

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume

17

Suplemento
Supplement

1

Enero-Marzo
January-March

2004

Artículo:

Histopatología y fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Histopatología y fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar

ROSA MARÍA RIVERA ROSALES*

* Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

RESUMEN

Las arterias pulmonares en la hipertensión arterial pulmonar se caracterizan por hipertrofia medial y muscularización, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y obliteración de arterias pequeñas. La hipertrofia medial también es la lesión más comúnmente identificada en la hipertensión pulmonar y no está restringida a la hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP), si no que puede encontrarse, en la hipertensión pulmonar de cualquier etiología y se considera que sea la precursora de las alteraciones vasculares subsecuentes.

Varios tipos de lesiones de la íntima forman parte de los cambios asociados con la arteriopatía pulmonar plexogénica, aunque esta lesión se encuentra en muchos casos de HAPP, no son patognomónicos de la misma, ya que estos cambios son encontrados en casos de hipertensión pulmonar severa asociada a otras enfermedades.

Las bases genéticas de la HAPP familiar se desconocen, pero las características clínicas y patológicas son las mismas, que en la HAPP esporádica, esta forma presenta anticipación genética y proporción anormal del género al nacimiento. El fenómeno de anticipación sugiere que la base molecular de la HAPP familiar puede ser una expansión repetida de trinucleótidos, la cual está ligada a genes aún no identificados del cromosoma, y otros investigadores han reportado una asociación entre la HAPP y el complejo mayor de histocompatibilidad.

Se ha sugerido que en los pacientes con esta enfermedad, el sistema de coagulación sobre la superficie endotelial puede ser activada, tanto en forma primaria o secundaria.

ABSTRACT

The pulmonary arteries in pulmonary arterial hypertension (PAH) are characterized by medial hypertrophy and muscularization, intimal fibrosis, adventitial proliferation and obliteration of small arteries. The medial hypertrophy is also the most commonly identified lesion in pulmonary hypertension (PHT), and not restricted to PHT of any etiology, also is considered to be the precursor to subsequent vascular alterations.

Several types of intimal lesions form part of the continuum of changes associated with plexogenic pulmonary arteriopathy, although this lesion is found in many cases with primary pulmonary arterial hypertension (PPH), are not pathognomonic, because they are also found in cases of severe pulmonary hypertension associated with other diseases.

The genetics basis of familial PPH is unknown, but the clinical and pathological features are the same as in sporadically occurring PPH; this form displays genetic anticipation and an abnormal gender ratio at birth. This phenomenon, genetic anticipation, suggests that the molecular basis of familial PPH may be trinucleotide-repeat expansion, which is linked to unidentified genes of chromosome 2; but others investigators have reported an association between the major histocompatibility complex and PPH.

The patients with this disease suggest that the coagulation system on the endothelial surface may be activated as either a primary or a secondary process. Vasoconstriction is a variable feature of PHT. Thromboxane A₂ is both a potent pulmonary vasoconstrictor and a procoagulant whereas prostacyclin has opposing effects, and an imbalance between the releases of these two mediators could be involved in the pathogenesis of the arteriopathy. Since the endothe-

S17

La vasoconstricción es una característica variable de la hipertensión pulmonar. El tromboxano A₂ es tanto un potente vasoconstrictor pulmonar como un procoagulante, mientras que la prostaciclina tiene efectos opuestos, y un imbalance entre la liberación de estos dos mediadores podría estar involucrado en la patogénesis de la arteriopatía. Ya que el endotelio produce una cantidad excesiva de vasoconstrictores en relación con los vasodilatadores, por lo que las células musculares lisas se despolarizan y sobrecargan de calcio, esto está dado, en parte por la expresión reducida de los canales de potasio (Kv). Esto causa vasoconstricción y promueve la proliferación celular. Incluso la actividad anormal de la matriz de las metaloproteínasas y la actividad de la elastasa, podrían explicar el tono vascular anormal, la agregación plaquetaria y la remodelación en la HAPP.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una elevación en la presión arterial pulmonar que puede ser el resultado de diversas enfermedades. El término de hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP), describe esta condición, y se le denomina así por no existir causa alguna que la origine. En la HP secundaria, coexiste una enfermedad o estímulo identificado que presumiblemente explica esta entidad.

La clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud, tiene la finalidad de que la terminología usada, mejore el entendimiento de los mecanismos biológicos involucrados en los diferentes tipos de HP. En esta nomenclatura, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se refiere a un espectro de la enfermedad con un cuadro patológico común y procesos patobiológicos compartidos que incluyen a la HAPP y a la HAP, la cual no puede distinguirse de la HAPP¹. La HP puede asociarse con enfermedades de la colágena o enfermedades cardiovasculares congénitas, o puede ser precipitada por un estímulo exógeno, como es la ingesta crónica de anorexígenos o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Debido a la ausencia de modelos animales ideales, muchas claves iniciales en las alteraciones que hay en los pacientes con HAP, se han llegado a conocer por otras observaciones, que están ligadas a los avances en el entendimiento de la función endotelial, la electrofisiología de la célula muscular lisa (CML), la química de la matriz de las metaloproteínas (MMP), la biología de

lum produce an excessive production of vasoconstrictors relative to vasodilators, and the smooth muscle cells are depolarized and calcium-overloaded, which is due in part to reduced expression of voltage-gated potassium channels (Kv). This causes vasoconstriction and may promote cell proliferation. Even abnormal matrix metalloproteinase and elastase activity could also explain the abnormal vascular tone, platelet activation, and remodeling in PPH.

S18

las plaquetas y la genética, para dar una idea de la causa y patogénesis de la HAP.

Histopatología

Los hallazgos patológicos consistentes con HAPP se describieron desde hace un siglo, sin embargo, el primer diagnóstico *pre mortem* de la enfermedad se realizó hasta 1951.

