

Hipertensión pulmonar: nuevos conocimientos a través de tecnología de imagen

Valentín Fuster y Javier Sanz

Mount Sinai Medical Center. Nueva York. Estados Unidos.

La hipertensión pulmonar es una enfermedad muy letal, con tasas de supervivencia por debajo del 10% a los 10 años de evolución. A pesar de ello, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a su desarrollo y evolución se ha visto seriamente limitado por la falta de herramientas adecuadas con las que abordar el estudio de esta enfermedad. El desarrollo de nuevas tecnologías de imagen no invasivas de alta resolución, como la imagen por resonancia magnética, puede representar una de las opciones con más futuro en la investigación de aspectos no solamente anatómicos, sino también funcionales y moleculares, de la hipertensión pulmonar. Al igual que ha sucedido con el estudio de la enfermedad aterosclerótica en los últimos años, la tecnología de imagen de alta resolución, combinada con otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET), permite aportar información relevante a partir de aspectos morfológicos o cinéticos que se encuentran en la base de cuestiones todavía no resueltas: la etiología, el diagnóstico y el tratamiento del enfermo con hipertensión arterial pulmonar. Además, el uso de herramientas moleculares está abriendo las vías de una nueva disciplina, la imagen molecular, que tiene el potencial de abordar las enfermedades desde su perspectiva biológica, al permitir desvelar aspectos mecanísticos en modelos experimentales de gran relevancia clínica. Las claves para el tratamiento de la enfermedad arterial pulmonar pueden obtenerse a partir del estudio de estos aspectos mecanísticos. Así, por ejemplo, el conocimiento de las vías implicadas en el desarrollo de disfunción endotelial y su reparación a partir de células de la médula ósea —una característica común en diversas enfermedades cardiovasculares— puede ayudar a establecer tratamientos capaces de estimular el recambio endotelial con células progenitoras circulantes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de cualquier etiología.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Resonancia magnética. Ventrículo derecho.

Pulmonary Hypertension: New Insights from Techniques Imaging

Pulmonary hypertension is a very serious condition, with 10-year survival rates under 10%. Despite this, knowledge of the pathophysiological mechanisms underlying its development and progression has been seriously limited by a lack of appropriate tools for studying the condition. The introduction of new noninvasive high-resolution imaging techniques, such as magnetic resonance imaging, could provide a promising new approach to the investigation of not only the anatomical, but also the functional and molecular, features of pulmonary hypertension. As has happened with atherosclerotic disease in recent years, high-resolution imaging, combined with other imaging techniques such as computed tomography (CT) and positron-emission tomography, could provide useful data on morphological and physiological factors of fundamental importance to understanding unresolved issues concerning the etiology, diagnosis, and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. Moreover, the application of molecular techniques is leading to the development of a new discipline, molecular imaging, that will enable patients to be studied from a biological perspective and which could uncover mechanisms of great clinical relevance in experimental models. The key to the treatment of pulmonary arterial disease could be discovered by studying these mechanisms. For example, knowledge of the pathways involved in the development of endothelial dysfunction or in endothelial repair associated with bone marrow-derived cells—a common feature of a number of cardiovascular conditions—could lead to treatments that are able to stimulate endothelial replacement with circulating progenitor cells in patients with pulmonary arterial hypertension of whatever etiology.

Key words: Pulmonary arterial hypertension. Magnetic resonance imaging. Right ventricle.

Correspondencia: Dr. V. Fuster.
Mount Sinai Medical Center.
1 Gustave L. Levy Place-Box 1030. New York, NY 10029-6574.
Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

En el año 1984¹ realizamos un estudio de seguimiento retrospectivo a largo plazo sobre la hipertensión pulmonar primaria diagnosticada por criterios estrictamente clínicos y hemodinámicos en el que se incluyó a 120 pacientes. El objetivo de esta investigación era obtener una mejor comprensión de la historia natural de esta enfermedad y de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su progresión. Hicimos estudios anatomopatológicos del tejido pulmonar obtenido de las autopsias realizadas a 56 pacientes. En la mayor parte de los casos (el 57% de los pacientes), el principal hallazgo histológico fue la presencia de trombos sin evidencia de lesiones plexiformes. Observamos que se trataba de una enfermedad letal, con tasas de supervivencia muy bajas a los 10 años de seguimiento¹. Un dato interesante que obtuvimos fue que los pacientes que estaban tomando anticoagulación oral presentaban mejores tasas de supervivencia (fig. 1). En aquellos años no se disponía de las herramientas adecuadas para investigar esta enfermedad, si exceptuamos los tratamientos vasodilatadores. Por esta razón, decidimos abandonar el estudio de este proceso patológico y nos centramos en la enfermedad coronaria. Años después, la imagen por resonancia magnética (RM) nos permitió profundizar en los mecanismos involucrados en la progresión de la enfermedad coronaria y en el estudio de su etiología. A partir del éxito de esas investigaciones nos planteamos la posibilidad de utilizar esta tecnología para abordar el estudio de la hipertensión pulmonar. Si las tecnologías de imagen no invasivas nos han permitido profundizar en el conocimiento biológico de la enfermedad aterotrombótica, no hay ninguna razón para considerar que no puedan ser también herramientas muy poderosas para investigar la fisiopatología de la hipertensión pulmonar. En nuestra opinión, el estudio de la hipertensión pulmonar con imagen de RM va a experimentar un gran desarrollo en los próximos años, ya que representa un campo de investigación completamente novedoso.

