

RECIBIDO:  
2 septiembre 2023  
APROBADO:  
18 enero 2024

# Hipertensión pulmonar y leiomiomas uterinos, ¿existe relación causal? Serie de casos y revisión fisiopatológica

*Pulmonary Hypertension and Uterine Leiomyomas, Is there a Causal Relationship?*

*Case Series and Pathophysiological Review*

Daniel Aimone<sup>1</sup>, Ayelén Fernández<sup>1</sup>, Nicolás Lanfranco<sup>1</sup>, Julián Mereles<sup>1</sup>,  
María Zorrilla<sup>1</sup>, Martín Bersuker<sup>2</sup>, Marcelo Nahin<sup>1</sup>

Daniel Aimone  
<https://orcid.org/0000-0002-2770-410X>  
Ayelén Fernández  
<https://orcid.org/0000-0001-6759-7057>  
Nicolás Lanfranco  
<https://orcid.org/0009-0000-1416-4215>  
Julián Mereles  
<https://orcid.org/0009-0004-7399-9393>  
María Zorrilla  
<https://orcid.org/0009-0009-5028-1537>  
Martín Bersuker  
<https://orcid.org/0009-0003-3381-4561>  
Marcelo Nahin  
<https://orcid.org/0000-0002-9735-7713>

1. Hospital Alta Complejidad en red El Cruce (HNK), Unidad Multidisciplinaria de Hipertensión Pulmonar, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina
2. Hospital Alta Complejidad en red El Cruce (HNK), Servicio de ginecología, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Daniel Aimone, [deaimone@hotmail.com](mailto:deaimone@hotmail.com)

## Resumen

**Introducción:** Los leiomiomas uterinos son un tipo de neoplasia benigna de frecuente aparición en mujeres de edad reproductiva, relacionados con enfermedad tromboembólica venosa. Este vínculo surge del efecto producido por la compresión de fibromas que genera estasis venosa en la región pelviana. Sin embargo, este pareciera no ser el único factor que lo relaciona con el desarrollo posterior de hipertensión pulmonar, sino que su presencia es gatillo de una serie de fenómenos que influyen sobre la vasculatura pulmonar y también a nivel sistémico. **Método:** Revisión de una serie de casos (seis) atendidos en nuestra unidad, seguido de una revisión sobre la relación entre leiomiomas y distintas formas de hipertensión pulmonar con una revisión desde la fisiopatología. **Resultado y conclusiones:** Encontramos sustento bibliográfico en los múltiples caminos fisiopatológicos que relacionan los mediadores vasculares comunes, que parecieran ser el punto clave en la relación entre estas dos patologías.

**Palabras clave:** leiomiomas, hipertensión pulmonar, biología vascular.

## Abstract

**Introduction:** Uterine leiomyomas are a type of benign neoplasm that frequently appears in women of reproductive age, related to venous thromboembolic disease. This link arises from the effect produced by the compression of fibroids, which generates venous stasis in the pelvic region. However, this seems not to be the only factor that relates it to the subsequent development of pulmonary hypertension, but rather its presence is a trigger for a series of phenomena that influence the pulmonary vasculature and also at a systemic level. **Method:** Review of a series of cases (six) cared for in our unit, followed by a review on the relationship between leiomyomas and different forms of pulmonary hypertension with a review from the pathophysiology. **Result and conclusions:** We found bibliographic support in the multiple pathophysiological paths that re-

late the common vascular mediators, which appear to be the key point in the relationship between these two pathologies.

**Key words:** leiomyomas, pulmonary hypertension, vascular biology.

### Serie de casos

Se presentan seis (6) pacientes con leiomiomatosis uterina que desarrollan hipertensión pulmonar. La edad promedio es de 43,5 años. Las causas de hipertensión pulmonar fueron en 2 casos hipertensión pulmonar primaria, 1 caso inducido por drogas y 3 casos por hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar se realizó en todos los casos por ecocardiografía, angiogramografía de tórax y confirmación por cateterismo cardíaco derecho.

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en CF II/ III. En la tabla 1 se detallan las características generales de cada paciente.

**Tabla 1.**

Características generales de las pacientes con leiomiomatosis uterina e hipertensión pulmonar.