La HP se caracteriza por la hipertrofia y muscularización medial de las arterias pulmonares, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y la obliteración de pequeñas arterias (Figura 1) y en ocasiones se presenta vasculitis o cambios en las paredes vasculares de las venas pulmonares².

La hipertrofia y muscularización medial de las arterias se considera el precursor de las alteraciones vasculares subsecuentes, y es la alteración más frecuente en la HP³. Esta alteración se forma por un incremento en el tamaño y número de células musculares lisas en la capa media (Tabla I).

El grado de hipertrofia es proporcional a los valores fisiológicos. Recordando que el promedio del engrosamiento medial es aproximadamente 5% del diámetro externo; en la HP leve, el engrosamiento puede ser de 7 a 10%, entre 10 al 15% significa hipertrofia moderada de la media, y más del 15% identifica a la hipertrofia severa⁴. De acuerdo con Wagenwoort, cualquier engrosamiento de la capa media se traduce como hipertrofia² (Figura 2).

Histológicamente, la transformación muscular de las arteriolas, representa lesiones tempranas de HP⁵. Normalmente la cubierta de músculo liso

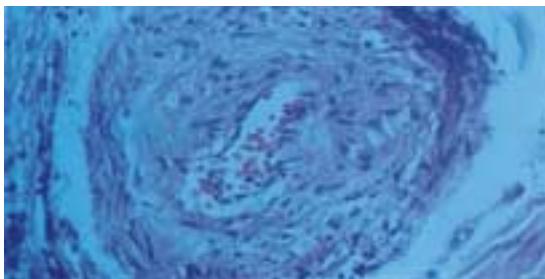


Figura 1. Transformación muscular de las arteriolas que representan lesiones tempranas de hipertensión pulmonar.

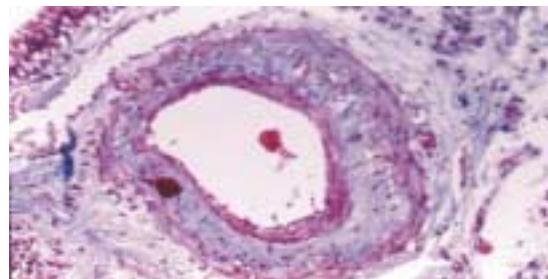


Figura 2. La figura demuestra severa hipertrofia muscular.

Tabla I. Grados histológicos de la hipertensión pulmonar.

Grado	Hallazgos microscópicos
Potencialmente reversibles	
I	<ul style="list-style-type: none">Hipertrofia de la media, de la muscular de las arterias pulmonares. Extensión de músculo dentro de la pared de las arteriolas pulmonares.
II	<ul style="list-style-type: none">Hipertrofia del músculo, más proliferación de las células de la íntima en arteriolas y arterias musculares pequeñas.
III	<ul style="list-style-type: none">Hipertrofia del músculo más fibrosis subendotelial. Eventualmente, masas concéntricas de tejido fibroso y reduplicación de la lámina elástica interna que ocluye la luz vascular de arteriolas y arterias musculares pequeñas. Arterias elásticas muestran ateroesclerosis.
Usualmente irreversibles	
IV	<ul style="list-style-type: none">La hipertrofia del músculo es menos aparente, existe dilatación progresiva de las arterias pequeñas, especialmente las que se encuentran cercanas a los vasos con oclusión fibrosa de la íntima.
V	<ul style="list-style-type: none">Lesiones plexiformes y angiomas más macrófagos llenas de hemosiderina intraalveolares.
VI	<ul style="list-style-type: none">Arteritis necrotizante con trombosis. Necrosis fibrinoide de la pared de la arteria con infiltrado transmural de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos.

S19

ha sido dispersada completamente por el tiempo, el diámetro del vaso es de 70 a 100 μm , pero en la HP, esta capa puede extenderse a las arteriolas de 20 a 30 μm de diámetro y está limitado por la lámina elástica externa e interna⁶.

Proliferación celular de la íntima

Es la lesión inicial en el desarrollo de la arteriopatía plexogénica pulmonar y corresponde al grado 2 de la clasificación de Heath-Edwards, posterior a esta lesión se desarrolla la hipertrofia medial. Las células musculares lisas, se deri-

ván de la capa media arterial⁷ y entran a la íntima a través de aberturas en la lámina elástica. Los vasos de 100 a 150 μm de diámetro, son los más comúnmente involucrados⁶.

Fibrosis íntima laminar concéntrica

Siguiendo su migración dentro de la íntima, muchas células musculares lisas mediales se convierten a miofibroblastos y elaboran una matriz de colágena y proteoglicanos. Con la expansión de la capa íntima, ocurre el cierre progresivo de las luces, causando a veces obliteración completa. En

un estadio temprano, la lesión puede presentar una típica "piel de cebolla", o apariencia lamelar con células fusiformes dispuestas circunferencialmente dentro de una matriz fibrosa, frecuentemente hialinizada. En un estadio posterior del proceso, hay un involucro de la producción de fibras elásticas dentro de la íntima, engrosamiento o reduplicación de la lámina elástica. Cualquiera de estas características es considerada como grado 3 en la clasificación de Heath-Edwards.

La lesión plexiforme

Característica de la arteriopatía pulmonar plexogénica, su presencia no se requiere para el diagnóstico⁸, se le ha asignado el grado 4, de acuerdo a Heath-Edwards. Las lesiones plexiformes, comúnmente están relacionadas con la HAPP, y en la HP asociada con hipertensión portal y comunicaciones cardíacas congénitas de izquierda-derecha. Asimismo, tienen tendencia a originarse de las ramas del lado perpendicular, de la arteria pulmonar supernumeraria preacinar y en la hipertensión secundaria a enfermedades cardíacas congénitas, pero tienen una localización intraacinar en la HAPP⁹. Su presencia significa HP severa, pero la distribución varía y a veces son necesarios múltiples cortes histológicos para demostrarla.

