

## EL ENIGMA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR DE ORIGEN INDETERMINADO

AQUILES J. RONCORONI

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** Este artículo tiene como propósitos comentar: A) Las controversias acerca de la ubicación nosológica de la hipertensión pulmonar primaria, que han llevado a algunos autores a aceptar como incluíbles sólo a aquellos casos sin enfermedad alguna acompañante y excluir aun a la hipertensión pulmonar familiar por la existencia de una anomalía genética causal actualmente bien determinada. Es más generalmente aceptado, que dada la muy escasa incidencia de este trastorno en situaciones como el consumo de anorexígenos, la hipertensión portal u otras, se haga clínicamente evidente cuando coincidan un genotipo permisivo, un fenotipo susceptible (disfunción endotelial?) y un mecanismo gatillo. Surge así la hipertensión asociada a trastornos aparentemente sin vinculación alguna entre ellos. B) La interpretación actual de las lesiones histopatológicas y su relación con datos novedosos aportados por estudios histoquímicos e inmunológicos. También tiende a descartarse la propuesta inicial de considerar algunas lesiones como el resultado final inactivo de la hipertensión prolongada dado su observación luego de pocos meses del inicio y los signos histoquímicos de actividad celular en zonas de lesión plexiforme. Se propone también que la disfunción endotelial, anatómicamente inaparente, sea el evento inicial de esta enfermedad. C) Los mecanismos causales propuestos tal como la hipoactividad o ausencia de expresión de los canales de K<sup>+</sup> de las células del músculo liso arteriolar pulmonar ubicarían quizás este cuadro dentro del grupo de las canalopatías. Asimismo se discuten los datos que justifican y confunden la posible influencia de los niveles de serotonina plasmática: proponiendo que sus niveles elevados puedan ser más bien un marcador de la hipoactividad de los canales de K<sup>+</sup> plaquetarios que una causa vinculable directamente a su efecto vasoconstrictor.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar primaria, canales de K<sup>+</sup>, serotonina, canalopatía

**Abstract** *The enigma of primary pulmonary hypertension of undetermined origin.* The purpose of this review paper is to discuss: A) The differences in the nosological characteristics of this condition. Some authors only accept as primary pulmonary hypertension those patients without any other possible cause. They even exclude those with familiar pulmonary hypertension since its genetical etiology is now well established. It is more generally accepted that the very low incidence of pulmonary hypertension in conditions such as anorexigen use, portal hypertension or others, suggest the coincidence of a permissive genotype, susceptible phenotype (endothelial dysfunction) and a triggering factor. In such a way, pulmonary hypertension may be associated with apparently dissimilar conditions. B) The current interpretation of histologic lesions and their relationship with recent histochemical and immunological findings. The previously proposed hypothesis that some lesions are final and inactive results of prolonged hypertension is difficult to uphold since they were found only months after the clinical beginning of the disease. Moreover cells at the center of the plexiform lesion show histochemical activity patterns. It is also proposed that the anatomically inapparent endothelial dysfunction may be the original event. C) Proposed causal mechanisms such as down-regulation or even absence of K<sup>+</sup> voltage channels of the pulmonary vascular smooth muscle cell. This finding would include primary pulmonary hypertension among the simultaneous "channel diseases". The data that justify the possible influence of serotonin plasma levels are also commented.

**Key words:** primary pulmonary hypertension, K<sup>+</sup> channels, serotonin, K<sup>+</sup> channel disease

En 1891, Romberg describe la esclerosis arterial pulmonar de origen indeterminado en la necropsia de un paciente con fallo cardíaco derecho. En 1951 Dresdale<sup>1</sup> acuña el nombre de hipertensión pulmonar primaria (HPP)

pero fue Paul Wood<sup>2</sup> quien la describió como un cuadro, predominante en mujeres de 20-30 años, aunque también observable a mayor edad y en hombres, caracterizado por disnea de comienzo insidioso con hipertensión pulmonar (HP) que atribuyó a vasoconstricción pues respondía a la acetilcolina. Señaló que se diagnostica cuando la enfermedad está ya avanzada, lo cual es aceptable si se refiere a la gravedad pero es casi imposible de establecer si se refiere a la antigüedad. Posteriormente se reconocen diversas entidades en las que similar cua-

Recibido: 23-XI-2001

Aceptado: 27-III-2001

**Dirección postal:** Dr. Aquiles J. Roncoroni, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: ajr@movi.com.ar

dro clínico-patológico, evolución y respuesta terapéutica se asocian, (HPP asociadas) con baja incidencia, a condiciones tan variables como la ingesta de distintas sustancias y drogas, hipertensión portal, infección con HIV, etc. El estudio de sus mecanismos se ha visto dificultado por su infrecuencia (1/500 000 en la población general), diagnóstico tardío y la falta de un modelo de provocación experimental; también por el riesgo de la biopsia pulmonar que restringe el estudio a la necropsia dificultando observar la lesión temprana. Conviene recordar que esta enfermedad afecta habitualmente a personas jóvenes y que en pacientes no trasplantados la supervivencia a 5 años es sólo de un 30%. Recientemente la publicación de un caso<sup>3</sup> de deceso precoz, 8 meses después de ingesta durante sólo 23 días de un anorexígeno (fenfluramina-fentermina) mostrando todas las lesiones atribuidas habitualmente a la evolución prolongada, obliga a revisar los conceptos evolutivos. La hipótesis inicial de una afectación primaria del músculo liso arterial fue más tarde sustituida por la propuesta del endotelio como sitio de la lesión original<sup>4</sup>; se advirtió además que células musculares y endoteliales, aunque separadas por la lámina elástica interna, configuran un sincicio.