Paciente	Edad, años	Grupo*	CF al Diag.	Terapéutica	ACO
1	34	4	III	TEA	SI
2	47	1	III	Tadalafilo / Ambrisentan	NO
3	48	1	III/IV	Sildenafil	NO
4	46	4	II	TEA	SI
5	46	4	III	Tadalafilo / Plan de TEA	SI
6	40	1	II/III	Tadalafilo / Ambrisentan	SI

\*Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Niza, Francia, 2018).

TEA, tromboendarterectomía; CF, clase funcional; ACO, anticoagulación oral.

Una de las pacientes falleció (portadora de HTP primaria) con episodio de bajo gasto cardíaco por compresión severa de cavidades derechas y colapso de ventrículo izquierdo como consecuencia de sobrecarga de presión.

### Fisiopatología de la lesión vascular

La presencia de los fibromas parece ir más allá del simple factor mecánico como disparador de su fisiopatología; aún hoy, los orígenes y la patogenia de los fibromas siguen estando sin aclarar. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores genéticos, como los antecedentes familiares positivos y la hipertensión, presagian un mayor riesgo de fibromas, lo que sugiere que estos factores pueden influir en la disfunción vascular y desempeñar un papel en la patogénesis de los fibromas.<sup>1</sup>

Una variada combinación de estímulos hormonales y alteraciones de la señalización están involucradas en el desarrollo y crecimiento de los fibromas.<sup>2</sup> Alteraciones de las células madre del músculo liso uterino en la señalización de estrógeno, progesterona, como así también otras vías de señalización intracelular, comparten sustratos fisiopatológicos con diversos procesos afectando al endotelio.<sup>3</sup> Esto conduce a la expansión de esta población celular, seguido por el reclutamiento de células de músculo liso vascular y fibroblastos. Como veremos más adelante, este estímulo inicial pareciera no limitarse a las células uterinas, sino que los vasos pulmonares también reciben estas señales y factores de crecimiento, y modifican así su fisiología.

Uno de los fenómenos presentes es la angiogénesis. Esta ocurre en el útero en condiciones fisiológicas y patológicas, dada por la naturaleza dinámica del endometrio y los requerimientos de vascularización que requieren para el desarrollo y mantenimiento de la viabilidad fetal du-

rante el embarazo, convirtiéndose en sustrato fisiopatológico al perder la normal señalización y regulación.<sup>4</sup>

## **Biomarcadores potenciales implicados en el sistema vascular**

En la literatura, se ha informado una gran cantidad de marcadores circulantes que parecen tener una expresión diferencial en las mujeres con y sin fibromas uterinos. Algunos de ellos pueden estar potencialmente involucrados en las alteraciones vasculares observadas acompañando a estos y en especial al desarrollo de hipertensión pulmonar. A continuación, se enumeran algunos biomarcadores que tienen cierto nivel de evidencia en el sustrato fisiopatológico.

### **1. Factores de crecimiento hematopoyético (HGF)**

El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), ambos marcadores están aumentados en pacientes con fibromas uterinos en comparación con los controles.

Si bien los HGF pueden no tener acciones miogénicas directas sobre células musculares lisas, se ha demostrado que promueven la angiogénesis.<sup>5</sup> En efecto, inducen cambios endoteliales como proliferación y migración tanto *in vivo* como *in vitro*.<sup>6</sup>

### **2. Factor de necrosis tumoral $\alpha$**

Estudios *in vitro* han demostrado que este posee un efecto pro -proliferativo. Aunque las acciones del TNF- $\alpha$  en los fibromas parecen ser oncogénicas, la literatura ha informado un papel para la disfunción vascular en otros lugares.

También se ha demostrado que TNF- $\alpha$  regula a la baja (down regulation) la producción de óxido nítrico (NO) a través de la inhibición de la óxido nítrico sintetasa (eNOS), lo que afecta la relajación del músculo liso, e inducción de disfunción endotelial y fenómenos patológicos que implican la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La disfunción se caracteriza por actividad proinflamatoria, propiedades protrombóticas y una menor vasodilatación,<sup>7</sup> y modifica así mismo la apoptosis de células endoteliales.

