



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora
María Victoria Egurbide Arberas

CAPÍTULO II

¿Por qué se produce?

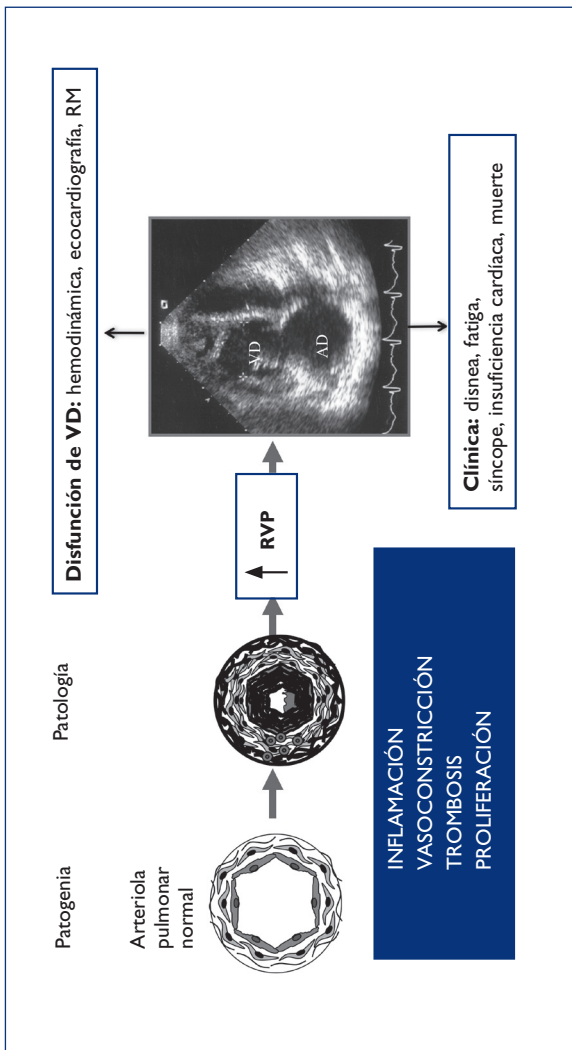
Biopatología de la hipertensión pulmonar

MIGUEL A. GÓMEZ SÁNCHEZ Y CARLOS PINDADO RODRÍGUEZ
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede encontrarse en muchas enfermedades clínicas, las cuales se han clasificado en 5 grupos clínicos con características específicas¹. Diferentes procesos patológicos caracterizan los diversos grupos clínicos de HP²⁻⁴.

- Grupo I: hipertensión arterial pulmonar (HAP). Es una enfermedad rara y grave caracterizada por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que lleva a insuficiencia cardíaca y muerte prematura por fracaso del ventrículo derecho (fig. 1). La importancia de la progresión del fracaso ventricular derecho, la limitación para el ejercicio físico y la evolución pronóstica de los pacientes con HAP se confirma por el impacto pronóstico de la presión de la aurícula derecha, el índice cardíaco y la presión pulmonar, todos factores hemodinámicos ligados a la función ventricular derecha. La HAP incluye al menos 9 subgrupos clínicos que comparten clínica, hemodinámica y cambios patológicos en las arterias pulmonares distales (< 500 μm) similares: idiopática, heredable, inducida por fármacos o toxinas, asociada a enfermedades del tejido conectivo, infección por el

Figura 1. Remodelado vascular y progresión de la enfermedad.

