

hipertensión pulmonar

Actualización en hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades respiratorias crónicas: diagnóstico y tratamiento

Update in pulmonary hypertension associated with chronic lung diseases: diagnosis and treatment

I. Blanco, J.A. Barberà

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic-IDIBAPS. Barcelona

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), especialmente en la historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Es bien sabido que su presencia se asocia a una supervivencia menor^{1,2} y a una mayor utilización de recursos sanitarios³.

La prevalencia de HP en la EPOC no es insignificante, en torno al 50%, o incluso mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. Suele ser de intensidad leve-moderada y avanza lentamente. En algunos casos podría no estar presente en reposo pero desarrollarse durante el esfuerzo; de hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a presentar HP en reposo a largo plazo⁴. Un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP desproporcionada, con presión arterial pulmonar (PAP) elevada, superior a la severidad de la alteración del flujo aéreo.

Dirección para correspondencia:

I. Blanco. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: iblanco2@clinic.ub.es

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

SUMARIO

Actualización en hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades respiratorias crónicas: diagnóstico y tratamiento

Update in pulmonary hypertension associated with chronic lung diseases: diagnosis and treatment

I. Blanco, J.A. Barberà

Actualización en la genética de la hipertensión arterial pulmonar

Update on genetics of pulmonary arterial hypertension

E. Barrios Garrido-Lestache, J. Tenorio, P. Lapunzina, P. Escribano Subías

En la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la prevalencia de HP oscila entre el 32 y el 46%^{1,5}. La HP es más frecuente en los pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores, como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo, también se asocian a la presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia a una mayor prevalencia de HP⁶.

Implicaciones clínicas y herramientas diagnósticas

El diagnóstico de HP asociada a las ERC es una tarea difícil, especialmente en su forma más leve. Los síntomas debidos a HP, como la disnea o la fatiga, son difíciles de diferenciar del propio cuadro clínico de la enfermedad de base. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la existencia de hiperinsuflación, por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica o bien por la existencia de ruidos respiratorios sobreañadidos (roncus y/o estertores). De este modo, los hallazgos característicos, como el clic de eyección o el aumento del componente pulmonar del segundo tono, y/o el soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, no son comunes. La principal sospecha de HP se basa en la presencia de edema periférico.

Las exploraciones complementarias, como la radiografía de tórax o el electrocardiograma (ECG), tienen una baja sensibilidad en la detección de HP⁷. Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de la patología pulmonar subyacente, pero no hay patrones específicos de deterioro de la función pulmonar asociado al desarrollo de HP. En situaciones donde el parénquima pulmonar está conservado, la

existencia de HP puede asociarse a una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

La ecocardiografía es una exploración no invasiva y de fácil acceso, y es clave en el diagnóstico de cualquier paciente con sospecha de HP. Esta prueba permite la evaluación de la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho, así como la estimación de la PAP sistólica. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas debido a la hiperinsuflación del tórax. La dilatación de ambas cavidades derechas, ventrículo y aurícula, así como una reducida cavidad ventricular izquierda, y eventualmente la inversión de la curvatura normal del septo, son signos característicos de HP. La regurgitación tricuspídea puede no estar presente⁸, lo que limita la posibilidad de estimar dicha PAP. La ecocardiografía debe realizarse cuando se considere que la HP puede tener una contribución significativa a la clínica del paciente, como los casos siguientes: a) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de alteración funcional; b) disparidad entre la disminución de la DLCO y el grado de alteración funcional, y c) sospecha de HP desproporcionada en función de la exploración física y los exámenes complementarios (radiografía de tórax, ECG).

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. Dicho procedimiento permite medir directamente la PAP, el gasto cardiaco y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Sin embargo, debido a su carácter invasivo, a pesar de ser un procedimiento seguro en manos expertas, no se recomienda realizarlo sistemáticamente en la evaluación de pacientes con EPOC. No obstante, en determinadas circuns-

tancias, el cateterismo cardiaco derecho puede estar indicado, como las siguientes: a) pacientes con HP grave diagnosticada por ecocardiografía (PAP sistólica >50 mmHg); b) pacientes con frecuentes episodios de insuficiencia ventricular derecha, y c) en la evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o cirugía de reducción de volumen pulmonar.