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS CON TECNOLOGÍA DE IMAGEN NO INVASIVA: RELACIÓN ENTRE EL VENTRÍCULO DERECHO Y LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La imagen por RM es la tecnología más precisa de que disponemos en la actualidad para estudiar la función, el volumen y la masa del ventrículo derecho. Es posible diagnosticar de forma fiable la presencia de hipertensión arterial pulmonar a partir de imágenes obtenidas por RM. Al tratarse de una técnica en 3 dimensiones, es independiente de asunciones geométricas. Además, tiene la ventaja de ser extremadamente precisa y, gracias a su excelente reproducibilidad, permite hacer un seguimiento clínico a lo largo del tiempo de cualquier paciente que no tenga contraindicaciones². Estudios rea-

lizados en animales de experimentación han demostrado que el cálculo de la masa ventricular derecha a partir de imágenes obtenidas por RM, efectuado por 2 observadores independientes, es prácticamente idéntico al obtenido a partir de las necropsias de los animales estudiados, con una variabilidad intraobservador e interobservador muy pequeña³. Nuestro grupo ha utilizado recientemente las ventajas que ofrece esta tecnología de imagen para investigar la importancia que tienen algunos parámetros anatómicos y funcionales del ventrículo derecho sobre el desarrollo y la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar. En concreto, a partir de imágenes obtenidas por RM se ha analizado el papel de 3 variables independientes: la curvatura del septo interventricular, el tamaño de la cicatriz después de un infarto de miocardio y la velocidad de la sangre en la arteria pulmonar.

En estudios previos se ha demostrado que en pacientes con hipertensión pulmonar, cuanto más aumenta la presión dentro del ventrículo derecho, menor es la curvatura del septo interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo⁴. Este tipo de respuesta adaptativa se puede cuantificar a partir del radio del septo interventricular y del radio de la pared ventricular izquierda libre mediante una fórmula que relaciona las dos variables y nos da una medida de la curvatura septal, así como del gradiente de presión transeptal (fig. 2). Cuando se realizaron estas determinaciones a 46 pacientes con hipertensión arterial confirmada se observó una buena correlación entre la presión pulmonar y el movimiento del septo (fig. 3)⁵.

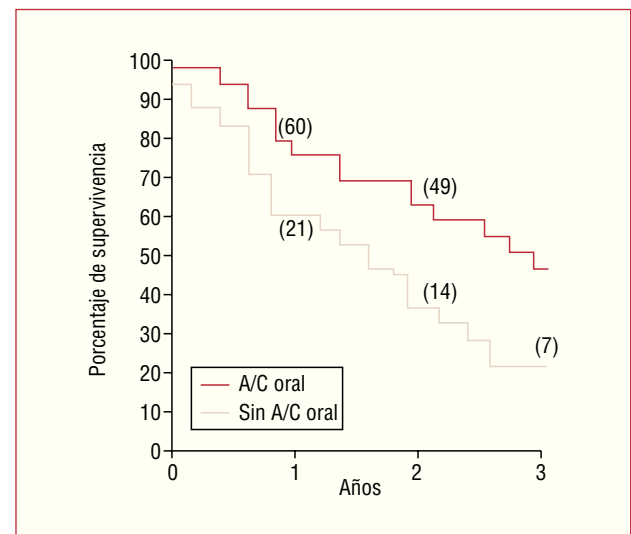
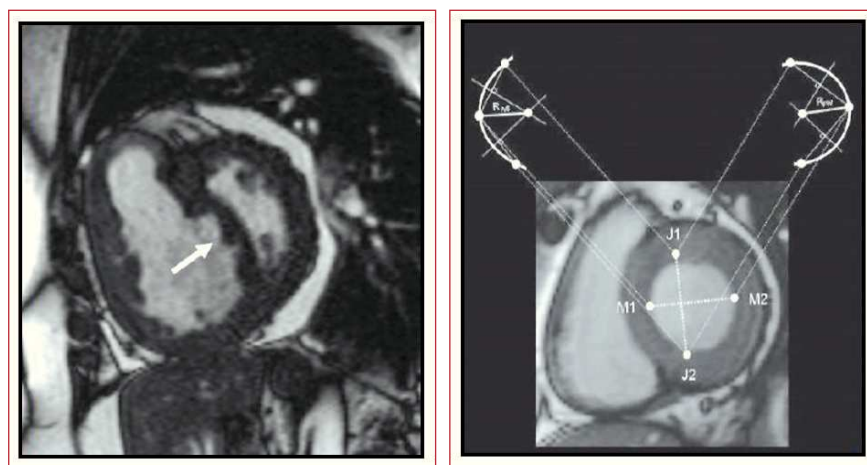


Fig. 1. Tasas de supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria con y sin tratamiento anticoagulante. La hipertensión arterial primaria es una enfermedad muy letal, con unas tasas de supervivencia muy bajas a los pocos años de evolución (por debajo del 10% a los 10 años). El tratamiento anticoagulante reduce significativamente la mortalidad.