En su forma clásica, la lesión consiste de una proliferación de canales vasculares formados por septos de tejido conectivo. Los espacios semejan hendiduras con los septos contenido mío-estriado, miofibroblastos y células fibrilares¹⁰. Tiene una apariencia glomeruloide y, ocasionalmente se observa fibrina dentro de la luz vascular, en las lesiones tempranas. Las células que revisten las luces vasculares, tienen una apariencia espumosa y son positivas para el factor VIII, con inmunohistoquímica⁶, sin embargo, difieren de las células endoteliales normales en que no tienen membrana basal, vesículas pinocíticas, o cuerpos de Weibel-Palade¹⁰. La apariencia de la lesión plexiforme puede cambiar en función de la edad y se manifiesta por septos engrosados formados por depósito de colágena y elastina, así como por la presencia de células musculares lisas, aunque la apariencia total es menos celular que las lesiones más tempranas. Los septos pueden ser transformados dentro de estructuras puramente fibrosas de grosor variable.

La lesión dilatada de la hipertensión pulmonar

Hay varios tipos de lesiones arteriales dilatadas. Uno de estos tipos es componente de la lesión plexiforme, se trata de un segmento dilatado aneurismáticamente que, rodea el penacho proliferativo de canales revestidos de endotelio. Y es probable que la dilatación se forme por el debilitamiento de la pared arterial, por la degeneración fibrinoide. De acuerdo con Heath⁸, estos cambios anteceden la forma celular de la lesión plexiforme. El depósito de sustancias fibrinoides puede iniciar el proceso vasoformativo, característico de la lesión plexiforme. Esta forma específica de dilatación, corresponde al grado 4 de Heath-Edwards. Con el tiempo y maduración del penacho celular intraluminal, la pared que lo rodea puede llegar a ser más delgada y expansible, con pérdida virtual de la media muscular, estos cambios se conocen con el término de "ramificaciones parecidas a venas"¹⁰. Estos vasos dilatados continúan distalmente como una forma de dilatación poststenótica; cuando se agrupan juntas, ellas reciben el término de "lesiones angiomatoideas"⁸.

Algunos vasos dilatados pueden formar un segmento arterial engrosado y formar un puente alrededor de la arteria obstruida. A su vez, son propensos a la ruptura y responsables de las hemorragias focales y depósitos de hemosiderina en el pulmón⁸. El término de lesión cavernosa se ha usado para describir ciertas formas de lesiones dilatadas; algunos creen que esta lesión, representa un estadio intermedio entre las ramas parecidas a venas y las lesiones plexiformes¹¹. Estas últimas lesiones dilatadas son clasificadas como grado 5, de acuerdo a Heath-Edwards.

Las lesiones plexiformes son formaciones neoangiogénicas, están presentes en muchos casos de HAPP. Aunque la prevalencia varía del 20 al 90%, no son patognomónicas de la HAPP, pues pueden estar presentes en otras formas de HP de tipo arterial. Existe controversia sobre la patogenia y el significado real de estas lesiones, además de evidencias donde demuestran que, están formadas por la proliferación de células endoteliales¹². Estudios recientes mencionan que, en la HAPP las células endoteliales provienen de la misma estirpe celular, es decir, son de origen monoclonal, a diferencia de las células implicadas en HP asociada

a otros procesos, que son de origen policlonal¹³, y aún más controvertida es la hipótesis de que las lesiones plexiformes son formaciones intravasculares que provocan directamente la obliteración vascular en la HAPP¹⁴.

FISIOPATOGENESIS

Aspectos genéticos

Aunque las características clínicas y patológicas son las mismas para la HAPP familiar y esporádica, la HAPP se caracteriza por presentar anticipación genética y una proporción anormal del género al nacimiento. La ocurrencia de esta anticipación genética sugiere que la base molecular de la HAPP familiar puede ser una expansión repetida de trinucleótidos¹⁵. Después de una amplia investigación del genoma en especímenes de pacientes con HAPP, usando un panel de segmentos cortos y marcadores repetidos, dos grupos de trabajo han proporcionado evidencias que asocian a la HAPP con el cromosoma 2q¹⁶, (más específicamente en la región 27-cM del cromosoma 2q31-q32) esta región contiene, en particular, un grupo de genes de la superfamilia de las inmunoglobulinas que codifica subunidades de integrinas αv , $\alpha 4$ y $\beta 6$. Las subunidades de integrina α y β , se combinan para formar moléculas heterodiméricas de señalización, involucradas en una amplia variedad de procesos fisiológicos, incluyendo la angiogénesis, la regulación inmune y la hemostasis. Las anomalías en la función de las subunidades de integrinas, podrían jugar un papel en la remodelación vascular, observada en la HAPP, la cual se pensó, era el resultado de una disregulación en las interacciones endoteliales normales.

Por otra parte, las integrinas son receptores mitógenos importantes, como la tenascina; estos mitógenos son producidos por elastasas o metaloproteínasas durante la remodelación vascular en la HP.

Recientemente los grupos de trabajo de Morse y Deng¹⁷ refinaron el mapeo para la HAPP familiar y demostraron que el gene de la HAPP se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2q33. Llama la atención que la pérdida de alelos de este cromosoma también se ha reportado en algunos carcinomas pulmonares, sugiriendo que en esta

región existe un gen de supresión tumoral; por tanto, se cree que la HAPP es genéticamente homogénea (con penetrancia variable).

La terapia vasodilatadora a largo tiempo y el trasplante, han mejorado la evolución de la HAPP, pero el diagnóstico temprano y el desarrollo de terapias específicas, podría ser facilitado identificando el defecto genético en estas familias.

La HAP en niños está asociada con el complejo mayor de histocompatibilidad en los alelos complejos HLA-DR3, DRw52 y Dqw2, esto indica que hay algunas características en común con el grupo DR3+ de enfermedades autoinmunes¹⁸.

