Prevención del Tabaquismo

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Revisión sistemática

El papel del tabaquismo en la hipertensión arterial pulmonar: una revisión sistemática

The role of smoking in pulmonary arterial hypertension: a systematic review

Amina Bekki[1]*, Alberto García-Ortega[2], Grace Jaqueline Oscullo-Yepez[3], Miguel Ángel Martínez-García[3]

[1]Servicio de Neumología, Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre, Valencia, España
[2]Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España
[3]Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Fecha de recepción: 15/12/2024
Fecha de aceptación: 03/07/2025
Fecha de publicación: 05/08/2025

***Correspondencia:** Amina Bekki. bekki_amina@yahoo.fr

Resumen

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad cardiovascular caracterizada por un aumento crónico de la presión en las arterias pulmonares, lo que afecta la función del ventrículo derecho y la hemodinámica general del paciente[1]. Se clasifica hemodinámicamente en hipertensión pulmonar precapilar y postcapilar, siendo la segunda la forma más común, relacionada con patologías cardíacas y respiratorias[1]. Este artículo examina la relación entre el tabaquismo y la hipertensión pulmonar, destacando cómo el humo del tabaco contribuye al remodelado vascular y a la disfunción endotelial, incluso en ausencia de enfermedades pulmonares. En este artículo, se revisan diversos estudios que demuestran cómo la exposición al humo de tabaco induce cambios en las células musculares lisas y en las células endoteliales de las arterias pulmonares, lo que resulta en un aumento de la resistencia vascular y una elevación de la presión arterial pulmonar[5,6,7,16,18,21]. También se analiza el papel de mediadores como la endotelina-1 y el óxido nítrico en este proceso[6,9,10,18].

A medida que se comprenden mejor los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión pulmonar inducida por el tabaquismo, se hace evidente la necesidad de enfoques preventivos. Fomentar la cesación del tabaquismo podría no solo reducir el riesgo de enfermedades respiratorias, sino también mejorar la salud cardiovascular en general, contribuyendo a una mejor calidad de vida y a una disminución de la morbilidad asociada con esta patología compleja.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar arterial. Endotelina. Remodelado vascular. Dejar de fumar.

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a cardiovascular disease characterized by a chronic increase in pressure in the pulmonary arteries, which impairs right-ventricular function and the patient's overall hemodynamics[1]. Hemodynamically, it is classified as pre-capillary or post-capillary pulmonary hypertension, the latter being the most common form and associated with cardiac and respiratory disorders[1]. This article examines the relationship between tobacco smoking and pulmonary hypertension, highlighting how tobacco smoke promotes vascular remodeling and endothelial dysfunction even in the absence of overt lung disease. We review several studies showing that exposure to tobacco smoke induces changes in pulmonary arterial smooth muscle cells and endothelial cells, resulting in increased vascular resistance and elevated pulmonary arterial pressure[5,6,7,16,18,21]. The roles of mediators such as endothelin-1 and nitric oxide in this process are also discussed[6,9,10,18]. As the pathophysiological mechanisms underlying smoking-induced pulmonary hypertension become clearer, the need for preventive strategies is evident. Encouraging smoking cessation could not only reduce the risk of respiratory diseases but also improve overall cardiovascular health, leading to better quality of life and lower morbidity associated with this complex condition.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension. Endothelium. Vascular remodeling. Smoking cessation.

Prev Tab 2025; 27(2): 15-21
https://doi.org/10.69703/pt.v27i2.3
www.prevenciondeltabaquismo.com

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Este es un artículo open access bajo la licencia **CC BY 4.0.** Publicado con index

Introducción

La hipertensión pulmonar es una afección cardiovascular debida a un aumento persistente de la presión en las arterias pulmonares, lo que puede provocar alteraciones significativas en la función del ventrículo derecho y en la circulación pulmonar del paciente[1]. Este artículo se propone investigar la relación entre el tabaquismo y la hipertensión pulmonar, destacando cómo la exposición al humo del tabaco podría inducir cambios en la estructura vascular y disfunción endotelial, incluso en ausencia de patologías pulmonares. A través de un análisis exhaustivo de la literatura existente, se busca ofrecer una visión más completa sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la hipertensión pulmonar y el papel del tabaquismo en su desarrollo.

