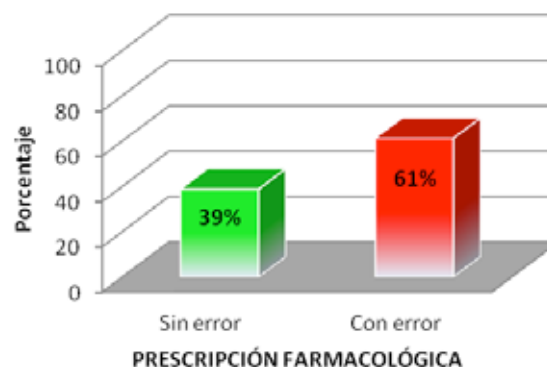
La distribución de dicho error en función de cada uno de los genes CYPs examinados puede verse en la *figura 5*.

Discusión

El primer dato relevante que arroja nuestro estudio, está relacionado con la elevada prevalencia que presenta la HTA en nuestro país, alcanzando casi el 30% de la población mayor de 30 años. Resultados equivalentes aparecen de forma reincidente en publicaciones sobre la epidemiología de esta patología en España^{13,22} y en el resto de los países desarrollados²³. No obstante, la preocupante magnitud de esta problemática, no queda exclusivamente limitada a la frecuencia de aparición de este síndrome sino, entre otros aspectos, a la elevada asiduidad con la que la enfermedad no se detecta o simplemente no se trata a nivel farmacológico. El análisis de la terapéutica de nuestra muestra, reveló que casi un 60% de los pacientes con HTA no estaban recibiendo ningún tratamiento para reducir la TA previamente a su llegada a nuestro centro. Estudios nacionales previos, reflejan una ligera disminución de este infra-manejo farmacológico en la última década desde valores cercanos al 70%^{2,22}, posiblemente gracias al mayor conocimiento y conciencia del problema por parte del personal médico y la mayor evidencia de la eficiencia clínica de los principios activos disponibles. Sin embargo, a pesar de estos avances, las cifras actuales acerca de la ausencia de tratamiento continúan siendo sorprendentemente elevadas⁸.

A pesar de las recomendaciones de las principales guías internacionales para el manejo de la HTA^{7,11,13}, que sugieren el uso de combinaciones de agentes antihipertensivos para el control de la TA, el presente estudio refleja una importante superioridad de la elección de monoterapia en las pautas prescriptivas de la población española. Destacan las indicaciones de principios activos pertenecientes a las categorías de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de los antagonistas del calcio y de los antagonistas beta-adrenérgicos. Esta tendencia en la prescripción de antihipertensivos presenta similitudes con el patrón de uso encontrado en investigaciones realizadas en otras poblaciones españolas en los últimos años^{24,25} donde los fármacos de acción sobre el eje renina-angiotensina, de reciente aparición, se superponen a la indicación de los grupos clásicos (especialmente los diuréticos). El predominio de los ARAII sobre los IECA podría ser debido a la demostración en los estudios que consideran el tratamiento antihipertensivo a nivel general²⁶.

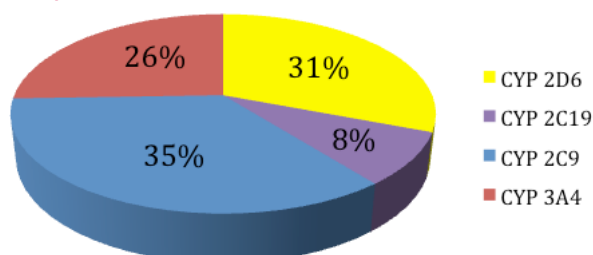
Figura 4. Tasa de error en la prescripción farmacológica de antihipertensivos en una población española desde 2008-2012 desconociendo el perfil farmacogenético de los pacientes