También se han descrito otras mutaciones germinales^{19,20} en un gen localizado en la región descrita (2q33), como es el caso del gen del receptor II de las proteínas morfogénicas del hueso (BMPRII), esta mutación se presenta en un 50% de familias con HAPP y en un 25% de los casos esporádicos²¹. Estas proteínas pertenecen al grupo mayor de citocinas dentro de la superfamilia del TGF- β y se identificaron como moléculas relacionadas con el crecimiento y la diferenciación del hueso y cartílago²², regulan el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis en un número diverso de líneas celulares, incluyendo las mesenquimatosas y epiteliales, actuando como señalizadores durante la embriogénesis y contribuyendo al mantenimiento y la reparación de los tejidos adultos.

Coagulación y perfiles fibrinolíticos

Aunque la trombosis *in situ* es un hallazgo prominente en los vasos pulmonares de pacientes, tanto de HAPP como de HP secundaria, los factores de coagulación plasmáticos pueden contribuir a un estado de hipercoagulabilidad²³, ya que se han reportado alteraciones del sistema anticoagulante de trombomodulina/proteína C, por la disminución de trombomodulina soluble en pacientes con HAPP. Aunque no se sabe si la hipercoagulabilidad se presenta en respuesta a la HP o la iniciativa, sin embargo, es probable que contribuya a la progresión de la enfermedad. Una baja actividad fibrinolítica se correlacionó con aumento en la presión arterial pulmonar; por el contrario, los pacientes con HP secundaria, presentaron una disminución en los niveles séricos del antígeno para el factor de Von Willebrand, el fibrinógeno y también de la actividad fibrinolítica.

La actividad plaquetaria está aumentada al igual que los niveles de serotonina, el inhibidor del plasminógeno y del fibropéptido A.

Algunos patrones de coagulación y alteraciones fibrinolíticas están presentes en el plasma de pacientes con HP primaria o secundaria, y puede ser que estas alteraciones inicien el mecanismo o jueguen un rol en la perpetuación de la HP.

Imbalance entre la excreción de metabolitos de tromboxano y prostaciclina

Algunas características histológicas de las pequeñas arterias pulmonares de pacientes con HP, sugieren que el sistema de coagulación sobre la superficie endotelial, puede ser activada tanto por un proceso primario o secundario. La vasoconstricción es una característica variable de la HP en algunos pacientes, pero no todos responden a drogas vasodilatadoras con una reducción substancial en la resistencia vascular pulmonar y en la presión de la arteria pulmonar. El tromboxano A₂, es un potente vasoconstrictor pulmonar y un procoagulante, mientras que la prostaciclina (PGI₂) tiene efectos opuestos, y un imbalance entre la liberación de estos dos mediadores, sin embargo, podría estar involucrado en la patogénesis de la arteriopatía.

El tromboxano A₂, es extremadamente lábil en la circulación (vida media, ≤30seg), ya que sufre una rápida hidratación del anillo de oxano que lo lleva a la formación del tromboxano B₂. Desafortunadamente, por la activación plaquetaria *ex vivo*, las mediciones de la concentración plasmática de tromboxano B₂, no proporcionan una evidencia válida. Por esta razón se han utilizado índices de metabolitos urinarios estables, como son la β-oxidación y la 11-dehidrogenación del tromboxano B₂, y un metabolito estable de la PGI₂, como es la 2,3-dinor-6-ceto-prostaglandinas F_{1α} (PGF_{1α}), estos metabolitos fueron medidos en pacientes con HAPP e HP secundaria, pacientes con diferentes causas de HP secundaria, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sin evidencia de HP y controles normales; posterior a la medición, se observó una elevación de los metabolitos estables del tromboxano (11-dehidro-tromboxano B₂), en la excreción urinaria en los grupos de pacientes con HAPP y en la HP secundaria, cuan-

do se compararon con los controles normales, pero no en el grupo de pacientes con EPOC sin HP. Estos hallazgos sugieren que, una elevación sostenida de la presión de la arteria pulmonar (PAPm), independientemente de la causa, está asociada con la activación persistente de plaquetas, las cuales son la fuente primaria de los metabolitos urinarios del tromboxano. La excreción disminuida del metabolito de la PGI₂ en pacientes con HAPP o HP secundaria, implica que la función de la célula endotelial está dañada en la HP. Mientras que, el hallazgo de un rango normal en la tasa de excreción de 2,3-dinor-6ceto-PGF_{1α} en pacientes con EPOC sin HP y la ausencia en la correlación entre la excreción de este metabolito y la capacidad de difusión respiratoria simple en estos pacientes, implica que la disminución observada en pacientes con HP, no está dada por una reducción del área de superficie capilar-pulmonar. El imbalance entre la liberación de tromboxano (un vasoconstrictor) y la PGI₂ (un vasodilatador), puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la HP²⁴.

Rol de la serotonina

La serotonina conocida también como 5-hidroxitriptamina, es secretada por las células neuroendocrinas del intestino y tumores carcinoides. La serotonina gastrointestinal, normalmente se metaboliza en el hígado antes de llegar al pulmón. Las células neuroendocrinas pulmonares secretan sustancias vasoactivas en respuesta a la hipoxia e hipercapnia de la vía aérea²⁵. Por razones desconocidas, estas células proliferan en pacientes con HP, produciendo una variedad de péptidos, además de grandes cantidades de serotonina; por tanto se cree que las células neuroendocrinas pulmonares, son la principal fuente de serotonina (más que las plaquetas), sin embargo, cuando hay liberación de serotonina es por la destrucción de plaquetas, lo cual puede causar HP. La agregación plaquetaria también libera serotonina, y cuando este proceso ocurre en las arterias pulmonares, se presenta vasoespasmo.