Materiales y método

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica disponible hasta diciembre de 2024 con el objetivo de analizar la asociación entre el tabaquismo y la hipertensión arterial pulmonar[1]. La búsqueda se realizó en las bases de datos *PubMed, Scopus, Web of Science, Embase* y *Cochrane Library*, utilizando términos relacionados con el tabaco, hipertensión pulmonar y remodelado vascular[1]. Se consideraron estudios experimentales, observacionales y clínicos que evaluaran la influencia del tabaquismo en la hipertensión pulmonar, excluyendo aquellos centrados exclusivamente en hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades respiratorias crónicas[1]. Se extrajeron datos estandarizados sobre características metodológicas, tipo de población o modelo experimental, tipo y duración de la exposición al tabaco, y principales hallazgos relacionados con la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la hipertensión pulmonar[1]. La calidad metodológica y riesgo de sesgo se evaluaron mediante herramientas específicas según el diseño de cada estudio, empleando la *Newcastle-Ottawa Scale* para estudios observacionales, la herramienta *SYRCLE* para estudios experimentales en animales, y criterios adaptados para investigaciones in vitro, con especial atención al tamaño de muestra, controles y reporte completo de resultados. Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, los resultados se integraron mediante un análisis cualitativo que permitió sintetizar e interpretar los hallazgos relacionados con los mecanismos moleculares y fisiopatológicos que relacionan la exposición al humo de tabaco con el desarrollo y progresión de la hipertensión arterial pulmonar, destacando los efectos del tabaco sobre el remodelado vascular, la disfunción endotelial y la regulación de mediadores vasoactivos.

Revisión bibliográfica y discusión

La hipertensión pulmonar es una patología cardiovascular compleja que se define por un aumento crónico de la presión en las arterias pulmonares, con consecuencias significativas para la función del ventrículo derecho y la hemodinámica global del paciente. Se define hemodinámicamente con una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) por encima de 20 mmHg en reposo[1].

Existen varios grupos de hipertensión pulmonar, siendo la más frecuente la secundaria, asociadas a cavidades cardíacas izquierdas y patologías respiratorias crónicas.

Desde el punto de vista hemodinámico, la hipertensión pulmonar se puede clasificar en dos grandes grupos: hipertensión pulmonar precapilar e hipertensión pulmonar postcapilar. La afectación precapilar se define con una PAPm y una resistencia vascular pulmonar elevadas, así como una presión de enclavamiento igual o inferior a 15 mmHg. Es característica de la hipertensión arterial pulmonar y de la hipertensión pulmonar secundaria a las patologías respiratorias crónicas. En la afectación postcapilar, la presión de enclavamiento es elevada (por encima de 15 mmHg) y con resistencia vascular pulmonar baja. Es característica de la afectación cardíaca izquierda y es la forma más frecuente de hipertensión pulmonar. En algunos casos, el lecho vascular puede estar afectado tanto a nivel pre como postcapilar, ambas con características hemodinámicas. Se detalla la clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar en la **Tabla 1**.

A nivel clínico, la hipertensión pulmonar se clasifica en cinco grupos basados en mecanismos fisiopatológicos similares, características clínicas y hemodinámicas comparables, así como manejo terapéutico parejo. Se detalla la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar.

Definición	Características hemodinámicas
Hipertensión pulmonar	PAPm > 20 mmHg
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg PVR > 2 UW
Hipertensión pulmonar postcapilar	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg PVR ≤ 2 UW
Hipertensión pulmonar combinada post y precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg PVR > 2 UW

Notas: PAPm, presión arterial pulmonar media; PCP, presión capilar pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; mmHg, milímetros de mercurio; UW, unidades Wood. Fuente: Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary.

Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

Grupo	Clasificación clínica
Grupo 1	Hipertensión arterial pulmonar (HAP) - Idiopática - Hereditaria - Asociada a toxinas y consumo de drogas - Asociada a enfermedades del tejido conjuntivo, infección por VIH, hipertensión portal, enfermedad cardiaca congénita, esquistosomiasis - Enfermedad pulmonar venooclusiva - Persistente del neonato
Grupo 2	Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda
Grupo 3	Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
Grupo 4	Hipertensión pulmonar asociada a obstrucciones de la arteria pulmonar (hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otras obstrucciones)
Grupo 5	Hipertensión pulmonar multifactorial o de mecanismo incierto

Fuente: Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary.

