

5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221–2232.
6. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:1069–1084.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.12.017>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hipertensión arterial pulmonar hereditaria en ratas espontáneamente hipertensas



Heritable pulmonary arterial hypertension in rats with spontaneous systemic hypertension

Sr. Editor:

Conocer el estado de salud de los animales es imprescindible para el correcto desarrollo de protocolos de investigación. El uso de cepas de roedores genéticamente definidas se encuentra ampliamente extendido y un gran número de trabajos científicos utilizan líneas consanguíneas para evitar la variabilidad genética. El objetivo de esta carta es describir un hallazgo relevante observado en una de estas líneas.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria pertenece al grupo 1 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre hipertensión pulmonar (HP) junto con la HAP idiopática, la asociada a enfermedades del tejido conectivo y la relacionada con trastornos como el consumo de drogas (metanfetaminas), cardiopatías congénitas, cirrosis hepáticas, etc. La enfermedad venooclusiva pulmonar es una entidad con herencia autosómica recesiva que también pertenece a este grupo¹.

La HAP hereditaria se caracteriza por el engrosamiento de la pared de las arteriolas pulmonares². La causa es una alteración genética con patrón de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta relacionada con el sexo, expresión variable y que afecta a dos o más miembros de una misma familia. Sus mutaciones son variadas y se considera una enfermedad grave que conduce a fallo cardíaco derecho³.

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) pertenecen a una línea consanguínea desarrollada en Japón en 1963 y se utilizan

ampliamente en investigaciones sobre hipertensión arterial sistémica⁴. Existen publicaciones que asocian las SHR con HP del grupo 2, secundaria a problemas del lado izquierdo del corazón. También se han observado cambios anatómicos en venas pulmonares de SHR⁵.

Se adquirieron 34 SHR de más de 20 semanas de edad en el Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México para participar en un protocolo de isquemia-reperusión autorizado por el comité de ética. Los criterios de inclusión exigían la realización de un ecocardiograma transtorácico.

Previo anestesia con ketamina (40 mg/kg) y xylazina (5 mg/kg), se rasuró el tórax de las SHR y se obtuvieron proyecciones ecocardiográficas convencionales con un equipo Philips CX50 (Koninklijke Philips N.V., Países Bajos) y transductores de alta frecuencia (L12-4 y S12-4). De forma incidental, 6 SHR (17,64%) mostraron datos de HP crónica respecto a controles: relación entre el ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) disminuida ($1,04 \pm 0,12$ frente a $1,96 \pm 0,25$), dilatación del VD ($4,2 \pm 0,21$ frente a $2,9 \pm 0,28$ mm), hipertrofia de la pared libre del VD ($2,3 \pm 0,29$ frente a $1,2 \pm 0,15$ mm) y desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda. La fracción de expulsión del VI fue de $80,9 \pm 0,9\%$ en el grupo de HAP frente a $84,5 \pm 4,4\%$ en el grupo normal.

Estos hallazgos se confirmaron en los tejidos de 2 hermanos de la misma camada con datos de HP, fijados en formol, incluidos en parafina, cortados a 4μ de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina. El estudio histopatológico reveló la presencia de enfermedad precapilar pulmonar con importante proliferación de las células del músculo liso en la pared de las arteriolas y la subsecuente reducción de la luz vascular (figura 1). Las caracte-