Implicaciones terapéuticas

Los mecanismos patogénicos de la HP en las ERC son complejos, y los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

Oxigenoterapia

En los pacientes con ERC la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. La corrección de la hipoxia alveolar aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno (oxigenoterapia continua domiciliaria [OCD]) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con ERC e hipoxemia. Sin embargo, la OCD tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

Vasodilatadores

El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia^{9,10}. En las ERC la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar también indicada; sin embargo, los distintos estudios en que se han administrado vasodilatadores a estos pacientes han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa, tanto cuando se administran de forma aguda como cuando se administran crónicamente,

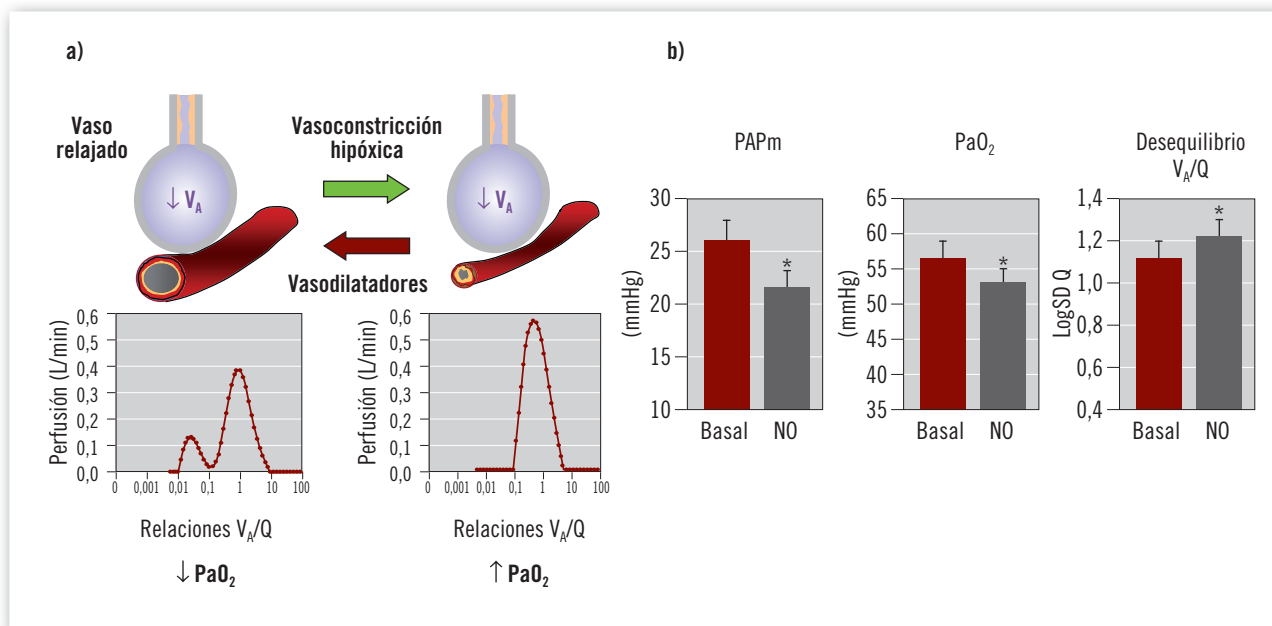


Figura 1. a) Vasoconstricción pulmonar hipóxica en la EPOC. b) La administración de óxido nítrico (NO) a 13 pacientes con EPOC produjo una disminución significativa de la presión arterial pulmonar media (PAPm), pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial (PaO₂) al aumentar el desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión (V_A/Q), debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica inducida por el NO. Adaptada de Barberà, et al.²⁸

porque empeoran la oxigenación arterial al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)^{11,12} (figura 1).

En los estudios en que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) durante periodos prolongados no se ha podido observar ninguna mejoría significativa en los síntomas ni en la hemodinámica pulmonar¹³. Por todo ello, no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos para tratar la HP secundaria.

Terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar

La experiencia adquirida en el tratamiento de la HAP idiopática y en algunas formas asociadas sugiere que los tratamientos dirigidos a corregir la alteración fundamental, es decir, la disfunción endotelial, podrían revertir los trastornos vasculares. Las 3 vías principales que participan en la biopatología de la HAP endotelial (prostaciclina-AMPC, endotelina-1 y óxido nítrico-GMPC) representan importan-

tes dianas terapéuticas en esta enfermedad. Actualmente, se dispone de 3 clases de fármacos que ejercen su efecto en estas 3 vías: los prostanooides, los antagonistas de los receptores de endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5). Estos fármacos (terapia específica) han demostrado producir efectos beneficiosos en los pacientes con HAP relacionados con la supervivencia, los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica pulmonar.

Algunas de estas vías que regulan la síntesis y la liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio están alteradas en los pacientes con EPOC o FPI e HP. Asimismo, la hipótesis de que la HP en la EPOC podría originarse a partir del daño endotelial producido por productos contenidos en el humo del tabaco o por mediadores inflamatorios, en lugar de hacerlo por la vasoconstricción inducida por la hipoxia, abre un nuevo enfoque para su tratamiento. Por tanto, es concebible que los medicamentos capaces de

corregir el desequilibrio endotelial entre los factores vasoconstrictores y los vasodilatadores podrían ser beneficiosos para el tratamiento de la HP asociada a ERC.