El tabaquismo juega un papel importante en muchas patologías respiratorias crónicas que pueden derivar en hipertensión pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Pero no queda muy claro el papel que podría desempeñar en la hipertensión arterial pulmonar primaria. En este artículo, se realizará una revisión bibliográfica de la literatura disponible a la fecha de hoy sobre la asociación entre el tabaquismo y la hipertensión pulmonar en ausencia de patología respiratoria.

A nivel fisiopatológico, la hipertensión arterial pulmonar se caracteriza fundamentalmente por el remodelado vascular en la circulación arterial pulmonar debido a la hipertrofia de las células musculares de la capa media y la fibrosis de la capa íntima. Esta hipertrofia es la consecuencia de la proliferación de las células musculares lisas de la arteria pulmonar (*pulmonary artery smooth muscle cell* o PASMC, por sus siglas en inglés) en respuesta a estímulos externos conocidos o no, o debido a una predisposición genética[7,16].

El humo de tabaco puede ser un factor exógeno causante de inflamación y disfunción endotelial, desencadenando potencialmente una hipertensión pulmonar. Liu et al. realizaron en 1993 un ensayo aleatorizado sobre ratones, exponiendo a un grupo de ellos al humo de tabaco de dos a tres meses y comparando el espesor y los componentes de la pared vascular de las arterias pulmonares. Se observó que los ratones expuestos al humo de tabaco presentaban engrosamiento de la íntima, aumento del componente en colágeno, elastina y fibroblastos, así como aumento significativo de la rigidez de los vasos medida por la variación de su diámetro con diferentes presiones de inflado[7]. Estos cambios se han observado en ausencia de afectación pulmonar basal conocida y en ausencia de enfisema pulmonar a raíz de la exposición al tabaco.

Yamato, et al. dedujeron de un estudio realizado sobre cobayas en el 1993 que no existía correlación directa entre la alteración del lecho capilar pulmonar expuesto secundario a los cambios enfisematosos y la elevación de la presión arterial pulmonar. Lo anterior sugiere, según los autores, que la hipertensión pulmonar en los sujetos fumadores sería la consecuencia de la alteración de las propiedades dinámicas del lecho vascular, resultando en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares y no solamente a las alteraciones propias del enfisema pulmonar[32].

En 2003, el grupo de Wang realizó un estudio similar, exponiendo a ratones al humo de tabaco de forma crónica, observando pérdida de peso en los ratones expuestos, remodelado vascular-pulmonar e hipertrofia ventricular derecha en comparación con los controles. En este estudio, más allá de los efectos de los diferentes componentes del humo de tabaco sobre el endotelio, se ha visto que las células endoteliales expuestas a nicotina aumentaban de forma significativa la concentración de calcio intracelular por una sobrerregulación de los receptores de potencial transitorio 1 y 6 en las células musculares lisas de la arteria pulmonar. Es un concepto interesante y poco estudiado, ya que la mayoría de los estudios *in vitro* no discriminan entre la exposición de las células endoteliales pulmonares a la nicotina y al resto de los componentes del humo de tabaco. Este estudio sugiere que la nicotina sola podría ser el origen de remodelado vascular y de disfunción endotelial.

La endotelina es un potente agente mitógeno y vasoconstrictor liberado por las células endoteliales y su papel es conocido y demostrado en el desarrollo de la hipertensión pulmonar. Lee et al. publicaron en el año 2000 un estudio *in vitro* realizado sobre células endoteliales de arterias pulmonares humanas y bovinas[10]. Se estudió el efecto del extracto de humo de tabaco sobre la regulación de la endotelina-1 y se observó que el extracto de humo de tabaco produce la expresión del gen de la endotelina-1 en las células bovinas después de tan solo una hora de exposición y produce la síntesis de endotelina-1 tras 4 hs de exposición. Asimismo, se observó que el extracto de humo de tabaco provocó mayor expresión de glicoproteínas en la membrana de las plaquetas y una mayor agregación plaquetaria, lo cual resultaba en mayor expresión del gen de endotelina-1. *In vivo*, la endotelina-1 proviene tanto de las células endoteliales pulmonares como de las células epiteliales de la vía aérea, de los neutrófilos y de los macrófagos por lo que, además del efecto directo del humo de tabaco sobre las vías aéreas y las células

endoteliales, existe un estímulo indirecto de otros mecanismos de producción de endotelina-1. Se ha visto también que el hábito tabáquico se asocia a la disminución de la relajación arterial pulmonar dependiente del endotelio. Múltiples estudios respaldan que la activación de las plaquetas y varios mediadores inflamatorios y angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), está incrementada en los fumadores crónicos, lo cual podría resultar en el remodelado vascular pulmonar y podría favorecer la aparición de hipertensión pulmonar[8].