En la patología tradicional se describen cinco tipos de cambios: 1. Proliferación e hipertrofia concéntrica de la media arterial y muscularización arteriolar. 2. Proliferación celular de la íntima arterial. 3. Fibrosis laminar concéntrica de la íntima. 4. Lesión, a veces focal, de dilatación vascular de arterias musculares pequeñas, distal a zonas trombosadas, con formación de plexos o canales intravasculares con proliferación celular (endotelio, miofibroblastos y células vasoformativas de reserva): lesión plexiforme, lesiones angiomasoideas. 4. Trombosis vascular aparentemente *in situ*. 5. Arteritis necrotizante. De acuerdo al paradigma elaborado por Heath y Edwards en 1958<sup>5</sup> la lesión 1 causaba HP y las siguientes eran secundarias a la HP sostenida o a la necrosis fibrinoide y correspondían a estadios crecientemente avanzados. Nunca se aclaró si la duración o la severidad de la HP era el factor fundamental. Sin embargo estos estudios se basaron sobre 67 casos de HP secundaria a cortocircuito cardíaco congénito (alto flujo y estrés) y sólo 2 casos de HPP cuya evolución y fisiopatogenia son diferentes. Es interesante señalar que la proliferación de la media en la HP de la hipoxia de la altura es reversible descendiendo a nivel del mar por varios meses; no se ven lesión plexiforme ni lesión de la íntima. En 1980 Wagenvoort<sup>6</sup> ordenó la clasificación histológica de la HP y preconizó la biopsia pulmonar para diagnóstico preciso. Originalmente se pensaba que la lesión plexiforme era patognomónica de la HPP pero se observó también en la HP secundaria al cortocircuito en las cardiopatías congénitas. Mientras la hipertrofia de la media se observa invariablemente tanto en la HP como en la HPP, no ocurre lo mismo con la lesión plexiforme

que aparece en HPP, y HPP asociada con hipertensión portal, HIV, aceites tóxicos, enfermedad mixta del conectivo e HP secundaria a mayor flujo sanguíneo pulmonar por corto-circuito de izquierda a derecha. Conspicuamente, no se observa lesión plexiforme en la enfermedad veno-oclusiva ni en la HP secundaria a: valvulopatías izquierdas, hipoxia, EPOC o tromboembolismo pulmonar crónico. En conclusión, la patología incluye lesiones proliferativas de la media, íntima y adventicia, trombosis, lesiones angiomasoideas y proliferación íntima y adventicial, predominantes estas últimas en el lecho venoso (síndrome veno-oclusivo).

Los estudios en la lesión plexiforme por inmunohistoquímica demuestran que 1. todas las células expresan el receptor KDR (presente en toda célula endotelial) del factor de crecimiento del endotelio vascular, marcador temprano de angiogénesis y vasculogénesis. 2. Las células se separan en dos fenotipos: a) en el centro de la lesión plexiforme: sin inhibidor de ciclin-quinasa, es decir estimuladas por factores de crecimiento y sin antígeno de factor VIII cuya presencia identifica a células maduras, b) periféricas con inhibidor de ciclin-quinasa y antígeno de factor VIII positivos, señalando inactividad celular. Es decir, la lesión plexiforme no es, como se pensaba, resultado terminal inactivo de la obstrucción proximal sino una lesión evolutiva, indicadora de actividad angiogénica endotelial<sup>7</sup>. Se ha considerado que la lesión plexiforme es una expresión de angiogénesis incorrecta<sup>8</sup>.

Es evidente hoy que el examen histopatológico pulmonar no puede establecer diferencias entre HP secundaria, HPP familiar, esporádica, asociada a HIV, anorexígenos o hipertensión portal. Es probable que la disfunción endotelial, anatómicamente inaparente inicialmente sea el evento primario<sup>4</sup>.

## Nosología clínica

En el pasado la situación era más simple, se clasificaba a la HP como primaria, idiopática, o de origen indeterminado o bien secundaria a entidades de mecanismo fisiopatológico simple, como obstrucción vascular (trombosis, vasculitis), o disminución del lecho vascular pulmonar (enfisema, neumopatía intersticial difusa), congestión pasiva (hipertensión venosa pulmonar) o causas aceptadas de vasoconstricción (bronquitis crónica con hipoxia e hipercapnia). La creciente observación de HP asociada a numerosas entidades ha complicado la clasificación por la coexistencia de criterios variables: 1. HPP es sólo la HP esporádica sin causa conocida ni enfermedad acompañante, en ese caso la HP familiar no sería HPP, tampoco la asociada a hipertensión portal, HIV o ingesta de diversas sustancias. Frente a esta posición se ha sugerido que la muy baja incidencia de

HPP en estas entidades requiere la presencia concomitante de un mecanismo susceptible que la haría posible luego de "gatillado" por la enfermedad o droga asociada. Además, que se trata de una misma enfermedad dada la similar evolución, patología y respuesta al tratamiento con vasodilatadores. Sin embargo no resulta fácil admitir que el síndrome de oclusión venosa pulmonar, donde la patología está centrada en el lecho venoso, pueda considerarse sin más como una variante de HPP (Tabla 1).

Independientemente de causa y/o asociaciones, la HP responde frecuentemente al empleo de ON, Pgl<sub>2</sub> y bloqueantes cálcicos, sugiriendo por lo menos un mecanismo final común.