La información científica disponible sobre el uso de fármacos específicos para la HAP en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es escasa. De forma aguda, la administración de sildenafil en la EPOC mejoró la hemodinámica, pero empeoró el intercambio de gases¹⁴. El tratamiento con sildenafil durante 1-3 meses en pacientes con EPOC sin HP no mejoró la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) ni el consumo pico de O₂, pero empeoró la oxigenación y la calidad de vida^{15,16}. Un ensayo clínico realizado por nuestro grupo, en el que se llevó a cabo un tratamiento con sildenafil durante 3 meses añadido a un programa de rehabilitación, también fracasó en demostrar la mejora de la tolerancia al esfuerzo en pacientes con EPOC e HP leve-moderada¹⁷. Contrariamente, un ensayo clínico en

AVANCES EN hipertensión pulmonar

un reducido número de pacientes con EPOC e HP severa mostró que la administración de sildenafil durante 12 semanas disminuía la PAP y aumentaba la distancia recorrida en la PM6M¹⁸. Del mismo modo, en un estudio en el que se evaluó el efecto de bosentán en 30 pacientes con EPOC grave no se observó ninguna mejora en la tolerancia al esfuerzo tras 12 meses de tratamiento, aunque sí que se observó un empeoramiento de la oxigenación arterial¹⁹. Sin embargo, otro

estudio demostró una mejora de la capacidad de esfuerzo tras la administración de bosentán en pacientes con EPOC e HP, sin empeoramiento del intercambio de gases²⁰. Este último aspecto es relevante, ya que los fármacos que actúan por vías distintas a bosentán, como los inhibidores de la PDE-5 o los prostanoides, también pueden empeorar la oxigenación arterial en la EPOC al inhibir la VPH²¹. Por consiguiente, antes de considerar la realización de estudios controlados de

eficacia de la terapia específica de la HAP para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es preciso realizar estudios de seguridad en los que se evalúe con detalle el efecto de estos fármacos sobre el intercambio gaseoso (tabla 1).

En vista de la información disponible actualmente, podemos concluir que el tratamiento de elección para los pacientes con EPOC e HP con hipoxemia asociada es la OCD. En el reducido

Tabla 1. Terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC

Autor	Patología	Fármaco	Diseño del estudio	n	Dosis (mg)	Tiempo (meses)	PM6M (min)		PAP (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)	
							Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Alp, et al. ²⁹	EPOC	Sildenafil	No controlado	6	50 mg/12 h	3	351 ± 49	433 ± 52*	30 ± 6	25 ± 4*	NR	NR
Madden, et al. ³⁰	EPOC y FPI	Sildenafil	No controlado	7	50 mg/8 h	2	107 ± 76	145 ± 96*	39 ± 10	35 ± 9	NR	NR
Rietema, et al. ¹⁶	EPOC	Sildenafil	No controlado	14	20 mg/8 h	3	385 ± 135	394 ± 116	20 ± 9	NR	NR	NR
Lederer, et al. ¹⁵	EPOC	Sildenafil	Doble ciego, controlado con placebo, crossover	10	20 mg/8 h	1	458	458	---	---		
Rao, et al. ¹⁸	EPOC	Sildenafil	Doble ciego, controlado con placebo	33	---	3	---	+190 ^a	---	↓*		
Park, et al. ³¹	EPOC	Udenafilo	No controlado	23	50 mg/24 h	2	315	348*	36	30*		
Blanco, et al. ¹⁷	EPOC	Sildenafil	Doble ciego, controlado con placebo, sobre rehabilitación pulmonar	60	20 mg/8 h	3	386	+0 ^b	---	---		
Stolz, et al. ¹⁹	EPOC	Bosentán	Doble ciego, controlado con placebo	30	125 mg/12 h	3	331 ± 123	329 ± 94	32 (29-38) ^c	30 (26-34) ^c	65 ± 11	61 ± 8*
Valerio, et al. ²⁰	EPOC	Bosentán	No controlado, placebo	16	125 mg/12 h	18	257 ± 118	321 ± 122*	37 ± 5	31 ± 6*	57 ± 10	61 ± 8
Collard, et al. ²⁴	FPI	Sildenafil	No controlado	14	20-50 mg/8 h	3	142	184*	NR	NR	NR	NR
Gunther, et al. ²⁶	FPI	Bosentán	No controlado	11	125 mg/12 h	3	321	303	22	NR	NR	NR
King, et al. ²⁷	FPI	Bosentán	Doble ciego, controlado con placebo	158	125 mg/12 h	12	375	323	Sin HP**	Sin HP**	NR	NR

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; NR: no reportado; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; PAP: presión arterial pulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos. ^aComparado con placebo. ^bDiferencia de ganancia comparado con placebo. ^cMedida mediante eco-Doppler; los valores se expresan como mediana (rango intercuartil). *p <0,05 comparado con valores previos al tratamiento. **Sin HP era un criterio de exclusión del estudio.

subgrupo de pacientes con HP desproporcionada al grado de obstrucción al flujo aéreo, podrían ser de utilidad los tratamientos específicos como los empleados en la HAP (prostanoïdes, antagonistas de los receptores de endotelina-1 o inhibidores de la PDE-5). Sin embargo, esta posibilidad debería explorarse en el contexto de ensayos clínicos controlados con el fin de poder adquirir evidencia firme, en unidades expertas, en el manejo de los pacientes con HP.

