

# La hipertensión pulmonar: una complicación de la diabetes mellitus

Miguel **García-González**  
Verónica **Vallejo-Ruíz**  
Gustavo **López-López**

La diabetes mellitus (DM) ocupa los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en nuestro país, por lo tanto es considerada un problema de salud pública. Los pacientes con DM que no controlan la hiperglucemia tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, como la cardiopatía y el accidente cerebral vascular. En la última década se han publicado estudios que indican que la hipertensión pulmonar (HP) puede incluirse en la lista de complicaciones de la DM. Por esta razón es importante que se estudien las bases fisiopatológicas que presenta la comorbilidad DM-hipertensión pulmonar (DM-HP), y de esta forma aportar información para la mejora de las estrategias terapéuticas. En el presente trabajo proporcionamos información reciente de estudios con pacientes que padecen la comorbilidad DM-HP y de reportes sobre el avance en la propuesta del mecanismo fisiopatológico que vincula la DM con la HP.

## **DIABETES MELLITUS COMO UNA EPIDEMIA SIN RESOLVER EN MÉXICO**

La DM es una enfermedad que se presenta por la incapacidad de las células beta pancreáticas para producir insulina, o por la baja capacidad de reconocimiento de

dicha hormona por parte de las células diana. Independientemente del mecanismo de la enfermedad, se reduce el ingreso celular de glucosa, resultando en hiperglucemia crónica. La DM tipo 1 se caracteriza por la absoluta deficiencia en la producción de insulina causada por la activación de una respuesta autoinmune mediada por células de tipo T que conducen a la destrucción de las células beta pancreáticas. La DM tipo 2 es una enfermedad metabólica compleja que se origina en la resistencia celular a la insulina y un deterioro celular progresivo.

La DM es una de las mayores emergencias mundiales de salud del siglo XXI, debido a que actualmente hay más de 463 millones de diabéticos en el mundo y se estima que para el año 2045 habrá más de 700 millones. Nuestro país ocupa el sexto lugar mundial en prevalencia de adultos diabéticos con 12.8 millones y el décimo lugar en DM infantil con 14,800 (FID, 2019). En 2016 se reportó que el 9.4 % de los adultos (10.3 % de las mujeres y 8.4 % de los hombres) fueron diagnosticados con DM (ENSANUT MC, 2016). La mayor prevalencia de DM se reportó en los hombres de 60 a 69 años de edad y en las mujeres con 60 o más años de edad. Otro dato importante es que la mayoría de los pacientes diabéticos de 60 a 79 años de edad viven en comunidades urbanas.

#### **LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES SON LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS**

La DM es una de las principales causas de macroangiopatías y microangiopatías, que causan ceguera, enfermedad renal, amputación de las extremidades inferiores y enfermedad cerebrovascular. Además, la DM no tratada adecuadamente puede aumentar el riesgo de cardiopatía coronaria, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia cardíaca. Los estadios tempranos de la miocardiopatía diabética se caracterizan por las anormalidades en la señalización celular, la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis, que a su vez dan lugar a

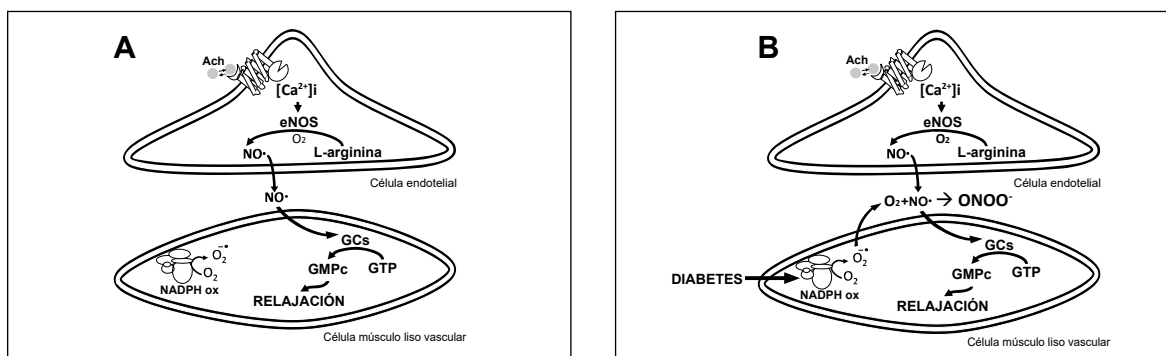
una disfunción sistólica, falla cardíaca y disminución de la fracción de eyección (Jia y cols., 2018).

