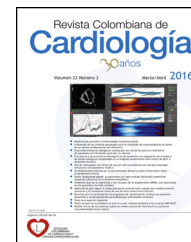




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTICULO ESPECIAL

# Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

Herney Manuel Benavides-Luna

*Neumología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia*

Recibido el 15 de julio de 2016; aceptado el 5 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Hipertensión  
pulmonar;  
Fisiopatología;  
Disfunción endotelial;  
Remodelación  
vascular

**Resumen** El balance entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores, así como factores mitogénicos y antimitogénicos derivados del endotelio, está alterado en algunas situaciones y trae como resultado final un aumento en la presión arterial pulmonar. La disfunción endotelial es promovida por estímulos como hipoxia, acidosis, radicales libres, mediadores inflamatorios, tensión tangencial causada por aumento del flujo sanguíneo pulmonar de izquierda a derecha por cortocircuito intracardiaco y fibrina derivada de tromboembolia. La disfunción endotelial y el remodelado vascular son dos procesos importantes que explican el desarrollo de hipertensión pulmonar. El enfoque terapéutico de esta entidad ha progresado rápidamente en los últimos años, pero aún no existe un tratamiento ideal. Estrategias para el futuro pueden incluir mejoría en los métodos para administrar los medicamentos disponibles, combinaciones de los mismos, nuevos grupos terapéuticos y la posibilidad de terapia genética.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Pulmonary  
hypertension;  
Physiopathology;  
Endothelial  
dysfunction;  
Vascular remodeling

### Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension

**Abstract** The equilibrium between vasoconstrictors and vasodilators, as well as mitogenic and anti-mitogenic factors originating from the endothelium, is upset in certain situations and as a final result leads to an increase in pulmonary arterial pressure. The endothelial dysfunction is promoted by stimulants such as hypoxia, acidosis, free radicals, inflammatory mediators, tangential pressure caused by an increase in pulmonary blood flow from the left to the right by an intra-cardiac short circuit and fibrin derived from embolisms. Endothelial dysfunction and vascular remodelling are two important processes that explain the development of pulmonary hypertension. The therapeutic approach to this condition has progressed rapidly in the last few years, but there is still no ideal treatment. Future strategies could include improvements in the methods for administering the medications available, combinations of these, new therapeutic groups, and the possibility of gene therapy.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: [hmbenavidesluna@hotmail.com](mailto:hmbenavidesluna@hotmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Benavides-Luna HM. Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. Rev Colomb Cardiol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>

## Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad devastadora, que es precipitada por el remodelado hipertrófico vascular pulmonar de las arteriolas distales, para así aumentar la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular. Esto debe suceder en ausencia de falla cardíaca izquierda, enfermedad parenquimatosa pulmonar o enfermedad tromboembólica. A pesar de la terapia médica disponible, el remodelado de la arteria pulmonar y sus consecuencias hemodinámicas se traducen en disfunción ventricular derecha, falla cardíaca y muerte temprana. Para limitar la morbilidad y mortalidad, se ha enfocado la atención en descubrir los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al remodelado aberrante de la arteria pulmonar para identificar sus vías y así mediar una intervención. Existe un reconocido componente genético heredable para desarrollar hipertensión arterial pulmonar, aunque también hay evidencia de otras alteraciones genéticas, incluyendo un daño en el ADN celular vascular pulmonar, activación de una respuesta dañina del ADN y variaciones en expresión del microARN. Estos hallazgos probablemente contribuyen a la regulación inadecuada de la proliferación y apoptosis siguiendo vías similares a las que se observan en cáncer. También aparecen cambios en el metabolismo celular, flujo metabólico y función mitocondrial, así como la transición mesenquimal a endotelial como clave para las vías y señales que promueven el remodelado vascular pulmonar<sup>1</sup>.

Las células endoteliales son reconocidas como los mayores reguladores de la función pulmonar, de modo que la disfunción endotelial llega a ser la causa del desbalance en la producción endotelial de vasoconstrictores vs. vasodilatadores, así como activadores vs. inhibidores de la célula muscular lisa, su crecimiento y migración. También regulan la homeostasis entre mediadores protrombóticos y antitrombóticos, así como señales proinflamatorias vs. antiinflamatorias<sup>2</sup>.