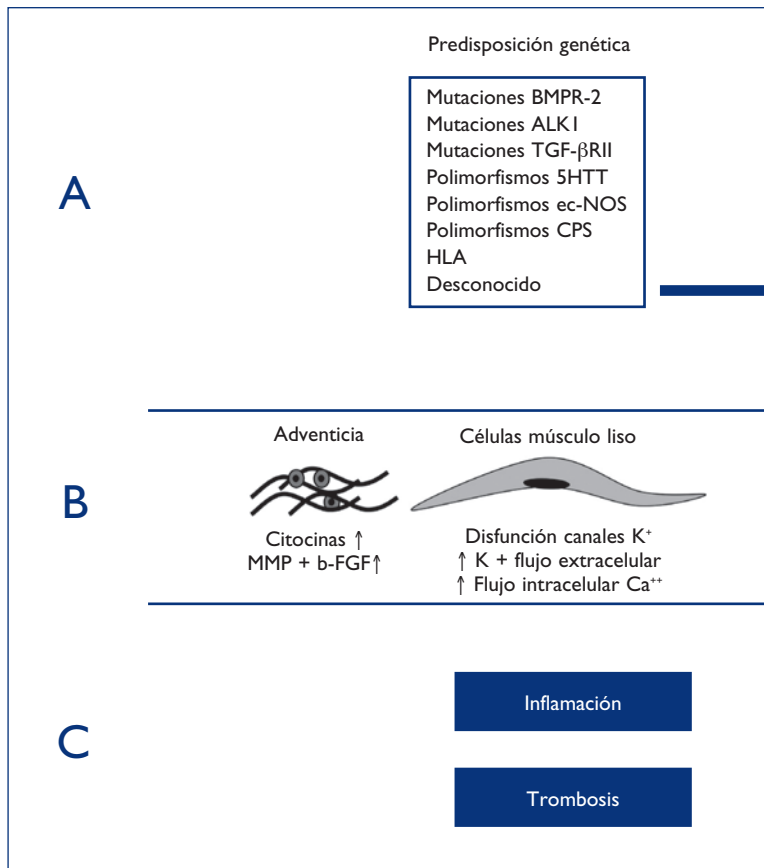


AD: aurícula derecha; RM: resonancia magnética; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho.

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica. Aún no se conocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos que se observan en la HAP, aunque sí se sabe que tiene una biopatología multifactorial que afecta a diversas vías bioquímicas y tipos de célula. Se postula que hay una interacción entre la predisposición genética y los factores de riesgo ambientales en los estadios iniciales de la enfermedad (fig. 2). El aumento de la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o la expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso, y con la disfunción endotelial. Esta última genera una producción deficiente crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos, como el NO y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas, como el tromboxano A2 y la endotelina 1. También se ha demostrado que, en los pacientes con HAP, las concentraciones de plasma de otras sustancias vasodilatadoras y proliferativas, como el péptido intestinal vasoactivo, se encuentran reducidas. Muchas de estas anomalías aumentan el tono vascular y estimulan el remodelado vascular a partir de cambios proliferativos que afectan a varios tipos de células, incluidas las endoteliales y las de músculo liso, al igual que los fibroblastos.

Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, que incluye el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina. Las células inflamatorias y las plaquetas (a través de la serotonina) también pueden llegar a desempeñar un papel importante en la HAP. Los pacientes con HAP manifiestan anomalías protrombóticas y los trombos se encuentran tanto en las arterias

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos en la hipertensión arterial encias genéticas, factores facilitantes y desencadenantes en las tan a la adventicia, la capa media, las células endoteliales y las monar en la HAP y los cambios fisiopatológicos que tienen lugar.