Los estudios comparativos realizados a nivel poblacional que han sido expuestos en la última guía publicada por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología¹¹, no reflejan las diferencias significativas entre los principales categorías farmacológicas antihipertensivas, que sí muestra la práctica clínica individualizada. Esta disociación podría ser un reflejo de cómo la predisposición genética de cada paciente influye en las enzimas metabolizadoras de los fármacos afectando a la eficacia y efectos secundarios de los mismos. En este sentido, la exploración de las variantes polimórficas de los genes de la familia CYP en nuestra muestra de pacientes con HTA, informó de una notable heterogeneidad de los fenotipos metabolizadores de los fármacos, encontrando los mayores índices de función enzimática normal en las rutas de biotransformación pertenecientes a los genes CYP3A4 (80%) y CYP2C19 (75%), seguidas de la del gen CYP2C9 (60%) y finalmente del gen CYP2D6 (55%). Este patrón encontrado en población clínica, resulta compatible con el hallado en población española general²⁰, por lo tanto, esta distribución implicaría una mayor probabilidad de ineficacia terapéutica si se administra un antihipertensivo metabolizado por las vías CYP2D6 y CYP2C9.

Avanzando en esta línea, resulta interesante conocer qué ruta enzimática siguen los principios activos más importantes en el tratamiento

Figura 5. Tasa de error en la prescripción farmacológica de antihipertensivos en una muestra española sin conocimiento del perfil farmacogenético de los CYPs responsables del metabolismo de los fármacos



de la HTA, durante su metabolización. Así, la exploración de cada uno de los agentes activos indicados para nuestra muestra con el objetivo de determinar si actuaban como sustratos mayores de algunos de los genes CYPs analizados, informó de una mayor proporción de metabolización por la vía del gen CYP3A4, seguida de la ruta del gen CYP2C9. Por tanto, dada la amplia cantidad de agentes antihipertensivos que utilizan esta última vía metabólica, la cual además presenta mutaciones en un porcentaje considerable de la población, no resulta difícil deducir que serán este tipo de fármacos los que en mayor medida presenten ineficacia terapéutica, explicándose así la mayor concentración de error prescriptivo, que en nuestra investigación encontramos en la vía metabolizadora correspondiente al gen CYP2C9. Asimismo, resulta relevante mencionar, cómo a

pesar de ser responsable de la metabolización de un escaso de número de principios activos en nuestro estudio, el gen CYP2D6 acumuló casi el mismo porcentaje de error que el gen anterior, dada su elevada variación genética.

Finalmente, atendiendo a la tesis central de nuestra investigación que requiere considerar el análisis genómico de la población estudiada en su conjunto, podemos exponer la existencia de una tasa de error en la pauta farmacológica de antihipertensivos de un 61% cuando se siguen los clásicos criterios prescriptivos de ensayo-error. Estas cifras resultan acordes con el escaso éxito conseguido en el control de la TA en pacientes con una adherencia adecuada a la farmacoterapia indicada, obteniéndose tan sólo una normalización del nivel de TA entre un 25-40% de los casos^{27, 28, 29}. Una de las causas de los pobres beneficios obtenidos, se basa en el desconocimiento por parte de la mayor parte de los facultativos, de la variabilidad interindividual en la respuesta a los antihipertensivos en función de los distintos fenotipos metabolizadores que presentan los pacientes con HTA³⁰.



La prescripción farmacológica mediante criterios clásicos de ensayo-error alcanza una tasa de error del 61%

Tabla 3. Farmacogenética de agentes antihipertensivos

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Acebutolol	Agentes beta-bloqueantes.	ACE ADRB1 ADRB2 GNAS			CYP2D6 (débil)	
Acetazolamida	Diuréticos. inhibidores de anhidrasa carbónica.	CAs			CA CYP3A4 (débil)	
Acido etacrínico	Diuréticos que actúan sobre el asa de Henle.	ABCC1 ABCC2 ATP1A1 GSTA1 GSTA2 GSTM1 GSTP1 GSTT1 SLC12A1				
Amilorida	Diuréticos ahorradores de potasio.	SCNN1G	ABCB1 ACCNs CFTR ERBB2			
Amlodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	ABCB1 ADD1 CYP3A4/5 NPPA	AGT CACNs	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP1A1 (moderado) CYP1A2 (moderado) CYP2A6 (débil) CYP2B6 (moderado) CYP2C8 (débil) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4/5 (moderado)	
Atenolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ACE ACE2 ADRB1 ADRB2 AGT BDKRB2 EDN1 GNAS GNB3 LDLR	APOB CYP2C9 ERAP1 GRK5			

