

Influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta terapéutica a los bloqueadores beta

JUAN TURNES Y JAIME BOSCH

Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Servicio de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Los bloqueadores beta no selectivos constituyen el tratamiento de elección en la prevención de la hemorragia por varices esofágicas en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal¹. Los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta se deben a su capacidad para reducir el hiperflujo sanguíneo esplácnico a través del efecto combinado de reducción del gasto cardíaco producido por el bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y su acción vasoconstrictora esplácnica me-

diada por el bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 (RA- β_2)^{2,3}. Varios estudios realizados en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal han demostrado que una disminución del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por debajo de 12 mmHg, o de al menos un 20% respecto a los valores basales, previene el desarrollo de hemorragia por varices esofágicas⁴⁻⁹. Sin embargo, la respuesta a los bloqueadores beta es muy heterogénea, y la prevalencia de pacientes que no alcanzan estos objetivos de respuesta hemodinámica es del 30-60%^{4-6,8-11}. Esta ausencia de respuesta no se relaciona con una disminución de la densidad o afinidad de los RA- β_2 , ni con los valores circulantes de catecolaminas¹². Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los polimorfismos genéticos del RA- β_2 modulan la respuesta del sistema cardiovascular a los agonistas y antagonistas adrenérgicos, e influyen en la respuesta hemodinámica a los bloqueadores beta en los pacientes cirróticos con hipertensión portal.

Puntos clave

- Los bloqueadores beta no selectivos son el tratamiento de elección en la prevención de la hemorragia por varices esofágicas. Sin embargo, la prevalencia de pacientes no respondedores es muy heterogénea e impredecible.
- El receptor adrenérgico β_2 (RA- β_2) desempeña un papel clave en la regulación de la función cardíaca, así como del tono vascular y bronquial. Los polimorfismos genéticos de este receptor modulan la respuesta a los agonistas y antagonistas adrenérgicos.
- Los polimorfismos genéticos del RA- β_2 no se relacionan con una mayor gravedad de la circulación hiperdinámica y/o hipertensión portal en los pacientes cirróticos.
- Los polimorfismos genéticos del RA- β_2 modulan la respuesta hemodinámica sistémica y esplácnica al propranolol en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, pero su análisis no permite predecir la reducción del gradiente de presión venosa hepática (GPVH).
- El análisis de los polimorfismos del RA- β_2 podría permitirnos identificar a un subgrupo de pacientes (haplotipos Gly16-Glu/Gln27) caracterizados por una marcada reducción del flujo sanguíneo hepático y un aumento de las resistencias sinuoidales intrahepáticas, que se beneficiarían de la adición de un vasodilatador al tratamiento con bloqueadores beta o del tratamiento con carvedilol.

Polimorfismos genéticos del receptor adrenérgico β_2

El RA- β_2 es un receptor transmembrana que desempeña un papel clave en la regulación de la función cardíaca, así como del tono vascular y bronquial. La estimulación de este receptor por las catecolaminas endógenas o exógenas produce vasodilatación y/o relajación del músculo liso bronquial. En años recientes, se han descrito 4 mutaciones no sinónimas que afectan a un único nucleótido (SNP) en la región codificante: la sustitución de los nucleótidos 46 y 79 supone un cambio de los aminoácidos localizados en los codones 16 y 27, ambos en el extremo aminoterminal del receptor, en la región extracelular en la que se une al agonista; y la sustitución de los nucleótidos 100 y 491 en las que se modifican los aminoácidos localizados en el codón 34 y 164 a nivel del primer y tercer dominios transmembrana del receptor, respectivamente¹³.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que estos polimorfismos del RA- β_2 modulan la respuesta del sistema cardiovascular y bronquial a los agonistas adrenérgicos mediante cambios en la expresión, regulación o alteración en la transducción de señal del receptor en respuesta a un agonista¹⁴⁻¹⁶.