Otro actor esencial en la hipertensión pulmonar es el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Xing et al. demostraron el rol de la exposición al humo de tabaco en la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas y sus receptores en las arterias pulmonares de ratones, participando así en el remodelado vascular pulmonar con la consecuente elevación de la presión ventricular derecha sistólica y del índice de hipertrofia ventricular en el grupo experimental. De igual modo, se comprobó el aumento de los depósitos de colágeno y del espesor de las arterias pulmonares en este grupo, con asociación significativa con el aumento de la expresión de la isoforma B del factor de crecimiento derivado de plaquetas y su receptor beta en el grupo experimental[12].

Por otro lado, el óxido nítrico es un vasodilatador endógeno que reduce la resistencia vascular en la circulación pulmonar. Se ha visto que la exposición in vivo de las células endoteliales al extracto de humo de tabaco resulta en la reducción del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), produciendo una reducción de producción del óxido nítrico, lo cual podría ser responsable, al menos parcialmente, de un mayor riesgo de disfunción vascular pulmonar en los pacientes fumadores crónicos[9].

Wright, et al. han demostrado en otro estudio publicado en 2005 que cobayas expuestas durante seis meses al humo de tabaco desarrollaron una presión arterial pulmonar elevada y una hipertrofia muscular de la capa media de los pequeños vasos pulmonares en el contexto de una elevación de los mediadores vasoactivos[2,6]. Estas alteraciones podrían sugerir que los cambios observados *in vitro* en estudios previos tienen una repercusión por lo menos hemodinámica *in vivo*. Los autores del estudio hacen énfasis en que las variaciones de la presión arterial pulmonar en las cobayas son pequeñas, al igual que en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aun así, tienen relevancia clínica dado el impacto de los pequeños cambios en la presión arterial pulmonar sobre la morbimortalidad. En la **Figura 1** extraída del trabajo de Wright, et al., se ilustra la variabilidad de los mediadores por estudio inmunohistoquímico en los controles en comparación con las cobayas expuestas al tabaco.

Existen otros mecanismos que podrían estar implicados en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y que podrían verse afectados por el tabaquismo, como el sistema renina-angiotensina. Para demostrarlo, Han, et al. expusieron a ratones al humo de tabaco y compararon sus efectos