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Benazepril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ADD1 ADRB2 AGT AGTR1 CYP11B2 MTHFR MTR	ACE2	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Betaxolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 AGT BDKRB2 CYP1A2 CYP2D6 GNAS	ADRB2	CYP1A2 (mayor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Bisoprolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ACE ADRB1 AGT BDKRB2 CYP2D6 CYP3A4/5 GNAS		CYP2D6 (menor) CYP3A4 (mayor)		
Bumetanida	Diuréticos que actúan sobre el asa de Henle.	SCNN1G SLC12A3	CFTR PTGS1 REN SLC12A1 SLC12A2 SLC19A1 SLC22A7			
Candesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGTR1 CYP2C9 CYP11B2	ABCB1 AGT BDKRB2 NOS3 TGFB1	CYP1A1 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP11B2 (mayor) UGT1A3 UGT1A5 UGT2B7	ABCG2 CYP2C8 (débil) CYP2C9 (fuerte)	
Captopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ACE2 CYP3A4/5 CYP11B2	AGT BDKRB2 CHRNA2 NOS3 REN	CYP2D6 (mayor)	ACE CYP11B2 (fuerte)	
Carvedilol	Antagonistas adrenérgicos mixtos.	ABCB1 ADRB1 ADRB2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 UGT1A1 UGT2B7	ADRA1A GRK5 MMP2 NOX1	ABCB1 CYP1A2 (mayor) CYP2C9 (menor) CYP2C19 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP2E1 (menor) CYP3A4 (menor) UGT1A1 UGT1A4 UGT1A6 UGT2B7	ABCB1	
Clonidina:	Alfa-agonistas centrales.	GNB3	ADRA2A ADRA2C CFTR FOS IL10 IL1B TNF			
Clorotiazida	Tiazida.	ADD1 ADRB1 ADRB2 ACE AGT CYP11B2 GNB3 NOS3 SCNN1G WNK1		CYP11B2 (mayor)		
Clortalidona	Tiazida.	ACE ADD1 AGT NPPA				
Cilazapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE				
Diazóxido	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	ABCC8 ABCC9 HNF4A IL6 IL10 KCNJ11 TNF				

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Diltiazem	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	ABCB1 CYP2D6 CYP3A4/5	CACNA IL12B SLC01B1	ABCB1 CYB5s (mayor) CYP2C8 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP3A4 (mayor)	ABCB1 CYB5s (fuerte) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (fuerte)	
Doxazosina	Antagonistas alfa-adrenérgicos.	ACE ADD1 CYP3A4/5 NPPA	ABCB1 ADRA1A	CYP2C19 (mayor) CYP2D6 (menor) CYP3A4 (mayor)		
Enalapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGTR1 AGT CYP3A4/5 IL6	ADRB2 BDKRB2 NOS3 SLC22A8	CYP3A4 (menor)	ACE	
Eplerenona	Diuréticos ahorradores de potasio. Antagonistas del receptor aldosterona.	CYP3A4/5	CYP11B2 NOS3 NPPA NR3C2	CYP3A4 (mayor)		
Eprosartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.		ABCB1 ABCG2 ACE AGTR1		CYP2C9 (débil)	CYP2C9 (débil)
Esmolol	Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6				
Espironolactona	Diuréticos antihipertensivos.	ABCB1 ABCB11 ABCC2 ABCC3 ACE AR CYP2C8 CYP3A4 CYP7A1 NR3C2 SCNN1G UGT1A1 UGT1A6		CYP11B2 (fuerte)		
Felodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C NR1I2	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (moderado)	
Fosinopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE	AGT AGTR1 BDKRB2 NOS3 PDE1C			
Furosemida	Diuréticos antihipertensivos.	SCNN1G SLC12A3	ABCC2 ABCC3 ABCC4 COL1A1 FOS GABRA6 IFNA1 IGF1 IL6 IL10 KDR LTA MMP2 NOS3 PDGFRA PDGFRB PTGER4 PTGS1 PTGS2 REN SCN1B SCNN1B SLC12A1 SLC22A6 SLC22A7 TGFB1 TNF TNFRSF1A TNFRSF1B UGT1A3 UGT1A7 UGT1A10 VCAM1 VEGFA			