A/C: anticoagulación.

Modificado a partir de Fuster et al.¹



Se ha analizado el potencial de la RM para la evaluación de la estructura y la función cardíacas en diversos estudios, tomando como referencia grandes poblaciones de pacientes que han experimentado un infarto agudo de miocardio. En este tipo de estudios se ha demostrado que la RM por imagen es una tecnología útil y fiable para detectar secuelas morfológicas y funcionales

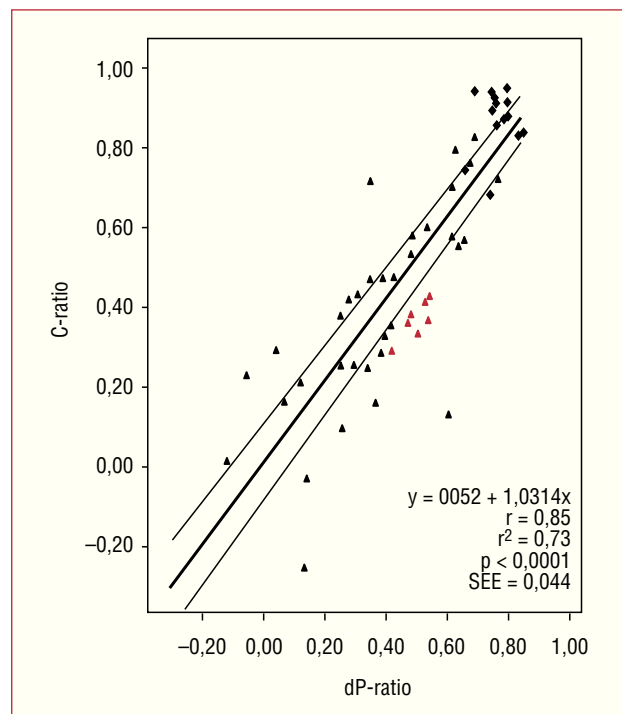


Fig. 3. Correlación entre la presión pulmonar (dP-ratio, calculada a partir del cociente entre la presión transmural de distensión y el gradiente de presión transeptal) y la curvatura septal (C-ratio, calculada a partir del cociente entre la curvatura de la pared ventricular izquierda libre y la curvatura del septo interventricular). Hay una buena correlación entre las 2 variables.

SEE: error estándar de la media.

Modificado a partir de Dellegrottaglie et al⁵.

asociadas con el infarto de miocardio que pueden tener un importante valor predictivo sobre el remodelado adverso y la ocurrencia de episodios cardíacos adversos mayores⁶. En este sentido, es importante recordar que otro hallazgo anatómico que puede relacionarse con la severidad de la hipertensión arterial pulmonar se asemeja al tamaño de la cicatriz después de un infarto de miocardio. Es posible visualizar el contraste por RM cuando queda retenido en la zona fibrosa cicatrizal que se forma en el área necrótica después de un infarto de miocardio. En la hipertensión pulmonar puede haber cicatrización en el lugar de unión del septo con el ventrículo derecho. Este fenómeno de retención del contraste se puede utilizar de forma eficaz para medir el tamaño de la cicatriz. En un estudio previo realizado en 25 pacientes con hipertensión pulmonar ya se había demostrado la existencia de este fenómeno de realce tardío de contraste en los puntos de inserción del ventrículo derecho y en el septo interventricular en la mayoría de los pacientes estudiados⁷. Los resultados de este estudio demostraron que la extensión de la retención de contraste se correlacionaba con la función del ventrículo derecho y con el estado hemodinámico pulmonar (fig. 4) y, según los autores, el grado de retención de contraste podía proporcionar información sobre anomalías septales ocultas relacionadas directamente con el estrés hemodinámico que experimentan estos pacientes⁷.

Basándonos en estas observaciones, decidimos investigar si el tamaño de la cicatriz podría tener alguna correlación con el grado de hipertensión arterial pulmonar. Incluimos a un total de 55 pacientes, que dividimos en dos grupos: un grupo presentaba hipertensión pulmonar fija, y en el otro, la presión arterial pulmonar era normal, pero aumentaba de forma patológica con el ejercicio en el 50% de los casos. Al utilizar la técnica de RM con realce tardío de contraste observamos que había una gran diferencia en cuanto al tamaño de la zona cicatrizal entre los 2 grupos; adicionalmente, había una correlación moderada entre esta variable anatómica y el grado de hipertensión arterial pulmonar (fig. 5)⁸. El tamaño de la

cicatriz parece ser un determinante anatómico menos relevante que el parámetro funcional relacionado con el movimiento del septo mencionado con anterioridad para determinar la severidad de la hipertensión arterial pulmonar.