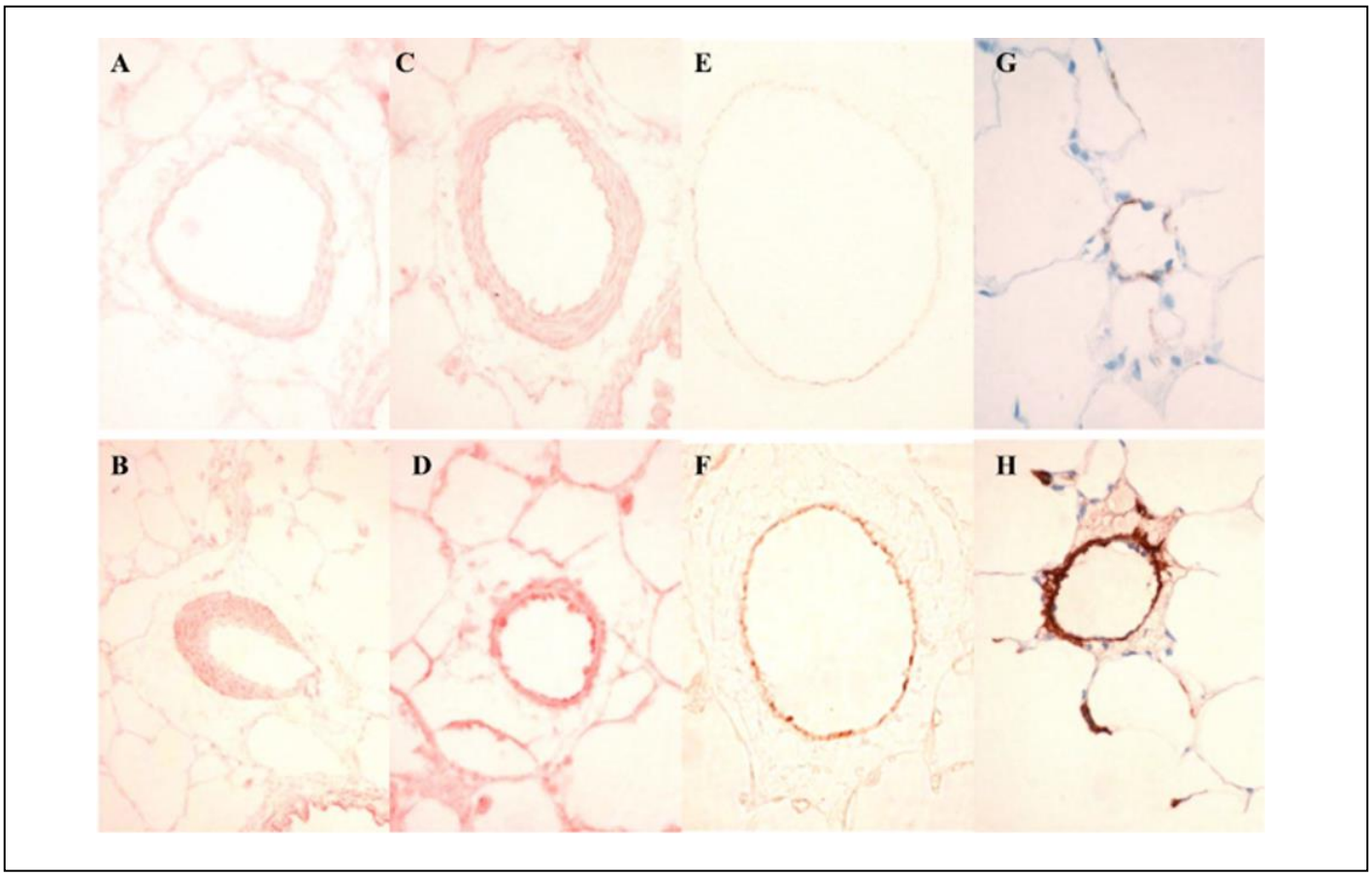


Figura 1. Panel fotográfico ilustrando la tinción inmunohistoquímica de endotelina (A, control; B, exposición al tabaco), VEGF (C, control; D, exposición al tabaco), eNOS (E, control; F, exposición al tabaco) y actina del músculo liso (G, control; H, exposición al tabaco).
Fuente: Wright JL, et al. Vasoactives mediators and pulmonary hypertension after cigarette smoke exposure in the guinea pig. J Appl Physiol 2006; 100(2): 672-8.

con y sin tratamiento con losartán[28]. Se observó que en el grupo expuesto al humo de tabaco y sin tratamiento con losartán, la concentración de angiotensina II fue más alta, la pared de arterias pulmonares más engrosada y la presión ventricular derecha sistólica más elevada en comparación con el grupo expuesto al humo de tabaco y que recibió tratamiento concomitante con losartán. Con estos resultados, los autores sugieren que el sistema renina-angiotensina podría ser una diana terapéutica en los pacientes fumadores con hipertensión arterial pulmonar.

A nivel clínico, se conoce el papel de la hipoxemia en el desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedades intersticiales difusas, pero se ha observado que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve pueden desarrollar también disfunción endotelial e hipertensión pulmonar previamente a la aparición de hipoxemia, existiendo un remodelado vascular que precede el daño alveolar secundario a la exposición al humo de tabaco. Esto confirma la teoría de que la exposición al tabaquismo produce daño vascular pulmonar, en ocasiones irreversible y clínicamente relevante, incluso en ausencia de hipoxemia crónica y de comorbilidades cardiovasculares[8,33].

Sevilla-Montero, et al. publicaron un estudio en 2021 sobre la relación de la exposición al tabaco, el envejecimiento celular y la expresión y actividad de los canales de potasio voltaje-dependientes en las arterias pulmonares[18]. Los ratones, los fumadores y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaban un menor número de canales de potasio voltaje-dependientes. Sugieren que el aumento del número de estos canales podría ser un objetivo terapéutico en los pacientes con hipertensión pulmonar, con o sin enfermedad obstructiva crónica subyacente. Se ha observado en este estudio que las células no expuestas al tabaco también presentaban alteraciones similares por secreción de mediadores inflamatorios de las células endoteliales expuestas, siendo opcional la exposición directa de las células endoteliales al humo de tabaco para su afectación. Por lo tanto, el tabaquismo podría afectar la vascularización pulmonar de forma más extensa gracias a la activación de una cadena inflamatoria endotelial.