Se ha descrito un 22% de prevalencia de una patente bioquímica de hipotiroidismo en pacientes con HPP<sup>9</sup>; por otra parte la tirotoxicosis de la enfermedad de Graves se asocia a HPP, la que se revierte por tratamiento con I<sup>131</sup> <sup>10</sup>. Dado que el bloqueo β adrenérgico mejora varias manifestaciones clínicas y que el nivel plasmático de catecolaminas es normal, es posible que

la hipersensibilidad β adrenérgica sea la causa de la HPP. Se observó HPP en 5/20 pacientes<sup>11</sup> con síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal y cambios cutáneos). Posiblemente el característico aumento de citoquinas circulantes actúe como desencadenante<sup>12</sup>.

En algunas enfermedades la asociación con HP es razonablemente causal, como en la enfermedad vascular del colágeno donde la vasculitis puede ser de grado y extensión variable. En el SIDA no se hallaron evidencias de infección viral endotelial pulmonar<sup>13</sup> aunque se especula que la disfunción endotelial resulte en menor producción de ON.

Conviene destacar que para algunos no es razonable denominar HPP a entidades con causa probable y reservan, como ya se ha dicho, este nombre para la HP de sujetos sin otra enfermedad; sin embargo y con cierta arbitrariedad, la HP asociada a la hipertensión portal es habitualmente admitida como HPP. En neumopatías como EPOC se exige hipoxemia y FEV1/FVC menor a 2 DS del teórico (FEV= volumen espiratorio forzado; FVC=

TABLA 1.- Clasificación etiológica de la hipertensión pulmonar

CAUSAS	EJEMPLOS
Secundarias	
Cardiovasculares (> Presión pulmonar ocluida)	
Fallo ventricular izquierdo	Miocardiopatías
Valvulopatías izquierdas	Mitral, aórtica
Obstrucción venosa pulmonar	Veno-oclusiva*, mediastinitis, compresión venosa
Cardiopatías congénitas	"Shunt" Izq-Der, Enfermedad de Eisenmenger
Origen respiratorio	
Neumopatías obstructivas	EPOC
Neumopatías restrictivas	Neumopatía intersticial difusa
Hipoventilación alveolar	Depresión central
Hipoventilación y/o apnea	Apnea central u obstructiva del sueño
Dietéticas	Aceites tóxicos("rapeseed"). L-triptofano
Adicciones	Cocaína, Granulomatosis: talco, celulosa (vía venosa)
Endocrinas	Hipertiroidismo (Graves), Hipotiroidismo
Infeciosas	Esquistosomiasis, SIDA **
Vasculares Pulmonares	Trombosis y Tromboembolismo pulmonar
	Hemangiomas capilar
	Vasculitis en colagenopatías **
Genéticas	HP familiar, Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Ambiental	Hipoxia: altura
Primaria	
Sin asociación demostrable	HPP esporádica, HP persistente neo-natal
Asociada	Hipertensión portal, Anorexígenos, enfermedad veno-oclusiva?

\* No siempre se observa mayor presión pulmonar ocluida.

\*\* La mayoría incluye estas entidades dentro del grupo HPP asociadas, significando que requieren factores predisponentes preexistentes dado que la gran mayoría de los sujetos afectados por la enfermedad original no padece HP. La HPP resultaría de la coexistencia de genotipo permisivo, fenotipo susceptible (disfunción endotelial, y exposición a un disparador (ejemplo: anorexígeno).

capacidad vital forzada) y en neumopatía intersticial difusa una capacidad pulmonar total menor a 2 DS del teórico para aceptar a la HP como secundaria a la misma. Muy probablemente estos conceptos cambiarán cuando se conozca claramente la causa de la HPP y se establezca una prueba diagnóstica.

La HPP es habitualmente esporádica, la forma familiar se trasmite en forma autosómica dominante. El locus PPH1, cromosoma 2q33, estaría vinculado con mutaciones en el gen que codifica el receptor II de la proteína morfogenética ósea BMPR2<sup>14</sup>. Este receptor es miembro de la familia de receptores del factor transformador del crecimiento b. La mutación dificultaría su probable función anti-proliferativa. La penetrancia es incompleta con 10-20% de expresión clínica, el cromosoma X no es necesario pues existe transmisión de padre a hijo, hay anticipación genética y la incidencia fue 10% sobre 1926 candidatos<sup>15</sup> y sería responsable de alrededor de 6% de las HPP<sup>16</sup>. Muy recientemente se ha propuesto que, dada la baja penetración, muchos casos de HPP aparentemente esporádica sean en realidad HPP familiar no identificada<sup>17</sup>. Es interesante que en los portadores asintomáticos se duplica el valor de la presión arterial pulmonar basal durante ejercicio, lo que puede identificar su riesgo<sup>18</sup>.