#### **LA HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO COMPLICACIÓN CARDIOVASCULAR DE LA DIABETES MELLITUS**

La HP es una enfermedad incurable y fulminante, que se caracteriza por el aumento de la presión sanguínea de la arteria pulmonar ( $\geq 25$  mm de Hg). La incidencia de esta enfermedad en lo general es baja y muy variable dependiendo del país (4.5 a 97 casos por millón de habitantes), con mayor predominancia en mujeres. En México hay pocos estudios epidemiológicos sobre la HP. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en su *Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria en el adulto*, menciona una prevalencia de 2.4 casos por millón de habitantes. Por otra parte, en un estudio ecocardiográfico con 4,579 pacientes ambulatorios, se describe una prevalencia del 10.4 % (GPC, 2010). Recientemente, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se creó el registro prospectivo y multicéntrico de HP, donde se espera que en un periodo de cinco años se tendrá la identificación del perfil clínico, el tipo de atención médica idónea, las tendencias terapéuticas y demás información de los pacientes

**Tabla 1.** Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Modificada de la GPC, 2010).

Fármaco	Mecanismo de acción farmacológico
Ambrisestan	Antagonista selectivo del receptor tipo A de endotelina.
Bosentán	Antagonista de receptores de endotelina
Bosentán	Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5
Nifedipino	Inhibidor de canales de calcio muscular liso y cardíaco
Amlodipino	Inhibidor de canales de calcio muscular liso y cardíaco
Warfarina	Anticoagulante
Sulfato ferroso	Facilita el transporte de oxígeno



**Figura 1.** Mecanismo de la disfunción endotelial durante la hipertensión pulmonar y diabetes. En (A) se muestra el mecanismo por el cual se genera vasodilatación dependiente del endotelio vascular en condiciones no diabéticas. En (B) la diabetes aumenta el superóxido ( $O_2^-$ ) que reacciona con el NO y disminuye la capacidad relajante de las células de músculo liso vasculares pulmonares.

mexicanos (adultos y pediátricos) con HP. Actualmente, en nuestro país, la GPC recomienda el uso de medicamentos vasodilatadores con diferentes mecanismos farmacológicos para tratamiento de la HP (Tabla 1). Desafortunadamente, en México no hay información epidemiológica de la comorbilidad DM-HP. Por lo tanto, no hay propuestas consensuadas sobre el tratamiento farmacológico que tomen en cuenta la comorbilidad de ambos mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, recientemente se ha descrito que la HP debida a otras enfermedades crónicas que afectan al corazón y los pulmones (como podría ser la DM), refleja una epidemiología similar a la enfermedad asociada (Oldroyd y Bhardwaj, 2020).

Ya hemos comentado que una complicación de la DM es el desarrollo de una disfunción ventricular izquierda; pero se ha encontrado que algunos pacientes diabéticos cursan con disfunción diastólica del ventrículo derecho caracterizada por el incremento del tiempo de relajación isovolumétrica. Se ha descrito también que los cambios adaptativos que ocurren en el ventrículo derecho (VD) se producen por varios eventos, como cambios en la resistencia vascular pulmonar, aumento en la tensión de la pared vascular y el consecuente aumento de la poscarga ventricular derecha. La sobrecarga ventricular conduce a falla mitocondrial de los fibroblastos que en conjunto con la sobreproducción de colágeno tipo III probablemente son la principal determinante de la fibrosis del VD que se produce en la hipertrofia de esta cámara

cardíaca (Tian y cols., 2018). Al mismo tiempo, la presencia del radical superóxido disminuye la capacidad del óxido nítrico (NO) para activar la enzima guanilato ciclasa soluble y generar guanosín monofosfato cíclico (GMPc); de esta forma, este proceso actúa como un modulador positivo de la fibrosis y la hipertrofia cardíaca. Los mecanismos involucrados incluyen rarefacción capilar y aumento concomitante de la actividad metabólica para tratar de mantener la producción de energía. Finalmente, el VD remodelado no puede resistir el aumento de la poscarga, lo que lleva a insuficiencia ventricular derecha. Esta serie de cambios en los cardiomiocitos aumentan la rigidez del VD. Por lo tanto, el aumento de las dimensiones del VD y la fracción de eyección disminuida se asocian con una disminución de la supervivencia en la HP grave.

