

Hipertensión pulmonar: tratamiento a medida

*Todo aquel que piensa y se preocupa está condenado a navegar
entre la Escila del limpio aunque impotente pensamiento
y la Caribdis del efectivo pero contaminado impulso de dominación.*

Zygmunt Bauman¹

La hipertensión pulmonar es una enfermedad crónica e inhabilitante que afecta los vasos pulmonares y se define por una presión sanguínea media en la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg en reposo o mayor a 30 mmHg en ejercicio, o una presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía mayor de 40 mmHg.

Aun con un diagnóstico precoz su pronóstico es malo. No tratada, se produce disminución de la *compliance* vascular, o lo que es igual, un aumento de la resistencia, con progresiva elevación de la presión en el circuito menor, con la consecuente insuficiencia cardíaca derecha y muerte². En el pasado, esta entidad era intratable, sólo podía ofrecerse oxígeno y el trasplante pulmonar parecía ser la única cura. Actualmente se utilizan diversas modalidades terapéuticas³ con variados resultados. Pese a la gran cantidad de perturbaciones que se han demostrado clínicamente en la hipertensión arterial pulmonar, no queda aún claro cuáles son causas y cuáles consecuencias.

La vasoconstricción de las arterias de pequeño y mediano calibre juega un papel importante en los estadios tempranos de esta enfermedad; luego aparece el remodelado vascular, con cambios estructurales determinados por la proliferación de músculo liso, lo que lleva a la oclusión vascular⁴. Los vasos pulmonares están preparados para detectar cambios producidos en su entorno y modificar su estructura con fines de adaptación (derivar sangre a zonas mejor oxigenadas). Estos cambios o estímulos pueden ser: hemodinámicos (tensión generada por flujo o presión), mediadores de la inflamación (citoquinas), participantes en la hemostasia (plaquetas o factores de la coagulación), e hipoxia.

El sensor y transductor de esos cambios y estímulos es la célula endotelial, capaz de modificar su estado funcional (activación de canales iónicos), o al ser lesionada, liberar mediadores de diversas funciones: prostaciclina y óxido nítrico (vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios e inhibidores del crecimiento celular).

Los factores de crecimiento (factor de crecimiento plaquetario, factor beta de crecimiento y transformación, factor de crecimiento de los fibroblastos) tienen como blanco las células musculares lisas, los fibroblastos y la matriz intracelular (producción de proteasas y antiproteasas). El resultado son los cambios descritos como hiperplasia del músculo liso, neomuscularización y la formación de la neoíntima subendotelial (proliferación de células musculares lisas y acúmulo de matriz intercelular), características de la hipertensión pulmonar establecida. Otra lesión encontrada en las formas más graves, aparece en los vasos precapilares, sobre todo en las bifurcaciones, son las llamadas formaciones plexiformes, con células de características y propiedades similares a las de las células endoteliales, pero en las que la ley de "capa única"⁵ se ha perdido.

Aun cuando se conoce bastante de los cambios anátomo-patológicos y moleculares, el tratamiento de la hipertensión pulmonar es casi empírico pues el mecanismo íntimo que lleva a la proliferación de músculo liso no ha sido del todo aclarado. Intervienen diversas causas: fenotipos musculares anormales, disfunción de las células endoteliales; remodelación vascular anormal en respuesta a cambios hemodinámicos; alteración de la sensibilidad del músculo liso al oxígeno; aumento en la expresión de

canales iónicos en la superficie de las membranas; aumento de mediadores vasoconstrictores (serotonina y endotelina -1); disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras, tales como el óxido nítrico y las prostaciclina, etc.

Se ha propuesto una hipótesis unificada para el papel de los adrenorreceptores α -1 presentes en los vasos pulmonares; éstos tienen expresión de α y β adrenorreceptores, que regulan el tono produciendo vasoconstricción o vasodilatación respectivamente y contribuyen al desarrollo de la estructura vascular del pulmón, regulando el ADN y la síntesis proteica. En el pulmón normal predomina el efecto β -adrenérgico. En períodos de hipoxia la balanza se inclina a un efecto vasoconstrictor dado por la actividad α -adrenérgica.

Las células musculares lisas de las arterias pulmonares tienen más retículo sarcoplásmico que otros vasos y mayor depósito intracelular de calcio. Las arterias de pequeño y mediano calibre operan con un número mayor de canales de potasio que las arterias grandes⁶. La función de estos canales de potasio es mantener las arterias relajadas, y su menor actividad produce vasoconstricción (circ.1998:98)⁵ y la consecuente hipertensión⁷.