En pacientes con hipertensión portal de causa hepática o extra-hepática se han descrito dos síndromes muy diferentes:

a) Hepato-pulmonar con disnea, nevus arácnidos, dedos en palillo de tambor, cianosis y ortodeoxia con radiología pulmonar normal. El cuadro cursa con hiperdinamia, menor resistencia vascular pulmonar e hipoxemia atribuible a notable dilatación capilar pulmonar (20-500  $\mu\text{m}$  en lugar de 7-15  $\mu\text{m}$ ) que perturba la difusión de  $\text{O}_2$  debido al aumento en la distancia interpuesta entre el alveolo y los hematíes del centro del capilar. Característicamente el *shunt* medido por el pasaje anormal de esferas marcadas puede ser el doble al estimado respirando  $\text{O}_2$  a concentraciones elevadas<sup>19</sup>. La coexistencia de menor capacidad de difusión (promedio 50% de la esperada), menor tiempo de contacto (flujo alrededor del doble del normal) y la dilatación capilar explica que el grado de *shunt* respirando  $\text{O}_2$  varíe en relación directa con el diámetro capilar explicando que el defecto pueda catalogarse como difusivo puro cuando la dilatación capilar es intermedia. Se observan dilataciones vasculares pulmonares en 20-50% de los casos con lesión hepática grave. El diagnóstico se realiza con ecocardiografía contrastada con inyección de microburbujas que pasan por los capilares dilatados o con *scan* de cuerpo entero de macroagregados de albúmina de 20  $\mu\text{m}$  de diámetro que no son retenidos por los capilares pulmonares. Se presume que el *shunt* porto-sistémico puede exponer al lecho vascular pulmonar a sustancias vasodilatadoras no depuradas por el hí-

gado. El trasplante hepático aun con insuficiencia hepática moderada corrige el cuadro.

b) Porto-pulmonar: hipertensión portal con HP es decir, vasoconstricción pulmonar con manifestaciones clínico-patológicas similares a la HPP. La incidencia de HPP es 4- 5 veces mayor en el *shunt* porto-sistémico quirúrgico que en la población general.

Ambos síndromes pueden presentarse con función hepática poco alterada. Buscando el síndrome porto-pulmonar entre grupos con hipertensión portal, la incidencia es del 2%<sup>20</sup> aunque llegó a 8.5%<sup>21</sup> en 1205 pacientes con enfermedad hepática avanzada seleccionados para trasplante. El trasplante hepático ortotópico aplicable sólo en la HPP moderada, resulta en resolución del síndrome hepato-pulmonar y mejoría de la HP en más del 50% de los casos. Sin embargo, se han publicado casos de recurrencia y también de desarrollo de HP post trasplante hepático ortotópico<sup>22</sup>.

La HPP asociada a la ingesta de anorexígenos es un grupo muy interesante. En 1967 Gurtner<sup>23</sup> observó un aumento de 20 veces en la incidencia de HPP por el consumo de estas drogas. Entre 1967 y 1972 se describieron en Alemania, Austria y Suiza numerosos casos de HPP; 62% habían ingerido aminorex. La epidemia comenzó 3 años luego de la introducción y cesó 2 años luego de su retiro, con el inusitado rasgo de mejoría clínica en 30%.

Posteriormente, del grupo de las fenil-etil-aminas, surgió una nueva familia de anorexígenos: la fenfluramina y la dexfenfluramina y la historia se repitió. El primer caso de HPP asociada con ingesta de fenfluramina fue descrito en 1981 y en 1993 Brenot<sup>24</sup> comprobó su consumo en 20% de su grupo de HPP, a pesar de lo cual en 1995 se aprobó su uso en USA; finalmente en 1997 fue retirada del mercado. El consumo mayor de 3 meses se asoció a más de 20 veces más probabilidades de HPP. También se describió mejoría con su abandono y empeoramiento al reiniciarla<sup>25</sup>. Se ha descrito HPP fatal después de sólo 23 días de consumo de fenfluramina-fentermina<sup>3</sup> y también luego de 3 años de abandonar la ingesta.

Estas drogas inhiben la recaptación de serotonina y la norfenfluramina, un metabolito de la dexfenfluramina, estimula su receptor. La serotonina es un vasoconstrictor pulmonar, estimulante de la proliferación del músculo liso y de agregación plaquetaria, su mayor fuente de origen son los gránulos densos de las plaquetas sanguíneas que liberan cantidades anormales en la HPP y el endotelio pulmonar no la recapta a su velocidad habitual. Se ha descrito disminución en el depósito plaquetario de serotonina no sólo en HPP esporádica sino también en entidades ocasionalmente asociadas: enfermedad vascular del colágeno, hipertensión portal, anorexígenos. La anormalidad persiste luego de trasplante cardio-pulmonar<sup>26</sup> y no se encuentra en la HP secundaria indicando su falta de relación con el remode-

lamiento vascular. El nivel plasmático de serotonina está elevado en HPP<sup>26</sup>. Cierta clase de ratas (*fawn-hooded*) padecen un defecto genético con similar enfermedad de depósito plaquetario e HP.

La asociación fenfluramina-fentermina puede inducir enfermedad valvular cardíaca en 15-30% de los casos, 1/3 de los pacientes tenían también HP<sup>27</sup>, tal como la hallada con el consumo de drogas similares a serotonina: ergotamina y metisergida o los tumores acompañados de mayor serotonina plasmática como el carcinoide. La valvulopatía es principalmente izquierda y preferentemente aórtica, a diferencia con la lesión tricuspídea que constituye el 92% de la lesión valvular del carcinoide, frecuentemente asociada a localización secundaria hepática. Sobre 604 pacientes que padecían esta última enfermedad sólo se hallaron 19 con afectación valvular y si bien el nivel de serotonina era significativamente mayor, con 100% de sensibilidad para la detección de cardiopatía, su especificidad fue sólo de 46%, señalando que muchos pacientes con niveles similares no padecían cardiopatía<sup>28</sup> por lo que ésta era condición necesaria pero no suficiente.