La serotonina es mitógena, por lo que causa cambios hiperplásicos e hipertróficos en los músculos lisos. La manifestación clínica más conocida de este efecto es la enfermedad cardiovascular valvular. Estos efectos son mediados por

una variedad de procesos celulares, incluyendo nucleótidos cíclicos y la activación de la proteína cinasa C. Existe una compleja interacción a nivel sistémico y local entre inflamación, trombosis, fibrinólisis, vasoespasmo y remodelación vascular. Muchos de los mitógenos importantes, implicados en la remodelación vascular, tienen un efecto vasoconstrictor y efecto protrombótico, pero los vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), inhiben la agregación plaquetaria, la trombosis y la remodelación.

Se han identificado por lo menos cinco clases de receptores de serotonina, cada uno con numerosas subclases, y se han implicado diferentes receptores en la patogénesis de un gran número de alteraciones vasculares. Los principales receptores en las arterias pulmonares, son el S_1 y el S_2 . La respuesta vascular a la serotonina está determinada por un gran número de variables concomitantes y varía entre la vasodilatación y vasoconstricción en diferentes segmentos de la arteria, lo que hace difícil la generalización. Sin embargo, en condiciones experimentales, la estimulación de los receptores S_1 , causan vasodilatación y los receptores S_2 frecuentemente median el vasoespasmo. Un balance funcional de este sistema puede resultar en hipertensión. Aparte de la HP, se ha reportado el almacenamiento anormal de serotonina plaquetaria en el fenómeno de Raynaud, en la enfermedad vascular de la colágena, el uso de supresores del apetito y en la enfermedad de depósito por almacenamiento de plaquetas²⁶.

Endotelina

Se sabe que el endotelio libera varios y potentes factores vasoactivos, incluyendo a la PGI_2 , NO y el factor relajante derivado del endotelio. La endotelina-1, es un potente péptido vasoconstrictor derivado del endotelio, y posee actividad proliferativa sobre el músculo liso vascular. La endotelina-1 contrae aisladamente vasos pulmonares e incrementa la resistencia vascular pulmonar. El daño endotelial, parece ser un importante mecanismo de la liberación incrementada de E-1 en modelos experimentales²⁷.

El tono local vascular y la función son regulados por el balance entre vasodilatadores, como la PGI_2 y el NO, y vasoconstrictores como el tromboxano A_2 y la E-1, esta disfunción endotelial puede ser un

componente integral de la HP, ya que se ha reportado un incremento en un metabolito del tromboxano A_2 , en la excreción de 24h y una excreción reducida de un metabolito de la PGI_2 en pacientes, tanto con HAPP como con HP secundaria. Aunque la expresión de sintasa NO endotelial está reducida en la circulación pulmonar de pacientes con HAPP (cuando se comparó con sujetos controles), la producción vascular de NO puede, o no, reflejar si la producción de NO está aumentada o preservada. En condiciones similares, pacientes con HAPP tienen concentraciones más elevadas de GMPc urinario, que los sujetos normales, y este parámetro se correlaciona inversamente con el índice cardiaco y la saturación del oxígeno venoso. Estas observaciones sugieren que la respuesta normal de la circulación pulmonar a la HP, es para incrementar la síntesis de NO y PGI_2 en un intento para restaurar el tono normal.

Los niveles altos de E-1 en el plasma arterial, comparados con los niveles plasmáticos venosos en la HAPP, son consistentes con la producción pulmonar de E-1, por lo que se piensa que, la ET-1 puede contribuir a la elevada resistencia vascular pulmonar.

La HAP está asociada con una expresión incrementada de E-1, en las células endoteliales vasculares pulmonares (Figura 3), sugiriendo que la producción local de E-1 puede contribuir a la patogénesis de la HAPP²⁸.

Óxido nítrico

El NO, es uno de los factores más importantes producidos por el factor relajante derivado del endotelio, que se produce por el nitrógeno guanidino de la L-arginina y por la enzima sintasa

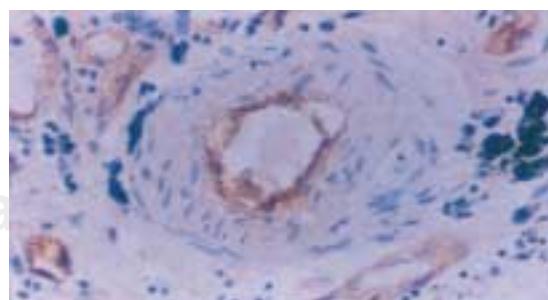


Figura 3. Expresión de E-1 en la íntima de las arterias musculares pulmonares.

NO²⁹. Existen tres isoformas de esta enzima, dos de ellas están expresadas en neuronas y células endoteliales y son calcio-dependientes^{30,31} mientras que la tercera, no es calcio-dependiente y es expresada por macrófagos y otras células, después de la inducción con citocinas³². Además de sus efectos vasodilatadores, el NO actúa como broncodilatador, neurotransmisor, anticoagulante, antiproliferativo y como sustancia antimicrobiana²⁹. Varios estudios han mostrado que el NO, juega una parte importante en la fisiología del pulmón³³, particularmente en mantener la presión baja en el circuito pulmonar normal³⁴. La inhalación continua de NO, protege contra el desarrollo de HP en ratas con hipoxia crónica³⁵, y deprivación crónica de la sustancia *in utero*, produce HP en corderos recién nacidos³⁶. La inhalación de NO, reduce la resistencia vascular pulmonar en paciente con HP.