### **3. Desregulación de la endotelina A1**

La hipovascularidad de los fibromas crea un microambiente hipóxico que sirve como circuito de retroalimentación positiva impulsando la proliferación y la neovascularización (figura 1). La endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vasoconstrictor secretado por las células endoteliales y células musculares lisas del fibroma en respuesta a la hipoxia. El ET-1 está elevado en el plasma de mujeres con fibromas, en comparación con las que no lo poseen, e impulsa la proliferación de células fibroides.<sup>8</sup>

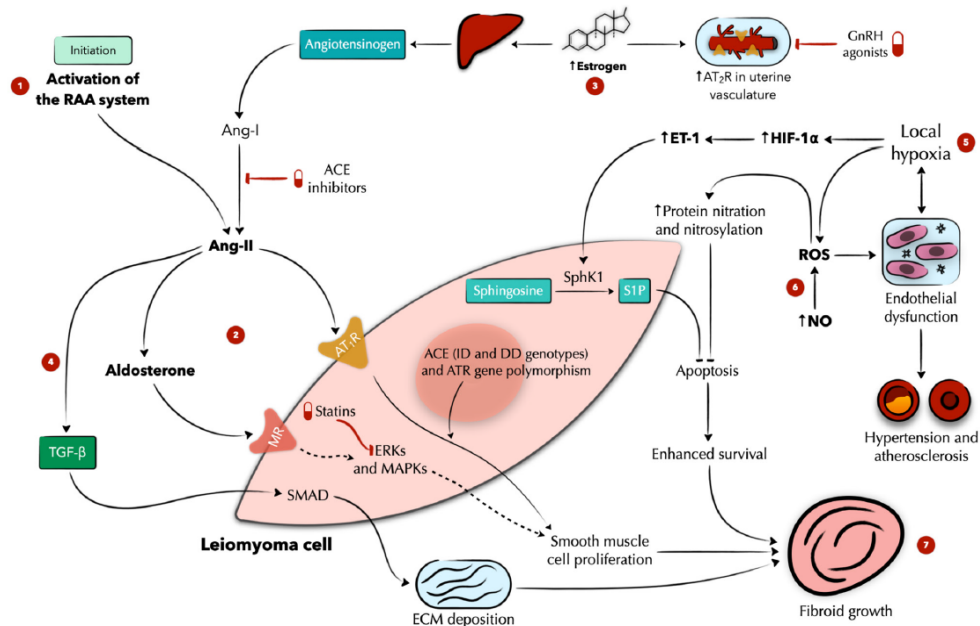
Se han demostrado efectos indirectos a través de la estimulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).<sup>9</sup> A su vez, la ET-1, actuando con mediadores de inflamación de bajo grado, contribuye al remodelado vascular. Otro ejemplo de la relación directa de que lo que ocurre a nivel uterino tiene acción sobre la fisiología vascular es lo ocurrido con la placentación anormal en la pared uterina en pacientes que desarrollaron preeclampsia (PE). Se ha observado que las pacientes con PE tienen un aumento de dos a tres veces de ET-1 circulante en comparación con los embarazos normales. Estos niveles de ET-1 elevados se deben probablemente a hipoxia tisular.<sup>10</sup>

El ET-1 elevado, mediado en su síntesis por el VEGF (factor de crecimiento endotelial), a su vez, impulsa la vasoconstricción sistémica, disfunción vascular y elevación de la presión arterial media.

#### 4. VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)

Esta molécula es un “máster regulador” de la neovascularización. Se ha encontrado que el VEGF está elevado en pacientes con fibromas uterinos en comparación con aquellas sin fibromas uterinos, y sus niveles disminuyen después de la histerectomía.<sup>11</sup>

El VEGF estimula la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular, lo que podría facilitar el crecimiento, e induce la proliferación de células endoteliales, regulando al alza indirectamente otros factores de crecimiento (como hemos visto en el anterior apartado con la endotelina A1).<sup>12</sup> En la figura 1 se resume esquemáticamente la interrelación fisiopatológica entre los diversos mediadores y la disfunción vascular.