Recientemente se observó una familia de 3 personas con HPP que produjeron y consumieron con propósito recreacional, una droga de "diseño": metil-aminorex, análogo de la amfetamina<sup>29</sup>.

## Mecanismos fisiopatogénicos

A la vasoconstricción de causa indeterminada originalmente propuesta<sup>1</sup> se agregaron luego una serie de alternativas con variada cantidad de pruebas. Se pretende hoy englobar las anormalidades comprobadas con un concepto abarcador: 1. la luz vascular sufre por una diátesis protrombótica. 2. el endotelio despliega anormalidades metabólicas con predominio en la producción de vasoconstrictores y proliferativas celulares. 3. las células musculares muestran exagerada depolarización y carga de  $Ca^{2+}$ . 4. la adventicia prolifera participando de la remodelación.

Las anomalías podrían dividirse en:

### A. Disfunción endotelial

1. El nivel plasmático del antígeno del factor von Willebrand es un marcador de perturbación endotelial. Este factor es sintetizado por el endotelio y megacariocitos; actúa como transportador del factor VIII y como molécula adhesiva para las plaquetas y células endoteliales. Su secreción endotelial es estimulada por distintas sustancias: trombina, citoquinas, fibrina, componentes del complemento y estrés por estiramiento vascular. Su nivel plasmático es normal en la HP secundaria mientras que en un relativamente pequeño grupo

de HPP casi se triplicó este valor y parece relacionado con mayor gravedad y peor pronóstico<sup>30</sup>.

2. Substancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. El endotelio capilar pulmonar libera ON producido por acción de ON sintasa-III sobre la arginina; también el péptido vasoconstrictor endotelina-1 originado por la enzima convertidora de endotelina. La endotelina-1 actúa sobre receptores endotelina A en músculo liso vascular produciendo vasoconstricción y receptores B endoteliales provocando liberación de ON. La probabilidad del déficit de ON como causal de HP se basa en la menor expresión de ON sintasa III en las arterias pulmonares de HP grave<sup>31</sup> y en ratas con HP por monocrotalina<sup>32</sup>. Además, ratones mutantes para el gen ON sintasa-III muestran HP y menor acción vasodilatadora de acetilcolina<sup>33</sup>. La posibilidad para endotelina-1: mayor expresión en arterias pulmonares de HP grave<sup>34</sup> y de ratas con HP por monocrotalina<sup>35</sup>. El bloqueo de receptores endotelina o el estímulo de receptores B mejora la HP en animales. Finalmente la expresión de enzima convertidora de endotelina-1 está aumentada en las arterias pulmonares de pacientes con HP y HPP<sup>36</sup>.

Si bien el ON es eficaz para controlar la HPP neonatal y para predecir la respuesta a otros vasodilatadores, estos efectos, tal como los de inhibidores de agentes vasoconstricción no implican necesariamente mecanismos fisiopatogénicos. Se acepta que el equilibrio homeostático entre vasodilatadores y vasoconstrictores de origen endotelial: ON y endotelina-1, resulta en presión arterial pulmonar normal.

### B. Canales iónicos

Ciertos hallazgos sugieren un mecanismo fisiopatogénico unitario aunque de causa no establecida. Se observó recientemente<sup>37</sup> que las células del músculo liso arterial pulmonar de pacientes con HPP estaban relativamente despolarizadas en comparación con idénticas células de HP secundaria; también que poseían mayor concentración de  $Ca^{2+}$  en su citosol. Un bloqueante de los canales de  $K^+$  regulados por voltaje, la 4-aminopiridina aumentó el  $Ca^{2+}$  en la HP secundaria pero no en HPP. Estos datos llevaron a suponer que los canales de  $K^+$  están ausentes o hipoactivos (regulados hacia abajo) en la HPP. Se dificultaría así la extrusión de  $K^+$  con relativa depolarización persistente la que favorecería el ingreso de  $Ca^{2+}$  al citosol a través de los canales de  $Ca^{2+}$  regulados por voltaje con estímulo contráctil del músculo liso vascular, es decir vasoconstricción. El mecanismo sería similar al descrito en el hiperinsulinismo-hipoglucémico espontáneo infantil. Fisiológicamente el metabolismo de la glucosa en las células  $\beta$  pancreáticas incrementa el ATP, el que inhibe los canales de  $K_{ATP}$  sensibles promoviendo secreción de insulina; los hipoglucemiantes orales actúan similarmente. En niños con cierto defecto genético estos canales están

deprimidos o ausentes<sup>38</sup>. La similaridad sugiere un condicionamiento genético en la HPP y es posible entonces que la HPP sea un nuevo ejemplo de una canalopatía.

La activación endotelial de origen no establecido parece provocar un programa de crecimiento de células fenotípicamente alteradas sobre las cuales actúan las actividades proliferativas y anti-apoptóticas de sustancias como el factor de crecimiento del endotelio vascular. Las lesiones endoteliales proliferativas, tanto concéntricas como plexiformes, están compuestas por células monoclonales en la HPP a diferencia de la HP secundaria donde son policlonales. Este proceso ha sido calificado como crecimiento autónomo de células endoteliales similares de células madres<sup>39</sup>.

### C. Mecanismo inmunogénico

Se observan anticuerpos antinucleares en título moderado en alrededor de 30 % de HPP no relacionada con colagenopatías<sup>40</sup>. En pacientes con enfermedad vascular del colágeno se ha descrito correlación entre autoanticuerpos anti-endoteliales y niveles plasmáticos de endotelina-1<sup>41</sup>. Es posible entonces que un proceso autoinmune intervenga en la génesis de HPP en algunos casos.