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Guanabenz	Agonistas alfa-adrenérgicos.	CYP1A2	ADRA2A UGTs	CYP1A2 (mayor)		
Hidralazina	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	NAT2	AGPAT2 AGT AKR1C4 APC CHRNA1 COL1A1 ESR1 GSTP1 HBB HFE HIF1A HLA-A HLA-B IL6 IL10 MAOA MGMT NR3C1 PDGFRB SLC6A2 SLC12A3 SLC22A16 TNF TP53	NAT2	CEL CYP3A4 (moderado)	
Hidroclorotiazida	Tiazidas.	ACE ADD1 ADRB1 ADRB2 AGT CYP11B2 GNB3 NOS3 SCNN1G WNK1	ABCC4 ACE2 CYP11B2 GRIA3 PTGS2 REN SLC22A6			
Indapamida	Diuréticos antihipertensivos.		KCNE1 KCNQ1	CYP3A4 (mayor)		
Irbesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ADRA1A AGTR1 APOB BDKRB2 CYP2C9 CYP11B2 ERAP1 EDN1 NPPA	ABCB1 ABCG2 AGT APOE LDLR NOS3 TGFB1	CYP2C9 (mayor) CYP3A4 (menor) CYP11B2 (mayor)	CYP1A2 (débil) CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (fuerte) CYP2D6 (débil) CYP3A4 (débil)	
Isradipino	Antagonistas del calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C NR1I2	CYP3A4 (mayor)	CYP3A4 (moderado)	
Labetalol	Antagonistas adrenérgicos mixtos.		ADRA ADRB1 ADRB2 UGT1A1 UGT2B7			
Lisinopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ADD1 AGTR1 CYP3A4/5	AGT BDKRB2 MMP3 NOS3 NPPA	ABCB1 CYP3A4/5 (mayor)	ACE ACE2	
Losartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGTR1 CYP2C9 REN	ABCB1 ABCG2 ADD1 AGT AGTR2 BDKRB2 CYP2C8 CYP2D6 EDN1 FOS MMP2 NOS3 PDGFRB TGFB1 TNF	CYP1A2 (menor) CYP2C9 (mayor) CYP2C19 (menor) CYP3A4/5 (mayor) UGT1A1 UGT1A3 UGT1A10 UGT2B7 UGT2B17	CYP1A2 (débil) CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (débil) CYP2C19 (débil) CYP3A4 (débil) CYP11B2 (fuerte)	
Manitol	Diuréticos osmóticos.	ABCB1				
Meticotiazida	Tiazida.	SLC12A3				
Metildopa	Agonistas alfa-adrenérgicos.	CFH COMT	ADRA2A ADRB2 GSTA1 GSTM1 GSTP1	COMT CYP3A4 (mayor)		

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Metolazona	Tiazida.	SLC12A3 CA7 CA12 CA13				
Metoprolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6 GRK5	ABCB1 ADRA2C ACE KCNH2	CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Minoxidil	Vasodilatadores directos.		KCNJ1 KCNJ5 UGTs	SULT1A1		
Moexipril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	AGT CES1		ACE ACE2		
Nadolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 ADRB2 ADRB3 IL10 IL12B		ABCB1		
Nebivolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	CYP2D6	ADRB1 UGTs	CYP2D6 (mayor)		NOS3
Nicardipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C CACNA1D CACNA2D1 CACNB2	ABCB1 CYP1A1 (menor) CYP1A2 (menor) CYP2B6 (menor) CYP2C8 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP2E1 (menor) CYP3A4 (mayor)	ABCB1 CYP1A1 (moderado) CYP2A6 (moderado) CYP2C8 (fuerte) CYP2C9 (fuerte) CYP2C19 (fuerte) CYP2D6 (fuerte) CYP3A4 (fuerte)	CYP1A2
Nifedipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5 SLC14A2	ABCC2 ABCC3 ACE ACE2 CACNA1C CYP2C8 CYP11B2 DRD2 FOS MMP2 SCN5A TP53	ABCB1 CYP2D6 (menor) CYP3A4/5 (mayor) POR	ABCB1 CYP1A2 (moderado) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP2E1 (débil) CYP3A4 (moderado)	
Nimodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	APP CACNA1C DRD2	CYP3A4 (mayor)		
Nisoldipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP1A2 (moderado) CYP3A4 (moderado)	
Nitroprusiato	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	ALDH2 APP BDKRB2 CHAT EDN1 FOS PTGS2 TP53				
Olmesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	AGTR1 CYP2C9 SLC01B1	ABCB1 ABCC2 ACE2 APOE EDN1 SLC22A8 SLC01A2 TGFB1	CMBL CYP2C9 (mayor) SLC01B1		ABCC2
Peridonpril	Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 MMP2 TGFB1				
Pindolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 ADRB2 ADRB3 GRK5 HTR1A HTR1B		CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Prazosin	Agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos.	ADRA1A ADRA1B ADRA1D ADRA2A CYP1A1 FOS PPARGC1A		ABCB1 ABCC2		