Estudios previos han reportado una prominente expresión de NO en el endotelio de vasos pulmonares (Figura 4) y en el epitelio de las vías aéreas de pulmones normales. Por el contrario, en pacientes con arteriopatía plexogénica pulmonar o HP secundaria, la expresión de la enzima en el endotelio de las arterias pulmonares con morfología anormal de la pared, estuvo reducida sustancialmente y se observó una correlación inversa entre la expresión arterial de la sintasa NO endotelial y la resistencia pulmonar total en pacientes con arteriopatía plexogénica pulmonar. En virtud de sus actividades biológicas, el NO probablemente juega un importante papel en la patofisiología pulmonar. De hecho, la sintasa NO, ha sido implicada en mantener baja la presión en la trama vascular pulmonar normal³⁷. La producción de

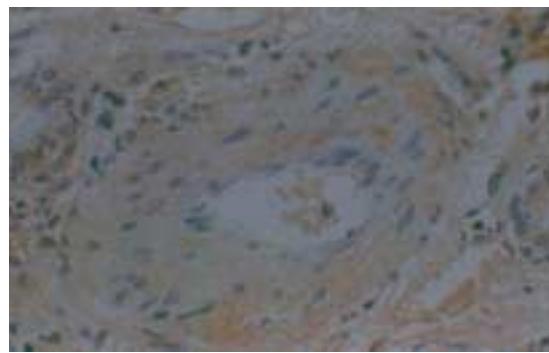


Figura 4. Expresión de óxido nítrico sintasa.

NO por esta enzima es importante para la regulación del flujo sanguíneo, homeostasis y el mantenimiento de la estructura normal de la pared vascular. El NO tiene efectos vasodilatadores sobre los vasos pulmonares e inhibe la trombogenicidad y proliferación de las células musculares lisas vasculares^{29,33}.

Regulación del canal de K+

Los canales de K+, son proteínas transmembrana que contienen un poro con una gran selectividad para el K+. Ellos son tópicamente activos en las células musculares lisas vasculares, permitiendo un flujo lento de K+ a lo largo de su gradiente de concentración intracelular/extracelular de 145/5mmol/L. Hay varios tipos de canales de K+, incluyendo los de puerta de voltaje (Kv), los de rectificación interna (Kir), y los sensitivos al calcio (Kca), los canales Kv tienen un sensor de voltaje y ambos responden y contribuyen para determinar el potencial de membrana en las células musculares lisas. La inhibición de los canales Kv, da como resultado una acumulación de iones K+ dentro de la célula, alcanzando el potencial de membrana a niveles más positivos (despolarización), por lo que se activa la puerta de voltaje y el canal de calcio tipo L. Posteriormente entra el calcio a la célula activando el aparato contráctil, llevando a la vasoconstricción y posiblemente inicia la proliferación celular. Parece ser que la hipoxia aguda, inicia la vasoconstricción pulmonar hipódrica por la inhibición de los Kv en las células musculares lisas de la arteria pulmonar.

Existen nueve familias de canales de K+ (Kv1 a 9), cada una con muchos miembros, (por ejemplo, Kv.1 a Kv.6). En las células musculares lisas de la arteria pulmonar, muchos canales están activos a cualquier hora, por eso es difícil determinar el origen molecular de un determinado K+. Archer y colaboradores³⁸, usaron anticuerpos dirigidos contra canales Kv para mostrar que Kv1.5 y Kv2.1, son importantes componentes del K+ celular total, en las células musculares lisas de la arteria pulmonar de ratas normales. En humanos con HAPP, en aquéllos con HP secundaria, los niveles de Kv1.5 están asociados con la inhibición del K+, la despolarización de la membrana y la activación de Ca citoplasmático. Esto disminuye la expresión o la función de los canales de K+ en las células musculares lisas de la

arteria pulmonar, en paciente con HAPP, lo cual podría iniciar o mantener la vasoconstricción y jugar un rol en la patogénesis de la HAPP.

Elastasa y matriz extracelular

Como ya se mencionó anteriormente, la HP es el resultado de una variedad de estímulos iniciales. Su progresión está asociada con alteraciones no musculares morfológicas endoteliales y funcionales, la muscularización de arterias periféricas, normalmente relacionadas a la diferenciación de pericitos e hipertrofia con formación neoíntima de las arterias musculares, dan como consecuencia hipertrofia, proliferación y la migración de células musculares lisas residentes y el incremento en la producción de componentes de matriz extracelular. Estos componentes incluyen a la colágena, elastina, fibronectiva y tenascina-C. Algunos estudios experimentales han proporcionado evidencia de que las alteraciones endoteliales pueden permitir la extravasación de un factor sérico capaz de estimular la producción de células musculares lisas de una elastasa sérica vascular. En células musculares lisas cultivadas, una consecuencia de la degradación de matriz extracelular mediada por la elastasa, es la liberación de mitógenos de células musculares lisas, unidas a la matriz, como es el factor de crecimiento fibroblástico básico-2 (FGF-2). Esta elastasa sérica, si es similar a otras como la elastasa leucocitaria, también puede dirigir la degradación de la matriz en la enfermedad a través de la activación y/o expresión de la matriz de metaloproteínasas (MMP), cuya presencia se ha documentado en sitios de remodelación vascular.

La actividad incrementada de las MMP en células musculares lisas cultivadas, induce la expresión de la glicoproteína de la matriz extracelular (MEC), la cual se ha descrito en enfermedades vasculares incluyendo a la HP clínica y experimental.

La evaluación del rol patofisiológico de la tenascina en HP, reveló una relación con la proliferación de células musculares lisas. Tanto en las arterias pulmonares hipertensivas inducidas por monocrotalina como en arterias pulmonares de pacientes con enfermedad cardiaca congénita y hubo un incremento progresivo en la expresión de tenascina, que correlacionó con la proliferación de células musculares lisas. Posteriormente,

estudios subsecuentes en células musculares lisas cultivadas de arterias pulmonares, documentaron que la tenascina amplifica la respuesta mitogénica al FGF-2 y es un prerequisito para la proliferación de células musculares lisas dependientes del factor de crecimiento endotelial.

Ahora se sabe que la inhibición directa de las MMP, incluyendo la actividad gelatinolítica atribuible a MMP-2, o de las elastasas séricas, da como resultado la reducción de la tenascina, la inducción de apoptosis, pérdida de matriz extracelular y la regresión de la hipertrofia de las arterias pulmonares³⁹.