### D. Acción de los anorexígenos

Fenfluramina, aminorex y serotonina inhiben la corriente de salida de K<sup>+</sup> en el músculo liso vascular pulmonar<sup>42</sup> a través del estímulo de receptores de serotonina<sup>43</sup> lo que probablemente también explique su efecto vasoconstrictor. La acción vasoconstrictora de fenfluramina, dexfenfluramina y aminorex se potencia agregando L-NAME, inhibidor de la ON sintasa<sup>44</sup>, sugiriendo quizás que en los pacientes con HPP asociada la disfunción endotelial con menor producción de ON sea el co-factor necesario. Tal vez como respuesta homeostática el ON exhalado está aumentado en HPP pero ello no ocurre en la HPP asociada al consumo de fenfluramina y dexfenfluramina<sup>44</sup>.

Son fascinantes varios hallazgos: 1. La fenfluramina y la dexfenfluramina causan, como la aminopiridina, un bloqueante de canales de K, depresión de la corriente de K<sup>+</sup> en megacariocitos de rata; 2. El efecto anorexígeno no parece depender de la serotonina plasmática pues a) la inhibición de la síntesis de serotonina no previene este efecto de la dexfenfluramina<sup>45</sup>; y b) la norfenfluramina, sin acción sobre la recaptación de serotonina, y la norfenfluramina que no eleva la serotonina, poseen efecto anorexígeno similar.

El nivel elevado de serotonina (Tabla 2) en HPP no se corrige por el tratamiento crónico exitoso con epoprostenol (prostaciclina)<sup>46</sup>

TABLA 2.- Serotonina plasmática

Entidad	Nivel plasmático de serotonina
Normal	0.6 ± 0.1x10 <sup>-9</sup> mol/L (26)
Carcinoide	1.1 x 10 <sup>-6</sup> mol/L (28)
HPP	30.1 ± 9.2 x 10 <sup>-9</sup> mol/L (26)

La inhibición selectiva de la recaptación de serotonina es compartida con drogas como la floxetina, cuyo empleo no provoca lesión valvular cardíaca o HP; quizás su falta de acción estimulante de receptores de serotonina sea la causa de la diferencia con los anorexígenos.

La serotonina a través de su efecto vasoconstrictor podría ser la causa de HPP asociada a anorexígenos, o sólo un marcador de la inhibición de los canales de K de las plaquetas con liberación de serotonina, mientras que la inhibición de estos canales en el músculo liso vascular sería la causa eficiente de la vasoconstricción producto del más elevado Ca<sup>2+</sup> del citosol; finalmente, ambos mecanismos podrían ser sinérgicos.

Las células entero-cromafines intestinales producen serotonina, casi toda se almacena en las plaquetas mientras que la libre es metabolizada por la monoaminooxidasa en hígado y pulmones. El nivel elevado en HPP no se debe a mayor producción pues es normal en sangre entera, elevada en plasma y disminuida en las plaquetas mientras que su metabolismo es normal.

Los interrogantes exceden a las comprobaciones: 1. No ha sido estudiada la STp de la mayoría de los consumidores de anorexígenos sin HPP; 2. No hay HPP en el tumor carcinoide donde los niveles de serotonina son mucho mayores; 3. Se observa HPP asociada al consumo de un anorexígeno, norfenfluramina, que no altera la recaptación de serotonina; 4. Se desarrolló HPP, 20 años después del diagnóstico, en un paciente con enfermedad de depósito plaquetario y serotonina elevada 15 veces respecto al nivel normal. La ketanserina que bloquea la acción de serotonina disminuyó la presión arterial pulmonar en ese enfermo<sup>47</sup>; 5. La elevación de serotonina es similar en HPP familiar, esporádica y asociada a enfermedad vascular del colágeno o anorexígenos<sup>5</sup>.

Finalmente<sup>48</sup> se ha demostrado que pacientes diabéticos tratados durante 2 meses con placebo, fentermina o fentermina-fenfluramina no mostraban cambios respecto a los niveles control para los dos primeros grupos, y disminución de la serotonina plasmática a 50% del basal para el último.

### E. Acción de estimulación alfa1- adrenérgica.(a1-adr)

Esta es la hipótesis más novedosa<sup>49</sup>. El balance entre receptores a1-adr y b-adr regula el tono vascular

pulmonar, los primeros estimulan y los segundos inhiben la síntesis de ADN y proteínas del músculo liso vascular. El estímulo provoca proliferación e inhibición de la apoptosis del músculo liso vascular. En circunstancias como la hipoxia predomina la actividad  $\alpha_1$ -adr la que produce el reflejo homeostático alveolo-vascular a la hipoxia. Para provocar vasoconstricción se requiere mayor  $Ca^{2+}$  libre intracelular obtenido por: a) activación de fosfolipasa C  $\rightarrow$  generación de inositol-trifosfato  $\rightarrow$  liberación de  $Ca^{2+}$  desde el retículo endoplásmico hacia el citoplasma muscular; b) bloqueo de los canales de  $K^+$  de la membrana con mayor depolarización e ingreso de  $Ca^{2+}$  extracelular a través del canal de  $Ca^{2+}$  voltaje-dependiente. La acción de los anorexígenos podría depender<sup>49</sup> de su acción estimulante sobre receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos en el núcleo paraventricular del hipotálamo, área asociada con la regulación del apetito, donde su densidad es elevada.