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Propranolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB2 CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 GNAS KCNQ1	ADRB1 ADRB3 ALOX5 CFTR COMT CYP1A1 FOS GRK5 HTR1B HTR3B IL1B KCNE2 KCNH2 NPY PPARGC1A PTGS2 TNF	ABCB1 CYP1A2 (menor) CYP2C9 (menor) CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor) CYP3A4 (menor) UGT2B7	ABCB1 CYP1A2 (débil) CYP2D6 (débil)	
Quinapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 BDKBR2 CYP11B2	NR1I2 TGFB1	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Ramipril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 BDKBR2 CYP11B2	APOE COL1A1 MMP2 NOS3 REN TGFB1	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Sotalol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 KCNE2 KCNH2 KCNQ1 SCN5A	CHRM2 GNAS KCNE1 KCNJ11			
Telmisartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGT BDKBR2 CYP2C9 CYP11B2 ERAP1	ABCB1 AGTR1 PPARG UGT1A1	ABCG2 CYP2C9 (fuerte) CYP2C19 (débil)		
Terazosina	Antagonistas alfa-adrenérgicos.		ADRA1A ADRA1B ADRA1D			
Timolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6 GNAS		CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Torasemida	Diuréticos antihipertensivos.	CYP2C9	ADD1 CYP11B2 SCNN1G SLC12A1 SLC12A3	CYP2C8 (menor) CYP2C9 (mayor) SLC01B1	CYP2C19 (débil)	
Trandolapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ADD1 CES1				
Triamtireno	Diuréticos ahorradores de potasio.	SCNN1A SCNN1B SCNN1D SCNN1G		CYP1A2 (mayor) CYP2A6 (mayor) CYP2D6 (menor) CYP3A4 (menor)		CYP1A2
Urea	Diuréticos osmóticos.	ARG1 KDR	SLC14A2			
Valsartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGT AGT2R1 BDKBR2 CYP2C9 CYP11B2 GNB3 SLC01B1	ABCC2 AGTR1 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 ERAP1 SLC01B3 STAT3 TGFB1	CYP2C9 (mayor) CYP11B2 (mayor) SLC01B1	CYP2C9 (débil)	

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Verapamilo	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	<i>ABCB1</i> <i>ABCB1</i> <i>CYP3A4/5</i> <i>KCNMB1</i> <i>NOS1AP</i>	<i>ABCC3</i> <i>ABCB2</i> <i>CACNA1C</i> <i>CACNs</i> <i>CFTR</i> <i>LDLR</i> <i>RET</i> <i>SLC01B1</i> <i>SOD2</i> <i>TGFβ1</i> <i>TNF</i>	<i>ABCB1</i> <i>CYP1A2</i> (mayor) <i>CYP2B6</i> (menor) <i>CYP2C8</i> (mayor) <i>CYP2C9</i> (mayor) <i>CYP2C18</i> (mayor) <i>CYP2C19</i> (mayor) <i>CYP2E1</i> (menor) <i>CYP2J2</i> (mayor) <i>CYP3A4</i> (mayor) <i>CYP3A5</i> (mayor) <i>CYP3A7</i> (mayor)	<i>ABCB1</i> <i>ABCC1</i> <i>ABCC2</i> <i>CYP1A2</i> (débil) <i>CYP2C8</i> (moderado) <i>CYP2C9</i> (moderado) <i>CYP2D6</i> (moderado) <i>CYP3A4</i> (moderado) <i>CYP3A5</i> (fuerte) <i>CYP3A7</i> (fuerte)	<i>ABCB1</i>

Símbolos:

ABCA1: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1; *ABCB1*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; *ABCB11*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11; *ABCC1*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1; *ABCC2*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2; *ABCC3*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3; *ABCC4*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4; *ABCC8*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8; *ABCC9*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9; *ABCG2*: ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2; *ACE*: angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1; *ACE2*: angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2; *ADD1*: adducin 1 (alpha); *ADRA1A*: adrenergic, alpha-1A-, receptor; *ADRA1B*: adrenoceptor alpha 1B; *ADRA1D*: adrenoceptor alpha 1D; *ADRA2A*: adrenergic, alpha-2A-, receptor; *ADRA2C*: adrenergic, alpha-2C-, receptor; *ADRB1*: adrenergic, beta-1-, receptor; *ADRB2*: adrenergic, beta-2-, receptor, surface; *ADRB3*: adrenergic, beta-3-, receptor; *AGPAT2*: 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2 (lysophosphatidic acid acetyltransferase, beta); *AGT*: angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8); *AGTR1*: angiotensin II receptor, type 1; *AGTR2*: angiotensin II receptor, type 2; *AKR1C4*: aldo-keto reductase family 1, member C4 (chlordecone reductase; 3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type I; dihydrodiol dehydrogenase 4); *ALDH2*: aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial); *ALOX5*: arachidonate 5-lipoxygenase; *APC*: adenomatous polyposis coli; *APOA1*: apolipoprotein A-I; *APOA5*: apolipoprotein A-V; *APOB*: apolipoprotein B (including Ag(x) antigen); *APOC3*: apolipoprotein C-III; *APOE*: apolipoprotein E; *APP*: amyloid beta (A4) precursor protein; *AR*: androgen receptor; *ARG1*: arginase, liver; *ATP1A1*: ATPase, Na⁺/K⁺ transporting, alpha 1 polypeptide; *BDKRB2*: bradykinin receptor B2; *CA7*: carbonic anhydrase VII; *CA12*: carbonic anhydrase XII; *CA13*: carbonic anhydrase XIII; *CACNA1C*: calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit; *CACNA1D*: calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit; *CACNA2D1*: calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 1; *CACNB2*: calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit; *CES1*: carboxylesterase 1; *CETP*: cholesteryl ester transfer protein, plasma; *CFH*: complement factor H; *CFTR*: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7); *CHAT*: choline O-acetyltransferase; *CHRM2*: cholinergic receptor, muscarinic 2; *CHRNA1*: cholinergic receptor, nicotinic, alpha 1 (muscle); *COL1A1*: collagen, type I, alpha 1; *COMT*: catechol-O-methyltransferase; *CRP*: C-reactive protein, pentraxin-related; *CYP1A1*: cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; *CYP1A2*: cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; *CYP2A6*: cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; *CYP2B6*: cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6; *CYP2C8*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; *CYP2C9*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; *CYP2C18*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18; *CYP2C19*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; *CYP2D6*: cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; *CYP2J2*: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; *CYP2E1*: cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; *CYP3A4*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; *CYP3A5*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5; *CYP3A7*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7; *CYP7A1*: cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; *CYP11B2*: cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; *DRD2*: dopamine receptor D2; *EDN1*: endothelin 1; *ERAP1*: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; *ERBB2*: v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian); *ESR1*: estrogen receptor 1; *FGB*: fibrinogen beta chain; *FOS*: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog; *GABRA6*: gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 6; *GNAS*: GNAS complex locus; *GNB3*: guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3; *GRIA3*: glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3; *GRK5*: protein-coupled receptor kinase 5; *GSTA1*: glutathione S-transferase alpha 1; *GSTA2*: glutathione S-transferase alpha 2; *GSTM1*: glutathione S-transferase mu 1; *GSTP1*: glutathione S-transferase pi 1; *GSTT1*: glutathione S-transferase theta 1; *HBB*: hemoglobin, beta; *HFE*: hemochromatosis; *HIF1A*: hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor); *HLA-A*: major histocompatibility complex, class I, A; *HLA-B*: major histocompatibility complex, class I, B; *HNF4A*: hepatocyte nuclear factor 