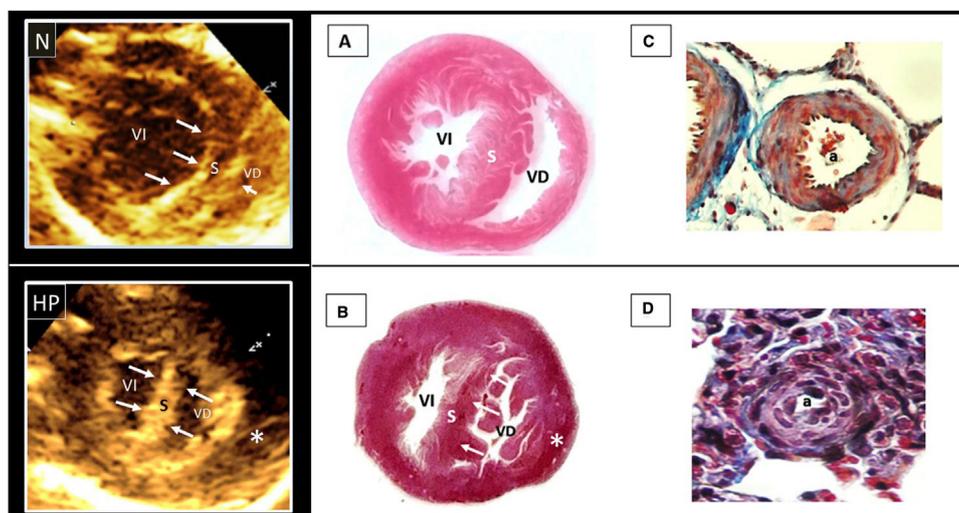


Figura 1. En el lado izquierdo se muestran 2 fenotipos ecocardiográficos. N: corazón normal con relación VI/VD conservada y septo interventricular hacia la derecha (las flechas representan las fuerzas de presión). HP: corazón con hipertrofia de la pared libre del VD (*), relación VI/VD igualada y septo interventricular desplazado hacia la izquierda. En el lado derecho se muestran los cortes anatomopatológicos correspondientes a un corazón normal (A) y otro con HP (B). En B se aprecia hipertrabeculación e hipertrofia del VD con rectificación del septo interventricular. En C se aprecia una arteriola pulmonar con lumen normal (a) y pared formada por 2 o 3 capas de células musculares lisas. En D se aprecia proliferación de las células lisas con engrosamiento parietal y disminución luminal (a). Tinción tricrómica de Masson, 40×. HP: hipertensión pulmonar; S: septo interventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

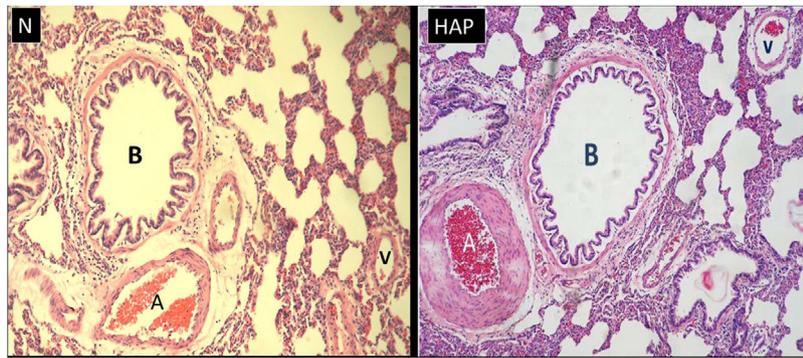


Figura 2. Cortes histológicas de pulmón de una rata normal (N) y otra con hipertensión arterial pulmonar (HAP). En ambas se aprecian bronquiolos (B), arteriolas (A) y venas pulmonares (V). En N se aprecia que las paredes musculares lisas de las arteriolas son delgadas, mientras que en HAP muestra un marcado engrosamiento. La pared de las venas es normal en ambas. Tinción de hematoxilina-eosina, 10×.

rísticas del VI y de las venas pulmonares fueron normales (figura 2) sin que se encontraran datos de HP poscapilar.

Esta observación representa la primera comunicación sobre HAP hereditaria en SHR y plantea algunas reflexiones. La primera tiene relación con el uso de líneas genéticamente estandarizadas en estudios de experimentación, especialmente las líneas consanguíneas. En ellas hay que considerar la aparición de mutaciones espontáneas con la introducción de nuevos alelos y de patologías inesperadas. La segunda hace referencia a la necesidad de realizar una evaluación apropiada de los individuos pertenecientes a líneas consanguíneas antes de incluirlos en trabajos de investigación. Tomando en consideración la prevalencia de HAP encontrada en este grupo, se recomienda realizar una evaluación ecocardiográfica antes de incluir SHR en los protocolos de investigación cardiovascular. Por último, con este hallazgo se abre la posibilidad de contar con un modelo animal para el estudio de la HAP de características similares a las que presenta esta enfermedad en los seres humanos.

Dada la novedad de las observaciones descritas, la investigación debe completarse con estudios genéticos complementarios que se podrán relacionar con las mutaciones que se conocen en la actualidad.

FINANCIACIÓN

No se ha recibido ningún fondo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Estudio no aplicado en humanos, todos los procesos se llevaron a cabo de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (publicada por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación del Gobierno de México), los *National Institutes of Health*, la Unión Europea y las directrices ARRIVE (*Animal Research Reporting of In Vivo Experiments*).

El estudio original ha sido aprobado por el comité de ética de investigación del instituto (número 21-1262).

Todos los documentos, así como los estudios histológicos y ecocardiográficos de las SHR, están disponibles.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en el desarrollo del trabajo y de la discusión.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Francisco Javier Roldán Gómez^{a,*}, Alberto Aranda Fraustro^b, Laura Gómez Soto^a, Tomás Pulido Zamudio^c, Alicia Sánchez Mendoza^d y José A. Barbosa Carreño^a

^aDepartamento de Consulta Externa, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, Ciudad de México, México

^bDepartamento de Patología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, Ciudad de México, México

^cDirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, Ciudad de México, México

^dDepartamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de México, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roldan@cardiologia.org.mx (F.J. Roldán Gómez).

On-line el 24 de enero de 2024

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
2. Taichman DB, Leopold JA, Elliott G. Continued Progress in Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388:1524–1526.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618–3731.
4. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J*. 1963;27:282–293.
5. Aharinejad S, Schraufnagel DE, Böck P, et al. Spontaneously hypertensive rats develop pulmonary hypertension and hypertrophy of pulmonary venous sphincters. *Am J Pathol*. 1996;148:281–290.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2024.01.002>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.