## Terapéutica

El tratamiento médico actual de la hipertensión pulmonar se basa en el uso de vasodilatadores y antitrombóticos; el quirúrgico en trombectomía cuando las lesiones afectan ramas arteriales pulmonares mayores o trasplante pulmonar en sujetos no respondedores al tratamiento médico que reúnen las condiciones exigibles. Razonablemente se atribuye el fracaso del tratamiento con vasodilatadores a lesiones irreversibles de remodelación y trombosis, sin embargo no se halló correlación entre la histología y la respuesta<sup>50</sup>.

Vasodilatadores: la respuesta favorable, observada entre 25-30% de los pacientes, es definida por caída mayor a 20% en presión arterial pulmonar y/o resistencia vascular pulmonar con cambios mínimos en la presión arterial sistémica. Probablemente la respuesta ideal es obtener el mayor descenso posible en presión arterial pulmonar con volumen minuto cardíaco normal, más bien que descenso en la resistencia vascular pulmonar por aumento aislado del flujo circulatorio. Particularmente útil es la inhalación de ON cuya unión a la hemoglobina en el capilar impide cualquier efecto vasodilatador sistémico. Su uso permite predecir la respuesta a drogas más baratas y simples de usar: los bloqueantes cálcicos como nifedipina o diltiazem. Así el ON en 80 ppm mostró en pacientes con HPP una sensibilidad de 87% y especificidad de 100% para predecir la respuesta a vasodilatadores<sup>51</sup> evitando el riesgo, en no respondedores, de la búsqueda de una dosis útil con riesgo de hipotensión arterial e isquemia coronaria en sujetos mayores. La dosis de nifedipina oscila entre 30-240 mg/día y de diltiazem 120-900 mg/día; la vida media de ambas drogas es de 2-5 horas.

En 1975 una prostaglandina de origen plaquetario que provocaba contracción aórtica en conejos fue denominada tromboxano  $A_2$ . La exposición de un receptor de membrana a tromboxano, adrenalina o colágeno provoca síntesis de tromboxano  $A_2$ , éste libera de la membrana dos segundos mensajeros: inositoltrifosfato y diacilglicerol. El primero libera  $Ca^{2+}$  intracelular con fosforilación de la miosina y cambio de forma de las plaquetas con migración superficial de sus gránulos. El diacilglicerol activa la proteinkinasa C con secreción de los gránulos. Buscando otro origen para el tromboxano  $A_2$ , Vane<sup>52</sup> halló una prostaglandina con acción vasodilatadora y la más potente acción inhibitoria endógena de activación plaquetaria conocida: la prostaciclina. Su acción vasodilatadora depende de A: El estímulo de su receptor en el músculo liso vascular activa la adenilato-ciclase con aumento del AMPc, secuestro intracelular de  $Ca^{2+}$  en sitios de depósito impidiendo la fosforilación de miosina y contracción de miocitos. B: El estímulo de los canales de K activados por  $Ca^{2+}$  con hiperpolarización de la membrana impide el ingreso celular de  $Ca^{2+}$ . C: Probablemente impide la liberación de endotelina-1. Ambos autacoides, ON y prostaciclina son liberados por estímulo receptor endotelial y actúan sinérgicamente aunque ON es el modulador primario del tono vascular. El balance homeostático tromboxano  $A_2$ /prostaciclina permite la adhesión de las plaquetas al endotelio lesionado, pero inhibe mayor agregación y trombosis salvo con lesiones más graves que alcancen la adventicia donde la síntesis de prostaciclina es menor. Es interesante que la prostaciclina tiene acción terapéutica aun en pacientes sin respuesta vasodilatadora aguda<sup>53</sup>, quizás atribuible a su efecto antiproliferativo.

La prostaciclina o epoprostenol se utiliza en dosis de 2-20 ng/kg/min en inyección venosa continua (requiere catéter venoso y bomba de infusión, dado que su vida media es de 3-5 min). En casos de gravedad moderada puede ensayarse la más conveniente vía inhalatoria de iloprost<sup>54</sup> en dosis repetida entre 0.5-2 mg/día. Finalmente se estudia hoy si una forma oral (beraprost) permite alcanzar una concentración plasmática suficiente para controlar la HPP grave.

## Bibliografía

1. Dresdale DT, Schultz M, Michton RJ. Primary Pulmonary Hypertension: clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11: 686-705.
2. Wood, P. Pulmonary hypertension. *Br Med Bull* 1952; 8: 348-53.
3. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, Evans RJ, Kessler, SC. Fatal pulmonary hypertension associated with short term use of fenfluramine and phentermine. *New Engl J Med* 1997; 337: 602-6.
4. Rich S, Brundage B. Pulmonary hypertension: a cellular