Actualmente se acepta que la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de HP. Los desórdenes metabólicos generados por la hiperglucemia sostenida están caracterizados por pérdida de funciones moleculares en las células endoteliales como la disminución de la producción e inactivación del NO. Estas son generadas por el aumento de la liberación de especies reactivas de oxígeno, secundarias al aumento de la expresión de sus enzimas productoras, incluida la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), las ciclooxigenasas (COX) y la xantina oxidasa (XO) (Takeda y cols., 2020). El aumento del estatus oxidativo, acompañado de

inflamación local, la obliteración arteriopulmonar con lesiones plexiformes asociadas con intensa vasoconstricción, la proliferación anormal de las células del músculo liso vascular (CMLV) y la formación aberrante de la trombosis intravascular, conducen al colapso circulatorio. Otro conjunto de evidencias describe que desórdenes metabólicos como la resistencia a la insulina provocan la disrupción del receptor tipo 2 de la proteína morfo-genética de hueso (BMPRII) que es responsable de un número considerable de HP hereditaria, ya que esta mutación modifica la vía de señalización intracelular que conduce a la proliferación de las células músculo liso vasculares (CMLV). Debido a estos procesos es que se ha descrito que la DM podría incrementar hasta en más del doble la probabilidad para el desarrollo de HP (Movahed y cols., 2005).

#### **BUSCANDO EL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A DIABETES MELLITUS**

Los cambios de la pared vascular durante la DM han sido descritos ampliamente e incluyen a la disfunción endotelial de los vasos que controlan la resistencia periférica. El daño en las células endoteliales vasculares provoca una reducción de su capacidad vasodilatadora y el aumento de la capacidad vasoconstrictora de la endotelina-1 y de la angiotensina II. Al mismo tiempo, la hiperglucemia activa a la proteína cinasa C (PKC) y reduce la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), dando lugar a la reducción de la producción de NO (principal vasodilatador endotelial). Otra consecuencia de la hiperglucemia crónica es el incremento del estrés oxidativo. La sobreproducción de radicales superóxido por parte de la enzima NADPH oxidasa, reduce la biodisponibilidad del NO y, por lo tanto, una baja capacidad vasodilatadora por parte del endotelio. Por estas razones, se ha propuesto que la hipertensión arterial sistémica y el daño del ventrículo izquierdo son consecuencia de la disfunción endotelial de los vasos sanguíneos.

Cambio en la:	Efecto
Relajación a acetilcolina	Disminución
Relajación a un donador de óxido nítrico (NTS)	Sin cambio
Contracción a 5-HT	Aumento
Expresión de la óxido nítrico sintasa	Sin cambio
Expresión de la superóxido dismutasa (SOD-1)	Aumento
Expresión de la NADPH oxidasa (proteína P47 <sup>PHOX</sup> )	Aumento
Expresión de la COX-2	Aumento
Concentración de radicales superóxido	Aumento

**Tabla 2.** Cambios vasculares pulmonares en ratas diabéticas (Recopilada de López-López y cols., 2001, 2008 y 2011).

Por otra parte, los mecanismos fisiopatológicos durante la HP están relacionados con el aumento de las acciones de la endotelina-1, el tromboxano A2, la serotonina, el factor de crecimiento vascular y el factor de crecimiento de fibroblastos. Estas sustancias dan lugar a la fibrogénesis, la remodelación vascular y la vasoconstricción de los vasos arteriales pulmonares. También se ha propuesto que la biodisponibilidad del NO está reducida debido al incremento de la actividad de la NADPH oxidasa de la capa adventicia de la pared vascular. Además, se ha descrito que la inflamación mediada por fibroblastos, monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B se suma al mecanismo fisiopatológico de la HP (Wilkins, 2012).

La descripción del mecanismo fisiopatológico de la HP durante la DM aún está en estudio. Se han desarrollado modelos animales para observar los cambios en el tejido pulmonar durante la DM, donde se ha encontrado que las ratas Sprague-Dawley diabéticas tipo 1 desarrollan HP e hipertrofia ventricular derecha y que las ratas Wistar-Kyoto con DM tipo 1 presentan aumento de presión pulmonar (en presencia de hipoxia moderada) y remodelación del ventrículo derecho (Moral-Sanz y cols., 2012). En las ratas diabéticas con HP, se encontró que las arterias pulmonares presentaron un aumento en el estrés oxidativo y la consecuente disfunción endotelial. Además, se encontró que el incremento

en la expresión de la ciclooxygenasa tipo 2 (COX-2) y/o de la NADPH oxidasa correspondía con el incremento de los radicales superóxido. Con estos resultados se propuso que el aumento del estrés oxidativo es el mecanismo celular de la disfunción endotelial y, por lo tanto, del desarrollo de HP y la consecuente remodelación ventricular derecha (López-López y cols., 2008).