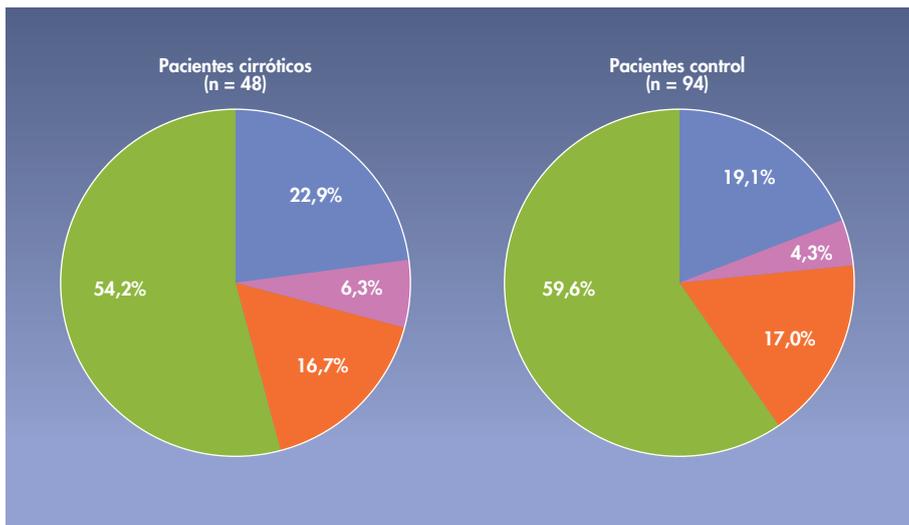


Figura 1. Distribución de los polimorfismos genéticos del receptor adrenérgico β_2 en un grupo de 48 pacientes cirróticos con hipertensión portal y un grupo control de 94 donantes de sangre. Como se puede apreciar, la prevalencia de los haplotipos Gly16-Glu27 (azul), Gly16-Gln27 (magenta), Arg16-Gln27 (rojo) y los heterocigotos compuestos (verde) fue similar entre los 2 grupos ($p = 0,48$).

La repercusión funcional de estos polimorfismos está relacionada con la prevalencia de los diferentes haplotipos posibles (combinaciones de diferentes polimorfismos en un mismo individuo) presentes en la población. Particularmente, 2 de estos polimorfismos muestran una alteración de la función in vivo: la sustitución de glicina por arginina en el codón 16 y glutamina por ácido glutámico en el codón 27. Diferentes estudios han demostrado que es la presencia de haplotipos homocigotos, más que las mutaciones aisladas, la que se asocia a una modificación en la función del receptor. De manera que los individuos con el haplotipo homocigoto para glicina en el codón 16 y glutamina o ácido glutámico en el codón 27 (Gly16-Gln/Glu27) presentan una respuesta vasodilatadora aumentada tras la administración de isoproterenol (agonista β_2), mientras que los haplotipos homocigotos para arginina en el codón 16 y glutamina en el codón 27 (Arg16-Gln27) presentan una respuesta vasodilatadora disminuida¹⁷⁻¹⁹. De modo similar, se ha demostrado que los pacientes asmáticos homocigotos para Arg16 presentan una respuesta broncodilatadora menor a los fármacos agonistas y una mayor incidencia y gravedad de las descompensaciones clínicas²⁰⁻²³.

Influencia de los polimorfismos genéticos del receptor adrenérgico β_2 en la hipertensión portal

A pesar de la reconocida influencia de los polimorfismos genéticos del RA- β_2 en la regulación del tono vascular, su repercusión en la hipertensión portal y la respuesta hemodinámica a los bloqueadores beta no selectivos apenas se ha estudiado. Un estudio realizado en nuestra unidad demostró que la prevalencia de los polimorfismos genéticos del RA- β_2 en pacientes cirróticos con hipertensión portal grave es similar a la de un grupo control²⁴ (fig. 1). Considerando los estudios publicados en los que se evalúa la respuesta a agonistas adrenérgicos, sería esperable que los haplotipos homocigotos Gly16-Glu/Gln27, que presentan una respuesta vasodilatadora aumentada a los agonistas β_2 , tendrían una respuesta

vasoconstrictora esplácnica aumentada al bloqueo beta y un descenso mayor del GPVH. Por el contrario, en los haplotipos homocigotos Arg16-Gln27 que presentan una respuesta vasodilatadora disminuida a los agonistas, el bloqueo beta produciría una respuesta vasoconstrictora disminuida (fig. 2). En un estudio publicado recientemente por nuestro grupo, en el que se toman estas hipótesis como punto de partida, se evaluaron los cambios agudos del GPVH en respuesta a la administración de propranolol intravenoso en función de los polimorfismos del RA- β_2 ²⁵. Los resultados mostraron una ausencia de diferencias significativas en las características hemodinámicas basales entre los diferentes haplotipos. Tras la