Por último, utilizamos la RM para estudiar la velocidad de la sangre y cuantificar el área de la arteria pulmonar. En diversos estudios previos se había demostrado la utilidad de la RM para estimar de una forma no invasiva la resistencia vascular pulmonar⁹⁻¹¹. Para ello, hicimos varios cortes anatómicos en la entrada de la arteria pulmonar, visualizamos la velocidad del flujo sanguíneo y cuantificamos el área arterial. Nos preguntamos hasta qué punto estos parámetros hemodinámicos obtenidos por RM nos podían proporcionar una información precisa sobre el grado de hipertensión arterial pulmonar. Hicimos una cuantificación sistemática en 59 pacientes que se fueron añadiendo progresivamente y lo que observamos, en este caso, fue una buena correlación entre los parámetros de la curva de velocidad de la sangre y el grado de hipertensión y de resistencia pulmonar¹².

Estas observaciones tienen el interés de que están abriendo una vía para la resolución de un problema que hasta ahora no ha tenido una solución satisfactoria: la etiología, el diagnóstico y el tratamiento del paciente con hipertensión arterial pulmonar en sus distintas presentaciones. Los resultados que hemos obtenido indican que hay una relación más o menos estrecha entre la severidad de la hipertensión pulmonar y ciertos parámetros morfológicos y cinéticos que podemos visualizar y cuantificar con RM por imagen de una forma sistemática y reproducible: el movimiento fisiopatológico del septo interventricular, el tamaño de la cicatriz medido a partir del contraste que queda retenido en los puntos de anclaje del septo, y la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria pulmonar. Estos parámetros pueden proporcionarnos una información valiosa sobre la etiología de la hipertensión pulmonar y nos permiten comprender algo mejor los mecanismos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad, además de proporcionar información concreta sobre la presión pulmonar del paciente.

UTILIDAD DE LA IMAGEN PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

La anatomía de la arteria pulmonar se visualiza muy bien a partir de la RM con contraste. Esta técnica se ha utilizado con éxito como estrategia diagnóstica en la embolia pulmonar y ha demostrado ser un método sensible y específico, que proporciona unos resultados similares a los obtenidos con la tomografía computarizada (TC) helicoidal, con la ventaja de que utiliza agentes de contraste más seguros y que no requiere radiación ionizante (fig. 6)¹³. En un estudio reciente se ha investigado de forma prospectiva la precisión que ofrece la



Fig. 4. Aumento de la retención de contraste cardiovascular en imágenes de resonancia magnética de pacientes con hipertensión pulmonar. La mayoría de pacientes con esta enfermedad presenta un patrón de imagen característico en el que se aprecian áreas de realce tardío del contraste que corresponden a los puntos de inserción del ventrículo derecho y que se extienden hacia el septo interventricular. La extensión de estas áreas se correlaciona con la función del ventrículo derecho y el estado hemodinámico pulmonar.

imagen por RM combinada con un protocolo de angiografía por RM para diferenciar la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica de la hipertensión pulmonar primaria¹⁴. En el 90% de los casos, de un total de 29 pacientes, se realizó un diagnóstico correcto y se corroboró que la imagen por RM permite distinguir de forma fiable entre la hipertensión pulmonar idiopática o primaria, que ofrece una imagen característica en la que el contraste avanza lentamente hacia los pulmones con hipoperfusión periférica generalizada, y la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica, en la que se pueden apreciar defectos focales¹⁵. También es posible evaluar diferencias regionales en parámetros cuantitativos de perfusión pulmonar, como el flujo sanguíneo pulmonar, el tiempo medio de tránsito y el volumen sanguíneo pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar, utilizando imagen por RM con contraste¹⁶. Pero, además de proporcionar una imagen anatómica y diagnóstica precisa, la RM nos puede proporcionar información sobre la etiología de la hipertensión pulmonar. Así, por ejemplo, es posible visualizar la presencia de un *shunt* sistémico-pulmonar mediante la determinación de la relación entre el flujo pulmonar y el flujo aórtico sin inyectar contraste¹⁷.

¿Qué ocurre en las arterias pulmonares durante la hipertensión arterial pulmonar? La imagen por RM está siendo utilizada con éxito para trazar un mapa de la enfermedad aterotrombótica pulmonar mediante una cuantificación no invasiva. Esta aproximación diagnóstica ha servido para ampliar nuestros conocimientos so-