Del mismo modo, existen muy pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con EPID e HP asociada. Ghofrani et al.²² evaluaron los efectos agudos del óxido nítrico inhalado, el epoprostenol intravenoso y el sildenafil por vía oral en 16 pacientes con EPID e HP. Los 3 agentes disminuyeron la RVP; sin embargo, los pacientes que recibieron prostaciclina intravenosa experimentaron una mayor disminución de la PaO₂, en gran parte debido a un aumento del desequilibrio en las relaciones V_A/Q. Por el contrario, el iloprost, análogo de la prostaciclina, administrado de forma inhalada, también produjo una disminución significativa de la RVP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases²³.

En un estudio abierto sobre los efectos de 3 meses de tratamiento con sildenafil en pacientes con FPI e HP asociada se demostró que dicho fármaco mejora la capacidad de ejercicio, medida a través de la PM6M²⁴. Sin embargo, en dicho estudio no se evaluaron los efectos de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar ni el intercambio de gases. Posteriormente, en un ensayo clínico con sildenafil en la FPI avanzada se observó que este fármaco no mejoró la PM6M >20% (variable principal), pero sí la oxigenación, la DLCO, la disnea y la calidad de vida²⁵.

Los efectos de bosentán también se han evaluado en pacientes con FPI. De forma aguda, bosentán disminuye ligeramente la PAP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases²⁶. Sin embargo, la administración crónica del fármaco durante 3 meses en pacientes con FPI e HP limítrofe (PAP media de 22 mmHg) no mejoró la tolerancia al esfuerzo²⁶. Basándose en el potencial papel que la endotelina-1 puede tener en la patogenia de la FPI, se evaluó la eficacia de bosentán para el tratamiento de esta enfermedad en un estudio controlado con placebo en 158 pacientes con FPI²⁷. No obstante, en este estudio la presencia de HP, evaluada por eco-Doppler, se consideró un criterio de exclusión. Después de 12 meses, los pacientes tratados con bosentán no mostraron una mayor capacidad de ejercicio, en comparación con el grupo de pacientes que recibieron placebo, aunque hubo una tendencia al retraso en la progresión de la enfermedad y una mejora en la calidad de vida²⁷. También se han observado resultados negativos en ensayos con ambrisentán y macicentán en la FPI (tabla 1).

Actualmente, tan sólo puede considerarse el uso de determinados fármacos específicos de HAP en los casos con una HP desproporcionadamente elevada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados o registros, y siempre en unidades de referencia en HP.

Bibliografía

1. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3): 746-752.
2. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36(10): 752-758.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary dis-

- ease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1): 158-164.
4. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. «Natural history» of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2): 219-224.
5. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007; 30(4): 715-721.
6. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 105-111.
7. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis*. 1987; 71(5): 419-429.
8. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, et al. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 1989; 2(9): 856-860.
9. Galiè N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12 Suppl S): 81S-88S.
10. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327(2): 76-81.
11. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990; 97(2): 268-275.
12. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(5): 892-905.
13. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, et al. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J*. 1988; 1(8): 716-720.
14. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(3): 270-278.
15. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012; 9(3): 268-275.

16. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J*. 2008; 31(4): 759-764.
17. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013; 42(4): 982-992.
18. Rao RS, Singh S, Sharma BB, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2011; 53(2): 81-85.
19. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(3): 619-628.
20. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009; 3(1): 15-21.
21. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104(4): 424-428.
22. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9337): 895-900.
23. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2): 600-607.
24. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131(3): 897-899.
25. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(7): 620-628.
26. Günther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J*. 2007; 29(4): 713-719.
27. King TE Jr., Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(1): 75-81.
28. Barberà JA, Roger N, Roca J, et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996; 347(8999): 436-440.
29. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006; 19(6): 386-390.
30. Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006; 44(5): 372-376.
31. Park JS, Lim HJ, Cho YJ, et al. Udenafil improves exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *COPD*. 2012; 9(5): 499-504.

Listado de acrónimos y abreviaturas

- AMPc: adenosín monofosfato cíclico
- DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono
- ECG: electrocardiograma
- EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC: enfermedades respiratorias crónicas
- ET-1: endotelina-1
- FPI: fibrosis pulmonar idiopática
- GMPc: guanosín monofosfato cíclico
- HP: hipertensión pulmonar
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria
- PAP: presión arterial pulmonar
- PDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa-5
- PM6M: prueba de marcha de 6 minutos
- RVP: resistencia vascular pulmonar
- V_A/Q : relaciones ventilación-perfusión
- VPH: vasoconstricción pulmonar hipóxica

Actualización en la genética de la hipertensión arterial pulmonar

Update on genetics of pulmonary arterial hypertension

E. Barrios Garrido-Lestache¹, J. Tenorio², P. Lapunzina², P. Escribano Subías¹

¹Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una de las enfermedades denominadas raras, con un incidencia de 16 casos por millón de habitantes y año¹, de origen multifactorial, devastadora, no sólo en términos de mortalidad, sino también debida a una reducción importante de la calidad de vida de los pacientes que la padecen, y que se caracteriza por la lesión y el remodelado inicial en las arteriolas pulmonares, dando lugar a un aumento de las resistencias vasculares arteriolas pulmonares (RVAP), que conducen a la insuficiencia respiratoria progresiva, el fracaso del ventrículo derecho y, finalmente, la muerte prematura.