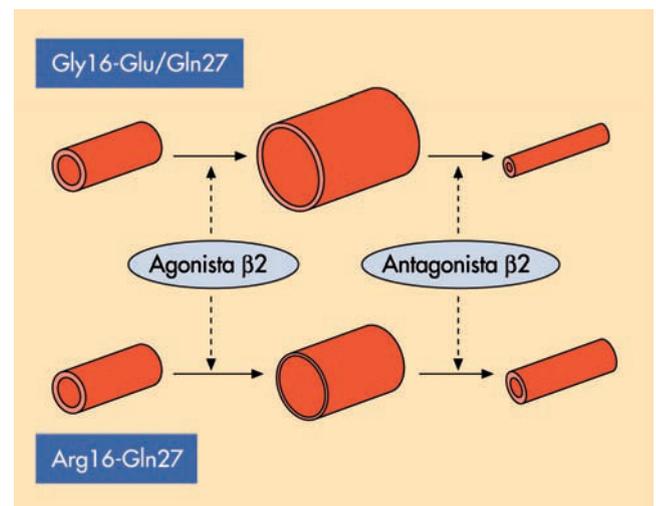


Figura 2. En respuesta a un agonista adrenérgico (endógeno o farmacológico), el receptor adrenérgico β_2 con el haplotipo Gly16-Glu/Gln27, localizado en el ámbito del endotelio vascular, desarrolla una vasodilatación significativamente mayor que el haplotipo Arg16-Gln27. La administración de un bloqueador beta con actividad anti- β_2 a un paciente con síndrome hiperdinámico e hipertensión portal provocaría una mayor vasoconstricción esplácnica efectiva en el haplotipo Gly16-Glu/Gln27 que se acompañaría de un mayor descenso del gradiente de presión venosa hepática en comparación con el haplotipo Arg16-Gln27.

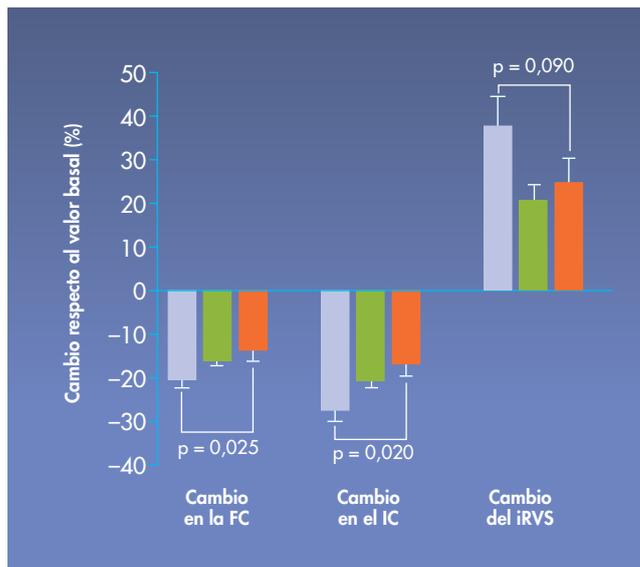


Figura 3. Comparación de los efectos del propranolol en la frecuencia cardíaca (FC), el índice cardíaco (IC) y el índice de resistencias vasculares sistémicas (iRVS). Los pacientes homocigotos para el haplotipo Gly16-Glu/Gln27 (barras azules) presentaron un reducción significativamente mayor de la FC y el IC que el haplotipo Gly16-Gln27 (barras rojas), mientras que los heterocigotos compuestos (barras verdes) presentaron una respuesta intermedia entre ambos.