Prostaciclina

Los prostanoïdes son derivados oxigenados de los ácidos grasos, principalmente del ácido araquidónico, presentan varias actividades biológicas y principalmente trabajan como reguladores locales en muchos órganos. La prostaciclina PGI₂, se produce principalmente por las células endoteliales arteriales, es un potente vasodilatador e inhibe la agregación plaquetaria. La acción de la PGI₂, es contrarrestar el efecto del tromboxano A₂ y está implicada en el control de la interacción placa/endotelio/célula muscular lisa⁴⁰. El daño de la actividad del receptor, de PGI₂, se considera como uno de los más importantes factores patogénicos y de deterioro, en varias enfermedades humanas, incluyendo la atherosclerosis y la enfermedad cardiovascular isquémica. Además de que, el uso terapéutico de la prostaciclina y sus análogos establecidos se han usado ampliamente.

Por lo que la excreción reducida de un metabolito estable de la PGI₂ en pacientes con HAPP, sugiere que las respuestas de la disfunción endotelial, ocurre en la HAPP⁴¹. La infusión continua de PGI₂ tiene una mejoría clínica y hemodinámica, así como también incrementa la sobrevida⁴². Estos datos sugieren que los efectos benéficos de la PGI₂ pueden estar dados por otros efectos, más que por un vasodilatador (por ejemplo, la remodelación de la trama vascular pulmonar y la atenuación subsecuente de la hipercoagulación).

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus manifestaciones clínicas, el síndrome de inmu-

nodeficiencia adquirida (SIDA), ha sido implicado en las enfermedades pulmonares, tanto infecciosas y no infecciosas⁴³. Las complicaciones no infecciosas, llegan a ser más prominentes como resultado de larga sobrevida y una mejor profilaxis contra infecciones oportunistas⁴⁴. Una lista parcial de las complicaciones no infecciosas de la infeción por VIH, incluyen: neumonía intersticial linfocítica o no específica, bronquiolitis obliterante y neumonía organizada, linfocitosis difusa infiltrativa CD8, enfermedad pulmonar bulosa, neumotorax, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, e hipertensión pulmonar⁴⁵⁻⁴⁸.

Hasta el año 2000, había aproximadamente 90 casos reportados⁴⁹. En el 83% de los pacientes, no hay factores adicionales identificados que predispongan a la presentación de la HP. La HAP en estos casos, parece progresar más rápidamente que la HAPP esporádica⁴³, y el pronóstico puede ser peor (51%, 1 año de sobrevida con VIH-HAP, contra 68% para pacientes con HAPP). Sin embargo, las alteraciones patológicas de la enfermedad son similares a las de la HAPP esporádica, con lesiones plexiformes en un 85% de los casos. La expresión de Kv1.3, un importante blanco molecular para los agentes inmunosupresores en linfocitos T, está inhibido en los pacientes con VIH-HAP, por el mecanismo proteína cinasa calcio-dependiente, esto sugiere una asociación entre la electrofisiología celular, la inmunidad y la HP.

CONCLUSIÓN

A pesar de todos los procesos patobiológicos, recientemente descubiertos y descritos sobre la HP, quedan muchos otros por conocer. Todavía no está claramente descrito si la interacción de todos estos procesos actúan como un estímulo para el desarrollo de la hipertensión pulmonar, o la perpetúa.

Por todo lo anterior, es conveniente estudiar a cada paciente en forma individual y realizarle, por lo menos, algunas de las evaluaciones de estos procesos patobiológicos con la finalidad de clasificar adecuadamente al paciente, pues esto permitirá aplicar mejores tratamientos al médico.

REFERENCIAS

1. Archer S, Rich S. Primary Pulmonary Hypertension. A Vascular Biology and Translational Research "Work in Progress". Circulation 2000;28:2781-2791.
2. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS Newman JH, Beilenkow Y, Meyrick B. Pulmonary Artery Adventitial Changes and Venous Involvement in Primary Pulmonary Hypertension. Am J Pathol 1998;185:313-318.
3. Wagenwoort CA, Wagenwoort N. Pathology of Pulmonary Hypertension. New York: Wiley, 1977.
4. Yamaki S, Wagenwoort CA. Plexogenic Pulmonary Arteriopathy: Significance of Medial Thickness with Respect to Advanced Pulmonary Vascular Lesions. Am J Pathol 1981;105:70-75.
5. Wagenwoort CA, Mooi WJ. Biopsy of the Pulmonary Vasculature. London: Chapman and Hall, 1989.
6. Ravinovich M, Haworth SG, Castañeda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung Biopsy in Congenital Heart Disease: A Morphometric Approach to Pulmonary Vascular Disease. Circulation 1978;58:1107-1122.
7. Kay JM. Vascular Disease, In: Thurlbeck WM, Churg AC, editors. Pathology of the Lung. 2d ed. New York: Thieme, 1995:932-1066.
8. Heath D, Smith P, Gosney J. Ultrastructure of Early Plexogenic Pulmonary Arteriopathy. Histopathology 1988;12:41-52.
9. Heath D. Pulmonary Vascular Disease, In: Hasleton PS, editor Spencer's Pathology of the Lung. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:649-693.
10. Jamison BM, Michel RP. Different Distribution or Plexiform Lesions in Primary and Secondary Pulmonary Hypertension. Human Pathol 1995;987-993.
11. Smith P, Heath D. Electron Microscopy of the Plexiform Lesion. Thorax 1979;34:177-186.
12. Miller RM, Müller NL, Thurlbeck WM. Diffuse Disease of the Lungs. In: Silverberg SG, editor. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. New York: Churchill Livingstone, 1997:1099-1187.
13. Parke WW. The Vasa Vasorum of the Ascending Aorta and Pulmonary Trunk and their Coronary-extracardiac Relationships. Am Heart J 1979;80:802-810.
14. Elliot FM, Reid L. Some New Facts about the Pulmonary Artery and its Branching Pattern. Clin Cardiol 1965;16:193-198.
15. Loyd JE, Slovis B, Phillips JA 3rd, Butter MG, Foroud TM, Conneally PM, et al. The Presence of Genetic Anticipation Suggests that the Molecular Basis of Familial Primary Pulmonary Hypertension may be a Trimucleotide Repeat Expansion. Chest 1997;111:82S-83S.
16. Morse JH, Jones CA, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of Familial Primary Pulmonary Hypertension Locus (PPH1) to Chromosome 2q31-q32. Circulation 1997;95:2603-2606.
17. Deng Z, Haghghi F, Helleby L, Vanterpool K, Horn EM, Barst RJ, et al. Fine Mapping of PPH1, a Gene for Familiar Primary Pulmonary Hypertension, to a 3-cM Region on Chromosome 2q33. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1055-1059.
18. Barst RJ, Flaster ER, Menon Am, Fotino M, Morse JH. Evidence for the Association of Unexplained Pulmonary Hypertension in Children with the Major Histocompatibility Complex. Circulation 1992;85:249-258.
19. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervio N, Moore KJ, Venetos G, 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;67:737-44.