Dentro de este grupo se encuentran la HAP idiopática, asociada o no a otras entidades, como la ingesta de tóxicos o fármacos, la HAP asociada, que incluye un grupo de enfermedades, como la esclerodermia, con una presentación clínica e histológica similar a la HAP idiopática y, finalmente, la HAP heredable, que engloba los casos en que existen, al menos, 2 miembros de la familia afectados, y también los casos aislados en que se han detectado mutaciones en la línea germinal, principalmente el gen del receptor

tipo II de las proteínas morfogenéticas, o *BMPR2*².

El gen *BMPR2* en la HAP

Los estudios genéticos de ligamiento, realizados en familias con varios miembros afectados de HAP en la década de los noventa, culminaron en el año 2000 con la identificación y la caracterización del gen implicado en la expresión de la molécula *BMPR2* como posible responsable del desarrollo de la enfermedad³⁻⁵.

La molécula *BMPR2* es una de las subunidades que forman parte del complejo receptor de los factores de crecimiento beta, que se distribuye ampliamente por el organismo, incluidas las células endoteliales de la circulación pulmonar, y cuya disfunción o ausencia se ha asociado a la aparición de diversas enfermedades neoplásicas e inmunitarias, arteriosclerosis y también HAP. En estos pacientes la cantidad de molécula *BMPR2* encontrada en el tejido pulmonar es menor que en la población control, siendo esta diferencia más marcada en los pacientes que presentan alguna alteración genética a este nivel, y menos marcada en los pacientes con HAP asociada, lo que apoya su implicación en el desarrollo de la enfermedad⁶.

La superfamilia de factores de crecimiento beta y sus receptores

Los factores de crecimiento beta forman una superfamilia de moléculas que incluyen activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas del hueso, hormona antimülleriana y el factor de crecimiento transformante beta propiamente dicho. El receptor de estas moléculas está formado por una estructura heterotetramérica constituida por 2 receptores de tipo II, al que pertenece el *BMPR2*, y 2 receptores de tipo I. La unión del ligando al receptor estabiliza ambas subunidades y permite que la quinasa que se encuentra en la subunidad II fosforile y, por tanto, active el dominio treonina-serina, o GS, de la subunidad I, también con actividad quinasa, la cual se encarga de fosforilar a la proteína R-Smad, capaz de unirse en este estado a la Co-Smad, o coactivadora, dando lugar a un complejo proteico que se introduce en el núcleo de la célula, donde regula la transcripción de varios genes; así, interviene en numerosos procesos celulares de maduración, diferenciación, crecimiento, migración, síntesis de moléculas y apoptosis. Esta vía de señalización va a estar influida además por la actividad de otra serie de moléculas, como los receptores accesorios, o de tipo III, endoglina y beta-glicano, y por otras rutas de señaliza-

Dirección para correspondencia:

E. Barrios Garrido-Lestache. Narváez, 82, 1.º B. 28009 Madrid.
Correo electrónico: barriosgarrido_lestache@hotmail.com

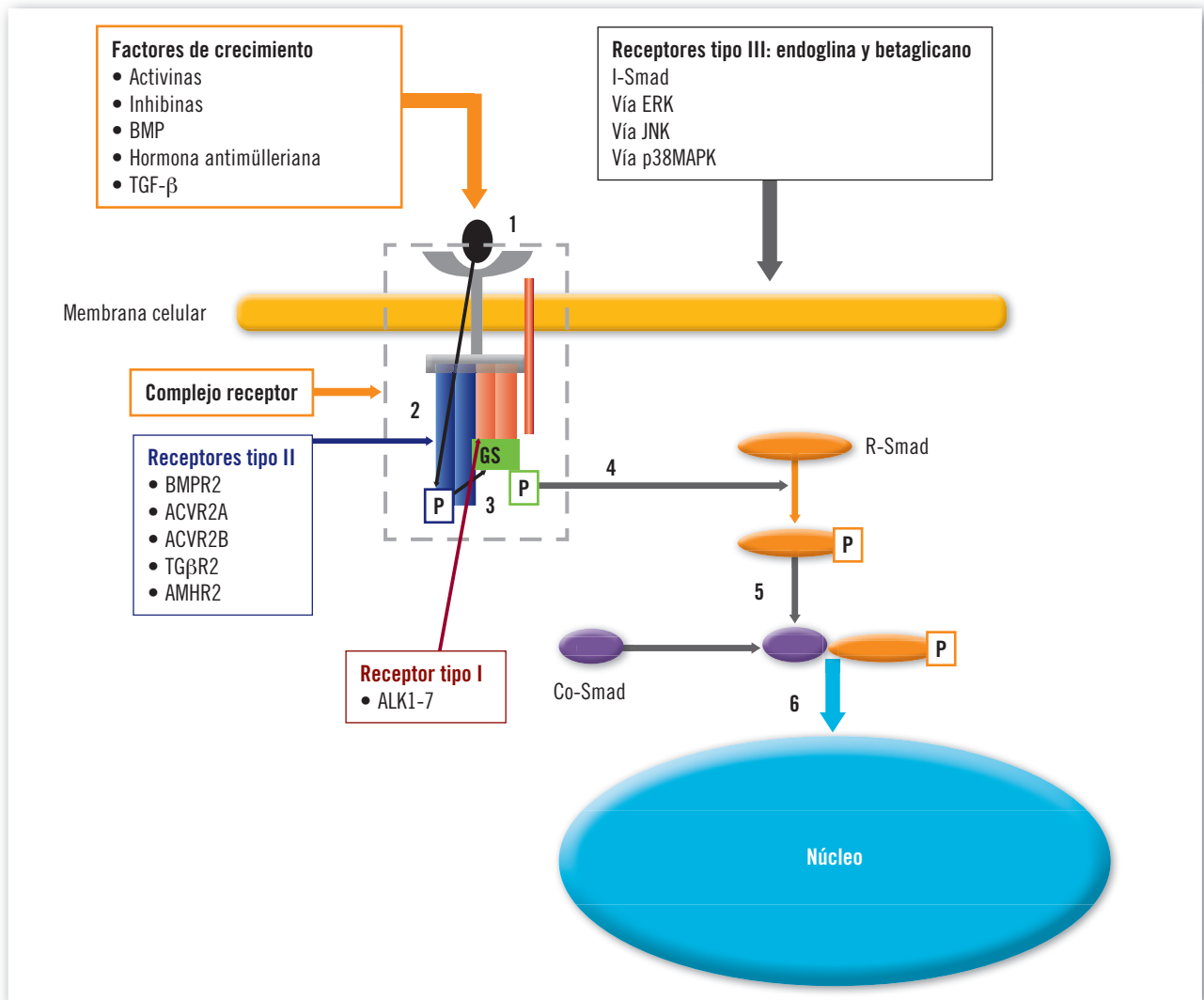


Figura 1. Vías de Señalización de los factores de crecimiento beta

ción, como la vía MAPK o proteínas quinasas activadas por mitógenos (figura 1), de tal manera que el resultado final que generan dependerá del tipo de ligando, el tipo de receptor, la vía de señalización que active tras su unión al receptor y la célula sobre la que actúe.

La alteración en cualquiera de los puntos de esta bien ensamblada cadena puede dar lugar a diversas enfermedades. En los pacientes con HAP, la disminución en la expresión de la molécula BMPR2 en las células endoteliales dará lugar a una pérdida de la integridad de la capa endotelial, a una alteración en sus funciones y, finalmente, al desbalance molecular entre el óxido nítrico, la endotelina 1, la pros-

taciclina y el tromboxano A₂, favoreciendo la vasoconstricción y el remodelado de la pared vascular⁷.

Mutaciones en el gen *BMPR2*

El gen que codifica al receptor BMPR2 se sitúa en el brazo largo del cromosoma 2, 2q33-34, y está constituido por 13 exones y 14 intrones, donde cada exón o grupo de exones codifica para una determinada región del receptor (figura 2).

En total se han descrito casi 300 mutaciones con afectación de todas las regiones. Estas mutaciones varían desde pequeñas alteraciones en la secuencia de nucleótidos, hasta grandes mutaciones, como deleciones o dupli-

caciones cromosómicas⁸. El resultado final de todas estas mutaciones es una pérdida de función del gen, o haploinsuficiencia, ya sea porque la proteína no se llega a sintetizar al ser rápidamente eliminada por un sistema de vigilancia celular que impide que se sintetizen proteínas truncadas, o porque se sintetiza una proteína no funcional, por ejemplo, una proteína que no lleve a cabo la fosforilación del dominio GS del receptor I al inicio del proceso.