- basis for understanding physiopathology and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 545-50.
5. Heath D, Edwards JE. The pathology of hipertensive 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; 42: 1163-84.
  6. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980; 77: 614-25.
  7. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-9.
  8. Voelkel NF, Tuder RM. Severe pulmonary hypertensive diseases: a perspective. *Eur Resp J* 1999; 14: 1246-50.
  9. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999; 318: 289-92.
  10. Nakhchbandi, IA. Pulmonary hypertension caused by Graves' Thyrotoxicosis. *Chest* 1999; 116: 1483-5.
  11. Paciocco, G. Reversible pulmonary hypertension in POEMS syndrome-another etiology of triggered pulmonary vasculopathy? *Can J Cardiol* 2000; 16: 1007-12.
  12. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary Hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 907-11.
  13. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al: Primary pulmonary hypertension in association with HIV infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1196-2000.
  14. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial pulmonary primary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
  15. Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al. Primary pulmonary hypertension. Insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114: 184 S-194 S.
  16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
  17. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319-24.
  18. Grunig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102: 1145-50.
  19. Whyte MKB, Hughes MB, Petrs AM, Usov W, Patel S, Burroughs AK. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepato-pulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85-93.
  20. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
  21. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver trasplant candidates. *Liver transpl Surg* 1997; 5: 494-500
  22. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC, Shilz R. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000; 118:1497-1500.
  23. Gurtner HP. Pulmonary hypertension, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant drug aminorex: post or propter? *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15: 897-923.
  24. Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Brit Heart J* 1993; 70: 537-41.
  25. Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Brit Med J* 1981; 283: 881-83.
  26. Hervé P, Launay JM, Scrobhaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249-54.
  27. Connolly HM, Crary J, McGoon M, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *New Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
  28. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al. Carcinoid heart disease: correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 790-95.
  29. Gaine SP, Rubin LJ, Knetzo JJ, Palevski HI, Traill TA. Recreational use of aminorex and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1496-7.
  30. Lopez AA, Maeda NY, Goncalvez RC, Bydlowski SP. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2000; 139: 618-23.
  31. Giaid A, Saleh S. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
  32. Mathew R, Gloster ES, Sundarajan T, Thompson CL, Zeballos GA, Gewitz MH. Role of inhibition of nitric oxide production in monocrotaline -induced pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1493-8.
  33. Steudel W, Ichimose F, Huang PL, Hurford WE, Jones DC, Bevan JA. Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3. gene) *Circ Res* 1997; 81: 34-41.
  34. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shenib H. Expresion of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
  35. Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, et al. Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* 1993; 73: 887-97.
  36. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998 114: 208S-212S.
  37. Yuan X-J, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Disfunctional voltage-gated potassium channels in the pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400-6.
  38. Kane C, Shepherd RM, Squires PE, et al. Loss of functional  $K_{ATP}$  channels causes persistent hyperinsulinemic hypoglicemia of infants. *Nat Med* 1996; 2: 1344-7.
  39. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension. Between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114: 225S-230S.
  40. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
  41. Filep JG, Bodolay E, Sipka S, Gyemesi E, Csipo L, Szigedy J..Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation* 1995; 92: 2969-74.
  42. Weir EK, Reeve HL, Johnson G, Michelakis ED, Nelson DP, Archer SL. A role for potassium channels in smooth muscle cells and platelets in the etiology of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 200S-204S.
  43. Bonev AD, Nelson MT. Vasoconstrictors inhibit ATP-sensitive  $K^+$  channels in arterial smooth muscle through



- protein kinase C. *J Gen Physiol* 1996; 108: 315-23.
44. Archer S, Djabballah K, Humbert M, et al. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension associated with use of the anorectic agents fenfluramine and dexfenfluramine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1061-7.
  45. Gibson E, Kennedy A, Curzon G. D-fenfluramine and d-norfenfluramine-induced hypophagia: differential mechanisms and involvement of post-synaptic 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 111-5.
  46. Kereveur A, Callebert J, Humbert M, Herve P, Simonneau G, Launay JM et al. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long term epoprostenol (prostacyclin. therapy. *Arterioscl Tromb Vascular Biol* 2000; 20: 2233-9.
  47. Hervé P, Drouet L, Dosquet C, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with familial platelet storage pool disease: role of serotonin. *Am J Med* 1990; 89: 117-20.
  48. Rothman RB, Redmon BJ, Raatz SK, Kwong CA, Swanson JE, Bantle JP. Chronic treatment with phentermine combined with fenfluramine lowers plasma serotonin. *Am J Cardiol* 2000; 85: 913-6.
  49. Salvi SS.  $\alpha_1$ -Adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest* 1999; 115: 1708-19.
  50. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E. Primary pulmonary hypertension: vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-21.
  51. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1068-73.
  52. Vane JR, Botting RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol* 1995; 75: 3A-10A.
  53. Rich S. Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 237S-241S.
  54. Olchewski H, Ghofrani HA, Schmell T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Internal Med* 2000;132: 435-43.

-----

*Medicine has a moral content, whereas science is amoral. The neurophysiologist and Nobel Prize winner C.S. Sherrington pointed out that science cannot be bad or good but only false or true. Science is about the pursuit of truth regardless of consequences. The collapse of the dogma which placed the earth at the centre of the universe had earth-shattering consequences for the moral authority of the church, but it strengthened the rational foundations of physics and astronomy. Heresy and science are perfectly compatible.*

La medicina tiene contenido moral, mientras que la ciencia es amoral. El neurofisiólogo y ganador del Premio Nobel C.S. Sherrington señaló que la ciencia no puede ser mala o buena sino solamente falsa o verdadera. La ciencia busca la verdad sin tener en cuenta las consecuencias. El colapso del dogma que ponía a la tierra en el centro del universo tuvo demoledoras consecuencias para la autoridad moral de la iglesia, pero fortificó los fundamentos racionales de la física y la astronomía. La herejía y la ciencia son perfectamente compatibles.

Petr Skrabanek (1941-1994) James Mc Cormick

*Follies and Fallacies in Medicine.* Glasgow: Tarragon Press, 1986, p 137