4, alpha; *HTR1A*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A; *HTR1B*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B; *HTR3B*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B; *IFNA1*: interferon, alpha 1; *IGF1*: insulin-like growth factor 1 (somatomedin C); *IL1B*: interleukin 1, beta; *IL6*: interleukin 6 (interferon, beta 2); *IL10*: interleukin 10; *IL12B*: interleukin 12B (natural killer cell stimulatory factor 2, cytotoxic lymphocyte maturation factor 2, p40); *ITGB3*: integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61); *KCNF1*: potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1; *KCNF2*: potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2; *KCNH2*: potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2; *KCNJ1*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 1; *KCNJ5*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5; *KCNJ11*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; *KCNMB1*: potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1; *KCNQ1*: potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1; *KDR*: kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase); *LDLR*: low density lipoprotein receptor; *LIPC*: lipase, hepatic; *LTA*: lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1); *MAOA*: monoamine oxidase A; *MGMT*: O-6-methylguanine-DNA methyltransferase; *MMP2*: matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A, 72kDa type IV collagenase); *MMP3*: matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase); *MTHFR*: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH); *MTR*: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; *MTTP*: microsomal triglyceride transfer protein; *NAT2*: N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase); *NOS1AP*: nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein; *NOS3*: nitric oxide synthase 3 (endothelial cell); *NOX1*: NADPH oxidase 1; *NPPA*: natriuretic peptide precursor A; *NPY*: neuropeptide Y; *NR1I2*: nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2; *NR3C1*: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor); *NR3C2*: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; *PDE1C*: phosphodiesterase 1C, calmodulin-dependent 70kDa; *PDGFRα*: platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide; *PDGFRβ*: platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide; *PON1*: paraoxonase 1; *PPARG*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma; *PPARGC1A*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha; *PTGER4*: prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4); *PTGS1*: prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); *PTGS2*: prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); *REN*: rennin; *RET*: ret proto-oncogene; *SCN1B*: sodium channel, voltage-gated, type I, beta; *SCN5A*: sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit; *SCNN1A*: sodium channel, non-voltage-gated 1 alpha subunit; *SCNN1B*: sodium channel, non-voltage-gated 1, beta subunit; *SCNN1D*: sodium channel, non-voltage-gated 1, delta subunit; *SCNN1G*: sodium channel, non-voltage-gated 1, gamma; *SLC6A2*: solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2; *SLC12A1*: solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 1; *SLC12A2*: solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 2; *SLC12A3*: solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3; *SLC14A2*: solute carrier family 14 (urea transporter), member 2; *SLC19A1*: solute carrier family 19 (folate transporter), member 1; *SLC22A6*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6; *SLC22A7*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7; *SLC22A8*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8; *SLC22A16*: solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 16; *SLC01A2*: solute carrier organic anion transporter family, member 1A2; *SLC01B1*: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; *SLC01B3*: solute carrier organic anion transporter family, member 1B3; *SOD2*: superoxide dismutase 2, mitochondrial; *STAT3*: signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor); *TGFβ1*: transforming growth factor, beta 1; *TNF*: tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2); *TNFRSF1A*: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A; *TNFRSF1B*: tumor necrosis factor receptor subfamily, member 1B; *TP53*: tumor protein p53; *UGT1A1*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1; *UGT1A3*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; *UGT1A6*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6; *UGT1A7*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7; *UGT1A10*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10; *UGT2B7*: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7; *USP5*: ubiquitin specific peptidase 5 (isopeptidase T); *VCAM1*: vascular cell adhesion molecule 1; *VEGFA*: vascular endothelial growth factor A; *WNK1*: WNK lysine deficient protein kinase 1

Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

Tabla 4. Distribución de grupos terapéuticos y principios activos más prescritos en HTA

Monofármacos Antihipertensivos	N	%	Principios activos más prescritos
Antagonista de los receptores de la angiotensina II	38	23.46	Losartán (13), Valsartán (8)
Agentes bloqueantes de los canales de calcio	32	19.75	Amlodipino (15), Diltiazem (8)
Antagonistas beta-adrenérgicos	31	19.14	Bisoprolol (13), Atenolol (8)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	25	15.43	Enalapril (15)
Diuréticos antihipertensivos	19	12.96	Diuréticos de asa: Furosemida (6), Toresamida (5); Tiazidas: Indapamida (5)
Otras categorías: Vasodilatadores, Antagonistas alfa adrenérgicos, Antagonistas adrenérgicos mixtos, Fármacos de acción central	15	9.26	Vasodilatadores: Minidoxil (1); Antagonistas alfa adrenérgicos: Doxazosina mesilato (7); Antagonistas adrenérgicos mixtos: Carvedilol (4); Fármacos de acción central
Antihipertensivos combinados	N	%	Principios activos más prescritos
Antagonista de los receptores de la angiotensina II + Diuréticos antihipertensivos	29	61.70	Combinaciones con Hidroclorotiazida: Valsartán, Hidroclorotiazida (9), Irbesartán, Hidroclorotiazida (6)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina + Diuréticos antihipertensivos	7	14.89	Enalapril maleato, Hidroclorotiazida (4)
Combinación de diuréticos antihipertensivos	5	10.64	Amilorida hidrocloreuro, Hidroclorotiazida (4)
Agentes bloqueantes de los canales de calcio + Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	2	4.26	
Antagonistas beta-adrenérgicos + Diuréticos antihipertensivos	2	4.26	
Agentes bloqueantes de los canales de calcio + Estatinas	1	2.13	
Agentes bloqueadores de los canales de calcio + Antagonistas beta-adrenérgicos	1	2.13	





Carmen Fraile

basedatos@eurospes.com



Clara Torrellas

neuropsicologia2@eurospes.com

Conclusiones

A la vista de estos resultados, parece obvia la necesidad de introducir cambios en el manejo de la HTA que aboguen por una prevención y control de la misma desde una perspectiva más eficiente. Priorizar la importancia de esta patología, así como reemplazar el habitual esquema prescriptivo basado en el método de ensayo error, por una intervención que contemple el perfil farmacogenético del paciente, supone ventajas incalculables para la salud de ese gran porcentaje de paciente con HTA, así como una reducción importante de los costes económicos que en la actualidad soporta el sistema de salud. ■

Referencias Bibliográficas:

1. World Health Organization. Mortality estimates by cause, age, and sex for the year 2008. Geneva, 2011.
2. Kearney PM, Whelton M, Ryden K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.
3. 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. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336-44.
4. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871-8.
5. Sharma P, Fatibene J, Ferraro F et al. A genome-wide search for susceptibility loci to human essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35:1291-6.
6. Bianchi G, Staessen JA, Ferrari P. Pharmacogenomics of primary hypertension: The lesson from the past to look toward the future. *Pharmacogenomics* 2003; 4:279-96.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 complete report. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
8. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM et al. CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338-44.
9. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension: concepts, potentials, and opportunities. *Hypertension* 1999; 33:238-47.
10. Tortora W. El sistema Cardiovascular. En: Principios de Anatomía y Fisiología. Oxford University Press, México, 2002:696-8.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
12. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Rocella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44:398-404.
13. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SEH-LELHA. Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión* 2005; 22 Supl 2:1-84.
14. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the Unites States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
15. Saez M, Barceló MA. Coste de la hipertensión arterial en España. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2012. doi: 10.1016/j.hipert.2012.07.003.
16. Morales-Olivas FJ. Papel actual de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2008; 25:198-204.
17. Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press* 2001; 10:366-86.
18. Grossman E, Messerli F. Calcium Antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 34-47.
19. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002; 19:129-38.
20. Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.
21. Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez J, Conesa-Zamora P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp* 2011; 35:84-92.
22. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005; 22:353-62.
23. Messerli F, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591-603.
24. Gabriel Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Librero J. Variabilidad en la utilización de antihipertensivos entre las zonas básicas de salud de la Comunidad Valenciana. *Gac Sanit* 2010; 24:397-403.
25. Ruiz JC, Ariza MA, Aguilera B, Leal M, Gómez R, Abellán J. Análisis del uso racional de antihipertensivos en la región de Murcia. *Aten Primaria* 2012; 44:272-9.
26. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002; 19:129-38.
27. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health* 2006; 27:465-90.
28. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso FJ et al. Control de la presión arterial en la población hipertenso española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin* 2008; 130:681-7.
29. 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. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336-44.
30. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med* 2007; 120:10-20.