Características hereditarias de las mutaciones en el gen *BMPR2*

Las mutaciones en el gen *BMPR2* presentan una herencia autosómica do-

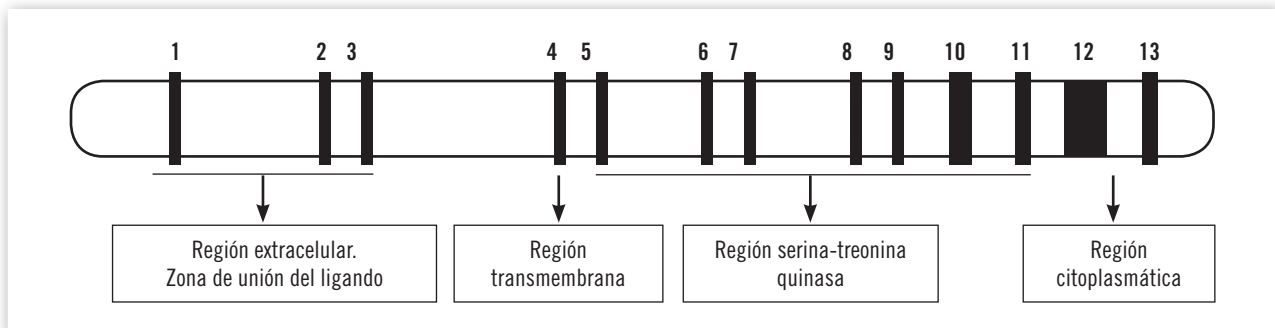


Figura 2. Estructura del gen *BMPR2*

minante, pero con una penetrancia incompleta, de tan sólo el 20%, lo que sugiere que existen otra serie de factores ambientales y/o genéticos que actúan modificando la expresión de dicho gen, para los cuales todavía no existen estudios con un adecuado diseño y tamaño de muestra que permitan confirmar la participación de alguno de ellos.

Entre los factores ambientales probablemente implicados se encuentran las bajas temperaturas, los ambientes con una baja concentración de oxígeno, diferentes tipos de dietas y ciertos factores hormonales, como los niveles de estrógenos en sangre.

Entre los factores genéticos se han identificado los siguientes: a) mutaciones concomitantes en otras vías metabólicas, como en el gen transportador de la serotonina, el citocromo P450 1B1 o la vía de regulación RAS; b) mecanismos epigenéticos, como la metilación de las regiones promotoras o la modificación de las histonas, que puede favorecer o inhibir la expresión de diversos genes, y c) el *splicing*, o empalme alternativo, que puede dar lugar a 2 proteínas diferentes, una isoforma A y una isoforma B, esta última más predominante en los pacientes con HAP, que se caracteriza por no presentar la codificación del exón 12 implicado en la formación del dominio citoplasmático.

Características fenotípicas de los pacientes con HAP y mutación en el gen *BMPR2*

Hasta la fecha, la prevalencia de la mutación en el gen *BMPR2* en las distintas series oscila en torno a un 10-20% en las formas idiopáticas y a un 70-80% en las formas heredables⁹⁻¹⁵.

Algunos trabajos recientes, en los que se compararon las características fenotípicas entre los pacientes con y sin mutación, mostraron las siguientes conclusiones:

- No había diferencias significativas en cuanto al sexo, siendo en su mayoría mujeres, aunque con una *ratio* inferior en las formas con mutación, como en el trabajo de Elliott et al.¹⁴, donde la proporción de varones fue del 33% con una *ratio* mujer:varón de 2:1 en el grupo con mutación, frente a una proporción del 12,5% con una *ratio* de 7:1 en el grupo sin mutación.
- Los pacientes con mutación presentaban una edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad significativamente menor en todas las series, con una media inferior a los 40 años de edad. Este concepto no se debe confundir con el de anticipación genética, que implicaría que en cada generación sucesiva, dentro de una misma familia, la enfermedad se iniciaría a una edad inferior. En la actualidad este fenómeno se considera poco probable en los pacientes con HAP, en los que no exis-

ten los mecanismos moleculares descritos para ello y en quienes algunos trabajos, como el de Larkin et al.¹⁶, con un seguimiento a largo plazo y con un tamaño de muestra amplio, no observaron este fenómeno.

- En el momento del diagnóstico de la enfermedad no se encontraron diferencias en cuanto a la gravedad en la presentación clínica; en más de un 70% de los casos se diagnostican en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), y los hallazgos sobre los parámetros hemodinámicos son diferentes según las series: mientras que en el trabajo de Elliott et al.¹⁴ no se encontró ninguna diferencia entre ambos grupos, otros trabajos, como el de Pafrr et al.¹¹ o el de Sztrymf et al.⁹, mostraban que los pacientes con una mutación en el gen *BMPR2* presentaban en el momento del diagnóstico de la enfermedad unas RVAP significativamente más elevadas, con unos índices cardíacos y una saturación de oxígeno en la arteria pulmonar menores que en el grupo sin mutación. La principal diferencia hemodinámica la encontramos en la respuesta al test vasodilatador agudo. El primer estudio que analizó la diferente vasorreactividad entre los 2 grupos fue el de Gregory Elliott et al.¹⁴, en 2006, en el que ninguno de los pacientes con mutación obtenía un resultado positivo en la prueba, de tal manera que en su discusión planteaban la impor-

tancia del análisis genético a la hora de determinar cuál es el mejor tratamiento para estos pacientes, ya que se podría asumir que los pacientes con mutación no tienen vasorreactividad y, por tanto, se podría prescindir tanto de esta prueba como del tratamiento con antagonistas del calcio.