Estos hallazgos (Tabla 2) implican un avance en la descripción del mecanismo fisiopatológico, pero es necesario continuar con las investigaciones para completar la descripción de los procesos que ocurren en la génesis de la HP diabética. El descubrimiento de este mecanismo dará una oportunidad para encontrar nuevas estrategias farmacoterapéuticas para el tratamiento de la HP en comorbilidad con la DM.

## REFERENCIAS

- Guía de Práctica Clínica GPC (2010). *Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial Pulmonar Primaria en el Adulto*. México: Secretaría de Salud.
- Instituto Nacional de Salud Pública (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016* (ENSANUT MC 2016).
- Internacional Diabetes Federation (2019). *Atlas de Diabetes de la FID*. Novena edición Bruselas Bélgica.
- Jia G, Hill MA and Sowers JR (2018). Diabetic Cardiomyopathy. An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research* 122:624-638.
- López-López JG, Moral J, Frazziano G, Gómez MJ, Flores J, Monjaraz E, Cogolludo A and Pérez-Vizcaino F (2008). Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 295:L727-L732.
- López-López JG, Perez-Vizcaino F, Cogolludo A, Ibarra M, Zaragoza-Arnez F and Tamargo J (2001). Nitric oxide-and nitric oxide donors- induced relaxation and its modulation by oxidative stress in piglet pulmonary arteries. *British Journal of Pharmacology* 133:615-624.
- López-López JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, Gomez-Villalobos MJ, Moreno L, Menendez C, Flores-Hernandez J, Lorente JA, Cogolludo A and Perez-Vizcaino F (2011). Type 1 Diabetes-Induced Hyper-Responsiveness to 5-Hydroxytryptamine in Rat Pulmonary Arteries via Oxidative Stress and Induction of Cyclooxygenase-2. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 359:123-145.
- Oldroyd SH and Bhardwaj A (2020). Pulmonary Hypertension. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K and Nishimura R (2020). Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Bio-medicins* 8:182.

Tian L, Potus F, Wu D, Dasgupta A, Chen KH, Mewburn J, Lima P and Archer SL (2018). Increased Drp1-Mediated Mitochondrial Fission Promotes Proliferation and Collagen Production by Right Ventricular Fibroblasts in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Physiology* 10:9:828.

Wilkins MR (2012). Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *European Respiratory Journal* 21:19-26.

## GLOSARIO

Disfunción diastólica: Disminución de la capacidad de relajación del corazón.

Disfunción sistólica: Disminución de la capacidad contráctil del corazón.

Falla mitocondrial de los fibroblastos: Cuando falla la mitocondria de estas células, tienen deficiencia de energía, provocando daño celular y como respuesta una sobre producción de colágeno que favorece la fibrosis ventricular.

Fibroblasto: Tipo más común de célula que se encuentran en el tejido conectivo. Segregan proteínas de colágeno que se utilizan para mantener un marco estructural para muchos tejidos.

Fibrosis: Formación patológica de tejido fibroso (principalmente colágeno y matriz extracelular).

Fracción de eyección: Porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido, se obtiene por ecocardiografía y es considerada la prueba ideal para evaluar la función del corazón.

Hipertrofia ventricular: Aumento de la masa muscular del ventrículo en respuesta a estímulos mecánicos (presión anormal o cargas de volumen sostenidas).

Obliteración arteriopulmonar: Oclusión de la arteria pulmonar.

Poscarga ventricular: Presión que se debe ejercer para vencer la resistencia que se opone a la eyección de la sangre durante la contracción cardíaca.

Rarefacción capilar: Disminución en la densidad de las arteriolas por cantidad de masa muscular. Los capilares se alejan entre ellos y disminuye la irrigación sanguínea.

Relajación isovolumétrica: Primera etapa de la relajación cardíaca. Aquí se aumenta la presión ventricular sin vaciamiento del mismo, manteniendo el volumen.

Resistencia vascular pulmonar: Grado de oposición al flujo sanguíneo por parte de la vasculatura pulmonar.

Sobrecarga ventricular: Condición patológica dada por el aumento de presión y volumen en el ventrículo que conduce al desarrollo de hipertrofia y fibrosis ventricular.

**Miguel García-González**  
**Posgrado en Ciencias Químicas, FCQ., BUAP**  
**Verónica Vallejo-Ruiz**  
**Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS**  
**Gustavo López-López**  
**Facultad de Ciencias Químicas, BUAP**  
[jose.lopez@correo.buap.mx](mailto:jose.lopez@correo.buap.mx)





© **Aída Ortega**. *iQue ya viví!*, 2016.



© **Aída Ortega**. *Safíneia*, 2021.