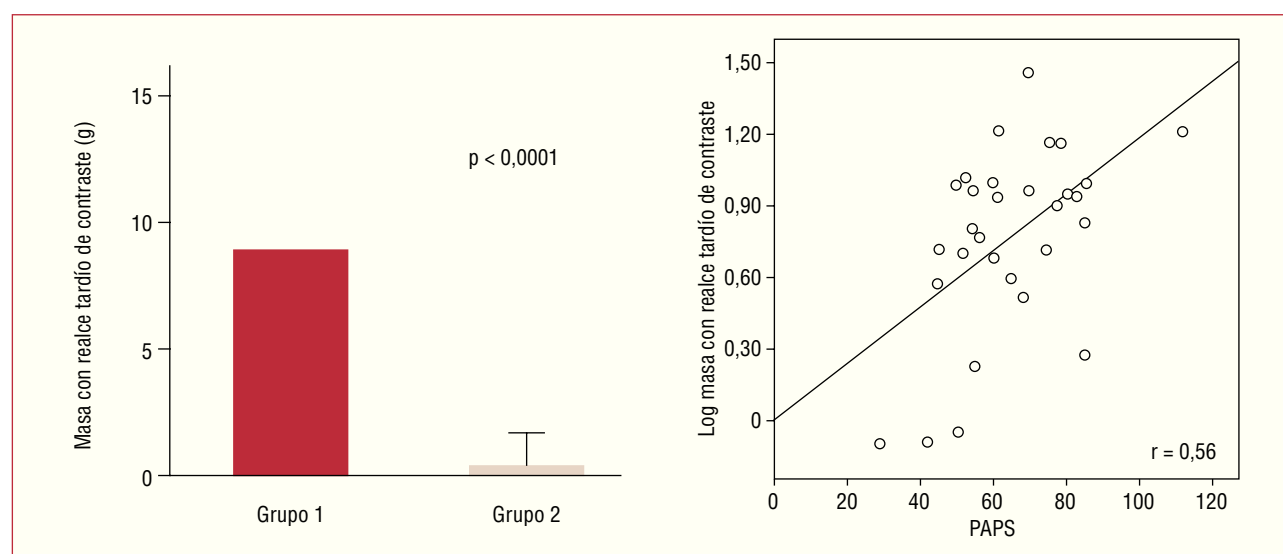


Fig. 5. Aumento de la retención de contraste como medida de las áreas cicatrizales, según imágenes obtenidas por resonancia magnética con contraste y realce tardío en pacientes con hipertensión pulmonar. Grupo 1: hipertensión pulmonar fija; grupo 2: presión arterial pulmonar normal con aumentos patológicos asociados con el ejercicio físico en el 50% de los casos. Aunque el tamaño de la zona cicatrizal es muy diferente en los 2 grupos de pacientes, la correlación entre esta variable anatómica y la severidad de la hipertensión arterial pulmonar es sólo moderada.

PAPS: presión arterial pulmonar sistólica.

Modificado a partir de Sanz et al⁸.

bre la fisiopatología de la enfermedad sistémica y no hay una razón aparente para que no se pueda utilizar con la misma finalidad en el estudio de la circulación pulmonar. Cuando utilizamos tecnología de imagen no invasiva para abordar la enfermedad arterial nos planteamos 3 cuestiones: *a*) la presencia de una estenosis que pueda ser cuantificable (tanto en el árbol arterial coronario como en el árbol arterial sistémico); *b*) la cuantificación del grado total de enfermedad aterosclerótica en un paciente, y *c*) la caracterización de la placa. La cuantificación del grado de enfermedad aterosclerótica y la caracterización de la placa son aspectos relacionados con los mecanismos celulares y moleculares involucra-

dos en el desarrollo de la enfermedad y su progresión, y para responder a estas preguntas se está utilizando con éxito la tecnología de imagen no invasiva¹⁸.

Así, por ejemplo, es posible cuantificar la cantidad total de grasa presente en las arterias extracoronarias (aorta ascendente, torácica, aorta descendente, vasos periféricos, carótida) y modificar su contenido total y su composición con tratamientos hipolipemiantes, como las estatinas, que movilizan la grasa y reducen la concentración sanguínea de lipoproteínas de baja densidad. Como consecuencia de esto, la pared arterial adelgaza y se produce una clara regresión de la aterosclerosis^{19,20}. Con esta tecnología se puede, por lo tanto, cuantificar la

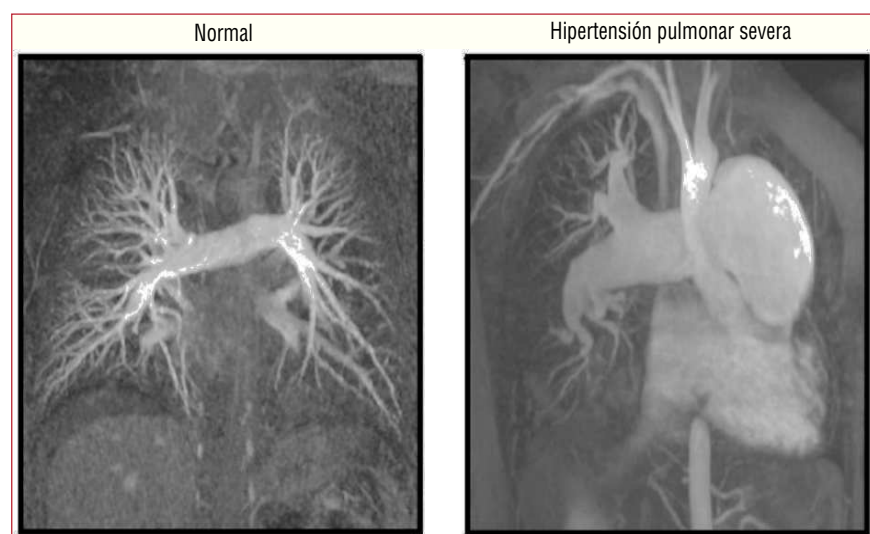


Fig. 6. Imágenes de perfusión del árbol circulatorio pulmonar obtenidas con angiorresonancia magnética de contraste. La alta resolución de esta tecnología permite obtener imágenes detalladas del árbol circulatorio pulmonar.