20. The International PPH Consortium. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous Germline Mutations in BMPR2, Encoding a TGF-beta Receptor, Cause Familial Primary Pulmonary Hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-84.
21. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliot GC, 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;37:741-745.
22. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal Transduction by Bone Morphogenic Proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:49-61.
23. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and Fibrinolytic Profiles in Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 1996; 110:710-717.
24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Gores BM, et al. An Imbalance Between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
25. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ. Role of Serotonin in the Pathogenesis of Acute and Chronic Pulmonary Hypertension. *Thorax* 1999;54:161-168.
26. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpret P, et al. Increased Plasma Serotonin in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-254.
27. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased Plasma Endothelin-1 in Primary Hypertension: Marker or Mediator of Disease? *Ann Int Med* 1991; 114:465-469.
28. Giard A, Yanagisawa M, Michel R, Levy R, Shennib H, Kimura S, et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
29. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric Oxide Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
30. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of Nitric Oxide Synthase, a Calmodulin-requiring Enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:682-685.
31. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and Expression of a cDNA Encoding Human Endothelium-derived Relaxing Factor/nitric Oxide Synthase. *J Biol Chem* 1992;267:229-264.
32. Lyons CR, Orloff GJ, Cunningham JM. Molecular Cloning and Functional Expression of an Inducible Nitric Oxide Synthase from a Macrophage Cell Line. *J Biol Chem* 1992;267:6370-6374.
33. Zapol WM, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Bosken CH. Nitric Oxide and the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1375-1380.
34. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA. Impairment of Endothelium-Dependent Pulmonary Artery Relaxation in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-1547.
35. Kouyoumdjian C, Adnot S, Levame M, Eddahibi S, Bousbaa H, Raffesin B. Continuous Inhalation of Nitric Oxide Protects Against Development of Pulmonary Hypertension in Chronically Hypoxic Rats. *J Clin Invest* 1994;94:578-584.
36. Fineman JR, Wong J, Morin FC III, Wild LM, Soifer SJ. Chronic Nitric Oxide Inhibition in Utero Produces Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn Lambs. *J Clin Invest* 1994;93:2675-2683.
37. Giard A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
38. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan T, Schremmer B, Mercier JC, El Yaagoubi A, et al. Molecular Identification on the Role of Voltage-gated K⁺ Channels, Kv1.5 y Kv2.1, in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Control of Resting Membrane Potential in Rat Pulmonary Artery Myocytes. *J Clin Invest* 1998;101:2319-2330.
39. Cowan KN, Jones PL, Ravinovitch M. Elastase and Matrix Metaloproteinase Inhibitors Induce Regression, and Tenascin-C Antisense Prevents Progression, of Vascular Disease. *J Clin Invest* 2000;105:21-34.
40. Nakagawa O, Sasaki Y, Tanaka I, Usui T, Sando T, Muro S, et al. Gene Expression of Prostacyclin Receptor in the Hypertrophied Heart if Spontaneously Hypertensive Rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; (1Suppl):270S-272S.
41. McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in Pulmonary Vascular Resistance with Long Term Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy in Primary Pulmonary. *N Engl J Med* 1998;338:273-277.
42. Friedman R, Mears G, Barst RJ. Continuous Infusion of Prostacyclin Normalizes Plasma Markers of Endothelial Cell Injury and Platelet Aggregation in Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 1997;96:2782-2784.
43. Mesa RA, Edeli ES, Dunn WF, Edwards WD. Human Immunodeficiency Virus Infection and Pulmonary Hypertension: Two New Cases and a Review of 86 Reported Cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:37-45.
44. Mitchell DM, Miller RF. AIDS and The Lung: Update 1995. 2. New Developments in the Pulmonary Diseases Affecting HIV Infected Individuals. *Thorax* 1995;50:294-302.
45. Conces DJ Jr, Tarver RD. No Infectious and Nonmalignant Pulmonary Disease in AIDS. *J Thorac Imagin* 1991;6:53-59.
46. Rosen MJ. Pulmonary Complications of HIV Infection. *Mt Sinai J Med* 1992;59:263-270.
47. Meduri GU, Stein DS. Pulmonary Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 1992;14:98-113.
48. White DA, Zaman MK. Medical Management of AIDS Patients: Pulmonary Disease. *Med Clin North Am* 1992;76:19-44.
49. Golpe R, Fernández-Infante B, Fernández-Rosas S. Primary Pulmonary Hypertension Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Posgrad Med J* 1998;74:400-404.

Correspondencia:

Rosa María Rivera Rosales
Servicio de Anatomía Patológica
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias. Calzada Tlalpan 4502,
Colonia Sección XVI.
México D.F. 14080
E-mail:rosamarriarivera@yahoo.com