En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, la exposición del tabaco ha supuesto un cambio en su perfil fenotípico. Previamente, se trataba de un grupo característico de mujeres jóvenes sin comorbilidades y que presentaban una enfermedad rápidamente progresiva y una lesión histológica patognomónica que consiste en lesiones plexiformes situadas en la bifurcación de las pequeñas arterias pulmonares[29,30,35]. A pesar de una definición hemodinámica y etiológica poco variable a lo largo de las últimas décadas, las características fenotípicas de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática han evolucionado. Se ha visto que existen en los registros más recientes un número cada vez mayor de pacientes correctamente diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar que presentan una edad mayor y una asociación más evidente con otras comorbilidades. Estos pacientes son también cada vez más frecuentemente de sexo masculino, con exposición tabáquica y con baja capacidad de difusión de monóxido de carbono en las pruebas funcionales en ausencia de enfisema pulmonar en la tomografía computarizada.

Nossent, et al. han publicado un trabajo interesante en 2024, en el que se replantea la presencia de lesiones plexiformes como dato patognomónico y característico de la hipertensión arterial pulmonar idiopática. Para ello, se realizó un estudio de corte transversal sobre una amplia cohorte de pacientes adultos incluidos desde 1996 hasta 2018 con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar idiopática y en los que se disponía de muestra histológica pulmonar. Se compararon las características clínicas de los pacientes con vasculopatía plexiforme y los pacientes sin vasculopatía plexiforme, observando que este último grupo tenía las siguientes diferencias estadísticamente significativas, a pesar de datos hemodinámicos similares: mayor edad, mayor proporción de sexo masculino, menor capacidad de difusión y peor rendimiento en las pruebas de esfuerzo en comparación con el grupo de pacientes con vasculopatía plexiforme. Llama la atención que el grupo de vasculopatía plexiforme se relaciona de forma más significativa a la historia de tabaquismo crónico en comparación con la vasculopatía no plexiforme.

Se ha visto que esos pacientes tienen características clínicas más similares a los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares crónicas o hipertensión pulmonar del tercer grupo que a los pacientes con las formas características de hipertensión pulmonar arterial idiopática o hipertensión pulmonar del primer grupo. También presentan una tasa de supervivencia y una respuesta terapéutica similar a los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo tres[35]. Asimismo, los hallazgos histológicos descritos en los pacientes con vasculopatía no plexiforme sugieren la existencia de vasculopatía relacionada con el tabaquismo en ausencia de enfisema pulmonar cuantificado por tomografía computarizada. Este dato justificaría la disminución más significativa de la difusión en el grupo de fumadores.

Hay datos de varios estudios previos que avalan el remodelado vascular pulmonar causado por la exposición al humo de tabaco, tanto como consecuencia del daño vascular directo, como de la afectación del tono vascular y del aumento del envejecimiento celular endotelial. Aunque la cuantificación del enfisema pulmonar por tomografía computarizada fue negativa en estos pacientes, los cortes histológicos sí que detectaron un pequeño grado de enfisema microscópico, siendo su relevancia mínima a nivel clínico y funcional.

También se ha expuesto la teoría del síndrome del capilar pulmonar evanescente que explicaría la disminución desproporcionada de la difusión del monóxido de carbono en pacientes fumadores con hipertensión arterial pulmonar y en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfisema o enfermedades intersticiales pulmonares.

Más allá de las diferencias histológicas descritas, un estudio de Washko, et al. sugieren una posible susceptibilidad mayor masculina al desarrollo de hipertensión pulmonar precapilar por exposición al tabaco, ya que se observó una prevalencia más elevada de tabaquismo en los pacientes varones con diagnóstico de hipertensión pulmonar que en la población general, siendo la proporción de fumadores similar en el grupo de mujeres[37].