cantidad total de grasa presente en el árbol extracoronario y expresarlo en milímetros cúbicos, a partir de la media de todos los cortes que se han realizado y cuantificado de forma individual. En estos momentos ya es posible cuantificar el grosor de la arteria pulmonar desde su comienzo hasta ramas subsegmentarias mediante la imagen por RM. Por el momento no disponemos de datos procedentes de estudios seriados que nos permitan extraer una conclusión definitiva a partir de estas determinaciones.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR A PARTIR DE LA IMAGEN MOLECULAR: UNA TECNOLOGÍA CON FUTURO

La cuantificación de los fenómenos biológicos moleculares aporta información mecanística sobre la historia natural de una determinada enfermedad y puede ayudar a establecer su pronóstico. En el caso de la enfermedad coronaria, este tipo de estudios nos ha permitido caracterizar la composición de la placa aterosclerótica y predecir su comportamiento. Un ejemplo que ilustra este concepto lo constituye la endarterectomía carotídea, que se ha indicado siempre por la apariencia angiográfica, porque se ha asumido que la lesión más estenótica visible

en la angiografía es la que, con mayor probabilidad, puede dar lugar a futuros episodios tromboembólicos. Sin embargo, el riesgo de rotura de una placa —el principal mecanismo causante de tromboembolismo secundario a aterosclerosis— no está determinado por el tamaño de la lesión, sino por la composición de la placa y, en particular, por el grado de inflamación. Algunos estudios demuestran que la angiografía puede no ser la mejor técnica para identificar una lesión causante y que la combinación de técnicas de imagen mucho más resolutivas (p. ej., la RM, la TC y la tomografía con emisión de positrones [PET]) puede ayudar a establecer el grado de inflamación de las placas estenóticas y no estenóticas, facilitando la identificación de las lesiones causantes de los episodios trombóticos²¹. La combinación de RM por imagen con TC y PET no es solamente una estrategia diagnóstica, sino que permite profundizar en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el pronóstico de la enfermedad y evaluar aspectos celulares, como la inflamación, y la respuesta a ciertas estrategias terapéuticas, como la posible regresión de la placa en respuesta a un tratamiento hipolipemiante con estatinas (fig. 7)²². Con este objetivo, hemos iniciado el estudio FREEDOM, en el que se ha incluido a 40 pacientes en los que se realizará una evaluación sistemática a partir de técnicas de imagen altamente resolutivas.

