

Remodelamiento Vascular en la Hipertensión Arterial Pulmonar

Prof. Mario Roca Álvarez (*)

La circulación pulmonar normal, se caracteriza por su baja resistencia, manteniéndose incluso en condiciones de flujo incrementado, como ocurre en el ejercicio. En la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), sea primaria o secundaria, hay un incremento de esta resistencia, que se produce a consecuencia de una “**vasculopatía**”, o más propiamente, una “**arteriopatía distal**” que afecta los vasos pulmonares distales, caracterizado por engrosamiento de la pared vascular, trombosis in situ y estrechamiento del lumen vascular; constituyendo la etapa final de un proceso de remodelamiento vascular que afecta todas las capas de la pared vascular, incluyendo el endotelio, íntima, media y la adventicia (Figura 1).

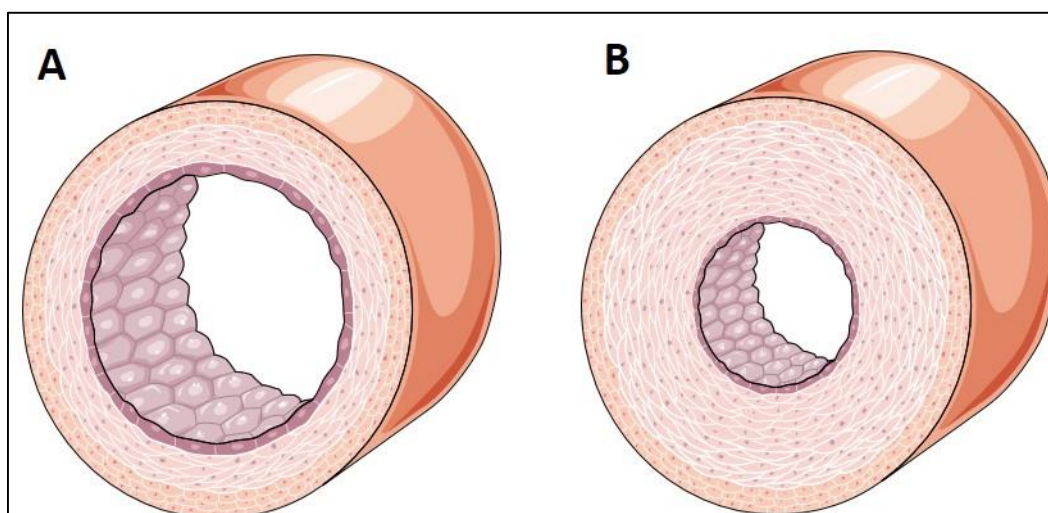


Figura 1: En A se observa una arteria pulmonar normal, en B en cambio, se aprecia un engrosamiento de la pared vascular. (Fuente: imagen modificada de Servier Medical Art).

El engrosamiento de la pared vascular se debe un crecimiento y proliferación de los diferentes tipos celulares de cada capa (células endoteliales, fibroblastos y células musculares lisas), junto con depósito incrementado de componentes del matriz extracelular (colágeno, elastina y fibronectina).

Además, la disfunción endotelial predispone a la trombosis in situ, pero también contribuye al crecimiento desproporcionado de las capas subyacentes de la pared vascular, por una disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio (prostaciclina y óxido nítrico), y por la sobre producción de sustancias vasoconstrictoras (endotelina y tromboxanos). Este crecimiento desproporcionado también produce una invasión de nuevo músculo liso a las arterias distales, normalmente parcialmente musculares, o no musculares.

(*) Médico Cardiólogo Ecocardiografista, Hospital N° 1 – C.N.S., Docente titular Medicina II, Facultad de Medicina, UMSA.

Finalmente, el crecimiento de células endoteliales resulta en la formación de **lesiones plexiformes**, que es una proliferación desorganizada de células endoteliales en un estroma de mio-fibroblastos. Esta proliferación desproporcionada, incluso ha sido comparada con la que se presenta en el cáncer, ya que las nuevas células musculares lisas son resistentes a la apoptosis. La multiplicación de las células musculares lisas en la HAP es desencadenada por la disfunción endotelial y mediada por varios factores (entre ellos el receptor-2 de proteína morfogenética ósea, el transportador de serotonina, e inclusive canales de potasio disfuncionantes).

La descripción de la proliferación celular en la HAP, ha permitido enfocar su tratamiento en estos aspectos, de manera que parecer ser, que nuevas terapias anti-proliferativas puedan limitar el remodelamiento vascular pulmonar; esto porque el tratamiento estándar hasta el presente, incluía solamente drogas que disminuían la resistencia pulmonar (vasodilatadores como el diltiazem, IECAS, etc.), pero estos fármacos, pese a mejorar algo el pronóstico, no producían regresión de la proliferación celular. De esta forma, se han encontrado drogas que han mostrado ser promisorias en modelos experimentales y estudios clínicos preliminares, entre estas tenemos inhibidores de la tirosinquinasa, inhibidores de la Rhoquinasa, dicloroacetato, inhibidores de la elastasa y células progenitoras derivadas del músculo marrón (marrow, ojo).

Sin embargo, también hay participación de la inflamación en el remodelado vascular pulmonar, puesto que muchas conectivopatías se asocian con HAP, aún más estos vasos hipertensos, presentan características histológicas similares a lo revisado en la HAP, incluyendo proliferación de células inflamatorias perivasculares (macrófagos, linfocitos T y B y células mastoides) y elevados niveles séricos de citoquinas y quemoquinas (estos valores parecen correlacionarse con la severidad de la enfermedad). En contra de estos hallazgos, está el hecho que mientras que el tratamiento antiinflamatorio de la conectivopatía subyacente, puede aliviar la HAP, el tratamiento de la HAP idiopática con drogas inmunosupresoras ha sido desalentador.

REFERENCIAS:

1. D'Alto M, Scognamiglio G, Dimopoulos K, Bossone E, Vizza D, Romeo E et al. Right heart and pulmonary vessels structure and function. Echocardiography 2015;32:S3–S10.
2. 1970;42:1163– Wagenvoort CA, Wagenvoort N: Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1171.
3. Tuder RM, Cool CD, Yeager ME, et al: The pathobiology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001;22:405–418.
4. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:13S–24S.