

Sobre fisiopatología molecular de la permeabilidad vascular en el síndrome de distrés respiratorio

Kenia Ilian Rivas Redonda,* Jorge Eduardo Cortés Arroyo*

Al editor:

En los últimos años la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se ha investigado exhaustivamente, siendo el sistema inmunológico un participante clave. El incremento de la permeabilidad vascular es la piedra angular en la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio. Hahn y cols.¹ identificaron una molécula derivada de la matriz extracelular que regula la permeabilidad vascular y que se encuentra elevada en pacientes con SDRA. El SDRA se caracteriza por la respuesta inflamatoria excesiva que conlleva a una remodelación tisular y reclutamiento de células del sistema inmunológico, lo que ocasiona anomalías en el intercambio gaseoso.

N- α -PGP (prolina-glicina-prolina acetilado en la porción N-terminal) es una matriquina que deriva de la degradación de colágena. N- α -PGP es capaz de activar vías de señalización relacionadas con la permeabilidad vascular de manera selectiva por un mecanismo independiente del utilizado por las citocinas proinflamatorias. Los autores sugieren que esta molécula contribuye a la generación de la lesión tisular en SDRA.

In vitro N- α -PGP aumenta la fosforilación de VE-cadherina y Rac 1 a través del receptor de quimiocinas CXCR2, VE cadherina es la proteína principal estructural de las uniones intercelulares endoteliales, Rac 1 es una proteína g monomérica que fosforilada contribuye a la remodelación del citoesqueleto, al emplear una línea de células endoteliales (HUVEC) se demostró un incremento en la permeabilidad vascular.

Los autores crearon un modelo *in vivo* para evaluar el papel que desempeña N- α -PGP en la permeabilidad vascular a nivel pulmonar. Durante cuatro días se administró N- α -PGP, PGP o LPS a ratones C57BL/6 por vía peritoneal. N- α -PGP elevó de manera significativa los niveles de IgM (marcador sensible de la permeabilidad de los capilares pulmonares) en lavados bronquioalveolares, sin aumento concomitante de neutrófilos o macrófagos.

Anteriormente se había demostrado que CXCR2² era necesario para la lesión pulmonar aguda inducida por LPS y debido a que LPS no es ligando de CXCR2, los autores evaluaron N- α -PGP como posible candidato para la lesión pulmonar aguda mediado por

LPS. Para ello se utilizó el modelo de administración peritoneal administrando LPS o LPS con un inhibidor N- α -PGP (RTR). Los resultados obtenidos fueron disminución en la fosforilación de VE-cadherina y de IgM respecto al control.

En muestras de pacientes con SDRA se detectaron niveles más altos de péptidos PGP, siendo N- α -PGP de 5 a 10% del total. Se utilizaron las muestras de estos pacientes y se evidenciaron resultados similares (pVE-cad y efecto del RTR) a los ensayos con N- α -PGP. Por otra parte se observó que RTR reduce la permeabilidad asociada a péptidos PGP evaluando la impedancia celular medida que evalúa la integridad de las uniones celulares *in vitro*.

N- α -PGP demostró ser un regulador importante de la permeabilidad endotelial. Debido a que previamente se describió que la endotoxina LPS induce la expresión de numerosas proteasas generadoras de péptidos PGP, los resultados sugieren una retroalimentación positiva de inflamación durante estados de sepsis y su relación con SDRA. Este estudio es el primero hasta el momento en evidenciar el efecto de una matriquina en la función vascular endotelial y en sugerir que la matriz extracelular desempeña un papel más importante del que antes se pensaba.

El líquido pulmonar extravascular es un predictor independiente del aumento en la mortalidad en pacientes con SDRA, por lo tanto eliminar o disminuir la permeabilidad vascular como parte del abordaje terapéutico podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Los péptidos PGP son probables candidatos a blanco terapéutico en pacientes con SDRA u otras patologías relacionadas con el incremento de la permeabilidad vascular. Consideramos que estos nuevos aspectos fisiopatológicos podrían ser del interés de los lectores de *Medicina Crítica*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn CS, Scott DW, Xu X, Roda MA, Payne GA, Wells JM, et al. The matrikine N- α -PGP couples extracellular matrix fragmentation to endothelial permeability. *Sci Adv*. 2015;1(3):pii: e1500175.
2. Reutershan J, Morris MA, Burcin TL, Smith DF, Chang D, Saprito MS, et al. Critical role of endothelial CXCR2 in LPS-induced neutrophil migration into the lung. *J Clin Invest*. 2006;116(3):695-702.

* Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.