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión y alto flujo con una gran capacidad para reclutamiento de los vasos normalmente no perfundidos. Como consecuencia, las paredes de las arterias pulmonares son delgadas por su baja presión transmural. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad de las arterias pulmonares pequeñas, caracterizada por un estrechamiento progresivo que lleva a un aumento en la resistencia vascular pulmonar. La consecuencia es un aumento de la poscarga del ventrículo derecho y su final falla. La vasoconstricción, el remodelado vascular y la trombosis contribuyen al aumento en la resistencia vascular pulmonar<sup>3</sup>. Como sea, ahora se reconoce que la obstrucción arterial pulmonar por proliferación y remodelado es clave en su patogénesis<sup>4</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos descritos están presentes en mayor o menor grado en todos los tipos de hipertensión pulmonar pero compartiendo mayores similitudes cuando pertenecen al mismo grupo de clasificación de hipertensión pulmonar. Los cinco grupos clínicos de clasificación de la hipertensión pulmonar comparten hallazgos similares patológicos, hemodinámicos y por ende un enfoque terapéutico similar<sup>5</sup>.

## Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar en algunas entidades específicas

Algunas patologías específicas comparten características comunes, máxime si pertenecen al mismo grupo clínico de clasificación, pero de la misma forma pueden existir diferencias marcadas y muchos de estos aspectos no están del todo esclarecidos. En la hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de inmunodeficiencia humana, el mecanismo se entiende por completo y no se ha documentado la acción directa del virus en el endotelio. Es claro el papel de la predisposición genética, las proteínas totales que inducen estrés oxidativo, la proliferación del músculo liso, el daño endotelial, la inflamación mediada por citoquinas, la vasoconstricción, el remodelado vascular y los eventos microtrombóticos<sup>6,7</sup>. En esclerosis sistémica, entidad en la cual la hipertensión arterial pulmonar es una complicación vascular devastadora, la inflamación y la autoinmunidad desempeñan un rol significativo en su desarrollo, por niveles elevados de interleuquinas 1 y 6, así como P-selectina<sup>8</sup>. El papel de la autoinmunidad se sugiere por la presencia de un número de autoanticuerpos en suero de pacientes con esclerosis sistémica como anticentrómero, antitopoisomerasa I, anti-ARN-polimerasa III, anti-fibrilarina y anti-TH/TO<sup>9</sup>. En hipertensión portal, la fisiopatología no está bien definida y el desarrollo de la hipertensión pulmonar es independiente de la causa de la hipertensión portal y de la gravedad de la misma<sup>10,11</sup>. Los factores principales involucrados son la vasoproliferación, la resistencia aumentada al flujo arterial y la disminución en la expresión de las prostaciclina en las arterias pulmonares<sup>12</sup>. El factor genético que participa en la hipertensión arterial pulmonar idiopática no se ha demostrado en hipertensión portal. Es importante señalar que sujetos genéticamente susceptibles pueden desencadenar la enfermedad como respuesta a señales intracelulares. A nivel arteriolar, es posible apreciar arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide. Asociado a lo anterior, se han documentado trombos y recanalización que se traducen en trombosis *in situ*, causada por daño endotelial, agregación plaquetaria y cierto estado de hipercoagulabilidad concomitante<sup>13</sup>. En hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la extensión de la obstrucción vascular es el mayor determinante de la severidad de esa hipertensión. En la mayoría de casos, más del 40% del lecho vascular pulmonar está obstruido; el empeoramiento de la hipertensión pulmonar puede deberse a tromboembolia recurrente o trombosis *in situ* y remodelado de las arterias pulmonares distales en áreas no ocluidas, similar a lo que ocurre en hipertensión pulmonar idiopática. Varias líneas de evidencia apoyan esta hipótesis:

1. Baja correlación entre la extensión de la obstrucción central y el grado de la hipertensión pulmonar.
2. Progresión documentada de la hipertensión pulmonar sin tromboembolia recurrente.
3. Evidencia de redistribución del flujo vascular pulmonar después de tromboendartectomía de las áreas no ocluidas a las áreas sometidas a endarterectomía, como

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620490>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620490>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)