Limitaciones y sesgos metodológicos

La mayoría de los estudios revisados en esta bibliografía son experimentales en modelos animales (ratones, cobayas), lo que limita la extrapolación directa de los resultados a humanos debido a diferencias fisiológicas y de exposición. Asimismo, muchos estudios *in vitro* no distinguen claramente los efectos de la nicotina de los del resto de componentes del humo del tabaco, lo que impide aislar mecanismos específicos. En los estudios clínicos observacionales incluidos, existe una heterogeneidad significativa en la definición de exposición tabáquica, la presencia o no de enfisema subclínico y la selección de pacientes. Algunos estudios no cuentan con tomografía computarizada de alta resolución ni biopsia pulmonar para excluir con certeza patologías intersticiales o enfisematosas subyacentes, lo que puede introducir sesgos de clasificación. También es relevante el sesgo de selección: los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática incluidos en los registros recientes son cada vez de mayor edad y con más comorbilidades, lo que complica la diferenciación entre un verdadero fenotipo idiopático y una forma secundaria infradiagnosticada. Por último, existe escasez de estudios longitudinales con seguimiento a largo plazo que permitan establecer una relación causal entre tabaquismo y desarrollo de hipertensión pulmonar en ausencia de enfermedad pulmonar crónica evidente.

Conclusiones

La hipertensión pulmonar es una enfermedad que presenta un desafío significativo para la salud cardiovascular y su relación con el tabaquismo ha sido objeto de un creciente interés en la investigación. A lo largo de este análisis, hemos observado que la exposición al humo del tabaco no solo está vinculada con enfermedades respiratorias crónicas, sino que también puede inducir cambios vasculares y disfunción endotelial que contribuyen al desarrollo de hipertensión pulmonar, incluso en ausencia de comorbilidades respiratorias evidentes.

Los mecanismos involucrados incluyen el remodelado vascular, la inflamación y la alteración de mediadores vasculares como la endotelina-1 y el óxido nítrico. Estos factores pueden llevar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a la elevación de la presión arterial pulmonar, exacerbando así el riesgo de complicaciones graves.

Es crucial reconocer la importancia del tabaquismo como factor de riesgo modificable en la hipertensión pulmonar, lo que subraya la necesidad de estrategias de prevención y concienciación. Fomentar la cesación del tabaquismo no solo beneficiará a los pacientes en términos de salud respiratoria, sino que también puede mejorar la salud cardiovascular en general, contribuyendo así a una mejor calidad de vida y a una reducción de la morbilidad asociada con esta enfermedad compleja.

Perspectivas a futuro

A pesar de los avances, persisten importantes lagunas en la comprensión del vínculo entre tabaquismo e hipertensión pulmonar. Es necesario desarrollar estudios longitudinales de mayor tamaño que analicen el impacto del tabaquismo activo y pasivo sobre la hemodinámica pulmonar en poblaciones diversas y especialmente en fumadores sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni otros factores de riesgo de hipertensión pulmonar secundaria. Asimismo, resulta prioritario investigar marcadores moleculares y genéticos que permitan identificar individuos con mayor susceptibilidad al daño vascular inducido por el tabaco.

En el contexto actual, es fundamental considerar el impacto de las nuevas formas de consumo de tabaco, como los cigarrillos electrónicos, el vapeo y los dispositivos de tabaco calentado. Estas modalidades, cada vez más populares, pueden tener efectos diferentes o adicionales sobre la circulación pulmonar y la función endotelial, por lo que su estudio detallado es imprescindible para comprender su contribución a la hipertensión pulmonar.

Por otra parte, sería valioso explorar el efecto del cese tabáquico en la evolución clínica de pacientes con hipertensión pulmonar ya diagnosticada, así como el papel de nuevas terapias dirigidas a modular la inflamación y disfunción endotelial en estos contextos. Profundizar en estas líneas de investigación podría permitir un progreso en la estratificación de riesgo, mejorar la precisión diagnóstica y abrir la puerta a enfoques terapéuticos personalizados.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; 43(38):3618–731. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. Thorax 2005; 60(7):605–9. Disponible en: https://doi.org/10.1136/thx.2005.042994.
3. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducoloné A, et al. 'Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:219–24.
4. Wright JL, Petty TL, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Lung 1992; 170:109–24.
5. Hale KA, Niewoehner DE, Cosio MG. Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema. Am Rev Respir Dis 1980; 122:273–8.
6. Wright JL, Tai H, Churg A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries. Am J Respir Cell Mol Biol 2004; 31(5):501–9.
7. Liu SQ, Fung Y-C. Changes in the structure and mechanical properties of pulmonary arteries of rats exposed to cigarette smoke. Am Rev Respir Dis 1993; 148(3):768–77.
8. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales Blanhir J, Bastos J, Roca J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients

with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(9):1250–6.

9. Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. Br J Surg 1994; 81(6):785–7.
10. Lee SD, Lee DS, Chun YG, Shim TS, Lim CM, Koh Y, et al. Cigarette smoke extract induces endothelin-1 via protein kinase C in pulmonary artery endothelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281(2):L403–11.
11. Kalra V, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. J Cell Physiol 1994; 160(1):154–62.
12. Wright JL, Tai H, Dai J, Churg A. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. Lab Invest 2002; 82(10):1391–8.
13. Wright JL, Farmer SG, Churg A. A neutrophil elastase inhibitor reduces cigarette smoke-induced remodelling of lung vessels. Eur Respir J. 2003;22(1):77–81.
14. Wright JL, Tai H, Churg A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries. Am J Respir Cell Mol Biol 2004; 31(5):501–9.
15. Wright JL, Tai H, Dai J, Churg A. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. Lab Invest 2002; 82(10):1391–8.
16. Wang J, Chen Y, Lin C, Jia J, Tian L, Yang K, et al. Effects of chronic exposure to cigarette smoke on canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smooth muscle. Am J Physiol Cell Physiol 2014; 306(4):C364–73. Disponible en: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00048.2013.
17. Barberà JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease associated pulmonary hypertension. Pulm Circ 2013; 3(1):160–4.
18. Sevilla-Montero J, Labrousse-Arias D, Fernández-Pérez C, Fernández Blanco L, Barreira B, Mondéjar Parreño G, et al. Cigarette smoke directly promotes pulmonary arterial remodeling and Kv7.4 channel dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(10):1290–305. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2238OC.
19. Huang SK. Knocking out smoking and pulmonary hypertension with a K. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(10):1216–8. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4121ED.
20. Ma J, Yu N, Shen C, Wang Z, He T, Guo YM. A three-dimensional approach for identifying small pulmonary vessels in smokers. J Xray Sci Technol 2017; 25(3):391–402. Disponible en: https://doi.org/10.3233/XST-16216.
21. Xing AP, Hu XY, Shi YW, Du YC. Implication of PDGF signaling in cigarette smoke-induced pulmonary arterial hypertension in rat. Inhal Toxicol 2012; 24(8):468–75. Disponible en: https://doi.org/10.3109/08958378.2012.688885.
22. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958; 18:533–47.
23. Wagenvoort CA. Classifying pulmonary vascular disease. Chest 1973; 64(4):503–4.
24. Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. J Pathol 1970; 101(4).
25. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970; 42(6):1163–84.
26. Wagenvoort CA. Vasoconstrictive primary pulmonary hypertension and pulmonary veno-occlusive disease. Cardiovasc Clin 1972; 4(2):97–113.
27. Gordon C, Gudi K, Krause A, Sackrowitz R, Harvey BG, Strulovici-Barel Y, et al. Circulating endothelial microparticles as a measure of early lung destruction in cigarette smokers. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(2):224–32.
28. Han SX, He GM, Wang T, Chen L, Ning YY, Luo F, et al. Losartan attenuates chronic cigarette smoke exposure-induced pulmonary arterial hypertension in rats: possible involvement of angiotensin-converting enzyme-2. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 245(1):100–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.02.009.
29. Hoeper MM, Vonk-Noordegraaf A. Is there a vanishing pulmonary capillary syndrome? Lancet Respir Med 2017; 5(9):676–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30291-6.
30. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. J Heart Lung Transplant 2020; 39(12):1435–44. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.09.011.
31. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, Klarin D, Damrauer SM, Michaëlsson K, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. Eur Heart J 2020; 41(35):3304–10. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa193.
32. Yamato H, Sun JP, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. J Appl Physiol 1997; 82(5):1644–53. Disponible en: https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.5.1644.
33. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodríguez Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. Eur Respir J 2002; 19(4):632–8.
34. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. Lancet Respir Med 2022; 10(10):937–48. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00097-2.
35. Nossent EJ, Smits JA, Seegers C, Meijboom LJ, Boonstra A, Aman J, et al. Clinical correlates of a nonplexiform vasculopathy in patients with a diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2024; 166(1):190–200. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.02.046.
36. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, Van den Berk AH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. Eur Respir J 2013;42(6):1575–85. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09031936.00184412.
37. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011; 364(10):897–906.