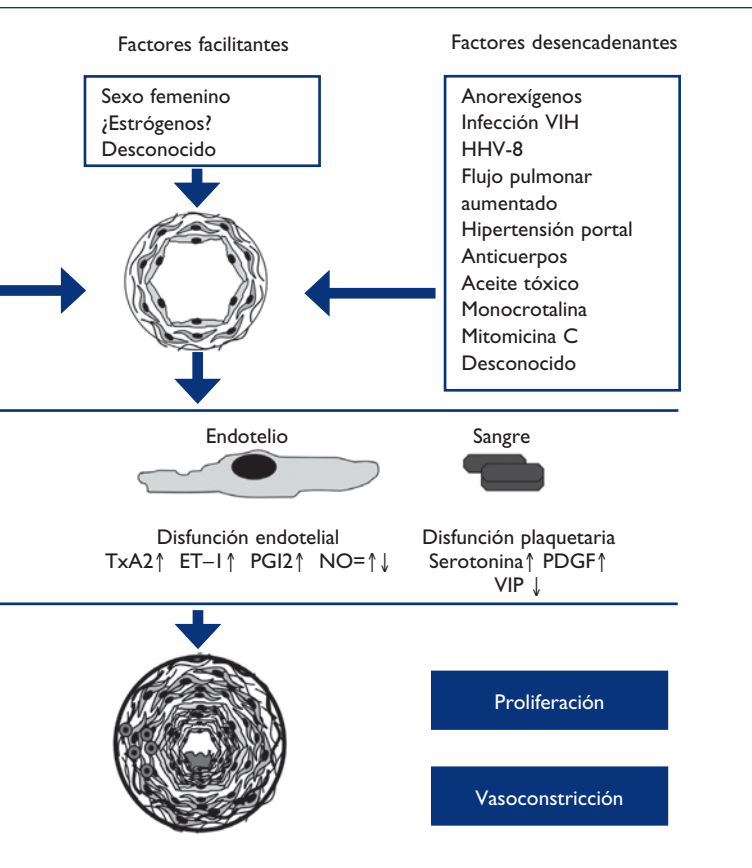


B-FGF: factor de crecimiento básico derivado del fibroblasto; ET-1: endotelina I; MMP: matriz de PGI₂: prostaciclina; TxA₂: tromboxano A₂; VIP: péptido vasoactivo intestinal.

Modificada de Galie N et al'.

¿Por qué se produce la hipertensión pulmonar?

pulmonar (HAP). A: Representación esquemática de las posibles influ-arteriolas pulmonares de la HAP. B: Cambios biopatológicos que afectan plaquetas circulantes. C: Remodelado obstructivo de una arteriola pul



metaloproteasas; NO: óxido nítrico; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas;

pulmonares distales pequeñas como en las arterias pulmonares elásticas proximales.

- Grupo 2: HP causada por cardiopatía izquierda. Los mecanismos causales del aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ($GTP = PAP \text{ media} - \text{presión capilar pulmonar [PCP]}$) y la RVP se encuentran dentro de los valores normales. En otras circunstancias, el aumento de la PAP es mayor que el de la PEP (GTP aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP poscapilar reactiva o “desproporcionada”). El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar⁵. El primer componente de la HP es reversible con pruebas farmacológicas agudas, mientras que el último, caracterizado por la hipertrofia medial y la proliferación de la íntima de la arteriola pulmonar, no responde a la vasodilatación aguda⁶. Poco se sabe de las razones por las que algunos pacientes desarrollan el componente vasoconstrictivo reversible agudo o el obstructivo fijo. Los mecanismos fisiopatológicos pueden incluir reflejos vasoconstrictivos que surgen de los receptores de extensión localizados en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares, y la disfunción endotelial de las arterias pulmonares que puede favorecer la constricción y proliferación de las células de la pared vascular.
- Grupo 3: HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. Los mecanismos biopatológicos y fisiopatológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco.

Asimismo, se dispone de datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio.

- Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). El proceso biopatológico más importante en la HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas que más adelante experimentan la fibrosis y acaban produciendo una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares. La tromboembolia pulmonar o trombosis in situ puede iniciarse o verse agravada por anomalías en la cascada de coagulación, tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, interactuando todas ellas en el proceso de coagulación⁷. Las anomalías plaquetarias y las características bioquímicas de un entorno procoagulante dentro de la vasculatura pulmonar desempeñan un papel potencial para la trombosis al desencadenar la enfermedad en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, todavía se desconoce si la trombosis y la disfunción plaquetaria son una causa o una consecuencia de la enfermedad. Normalmente, los infiltrados inflamatorios se detectan en las muestras de la endarterectomía pulmonar. En diferentes estudios trombofílicos se ha demostrado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% es portador de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina, anticoagulantes lúpicos o ambos. En un reciente estudio se ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con la tromboembolia venosa primaria y con la recurrencia, aumenta en el 39% de los pacientes con HPTC. No se han identificado anomalías de fibrinólisis. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las zonas no obstruidas (prácticamente idénticas a las observadas en la HAP) pueden estar relacionadas con una variedad de factores, como el cizallamiento, la presión, la inflamación y la liberación de citocinas y mediadores vasculotróficos.

- Grupo 5: HP con mecanismos poco claros o multifactoriales. En este grupo, la biopatología es poco clara o es multifactorial.

Bibliografía

1. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Eur Heart J. 2009;30:2493-537.
2. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:S13-24.
3. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S10-9.
4. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S20-31.
5. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7:1011-6.
6. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. Clin Chest Med. 2007;28:233-41.
7. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. N Engl J Med. 2004;350:2236-8.