En 1880, Charles Francois-Frank fue el primero en estudiar el papel del sistema nervioso autónomo en la regulación de la circulación pulmonar. Luego Dean y posteriormente von Euler y Liljestrand demostraron que la hipoxia producía hipertensión pulmonar⁸. La hipoxia alveolar secundaria a la altura, los síndromes de hipoventilación y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son las causas más importantes de hipertensión arterial pulmonar secundaria, a las cuales se suman las más raras: hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome de inmunodeficiencia humana, los anorexígenos, las enfermedades del colágeno, etc. En los últimos años, cuando se desconoce la causa, se reemplazó el término de hipertensión primaria por el de hipertensión pulmonar idiopática. La hipertensión pulmonar idiopática está asociada al gen del receptor 2 morfogenético óseo⁹ presente en casos familiares y también en la hipertensión esporádica. Este receptor es miembro del factor transformador de crecimiento plaquetario β (PDGF β , *Platelet Derived Growth Factor*). La mutación resulta en pérdida de la inhibición normal de la proliferación y de la apoptosis, dando por resultado un descontrolado crecimiento celular. El factor de crecimiento de plaquetas (PDGF β), es un potente mitógeno y quimioattractante para las células del músculo liso y es importante para el crecimiento, supervivencia y función de diversas células del tejido conectivo y estimula receptores α y β de la superficie celular. El receptor de PDGF pertenece a una familia de receptores de la tirosina-kinasa de membrana que actúa en las vías de señalización comprometidas en el control de crecimiento y proliferación celular. El complejo dimérico receptor y factor de crecimiento derivado de plaquetas da una autofosforilación del receptor de tirosina-kinasa con un aumento en la actividad de las kinasas. El imatinib es una droga inhibidora de la tirosina-kinasa del gen de fusión del ABL, una tirosina-kinasa quimérica, defectuosa, creada por el cromosoma Philadelphia. El efecto inhibitorio no es selectivo, ya que inhibe también los receptores de tirosina-kinasa de los factores de crecimiento plaquetario y las señales de transducción para el crecimiento tumoral. El imatinib fue diseñado para hacer blanco en el sitio de unión de las tirosina-kinasas y está en uso en la leucemia mieloide crónica y en tumores estromales del tracto gastro intestinal¹⁰.

La hipoxia no sólo sube el umbral de respuesta de los adrenorreceptores α -1, sino que aumenta la producción de factores de crecimiento: endotelina-1, factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento derivado de plaquetas), activando el factor de transcripción (Factor Inducible por Hipoxia - 1). La hipótesis unificada sostiene que los adrenorreceptores α -1 tienen un papel significativo en el desarrollo de hipertensión pulmonar.

Si aceptamos como plausible esta hipótesis unificada, a las opciones terapéuticas habituales: bloqueantes de los canales de calcio, prostaciclina, antagonistas de la endotelina -1(bosentan),

aumentadores del óxido nítrico, agentes antiproliferativos como las estatinas¹¹ se suma el antagonista del receptor del factor de crecimiento plaquetario, el mencionado imatinib (ST1571).

En un trabajo reciente¹² en ratas expuestas a monocrotalina (alcaloide natural, de origen vegetal que causa hipertensión arterial pulmonar), se desarrolló ésta dentro de los 28 días, con elevación de la presión del ventrículo derecho. El imatinib en dosis de 50 mg/kg/día disminuyó la hipertensión pulmonar sin cambios en la presión arterial sistémica y con significativa mejoría de la oxigenación arterial, mejorando la supervivencia en ese grupo en un 100%. Lo mismo sucedió en las ratas sometidas a hipoxia.

Se midió el grado de muscularización de arterias entre 25-50 μ m de diámetro, que en los animales normales generalmente no están muy muscularizadas, en cambio sí lo están en los tratados con monocrotalina. Este tratamiento reduce significativamente este proceso. Los niveles de metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, colagenasas que desintegran esas integrinas¹³ (glicoproteínas de la membrana celular que median la adhesión de las células entre sí), aumentaron en las ratas sometidas a monocrotalina y se normalizaron con el tratamiento. La actividad de las metaloproteinasas está sobre-regulada en la hipertensión pulmonar, con aumento en los homogeneizados de pulmón de las ratas tratadas con monocrotalina y se revierte con imatinib. Los autores interpretan este fenómeno como indicador del efecto beneficioso del tratamiento sobre los cambios estructurales de los vasos pulmonares.

El nivel de PDGF- β aumentó en las pequeñas arterias pulmonares, no en los controles. Recordemos que inhibe la apoptosis, promoviendo la proliferación tisular.

La actividad endotelial de origen no establecido parece provocar un programa de crecimiento de células fenotípicamente alteradas sobre las que actúan activadores de proliferación y antiapoptóticos (factor de crecimiento del endotelio vascular).