**Figura 1.**

Presentación esquemática de la disfunción vascular y los mediadores vasoactivos implicados. La activación del sistema RAA (Sistema renina Angiotensina aldosterona) está implicada en la proliferación de células fibroides a través de las acciones de Ang-II (Angiotensina AII) y aldosterona. Las acciones tumorigénicas de Ang-II se potencian mediante polimorfismos de los genes ACE (enzimaconvertidora) y ATR (angiotensinógeno), mientras que los de aldosterona pueden estar mediados por MAPK (metaloproteína quinasa). El estrógeno puede aumentar las acciones del sistema RAA en los fibromas al aumentar la producción de angiotensinógeno hepático y la expresión de AT2R en la vasculatura uterina. Ang-II también puede aumentar la expresión de TGFβ1 (factor transformante de crecimiento B1) y la síntesis de ECM (células endoteliales). La disfunción vascular en fibromas uterinos puede crear un entorno hipóxico local que regula al alza HIF-1α (factor inducible por hipoxia) y, a su vez, la expresión de ET (Endotelina). El aumento de NO (óxido nítrico) basal induce la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno), inhibición de la apoptosis, disfunción endotelial y trastornos vasculares sistémicos. (Tomado y modificado de G W Kirschen, A AlAshqar and others -Vascular Biology of Fibromas 2021)

## Conclusiones

En resumen, vemos que hay evidencia de que los fibromas interactúan ampliamente con la vasculatura para promover su crecimiento utilizando vías de señalización que funcionan para regular su fisiología local, pero también bidireccionalmente con la circulación sistémica promoviendo hipertensión sistémica, disfunción vascular y, a nivel de la circulación pulmonar, diversos factores que podrían inducir al remodelado y desarrollo de hipertensión pulmonar.

**Financiamiento:** los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

**Contribuciones de los autores:** DA: conceptualización, escritura, borrador original y revisión; AF: investigación, revisión, edición; NL: análisis formal, investigación; JM: investigación; MZ: revisión; MB: análisis formal, investigación; MN: revisión.

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

## Referencias

1. Radin RG, Rosenberg L, Palmer JR, Cozier YC, Kumanyika SK, and Wise LA. Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women. *Human Reproduction* 2012;27: 1504–1509. Doi: 10.1093/humrep/des046.
2. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017; 124: 1501–1512. Doi: 10.1111/1471-0528.14640
3. Luo N, Guan Q, Zheng L, Qu X, Dai H, and Cheng Z. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Translational Research* 2014;163: 232–241. Doi: 10.1016/j.trsl.2013.11.008.
4. Knowles J, Loizidou M, and Taylor I. Endothelin-1 and angiogenesis in cancer. *Current Vascular Pharmacology* 2005; 3: 309–314. Doi: 10.2174/157016105774329462.
5. Ribatti D, Tamma R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis. *Cancer Letters* 2019; 440–441: 47–53. Doi: 10.1016/j.canlet.2018.10.008.
6. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P et al. Granulocyte- and granulocyte-macrophage- colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989; 337:471–473. Doi: 10.1038/337471a0.
7. Endemann DH, and Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Am J Nephrol* 2004;15: 1983–1992. Doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
8. Wallace K, Chatman K, Porter J et al. Endothelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas. *Reproductive Sciences* 2014;21: 1196–1205. Doi: 10.1177/1933719114542018.
9. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Sabeh M, Borahay MA. Vascular Biology of Uterine Fibroids: Connecting Fibroids and Vascular Disorders. *Reproduction* 2021; 162(2): R1–R18. Doi: 10.1530/REP-21-0087.
10. Saleh L, Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AH. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10: 282–293. Doi: 10.1177/1753944715624853
11. Chen DC, Liu JY, Wu GJ, Ku CH, Su HY, Chen CH. Serum vascular endothelial growth factor 165 levels and uterine fibroid volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 317–321. Doi: 10.1080/j.0001-6349.2005.00621.x.
12. Jonca F, Ortega N, Gleizes PE, Bertrand N, Plouet J. Cell release of bioactive fibroblast growth factor 2 by exon 6-encoded sequence of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1997; 272: 24203–24209. Doi: 10.1074/jbc.272.39.24203