- En el análisis de la supervivencia acumulada, ésta era similar en ambos grupos y en las distintas series; sin embargo, cuando se analizó la mortalidad y/o el trasplante de pulmón en el trabajo de Sztrymf et al.⁹, se observó que el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el evento era menor en los pacientes con mutación.

Se puede concluir que, a pesar de ser la misma enfermedad, con los mismos cambios moleculares e histológicos, existen algunas diferencias fenotípicas que pueden ser relevantes a la hora de programar los seguimientos y optimizar los tratamientos, pero para ello es necesario continuar realizando estudios con tamaños de muestra adecuados, seguimientos a largo plazo y objetivos concretos.

Otros genes implicados en la HAP

En un porcentaje menor de pacientes podemos encontrar mutaciones en otros genes distintos del *BMPR2*, como el gen *ALK1* y el gen de la endoglina asociado al desarrollo de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), el gen *KCNA5* y el recientemente descubierto gen *KNCK3*, implicados en la codificación de canales de potasio de la membrana celular. En casos aislados se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la proteína Smad 9 y el gen que codifica para la caveolina 1, o *CAV1*.

La molécula *ALK1* es un receptor tipo I que forma parte del complejo recep-

tor de los factores de crecimiento beta. Esta molécula se expresa fundamentalmente en las células endoteliales de tejidos ampliamente vascularizados, como la placenta o el pulmón. El gen que codifica esta proteína se ubica en el brazo largo del cromosoma 12, 12q11-14, y está formado por 9 exones codificantes, para los que se han descrito casi 30 mutaciones diferentes. Característicamente, las mutaciones en este gen, al igual que las mutaciones en el gen de la endoglina, un tipo de receptor accesorio o tipo III del complejo receptor de los factores de crecimiento, dan lugar a la THH, enfermedad que se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas en la piel, las mucosas, los pulmones, el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central, dando lugar como síntoma principal la hemorragia en estas áreas. En este grupo de pacientes se ha descrito la aparición de hipertensión pulmonar por hiperflujo, secundaria a los múltiples *shunts* arteriovenosos, pero también por vasculopatía pulmonar similar a la HAP. Diversos trabajos realizados^{17,18} han demostrado que casi el 80% de los pacientes con THH e HAP presentan una mutación en el gen *ALK1*, y un pequeño porcentaje de pacientes con HAP sin THH, el 0,5%, también presentan dicha mutación.

Tanto el gen *KNCK3* como el gen *KNCA5* están implicados en la codificación de proteínas que forman los canales de potasio de la membrana celular, presentes fundamentalmente en las células musculares lisas de la circulación pulmonar, y que actúa controlando el potencial de membrana en reposo y manteniendo el tono vascular pulmonar. Una disminución en la función de estos canales conlleva la despolarización mantenida de la membrana celular, una vasconstricción crónica, además de una disminu-

ción de la apoptosis, por lo que contribuyen al remodelado vascular¹⁹.

Bibliografía

1. Escribano P, Blanco I, López-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1-9.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 34(6): 1.219-1.263.
3. Deng Z, Haghghi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(3 Pt 1): 1.055-1.059.
4. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(3): 737-744.
5. Aström AK, Jin D, Imamura T, et al. Chromosomal localization of three human genes encoding bone morphogenetic protein receptors. *Mamm Genome*. 1999; 10(3): 299-302.
6. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation*. 2002; 105(14): 1.672-1.678.
7. Gangopahyay A, Oran M, Bauer EM, et al. Bone morphogenetic protein receptor II is a novel mediator of endothelial nitric-oxide synthase activation. *J Biol Chem*. 2011; 286(38): 3.134-3.140.
8. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S32-S42.
9. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of *BMPR2* mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(12): 1.377-1.383.
10. Liu D, Liu QQ, Eyries M, et al. Molecular genetics and clinical features of Chinese idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension patients. *Eur Respir J*. 2012; 39(3): 597-603.
11. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, et al. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and *BMPR2* mutations. *Respir Res*. 2011; 12: 99.
12. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of *BMPR2* exonic dele-

- tions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(5): 590-598.
13. Koehler R, Grünig E, Pauciulo MW, et al. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* 2004; 41(12): e127.
 14. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 113(21): 2.509-2.515.
 15. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet.* 2000; 37(10): 741-745.
 16. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2003; 40(12): 865-871.
 17. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001; 345(5): 325-334.
 18. Lijang MA, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel cannelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2012; 369: 351.

Listado de acrónimos y abreviaturas

- ALK1: quinasa similar al receptor tipo I de la activina A
- BMPR2: receptor tipo II de las proteínas morfogenéticas del hueso
- GS: dominio treonina/serina
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos
- RVAP: resistencias vasculares arteriolares pulmonares
- THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria

Edita:



©2014 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 185-187
08021 Barcelona

C/ Condado de Treviño nº 9
28033 Madrid

Depósito legal:
B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

**Este número se ha publicado con ayuda de una beca
sin restricciones de Ferrer**