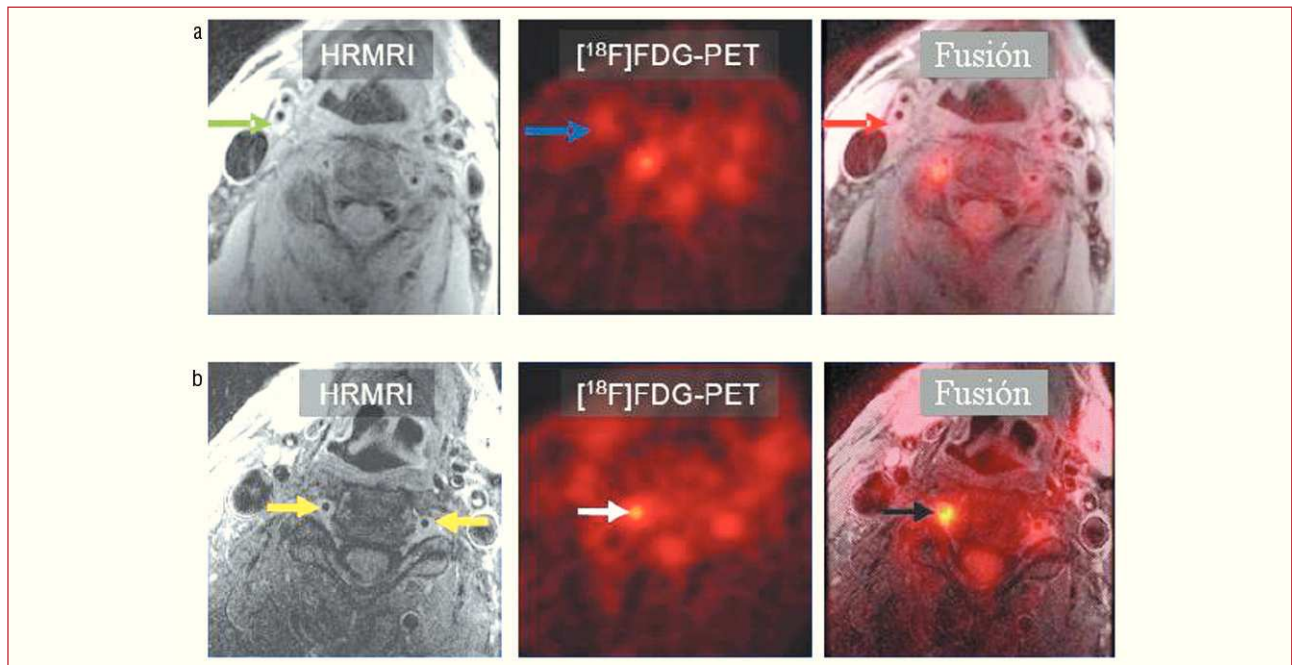


Fig. 7. Imágenes obtenidas con resonancia magnética de alta resolución en combinación con FDG-PET (tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa) a partir del estudio realizado en un paciente con diagnóstico de ictus en el territorio de la carótida derecha. Este paciente presentó una pérdida transitoria de visión junto con una estenosis de la carótida interna derecha según la imagen angiográfica. La flecha verde señala la placa de la carótida interna derecha indicada para endarterectomía. Las flechas amarillas señalan las arterias vertebrales según la resonancia magnética de alta resolución. La flecha blanca de la imagen con FDG-PET indica un área que, cuando se observa en la imagen de fusión, se encuentra sobre la arteria vertebral derecha (flecha negra). Las flechas azul y roja indican la escasa inflamación en la arteria carótida. Gracias a la combinación de estas técnicas de imagen es posible identificar la placa de la arteria vertebral derecha como la causante de los síntomas del paciente.

HRMRI: resonancia magnética con imagen de alta resolución.

Modificado a partir de Davies et al²¹.

La imagen por RM se ha utilizado durante muchos años para estudiar los aspectos anatómicos de las enfermedades. Lo que estamos aprendiendo más recientemente es que esta tecnología es capaz de aportar mucha más información que la que se refiere meramente a la anatomía de los órganos y las estructuras internas, porque permite abordar el aspecto biológico de la enfermedad y proporcionar datos mecanísticos y funcionales relevantes. A partir de péptidos dirigidos a moléculas específicas y marcados de forma que puedan ser visibles, es posible observar el movimiento de las células en los vasos, por ejemplo, los macrófagos en la íntima de una arteria en un modelo experimental de aterosclerosis²³. El uso de diversas herramientas moleculares al servicio de la imagen constituye una disciplina nueva con un futuro incuestionable.

Con este tipo de tecnología es posible abordar el estudio de la enfermedad arterial pulmonar desde una perspectiva nueva. Los fenómenos moleculares asociados con el desarrollo de la enfermedad pulmonar son muy parecidos a los que se producen en la enfermedad aterosclerótica sistémica. Aunque seguimos sin conocer la causa de la hipertensión arterial pulmonar, tenemos suficientes indicios para saber que el problema se inicia en el endotelio vascular. Los resultados preliminares obtenidos en modelos animales experimentales indican que en la hipertensión arterial pulmonar está disminuido el número de células procedentes de la médula ósea, un mecanismo que ya habíamos observado cuando estudiábamos la etiopatogenia de la enfermedad aterosclerótica sistémica: cuando el endotelio está dañado por cualquier mecanismo, la médula ósea lo repara. En este sentido, es conocido el papel que desempeña la eritropoyetina endógena sobre la movilización de células progenitoras endoteliales procedentes de la médula ósea. Lo que no se sabía hasta ahora era si este efecto podía tener alguna relevancia en la protección contra la progresión de la hipertensión pulmonar. En un estudio reciente se ha demostrado en un modelo animal que la

eritropoyetina endógena previene el desarrollo de hipertensión pulmonar durante la hipoxia crónica, gracias a su capacidad para incorporar células endoteliales progenitoras²⁴. El reto que tenemos que afrontar ahora es el desarrollo de fármacos capaces de estimular la producción celular de la médula ósea para acelerar la reparación endotelial.

La cuantificación de las células endoteliales circulantes de la sangre periférica se está desarrollando como un método nuevo y reproducible para evaluar la disfunción y el daño endotelial. Las células endoteliales circulantes son células maduras que se han desprendido de la íntima en respuesta a un daño endotelial y constituyen una población celular diferente de la de las células progenitoras endoteliales (fig. 8). En diversos estudios se ha demostrado un aumento en el número de células endoteliales circulantes en las enfermedades cardiovasculares, como en la angina inestable, el infarto agudo de miocardio o el ictus²⁵. Dentro de esta línea de investigación, nosotros hemos observado que en pacientes diabéticos se produce un gran consumo de células procedentes de la médula ósea porque hay un fenómeno de reparación acelerada del endotelio dañado. Cuando el tratamiento que se aplica a un paciente diabético es muy agresivo y la hipertensión se mantiene controlada, el número de células procedentes de la médula ósea aumenta; por el contrario, cuando los pacientes diabéticos reciben un tratamiento subóptimo se produce una clara reducción en el número de células de la médula ósea debido a que hay un mayor daño endotelial. Este mismo sistema de reparación endotelial se produce en el sistema arterial pulmonar y ya se ha podido controlar en modelos experimentales animales mediante las técnicas de imagen actuales, que combinan inmunofluorescencia con RM. El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debe abordarse con la reparación del endotelio a partir de las células procedentes de la médula ósea, con independencia de su etiología.