administración de propranolol, los haplotipos Gly16-Glu/Gln27 presentaron un descenso significativamente mayor de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco y el flujo sanguíneo hepático (FSH), así como un incremento de las resistencias vasculares sistémicas y de la resistencia sinusoidal hepática, mientras que el haplotipo Arg16-Gln27 mostró una respuesta atenuada (figs. 3 y 4). El hallazgo de un patrón de respuesta diferente entre los haplotipos homocigotos de referencia se refuerza por el hecho de que los individuos heterocigotos compuestos presentaron una respuesta intermedia (figs. 3 y 4). Sin embargo, el descenso del GPVH fue similar en ambos grupos. Esto resulta sorprendente, ya que el descenso marcado del FSH en el haplotipo Gly16-Glu/Gln27 haría esperable un descenso mayor del GPVH en este grupo. Estos hallazgos podrían explicarse en parte por el hecho de que estos pacientes, que exhiben una marcada respuesta a los agonistas endógenos y al bloqueo beta, son especialmente dependientes de los efectos vasodilatadores mediados por el RA- β_2 en el ámbito de la circulación intrahepática^{26,27}. Como consecuencia, la disminución del efecto vasodilatador en el ámbito intrahepático mediado por los agonistas endógenos produciría un desequilibrio a favor del tono vasoconstrictor (dependiente de la actividad α_1 adrenérgica, endotelinas, tromboxano A₂, leukotrienos y angiotensina II) que aumentaría la resistencia sinusoidal hepática y limitaría el descenso del GPVH. Estos resultados podrían tener implicaciones prácticas directas, ya que el análisis de los polimorfismos del RA- β_2 permitiría identificar a un subgrupo de pacientes (haplotipos Gly16-Glu/Gln27), cuya prevalencia en nuestra serie es del 33%, que se podrían beneficiar de añadir al tratamiento con bloqueadores beta otros fármacos con actividad vasodilatadora, como los nitratos^{11,28} o el

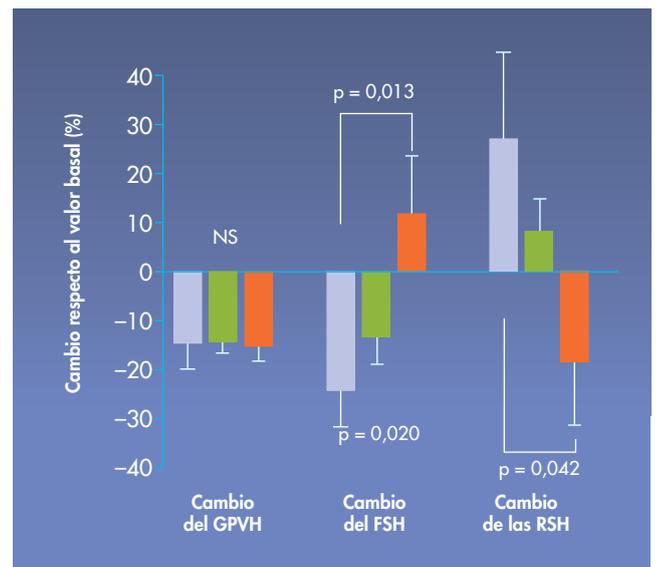


Figura 4. Comparación de los efectos del propranolol en el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), el flujo sanguíneo hepático (FSH) y las resistencias vasculares hepáticas (RSH) entre los haplotipos Gly16-Glu/Gln27 (barras azules), Gly16-Gln27 (barras rojas) y heterocigotos compuestos (barras verdes). A pesar de la ausencia de diferencias en la respuesta del GPVH, el haplotipo Gly16-Glu/Gln27 mostró una reducción del FSH significativamente mayor, pero también un incremento significativo de las RSH.

prazosín²⁹, para lograr un descenso mayor del GPVH. Una aproximación más elegante para este subgrupo de pacientes sería la utilización de carvedilol, una molécula con actividad de bloqueador beta no selectiva y bloqueadora de los receptores α_1 adrenérgicos¹⁰, aunque son necesarios más estudios que evalúen estas estrategias terapéuticas.