Como ya mencionamos, no sabemos qué inicia la enfermedad y lleva a progresiva obstrucción vascular pulmonar. La vasoconstricción, el remodelamiento de la pared vascular y la trombosis, contribuyen al aumento de la resistencia del circuito menor. Esta alteración estructural compromete a todas las capas vasculares y todas las células contribuyen: las endoteliales, las musculares lisas, las plaquetas y las células inflamatorias.

La disfunción endotelial juega un papel clave, con aumento de las endotelinas y disminución del óxido nítrico y las prostaciclina. La pérdida de la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico aumenta la reactividad vascular y la susceptibilidad para desarrollar hipertensión pulmonar. La extensión del músculo liso a pequeños vasos habitualmente poco muscularizados es la marca de la hipertensión pulmonar. Las lesiones trombóticas y la disfunción plaquetaria juegan también un papel importante (fibrinopéptidos A y D dimericos sustentan esta hipótesis). El PDGF es un potente mitógeno y el inhibir su acción puede ser de utilidad.

La asociación entre autoinmunidad e hipertensión arterial pulmonar se conoce desde hace más de 40 años, pero no su fisiopatogenia. Por otra parte, se sostiene que por un mecanismo inmunológico se pueden producir lesiones similares a las inducidas por la monocrotalina. Hay semejanzas llamativas entre la enfermedad angioproliferativa pulmonar y defectos en las células CD4-T con producción de auto anticuerpos, que actuando sobre las células endoteliales producen alteraciones de la apoptosis e inician la hipertensión pulmonar¹⁴. Una pérdida de la autotolerancia seguida de injuria autoinmune puede dar fenómenos angioproliferativos, siendo quizás este fenómeno, de origen neoplásico y expresión de una proteína anti-apoptótica, la survivina¹⁵. Esta proteína está expresada en pacientes con hipertensión pulmonar y en ratas tratadas con monocrotalina y aumenta al ser expuesta a PDGF.

La investigación básica y la clínica son esenciales para un mejor entendimiento de la genética y la fisiopatogenia de esta entidad y permitirán un tratamiento "a medida". Recientemente, en una carta al editor del *N Engl J Med*¹⁶ se hace referencia a un paciente con hipertensión pulmonar familiar tratado en

"situación desesperada" con la droga que comentamos, con mejoría de su clase funcional. Debemos remarcar las limitaciones de un "caso único" y que es necesario seguir realizando estudios controlados con los recaudos pertinentes a la investigación clínica y a las pruebas terapéuticas. Muchos y diversos caminos conducen a la hipertensión pulmonar. Aprovechemos los conocidos y exploremos los otros.

Guillermo B. Semeniuk

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
gsemeniuk@lanari.fmed.uba.ar

1. Bauman Z. Modernidad líquida. Fondo de Cultura Económica, 2002.
2. Peacock A. Treatment of Pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326: 835-6.
3. Humbert M, Sitbon O, Simoneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 5585-645.
4. Barst RJ, PDGF Signaling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005; 115, 2691-4.
5. Stevens T. Molecular and Cellular determinants of lung endothelial cell heterogeneity. *Chest* 2005; 128: 558S-563S.
6. Yuan X-J, Aldinger AM, Juhaszora , et al. Disfunctional voltage gated-potassium channels in the pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400-6.
7. Roncoroni A.J. El enigma de la hipertensión pulmonar de origen indeterminado. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62; 349-57.
8. Adams W, Veith I. Pulmonary Circulation. An International Symposium, 1958. Philadelphia: Grune y Stratton 1959, pp17, 65.
9. Loscalzo, J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001: 345: 367-71.
10. Barcat JA. Sobre los tumores del estroma gastrointestinal. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 291-4.
11. Kao, P. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1446-52.
12. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811-21.
13. Alberts B, Bray D, Levis J, Roff M, Roberts K, Watson J. Biología molecular de la célula, 3^{ra} Ed, Barcelona: Ediciones Omega 1996, pp 1065-6.
14. Nicolls MR, Taraseviciene Stewart L, Rai PR, Badesch DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension. A perspective. *Europ Resp J* 2005; 26: 1110-8.
15. Cool C, Groshong S, Oakey J, Voelkel N F. Pulmonary hypertension, cellular and molecular mechanisms. *Chest* 2005; 128: 565S-571S.
16. Ghofrani HA. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-3.

El hombre atraviesa el presente con los ojos vendados. Sólo puede intuir y adivinar lo que de verdad está viviendo. Y después, cuando le quitan la venda de los ojos, puede mirar al pasado y comprobar qué es lo que ha vivido y cuál era su sentido.

Milan Kundera

El libro de los amores ridículos (1968). Buenos Aires: Fábula Tusquets, 2004