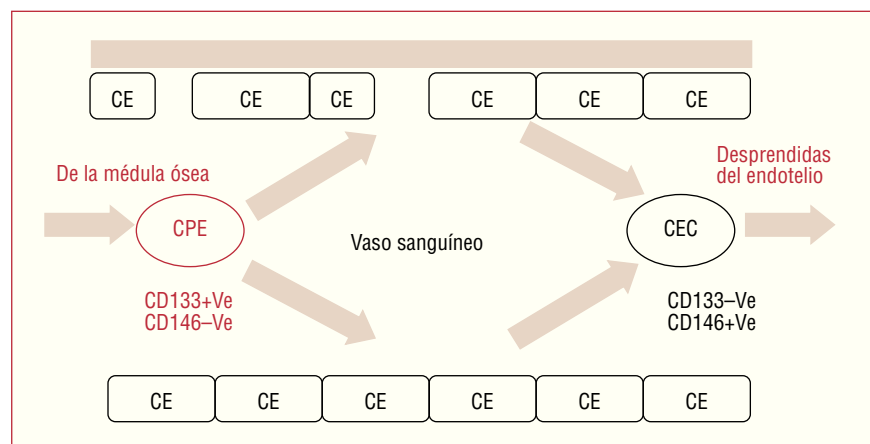


Fig. 8. Discriminación simplificada entre las células progenitoras endoteliales y las células endoteliales circulantes. Aunque ambos tipos celulares pueden encontrarse en la sangre circulante, las células progenitoras endoteliales proceden directamente de la médula ósea, mientras que las células endoteliales circulantes se desprenden de la monocapa endotelial. La expresión de algunos marcadores moleculares, como las proteínas de la familia CD, pueden utilizarse para diferenciar ambas estirpes celulares.

CE: célula endotelial mural; CEC: célula endotelial circulante; CPE: célula progenitora endotelial.

Modificado a partir de Boos et al²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Steele PM, Edwards WG, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-7.
2. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2004;14:1813-22.
3. Shors SM, Fung CW, Francois CJ, Finn JP, Fieno DS. Accurate quantification of right ventricular mass at MR imaging by using cine true fast imaging with steady-state precession: study in dogs. *Radiology*. 2004;230:383-8.
4. Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJ, Gan TJ, Boonstra A, Postmus PE, et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology*. 2005;234:710-7.
5. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-González JF, Sulica R, Goyenechea M, et al. Pulmonary hipertensión: Accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*. 2007;243:63-9.
6. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Koch SM, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26:549-57.
7. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26:1993-9.
8. Sanz J, Delegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2007;100:731-5.
9. Kondo C, Caputo GR, Masui T, Foster E, O'Sullivan M, Stulbarg MS, et al. Pulmonary hypertension: pulmonary flow quantification and flow profile analysis with velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology*. 1992;183:751-8.
10. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging: preliminary experience. *Radiology*. 1999;212:896-902.
11. Laffon E, Vallet C, Bernard V, Montaudon M, Ducassou D, Laurent F, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol*. 2004;96:463-8.
12. Sanz J, Kuschner P, Rius T, Salguero R, Sulica R, Einstein AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology*. 2007;243:70-9.
13. Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, Van Ooijen PM, Brouwers-Kuyper EM, Bongaerts AH, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1643-8.
14. Nikolaou K, Schoenberg SO, Attenberger U, Scheidler J, Dietrich O, Kuehn B, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis with fast perfusion MR imaging and high-spatial-resolution MR angiography-preliminary experience. *Radiology*. 2005;236:694-703.
15. Ley S, Fink C, Zaporozhan J, Borst MM, Meyer FJ, Puderbach M, et al. Value of high spatial and high temporal resolution magnetic resonance angiography for differentiation between idiopathic and thromboembolic pulmonary hypertension: initial results. *Eur Radiol*. 2005;15:2256-63.
16. Ohno Y, Hatabu H, Murase K, Higashino T, Kawamitsu H, Watanabe H, et al. Quantitative assessment of regional pulmonary perfusion in the entire lung using three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Preliminary experience in 40 subjects. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:353-65.
17. Hundley WG, Li HF, Lange RA, Pfeifer DP, Meshack BM, Willard JE, et al. Assessment of left-to-right intracardiac shunting by velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation*. 1995;91:2955-60.
18. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
19. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:106-12.
20. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110:2336-41.
21. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, Graves MJ, Clark JC, Kirkpatrick PJ, et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2005;36:2642-7.
22. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1825-31.
23. Amirbekian V, Lipinski MJ, Briley-Saebo KC, Amirbekian S, Aguinaldo JG, Weinreb DB, et al. Detecting and assessing macrophages in vivo to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:961-6.
24. Satoh K, Kagaya Y, Nakano M, Ito Y, Ohta J, Tada H, et al. Important role of endogenous erythropoietin system in recruitment of endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation*. 2006;113:1442-50.
25. Boos CJ, Lip GY, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1538-47.