Conclusiones

Los polimorfismos genéticos del RA- β_2 han sido objeto de un profundo estudio en la pasada década que ha puesto de manifiesto su papel clave en la regulación del tono vascular y bronquial. La impredecible variabilidad de la respuesta a los bloqueadores beta no selectivos en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal puede explicarse en parte por los polimorfismos genéticos del RA- β_2 . Un estudio recientemente publicado ha demostrado que los polimorfismos del RA- β_2 modulan la respuesta hemodinámica sistémica y esplácnica al propranolol en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, pero su análisis no permite predecir la reducción del GPVH. Sin embargo, el análisis de los polimorfismos podría permitirnos identificar a un subgrupo de pacientes (haplotipos Gly16-Glu/Gln27) caracterizados por una marcada reducción del FSH y un aumento de las resistencias sinusoidales intrahepáticas, que se beneficiarían de la adición de un vasodilatador al tratamiento con bloqueadores beta o del tratamiento con carvedilol.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Bosch J, Abralde JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S54-68.
- Bosch J, Masti R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology.* 1984;4:1200-5.
- Feu F, Bordas JM, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rodes J. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology.* 1991;13:917-22.
- Abralde JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:902-8.
- Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 2000;31:1061-7.
- Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1056-9.
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99:1401-7.
- Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32:930-4.
- Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abralde JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:506-12.
- Banares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Pira C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002;36:1367-73.
- Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology.* 2002;36:1361-6.
- Garcia-Pagan JC, Navasa M, Rivera F, Bosch J, Rodes J. Lymphocyte beta 2-adrenoceptors and plasma catecholamines in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102:2015-23.
- Liggett SB. beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S197-201.
- Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993;8:334-9.
- Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry.* 1994;33:9414-9.
- Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall IP, Liggett SB. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:25-33.
- Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ, Wheatley A, Dewar J, Hall IP, et al. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension.* 2000;36:371-5.
- Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, et al. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med.* 2001;345:1030-5.
- Garovic VD, Joyner MJ, Dietz NM, Boerwinkle E, Turner ST. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphism and nitric oxide-dependent forearm blood flow responses to isoproterenol in humans. *J Physiol.* 2003;546:583-9.
- Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10483-8.
- Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:75-80.
- Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax.* 2000;55:762-7.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet.* 2004;364:1505-12.
- Turnes J, Hernández-Guerra M, Ratti L, Dell'Era A, Oliva R, Garcia-Pagan JC, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004;38:56A.
- Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abralde JG, Bellot P, Oliva R, Garcia-Pagan JC, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:34-41.
- Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O, Chretien Y, Rey C, Petit D, et al. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology.* 1989;9:820-3.
- Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut.* 2004;53:438-45.
- Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1991;114:869-73.
- Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Pérez-Páramo M, Tabuena MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995;109:1257-65.

Bibliografía recomendada

Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10483-8.

Se trata de un ambicioso estudio en el que se analizó la región promotora y codificante del gen del receptor adrenérgico β_2 en busca de nuevos polimorfismos y se estableció la importancia de los haplotipos de homocigotos para los codones 16 y 27. En una segunda fase, se evaluó la relevancia funcional de estos haplotipos definida en función de la respuesta broncodilatadora a agonistas β_2 inhalados en pacientes asmáticos.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:381-411.

Artículo de revisión actual que examina en profundidad los polimorfismos genéticos de los receptores adrenérgicos, desde la descripción de los distintos polimorfismos posibles hasta la importancia de los haplotipos y sus repercusiones funcionales.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet.* 2004;364:1505-12.

Se trata del primer estudio controlado en el que se evaluó la influencia de los polimorfismos genéticos del receptor adrenérgico β_2 en el tratamiento con albuterol (agonista β_2) en pacientes con asma bronquial, y demuestra un efecto beneficioso en los haplotipos homocigotos para la glicina en el codón 16 y perjudicial para los homocigotos para la arginina.

Turnes J, Hernández-Guerra M, Abralde JG, Bellot P, Oliva R, Garcia-Pagan JC, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:34-41.

El único estudio publicado hasta el momento que evalúa la influencia de los polimorfismos genéticos del adrenérgico β_2 en la respuesta hemodinámica sistémica y esplácnica a los bloqueadores beta no selectivos en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal grave.